

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **034992**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.04.15

(21) Номер заявки
201790312

(22) Дата подачи заявки
2015.08.05

(51) Int. Cl. *A61K 38/05* (2006.01)
A61K 31/194 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/4965 (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01)

(54) КОМБИНАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

(31) 62/033,386

(32) 2014.08.05

(33) US

(43) 2017.06.30

(86) PCT/US2015/043825

(87) WO 2016/022697 2016.02.11

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭКСЕЛИКСИС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Афтаб Дана Т., Лэмб Питер (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) MILLIGAN SHAWN A. ET AL.: "The green tea polyphenol EGCG potentiates the antiproliferative activity of c-Met and epidermal growth factor receptor inhibitors in non-small cell lung cancer cells", CLINICAL CANCER RESEARCH: AN OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH 1 AUG 2009, vol. 15, no. 15, 1 August 2009 (2009-08-01), pages 4885-4894, XP002745386, ISSN: 1078-0432, the whole document
MOSCHETTA MICHELE ET AL.: "Novel targeting of phospho-cMET overcomes drug resistance and induces antitumor activity in multiple myeloma", CLINICAL CANCER RESEARCH: AN OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH 15 AUG 2013, vol. 19, no. 16, 15 August 2013 (2013-08-15), pages 4371-4382, XP002745387, ISSN: 1078-0432, figure 3C

CAÑADAS I. ET AL.: "C-MET as a new therapeutic target for the development of novel anticancer drugs", CLINICAL & TRANSLATIONAL ONCOLOGY: OFFICIAL PUBLICATION OF THE FEDERATION OF SPANISH ONCOLOGY SOCIETIES AND OF THE NATIONAL CANCER INSTITUTE OF MEXICO APR 2010, vol. 12, no. 4, April 2010 (2010-04), pages 253-260, XP002745388, ISSN: 1699-3055, page 258, left-hand column, paragraph 4 - right-hand column, paragraph 3

(57) Изобретение относится к комбинации ингибитора C-Met и ингибитора протеасом для лечения рака, в частности множественной миеломы.

B1

034992

034992 B1

Притязание на приоритет

В заявке на данное изобретение заявляется приоритет по заявке на патент США № 62/033386, поданной 5 августа 2014 г. Полное содержание вышеуказанной заявки включено в данный документ посредством ссылки.

Область изобретения

Данное изобретение относится к комбинации кабозантиниба и ингибитора протеасом для лечения рака, в частности множественной миеломы.

Уровень техники

Значительные улучшения общей выживаемости и длительности ремиссии у пациентов с множественной миеломой (ММ) в большой степени относятся к разработке новых терапевтических агентов, таких как ингибиторы протеасом (ИП). Протеасомы выполняют важную клеточную функцию, которая заключается в выведении аномальных или мутантных белков. Клетки опухоли в значительной степени зависят от такого механизма выведения, и следовательно восприимчивы к ингибированию протеасом.

Ингибирование протеасом максимально усиливает антипролиферативный и проапоптотический эффекты, которые опосредованы посредством индукции стресса эндоплазматического ретикулума, активации каспаз и активных форм кислорода.

В течение многих лет бортезомиб (Велкейд) был единственным доступным агентом среди лекарственных средств класса ИП. Бортезомиб представляет собой боронат дипептида, который вводят внутривенно или подкожно. Бортезомиб представляет собой обратимый ингибитор химотрипсин-подобной каталитической активности $\beta 5$ -субъединицы 20S-протеасомы млекопитающих.

Утвержденный FDA в 2003 году для лечения резистентной множественной миеломы бортезомиб впоследствии стал применяться в комбинациях первой линии, как правило, с дексаметазоном или как часть комбинации из трех лекарственных средств, такой как Велкейд-Ревлимид-дексаметазон (VRD) или Велкейд-циклофосамид-дексаметазон (VCD или CyVorD/Cybord).

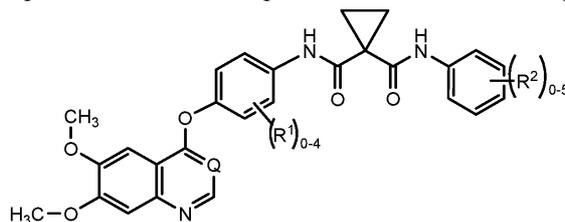
Установлено, что у пациентов, которых лечили бортезомибом, развивается периферическая невропатия и последующая устойчивость к лекарственным средствам в результате сверхэкспрессии $\beta 5$ -субъединицы, мутации активных сайтов связывания лекарственного средства или последующей положительной регуляции сигнальных путей выживания.

Таким образом, существует постоянная необходимость в новых агентах и комбинациях для лечения множественной миеломы, позволяющих устранить недостатки существующих способов лечения с использованием бортезомиба.

Сущность изобретения

Неожиданно установлено, что некоторые ингибиторы протеасом в комбинации с ингибиторами C-Met, эффективны при лечении нескольких типов рака, таких как множественная миелома. Новые комбинации обладают одной или более характеристиками, включая улучшение противоракового профиля комбинации по сравнению с лечением одним агентом; подобным или сниженным побочным действием комбинации по сравнению с лечением одним агентом и подобной или сниженной дозировкой комбинации по сравнению с терапией с использованием одного агента.

Таким образом, в одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, содержащей ингибитор протеасом и ингибитор C-Met в соответствии с формулой



Формула I

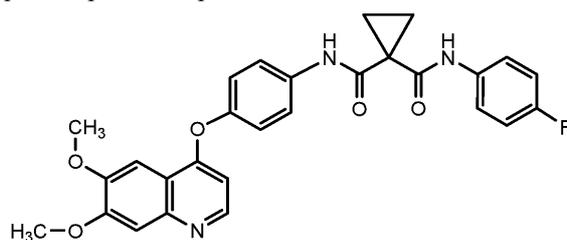
или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы I и фармацевтически приемлемый носитель,

где R^1 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой галоген;

Q представляет собой CH или N.

В одном варианте реализации этого изобретения ингибитор С-Мет представляет собой кабозантиниб (соединение 1), структура которого изображена ниже.



Соединение 1

Соединение 1 известно под своим химическим названием N-(4-{{6,7-бис-(метокси)хинолин-4-ил}окси}фенил)-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид и под названием кабозантиниб (COMETRIQ™). Кабозантиниб вводят в состав в виде L-малатной соли N-(4-{{6,7-бис-(метокси)хинолин-4-ил}окси}фенил)-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамида. В WO 2005/030140, полное содержание которого включено в данный документ посредством ссылки, описано соединение 1 и способ его получения, а также описана терапевтическая активность этого соединения для ингибирования, регулирования и/или модулирования сигнальной трансдукции с участием киназ (Анализы, табл. 4, строка 289). В ноябре 2012 г. кабозантиниб был утвержден регуляторными органами в США для лечения прогрессирующего метастазирующего медуллярного рака щитовидной железы. В WO 2005/030140 описан синтез кабозантиниба (пример 48), а также раскрыта терапевтическая активность этой молекулы по отношению к ингибированию, регулированию и/или модулированию трансдукции сигнала киназами (Анализы, табл. 4, строка 289). Пример 48 начинается в пункте [0353] WO 2005/030140. Информация о дозировке соединения 1 доступна у FDA по ссылке accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=SearchDrugDetails (последнее посещение 3 августа 2014 г.).

В другом варианте реализации этого аспекта ингибитор протеасом выбран из группы, состоящей из эпигаллокатехин-3-галлата, салиноспорамида А, карфилзомиба, бортезомиба, опрозомиба, иксазомиба, маризомиба или деланзомиба.

Также описаны способы применения фармацевтической комбинации для лечения рака, в частности множественной миеломы, а также наборы для введения фармацевтической комбинации. Набор, как правило, включает отдельные фармацевтические композиции, содержащие ингибитор С-Мет и ингибитор протеасом. Как альтернативный вариант набор содержит одну фармацевтическую композицию, содержащую как ингибитор С-Мет, так и ингибитор протеасом в одной и той же композиции. В любом из этих вариантов реализации изобретения каждая фармацевтическая композиция может включать один или более фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ.

В некоторых вариантах реализации изобретения при лечении используют ингибитор С-Мет и ингибитор протеасом для способствования прекращению, частично или полностью, или замедлению развития раковых клеток, резистентных к нескольким лекарственным средствам, у субъекта. В этом варианте реализации изобретения комбинации могут позволить уменьшить эффективное количество ингибитора протеасом, которое дают субъекту.

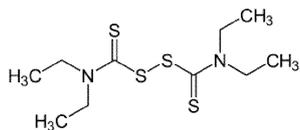
Описание графических материалов

На фигуре проиллюстрировано медианное время выживания в модели множественной миеломы на мышцах для носителя, бортезомиба, кабозантиниба и комбинации кабозантиниб+бортезомиб.

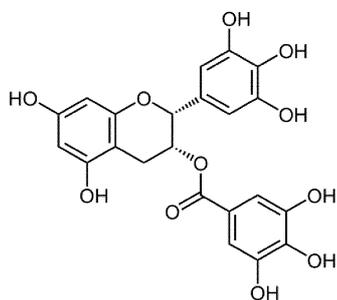
Подробное описание сущности изобретения

Как указано выше, данное изобретение относится к фармацевтической комбинации, содержащей ингибитор протеасом и ингибитор С-Мет, для лечения рака, в частности множественной миеломы.

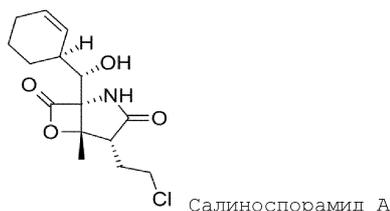
При использовании в данном документе термин "ингибитор протеасом" относится к классу соединений, которые воздействуют на протеасомы. Эти соединения предотвращают деградацию проапоптических факторов, что позволяет активировать программируемую смерть неопластических клеток, которая зависит от подавления проапоптических сигнальных путей. В нормальных клетках протеасомы регулируют экспрессию и функции белков путем расщепления убиквитинированных белков, а также очищают клетки от аномальных или неправильно свернутых белков. Ингибиторы протеасом включают дисульфидрам (No. CAS 97-77-8), эпигаллокатехин-3-галлат (No. CAS 989-51-5), салиноспорамида А (маризомиб), карфилзомиб (No. CAS 868540-17-4), бортезомиб (No. CAS 179324-69-7), опрозомиб (No. CAS 935888-69-0), иксазомиб и деланзомиб, структура каждого из которых приведена ниже.



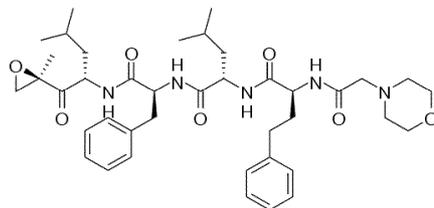
Дисульфирам



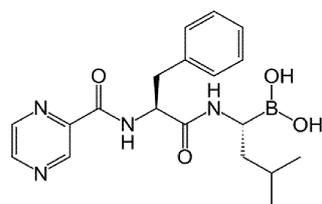
Эпигаллокатехин-3-галлат



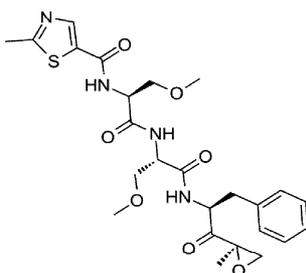
Салиноспорамид А



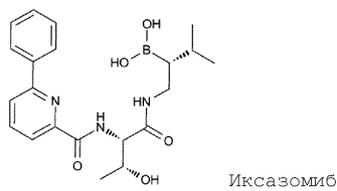
Карфилзомиб



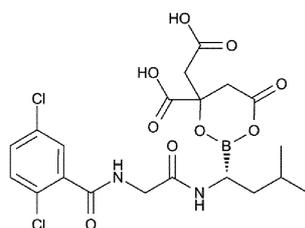
Бортезомиб



Опрозомиб



Иксазомиб



Деланзомиб

При использовании в данном документе "пролиферативное расстройство" или "гиперпролиферативное расстройство" и другие эквивалентные термины означают заболевание или медицинское патоло-

гическое состояние, включающее патологический рост клеток. Проллиферативные расстройства включают рак, пролиферацию гладкомышечных клеток, системный склероз, цирроз печени, синдром острой дыхательной недостаточности у взрослых, идиопатическую кардиомиопатию, красную волчанку, ретинопатию (например, диабетическую ретинопатию или другие ретинопатии), гиперплазию сердца, расстройства, связанные с репродуктивной системой, такие как доброкачественная гиперплазия предстательной железы и кисты яичников, фиброз легких, эндометриоз, фиброматоз, гамартомы, лимфангиоматоз, саркоидоз и десмоидные опухоли.

Доброкачественные пролиферативные расстройства также включают гиперпролиферацию клеток кожи, такую как псориаз и его различные клинические формы, синдром Рейтера, красный волосистый питириаз, гиперпролиферативные варианты расстройств кератинизации (например, актинический кератоз, старческий кератоз), склеродермию и т.п. В одном варианте реализации изобретения пролиферативное расстройство представляет собой миелолиферативное расстройство. В одном аспекте изобретения миелолиферативное расстройство представляет собой истинную полицитемию, идиопатический миелофиброз, миелодиспластический синдром, псориаз или эссенциальную тромбоцитемию. В одном варианте реализации изобретения при пролиферативном расстройстве экспрессируется мутация JAK2V617F гена JAK2. В аспекте этого варианта реализации пролиферативное расстройство представляет собой истинную полицитемию, идиопатический миелофиброз или эссенциальную тромбоцитемию. В одном аспекте изобретения пролиферативное расстройство представляет собой истинную полицитемию.

При использовании в данном документе термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли, полученной из соединения формул I, IA или соединения I и фармацевтически приемлемой неорганической или органической кислоты. Пригодные кислоты включают такие кислоты, как соляная кислота, бромоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и тому подобное, а также такие органические кислоты, как уксусная кислота, трифторуксусная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота и тому подобное. Кислота предпочтительно представляет собой яблочную кислоту.

Фармацевтически приемлемый носитель может содержать инертные ингредиенты, которые не ингибируют биологическую активность соединения (соединений), описанного в данном документе. Фармацевтически приемлемые носители должны быть биосовместимыми, т. е. нетоксичными, невоспалительными, неиммуногенными и лишеными других нежелательных реакций при введении субъекту. Можно использовать стандартные технологии получения фармацевтических составов, такие как те, которые описаны в REMINGTON, J.P., REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Pub. Co., 17th ed., 1985). Пригодные фармацевтические носители для парентерального введения включают, например, стерильную воду, физиологический раствор, бактериостатический физиологический раствор (физиологический раствор, содержащий около 0,9% мг/мл бензилового спирта), физиологический раствор с фосфатным буфером, раствор Ханка, лактат Рингера и т.п. В данной области техники известны способы заключения композиций в капсулы, такие как покрытия из твердого желатина или циклодекстрана. См. BAKER, ET AL., CONTROLLED RELEASE OF BIOLOGICAL ACTIVE AGENTS, (John Wiley and Sons, 1986).

При использовании в данном документе термин "эффективное количество" относится к количеству соединения, описанного в данном документе, которого достаточно для уменьшения или ослабления тяжести, длительности, прогрессирования или возникновения заболевания или расстройства, задержки возникновения заболевания или расстройства, замедления или остановки развития заболевания или расстройства, осуществления обратного развития заболевания или расстройства, предотвращения или задержки повторного появления, развития, возникновения или прогрессирования симптома, связанного с заболеванием или расстройством, или для усиления или улучшения терапевтического(их) эффекта(ов) другой терапии. В одном варианте реализации изобретения заболевание или расстройство представляет собой пролиферативное расстройство. Точное количество соединения, вводимое субъекту, будет зависеть от способа введения, типа и тяжести заболевания или патологического состояния и особенностей субъекта, таких как общее состояние здоровья, возраст, пол, масса тела и переносимость лекарственных средств. Например, для пролиферативного заболевания или расстройства подбор эффективного количества также будет зависеть от степени, тяжести и типа пролиферации клеток. Специалист в данной области техники сможет определить соответствующие дозировки в зависимости от этих и других факторов. При совместном введении с другими терапевтическими агентами, например при совместном введении с противоопухолевыми агентами, "эффективное количество" любого дополнительного терапевтического агента (агентов) будет зависеть от типа применяемого лекарственного средства. Подходящие дозировки одобренных терапевтических агентов известны и могут быть скорректированы специалистом в данной области техники в соответствии с состоянием субъекта, типом патологического(их) состояния(ий), подлежащего(-их) лечению, и количеством соединения, которое применяется. В случаях, если количество четко не указано, следует подразумевать эффективное количество. Неограничивающие примеры эффек-

тивного количества соединения, описанного в данном документе, представлены ниже в данном документе. В конкретном варианте реализации изобретения в изобретении предложен способ лечения, регулирования или ослабления заболевания или расстройства, например пролиферативного расстройства или одного или более его симптомов, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, дозы соединения формул I, IA или соединения 1: вводят до 95 мг включительно соединения 1; вводят до 90 мг включительно соединения 1; вводят до 85 мг включительно соединения 1; вводят до 80 мг включительно соединения 1; вводят до 75 мг включительно соединения 1; вводят до 70 мг включительно соединения 1; вводят до 65 мг включительно соединения 1; вводят до 60 мг включительно соединения 1; вводят до 55 мг включительно соединения 1; вводят до 50 мг включительно соединения 1; вводят до 45 мг включительно соединения 1; вводят до 40 мг включительно соединения 1; вводят до 35 мг включительно соединения 1; вводят до 30 мг включительно соединения 1; вводят до 25 мг включительно соединения 1; вводят до 20 мг включительно соединения 1; вводят до 15 мг включительно соединения 1; вводят до 10 мг включительно соединения 1 или вводят до 5 мг включительно соединения 1. В одном варианте реализации изобретения соединение 1 вводят раз в сутки. В другом варианте реализации изобретения соединение 1 вводят два раза в сутки.

Дозировка индивидуального ингибитора протеасом, используемого в данном документе, может быть равной или меньше, чем доза индивидуального терапевтического агента, который вводят независимо для лечения, регулирования или ослабления заболевания или расстройства или одного или более его симптомов. В одном варианте реализации изобретения заболевание или расстройство, которое подвергают лечению с использованием комбинированной терапии, представляет собой пролиферативное расстройство. В другом варианте реализации изобретения пролиферативное расстройство представляет собой рак. Рекомендуемые дозировки терапевтических агентов, используемые в настоящее время для лечения, регулирования или ослабления заболевания или расстройства или одного или более его симптомов, можно получить из любого литературного источника в данной области техники. См., например, GOODMAN & GILMAN'S THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF BASIS OF THERAPEUTICS 9th ED, (Hardman, et al., Eds., NY:Mc-Graw-Hill (1996)); PHYSICIAN'S DESK REFERENCE 57th ED. (Medical Economics Co., Inc., Montvale, N.J. (2003)).

При использовании в данном документе термины "лечить" и "лечение" относятся к уменьшению или ослаблению прогрессирования, тяжести и/или длительности заболевания или расстройства, задержке возникновения заболевания или расстройства или ослаблению одного или более симптомов (предпочтительно одного или более явных симптомов) заболевания или расстройства, возникающим вследствие применения одной или более терапий (например, одного или более терапевтических агентов, таких как соединение по данному изобретению). Термины "лечить" и "лечение" также охватывают уменьшение риска развития заболевания или расстройства и задержку или предотвращение повторного возникновения заболевания или расстройства. В одном варианте реализации изобретения заболевание или расстройство, которое подвергают лечению, представляет собой пролиферативное расстройство, такое как рак. В конкретных вариантах реализации изобретения термины "лечить" и "лечение" относятся к ослаблению по меньшей мере одного измеримого физического параметра заболевания или расстройства, такого как рост опухоли, необязательно заметного для пациента. В других вариантах реализации изобретения термины "лечить" и "лечение" относятся к предотвращению прогрессирования заболевания или расстройства, например, пролиферативного расстройства, или физически путем стабилизации явного симптома, или физиологически путем стабилизации физического параметра, или и физически, и физиологически. В другом варианте реализации изобретения термины "лечить" и "лечение" пролиферативного заболевания или расстройства относятся к уменьшению или стабилизации размера опухоли или количества раковых клеток и/или задержке образования опухоли. В другом варианте реализации изобретения термины "лечить" и "лечение" также охватывают введение соединения, описанного в данном документе, в качестве профилактической меры пациентам с предрасположенностью (генетической или вызванной внешними условиями) к любому заболеванию или расстройству, описанному в данном документе.

При использовании в данном документе термины "терапевтический агент" и "терапевтические агенты" относятся к любому(ым) агенту(ам), которые можно использовать для лечения заболевания или расстройства, например пролиферативного расстройства, или одного или более его симптомов. В некоторых вариантах реализации изобретения термин "терапевтический агент" относится к соединению, описанному в данном документе. В некоторых других вариантах реализации изобретения термин "терапевтический агент" не относится к соединению, описанному в данном документе. Терапевтический агент предпочтительно представляет собой агент, для которого известна эффективность, или который использовали, или используют в настоящий момент для лечения заболевания или расстройства, например пролиферативного расстройства, или одного или более его симптомов.

При использовании в данном документе термин "взаимоусиливающий" относится к комбинации соединения, описанного в данном документе, и другого терапевтического агента, которые при использовании вместе являются более эффективными, чем аддитивный эффект от индивидуальных терапевтических агентов. Взаимоусиливающее действие комбинации методов лечения (например, комбинации терапевтических агентов) позволяет использовать более низкие дозировки одного или более терапевтических аген-

тов и/или меньшую частоту введения агента(ов) субъекту с заболеванием или расстройством, например пролиферативным расстройством. Возможность использовать более низкие дозировки одного или более терапевтических агентов и/или вводить терапевтический агент менее часто снижает токсичность, связанную с введением агента субъекту без уменьшения эффективности терапии при лечении заболевания или расстройства. Дополнительно, взаимоусиливающее действие может приводить к повышению эффективности агентов для профилактики, регулирования или лечения заболевания или расстройства, например пролиферативного расстройства. В заключение, взаимоусиливающее действие комбинации терапевтических агентов может устранять или уменьшать неблагоприятное или нежелательное побочное действие, связанное с использованием любого из терапевтических агентов отдельно.

При использовании в данном документе, фраза "побочное действие" охватывает нежелательное и неблагоприятное действие терапевтического агента. Побочное действие всегда нежелательно, но нежелательное действие необязательно является неблагоприятным. Неблагоприятное действие терапевтического агента может быть вредным, или неприятным, или опасным для субъекта. Побочное действие включает лихорадку, озноб, сонливость, желудочно-кишечную токсичность (в том числе язвы и эрозии желудка или кишечника), тошноту, рвоту, нейротоксичность, нефротоксичность, почечную токсичность (в том числе такие патологические состояния, как сосочковый некроз и хронический интерстициальный нефрит), печеночную токсичность (в том числе повышенные уровни ферментов печени в сыворотке), миелотоксичность (в том числе лейкопению, миелосупрессию, тромбоцитопению и анемию), сухость во рту, металлический привкус, продление периода беременности, слабость, сонливость, боль (в том числе мышечную боль, боль в костях и головную боль), выпадение волос, астению, головокружение, экстрапирамидные симптомы, акатизию, нарушения сердечно-сосудистой системы и сексуальное расстройство.

При использовании в данном документе, термин "в комбинации" относится к использованию более чем одного терапевтического агента. Использование термина "в комбинации" не ограничивает порядок, в котором терапевтические агенты вводят субъекту, страдающему от заболевания или расстройства, например пролиферативного расстройства. Первый терапевтический агент, такой как соединение, описанное в данном документе, можно вводить до (например, за 5, 15, 30, 45 мин, 1, 2, 4, 6, 12, 24, 48, 72, 96 ч, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 или 12 недель), одновременно с или после (например, через 5, 15, 30, 45 мин, 1, 2, 4, 6, 12, 24, 48, 72, 96 ч, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 или 12 недель) введения второго терапевтического агента, такого как противоопухольевый агент, субъекту, страдающему от заболевания или расстройства, например пролиферативного расстройства, такого как рак. В одном варианте реализации изобретения соединения формул I, IA, или соединения 1, или их фармацевтически приемлемые соли и ингибитор протеасом вводят в соответствии с различными схемами. В другом варианте реализации изобретения соединения формул I, IA, или соединения 1, или их фармацевтически приемлемые соли и ингибитор протеасом вводят в соответствии с практически одинаковыми схемами. В другом варианте реализации изобретения соединения формул I, IA, или соединения 1, или их фармацевтически приемлемые соли и ингибитор протеасом вводят одновременно или последовательно в один и тот же день.

При использовании в данном документе, термины "терапия" и "терапия" могут относиться к любому(ым) протоколу(ам), способу(ам) и/или агенту(ам), которые можно использовать для профилактики, лечения, регулирования или ослабления заболевания или расстройства, например пролиферативного расстройства, или одного или более его симптомов.

При использовании в данном документе, "протокол" включает схемы дозирования и режимы дозирования. Протоколы в данном документе представляют собой способы использования и включают терапевтические протоколы.

При использовании в данном документе, под композицией, которая "в основном" содержит соединение, подразумевают, что композиция содержит более чем около 80 мас.%, более предпочтительно более чем около 90 мас.%, еще более предпочтительно более чем около 95 мас.% и наиболее предпочтительно более чем около 97 мас.% соединения.

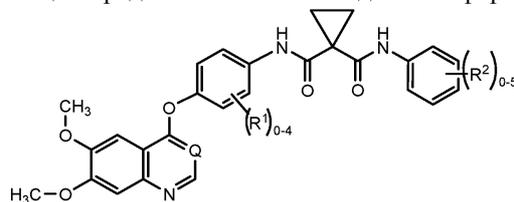
Соединения, описанные в данном документе, определены своими химическими структурами и/или химическими названиями. Если для соединения указана как химическая структура, так и химическое название, и существует противоречие между химической структурой и химическим названием, то идентичность соединения определяется химической структурой.

При введении субъекту (например, животному для ветеринарного применения или для увеличения поголовья скота или человеку для клинического применения) соединения, описанные в данном документе, вводят в изолированной форме или в виде изолированной формы в фармацевтической композиции. При использовании в данном документе "изолированный" означает, что соединения, описанные в данном документе, отделяют от других компонентов: или (a) природного источника, такого как растение или клетка, предпочтительно бактериальная культура, или (b) реакционной смеси синтетических органических соединений. Соединения, описанные в данном документе, предпочтительно очищают с помощью традиционных способов. При использовании в данном документе, "очищенный" означает, что при выделении изолят содержит по меньшей мере 95%, предпочтительно по меньшей мере 98% соединения, описанного в данном документе, от массы изолята, или в виде смеси стереоизомеров, или в виде диастереомерно, или энантиомерно чистого изолята.

Подразумеваются только те варианты и комбинации заместителей, которые приводят к стабильной структуре. Такие варианты и комбинации будут очевидными специалистам в данной области техники и могут быть определены без проведения лишних экспериментов.

Изобретение может быть лучше понято на основании следующего подробного описания и иллюстративных вариантов реализации изобретения, которые предназначены для пояснения неограничивающих вариантов реализации изобретения.

Ингибитор C-Met в комбинации представляет собой соединение формулы I



Формула I

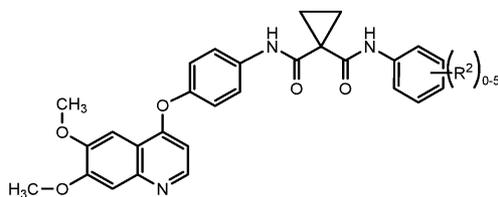
или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы I и фармацевтически приемлемый носитель,

где R^1 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой галоген;

Q представляет собой CH или N.

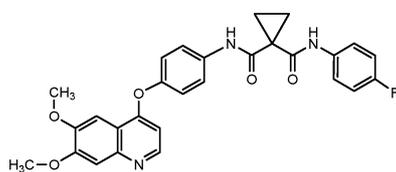
В другом варианте реализации изобретения ингибитор C-Met формулы I представляет собой соединение формулы IA



Формула IA

или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте реализации изобретения ингибитор C-Met формулы I представляет собой соединение 1



Соединение 1

или его фармацевтически приемлемую соль.

В этих и других вариантах реализации изобретения соединение формул I, IA или соединение 1 или их фармацевтически приемлемые соли вводят в виде фармацевтической композиции, причем фармацевтическая композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель. В конкретном варианте реализации изобретения соединение формулы I представляет собой соединение 1.

Соединение формулы I или соединение 1, описанные в данном документе, включают упоминаемые в данном документе соединения, а также отдельные изомеры и смеси изомеров. В каждом случае соединение формулы I включает фармацевтически приемлемые соли, гидраты и/или сольваты упоминаемых соединений и любые их индивидуальные изомеры или смеси изомеров.

В других вариантах реализации изобретения соединение формулы I или соединение 1 могут представлять собой малатную соль. Малатная соль соединения формулы I и соединения 1 описана в РСТ/US2010/021194 и в заявке на патент США № 61/325095, полное содержание каждой из которых включено в данный документ посредством ссылки.

В других вариантах реализации изобретения соединение формулы I может представлять собой малатную соль.

В других вариантах реализации изобретения соединение формулы I может представлять собой (D)-малатную соль.

В других вариантах реализации изобретения соединение формулы I может представлять собой (L)-малатную соль.

В других вариантах реализации изобретения соединение формулы IA может представлять собой малатную соль.

В других вариантах реализации изобретения соединение формулы IA может представлять собой (D)-малатную соль.

В других вариантах реализации изобретения соединение формулы IA может представлять собой (L)-малатную соль.

В других вариантах реализации изобретения соединение 1 может представлять собой малатную соль.

В других вариантах реализации изобретения соединение 1 может представлять собой (D)-малатную соль.

В других вариантах реализации изобретения соединение 1 может представлять собой (L)-малатную соль.

В других вариантах реализации изобретения малатная соль соединения 1 представляет собой кристаллическую форму N-2 или N-1 (L)-малатной соли и/или (D)-малатной соли. В других вариантах реализации изобретения соединение 1 представляет собой смесь кристаллических малатных солей. Свойства кристаллических энантиомеров, включая кристаллические формы N-1 и/или N-2 малатной соли соединения 1. Способы получения и определения характеристик таких форм подробно описаны в PCT/US10/21194, которая включена в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

В одном варианте реализации изобретения соединение формул I, IA или соединения 1 вводят одновременно (в одно и то же время) или последовательно (одно за другим) с ингибитором протеасом. В дополнительном варианте реализации изобретения соединение 1 и ингибитор протеасом вводят раз в сутки. В дополнительном варианте реализации изобретения соединение 1 и ингибитор протеасом вводят без приема пищи (т.е. натощак) в течение приблизительно 2 ч до и 1 ч после введения.

В другом варианте реализации изобретения соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально раз в сутки в форме свободного основания или малатной соли в виде таблетки или капсулы.

Количество соединения формул I, IA или соединения 1 и ингибитора протеасом, которые вводят, будет изменяться.

В этих и других вариантах реализации изобретения соединение 1 вводят перорально раз в сутки в форме свободного основания или в форме малатной соли в виде капсулы или таблетки. В дополнительном варианте реализации изобретения соединение 1 вводят в форме L-малатной соли. В дополнительном варианте реализации изобретения:

вводят до 100 мг включительно соединения 1;

вводят до 95 мг включительно соединения 1;

вводят до 90 мг включительно соединения 1;

вводят до 85 мг включительно соединения 1;

вводят до 80 мг включительно соединения 1;

вводят до 75 мг включительно соединения 1;

вводят до 70 мг включительно соединения 1;

вводят до 65 мг включительно соединения 1;

вводят до 60 мг включительно соединения 1;

вводят до 55 мг включительно соединения 1;

вводят до 50 мг включительно соединения 1;

вводят до 45 мг включительно соединения 1;

вводят до 40 мг включительно соединения 1;

вводят до 35 мг включительно соединения 1;

вводят до 30 мг включительно соединения 1;

вводят до 25 мг включительно соединения 1;

вводят до 20 мг включительно соединения 1;

вводят до 15 мг включительно соединения 1;

вводят до 10 мг включительно соединения 1;

вводят до 5 мг включительно соединения 1.

В другом варианте реализации изобретения соединение 1 вводят в форме малатной соли перорально раз в сутки в виде таблетки, как показано в табл. 1.

Таблица 1

Ингредиент	(%, масс.)
Соединение 1	31,68
Микрокристаллическая целлюлоза	38,85
Безводная лактоза	19,42
Гидроксипропилцеллюлоза	3,00
Кроскармеллоза натрия	3,00
Общее содержание внутригранулярных компонентов	95,95
Диоксид кремния, коллоидный	0,30
Кроскармеллоза натрия	3,00
Стеарат магния	0,75
Всего	100,00

В другом варианте реализации изобретения соединение 1 вводят перорально в форме малатной соли раз в сутки в виде таблетки, как показано в табл. 2.

Таблица 2

Ингредиент	(%, масс.)
Соединение 1	25,0–33,3
Микрокристаллическая целлюлоза	в достаточном количестве
Гидроксипропилцеллюлоза	3
Полоксамер	0–3
Кроскармеллоза натрия	6,0
Коллоидный диоксид кремния	0,5
Стеарат магния	0,5–1,0
Всего	100

В другом варианте реализации изобретения соединение 1 вводят перорально в форме малатной соли раз в сутки в виде таблетки, как показано в табл. 3.

Таблица 3

Ингредиент	Теоретическое количество (мг/разовая доза)
Соединение 1	100,0
Микрокристаллическая целлюлоза РН-102	155,4
Лактоза 60М, безводная	77,7
Гидроксипропилцеллюлоза, ЕХФ	12,0
Кроскармеллоза натрия	24
Коллоидный диоксид кремния	1,2
Стеарат магния (не бычий)	3,0
Опадрай желтый	16,0
Всего	416

В другом варианте реализации изобретения соединение 1 вводят перорально в форме малатной соли раз в сутки в виде таблетки, как показано в табл. 4.

Таблица 4

Ингредиент	Функция	% масс.
Лекарственная субстанция кабозантиниба (содержание лекарственного вещества в виде свободного основания 25%)	Активный ингредиент	31,7
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH-102)	Наполнитель	38,9
Безводная лактоза (60M)	Наполнитель	19,4
Гидроксипропилцеллюлоза (ЕХF)	Связующее вещество	3,0
Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol)	Разрыхлитель	6,0
Коллоидный диоксид кремния	Вещество, способствующее скольжению	0,3
Стеарат магния	Смазывающее вещество	0,75
Пленочное покрытие на основе опадрай желтого, которое содержит: - ГПМЦ 2910/гипромеллозу, 6 СП - Диоксид титана - Триацетин - Оксид железа желтый	Пленочное покрытие	4,00

В другом варианте реализации изобретения соединение 1 вводят в форме малатной соли перорально раз в сутки в виде капсулы, как показано в одной из следующих таблиц.

Ингредиент	% масс.
L-малатная соль соединения 1 (содержание лекарственного вещества в виде свободного основания 10%)	12,67
МКЦ	51,52
Лактоза	25,76
Гидроксипропилцеллюлоза	3,0
Кроскармеллоза натрия	6,0
Коллоидный диоксид кремния	0,3
Стеарат магния	0,75
Всего	100

Ингредиент	мг/разовая доза
L-малатная соль соединения 1 (содержание лекарственного вещества в виде свободного основания 10%)	25
Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза	196,75
Кроскармеллоза натрия	12,5

Крахмалгликолят натрия	12,5
Пирогенный диоксид кремния	0,75
Стеариновая кислота	2,5
Общая масса наполнения	250

Ингредиент	мг/разовая доза
L-малатная соль соединения 1 (содержание лекарственного вещества в виде свободного основания 50%)	100
Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза	75,40
Кроскармеллоза натрия	10,00
Крахмалгликолят натрия	10,00
Пирогенный диоксид кремния	0,6
Стеариновая кислота	4,0
Общая масса наполнения	200

Ингредиент	мг/разовая доза
Ингредиент	50 мг
L-малатная соль соединения 1 (содержание лекарственного вещества в виде свободного основания 10%)	63,35
Микрокристаллическая целлюлоза	95,39
Кроскармеллоза натрия	9,05
Крахмалгликолят натрия	9,05
Пирогенный диоксид кремния	0,54
Стеариновая кислота	3,62
Общая масса наполнения	181,00

Ингредиент	мг/разовая доза
Ингредиент	60 мг
L-малатная соль соединения 1	73,95
Микрокристаллическая целлюлоза	114,36
Кроскармеллоза натрия	10,85
Крахмалгликолят натрия	10,85
Пирогенный диоксид кремния	0,65
Стеариновая кислота	4,34
Общая масса наполнения	217,00

Любые составы, приведенные выше, можно изменять в соответствии с необходимой дозой соединения 1. Таким образом, количество каждого из ингредиентов состава можно пропорционально изменять для получения таблетированного состава, содержащего различные количества соединения 1, как это предусмотрено в предыдущих пунктах. В другом варианте реализации изобретения составы могут содержать 20, 40, 60 или 80 мг соединения 1.

В одном варианте реализации изобретения комбинация включает фармацевтическую композицию или дозированную лекарственную форму, содержащую как соединение формул I или IA, или соединение 1, или их фармацевтически приемлемые соли, так и ингибитор протеасом. Фармацевтические комбинации и лекарственные формы, описанные в данном документе, включают два активных ингредиента во взаимосвязанных количествах и разработаны так, что данную фармацевтическую комбинацию или лекарственную форму можно использовать для лечения пролиферативных расстройств, таких как рак. В других вариантах реализации изобретения соединение формул I или IA или соединение 1 и ингибитор протеасом могут входить в состав индивидуальных или отдельных фармацевтических композиций в зависимости от схем дозирования, предпочтительных путей введения и имеющихся составов двух ингибиторов. Эти варианты реализации изобретения могут также необязательно содержать один или более дополнительных терапевтических агентов.

Фармацевтические комбинации, описанные в данном документе, разработаны так, что они являются совместимыми с предполагаемым путем введения. Примеры путей введения включают парентераль-

ное, например внутривенное, внутривенное, подкожное, пероральное, интраназальное (например, ингаляция), трансдермальное (местное), трансмукозальное и ректальное введение. В конкретном варианте реализации изобретения комбинацию разрабатывают в соответствии с обычными способами в виде фармацевтической композиции, подходящей для внутривенного, подкожного, внутримышечного, перорального, интраназального или местного введения людям. В одном варианте реализации изобретения комбинацию разрабатывают в соответствии с обычными способами для подкожного введения людям.

В конкретном варианте реализации изобретения комбинированные терапии, описанные в данном документе, включают одно или более соединений и по меньшей мере один другой способ лечения, который имеет такой же механизм действия, как и данные соединения. В другом конкретном варианте реализации изобретения комбинированные терапии, описанные в данном документе, включают одно или более соединений, описанных в данном документе, и по меньшей мере один другой способ лечения, который имеет механизм действия, отличный от механизма действия данных соединений. В некоторых вариантах реализации изобретения комбинированные терапии, описанные в данном документе, улучшают терапевтическое действие соединения формул I или IA, или соединения 1, или их фармацевтически приемлемых солей, описанных в данном документе, за счет действия вместе с ингибитором протеасом для получения аддитивного или синергического действия. В некоторых вариантах реализации изобретения комбинированные терапии, описанные в данном документе, уменьшают побочное действие, связанное с терапиями. В некоторых вариантах реализации изобретения комбинированные терапии, описанные в данном документе, уменьшают эффективную дозировку одного или более терапевтических агентов.

В конкретном варианте реализации изобретения комбинация, содержащая соединение формул I или IA, или соединения 1, или их фармацевтически приемлемые соли вводят субъекту, предпочтительно человеку, для профилактики, лечения, регулирования или ослабления рака или одного или более его симптомов. В соответствии с данным изобретением фармацевтические комбинации, описанные в данном документе, могут также включать один или более других агентов, используемых в настоящее время, использовавшихся ранее или имеющие известную эффективность для лечения или ослабления рака, в частности колоректального рака, рака толстой кишки, рака головы и шеи, рака молочной железы, немелкоклеточного рака легкого, рака предстательной железы, почечно-клеточной карциномы, рака поджелудочной железы, рака яичников, рака брюшины, рака прямой кишки, рака почки, лимфомы Ходжкина, рака мочевого пузыря, печеночно-клеточного рака, рака желудка, плоскоклеточной карциномы, рака шейки матки, рака матки, хронического лимфоцитарного лейкоза, лимфомы, миеломы, желудочно-кишечной стромальной опухоли (GIST), солидной опухоли, гематологической опухоли или множественной миеломы. В фармацевтических комбинациях, описанных в данном документе, используются фармацевтические композиции и лекарственные формы, которые содержат одно или более вспомогательных веществ. Пригодные вспомогательные вещества хорошо известны специалистам в области фармации.

В настоящем изобретении также предложен способ лечения пролиферативного расстройства у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества комбинации соединения формул I, IA, или соединения 1, или их фармацевтически приемлемых солей и ингибитора протеасом, описанного в данном документе. В одном варианте реализации изобретения пролиферативное расстройство представляет собой рак. В одном аспекте этого варианта реализации изобретения рак представляет собой колоректальный рак, рак толстой кишки, рак головы и шеи, рак молочной железы, немелкоклеточный рак легкого, рак предстательной железы, почечно-клеточную карциному, рак поджелудочной железы, рак яичников, рак брюшины, рак прямой кишки, рак почки, лимфому Ходжкина, рак мочевого пузыря, печеночно-клеточный рак, рак желудка, плоскоклеточную карциному, рак шейки матки, рак матки, хронический лимфоцитарный лейкоз, лимфому, миелому, желудочно-кишечную стромальную опухоль (GIST) или множественную миелому. В другом аспекте этого варианта реализации изобретения рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого, рак толстой кишки, рак головы и шеи, солидную опухоль, гематологическую опухоль или множественную миелому.

Пролиферация гладкомышечных клеток включает гиперпролиферацию клеток сосудистой системы, например гиперплазию интимальных гладкомышечных клеток, рестеноз и окклюзию сосудов, в частности стеноз вследствие биологически или механически-опосредованного повреждения сосудов, например повреждения сосудов, связанного с ангиопластикой. Кроме того, гиперплазия интимальных гладкомышечных клеток может включать гиперплазию в гладких мышцах, отличных от сосудистой системы, например закупорку желчных протоков, бронхиальных путей легких у пациентов с астмой, в почках у пациентов с интерстициальным фиброзом почек и тому подобное.

В одном варианте реализации изобретения полагают, что описанный способ является эффективным при лечении субъекта с несолидными опухолями, такими как множественная миелома. В другом варианте реализации изобретения полагают, что описанный способ является эффективным против Т-клеточного лейкоза, что, например, показано на клеточных линиях Jurkat и СЕМ; В-клеточного лейкоза, что, например, показано на клеточной линии SB; промиелоцитов, что, например, показано на клеточной линии HL-60; саркомы матки, что, например, показано на клеточной линии MES-SA; моноцитарного лейкоза, что, например, показано на клеточной линии THP-1 (острого); и лимфомы, что, например, показано на

клеточной линии U937.

Некоторые из описанных способов могут быть также эффективными для лечения субъектов, рак которых стал "резистентным к лекарственному средству" или "резистентным ко многим лекарственным средствам". Рак, который изначально реагировал на противоопухолевое лекарственное средство, становится резистентным к противоопухолевому лекарственному средству, когда лекарственное средство более не эффективно для лечения субъекта от рака. Например, много опухолей изначально будут отвечать на лечение противоопухолевыми средствами уменьшением в размере или даже переходом в стадию ремиссии только для выработки резистентности к лекарственному средству. "Резистентность к лекарственным средствам" опухолей характеризуется возобновлением их роста и/или повторным появлением после кажущегося перехода в стадию ремиссии, несмотря на введение повышенных дозировок противоопухолевого средства. Рак, который выработал резистентность к двум или более противоопухолевым средствам, считают "резистентным ко многим лекарственным средствам". Например, обычно рак становится резистентным к трем или более противоопухолевым средствам, часто к пяти или более противоопухолевым средствам, а иногда к десяти или более противоопухолевым средствам.

Для лечения пролиферативных заболеваний и рака с соединениями, описанными в данном документе, можно объединять другие антипролиферативные или противоопухолевые терапии. Другие терапии или противоопухолевые агенты, которые можно использовать в комбинации с противоопухолевыми агентами, описанными в данном документе, включают хирургическое вмешательство, радиотерапию (включая гамма-излучение, радиотерапию с использованием нейтронного пучка, радиотерапию с использованием электронного пучка, протонную терапию, близкофокусную лучевую терапию и системные радиоактивные изотопы), эндокринную терапию, модификаторы биологического отклика (включая интерфероны, интерлейкины и фактор некроза опухолей (ФНО), гипертермию и криотерапию, агенты для снижения любого побочного действия (например, противорвотные средства) и другие утвержденные химиотерапевтические средства.

Терапевтические агенты комбинированных терапий, описанных в данном документе, можно вводить последовательно или одновременно. В одном варианте реализации изобретения введение соединения формул I или IA, или соединения 1, или их фармацевтически приемлемых солей и ингибитора протеасом выполняют одновременно. В другом варианте реализации изобретения введение соединения формул I или IA, или соединения 1, или их фармацевтически приемлемых солей и ингибитора протеасом выполняют отдельно. В другом варианте реализации изобретения введение соединения формул I или IA или соединения 1 и ингибитора протеасом выполняют последовательно. В одном варианте реализации изобретения введение соединения формул I или IA, или соединения 1, или их фармацевтически приемлемых солей и ингибитора протеасом выполняют до излечения или стабилизации рака или улучшений в его лечении.

В одном конкретном варианте реализации изобретения способ по настоящему изобретению включает лечение, регулирование или ослабление рака или одного или более его симптомов, включающий введение субъекту, которому это необходимо, соединения формул I или IA, или соединения 1, или их фармацевтически приемлемых солей в комбинации с ингибитором протеасом, таким как эпигаллокатехин-3-галлат, салиноспирамид A, карфилзомиб, бортезомиб, опрозомиб, иксазомиб, маризомиб или деланзомиб, причем рак выбран из группы, состоящей из колоректального рака, рака толстой кишки, рака головы и шеи, рака молочной железы, немелкоклеточного рака легкого, рака предстательной железы, почечно-клеточной карциномы, рака поджелудочной железы, рака яичников, рака брюшины, рака прямой кишки, рака почки, лимфомы Ходжкина, рака мочевого пузыря, печеночно-клеточного рака, рака желудка, плоскоклеточной карциномы, рака шейки матки, рака матки, хронического лимфоцитарного лейкоза, лимфомы, миеломы, желудочно-кишечной стромальной опухоли (GIST), солидной опухоли, гематологической опухоли или множественной миеломы.

В другом варианте реализации изобретения способ лечения субъекта, страдающего от рака, включает введение субъекту эффективного количества соединения формул I или IA, или соединения 1, или их фармацевтически приемлемых солей в комбинации с эффективным количеством ингибитора протеасом, причем ингибитор протеасом выбран из группы, состоящей из эпигаллокатехин-3-галлата, салиноспирамида A, карфилзомиба, бортезомиба, опрозомиба, иксазомиба, маризомиба или деланзомиба. В одном варианте реализации изобретения рак представляет собой рак молочной железы, колоректальный рак, рак толстой кишки, немелкоклеточный рак легкого, рак головы и шеи, солидный рак, гематологический рак или множественную миелому. В одном варианте реализации изобретения соединение формул I или IA или соединения 1 вводят в количестве от около 100 до около 5 мг. В одном варианте реализации изобретения вводят определенное количество соединения формул I или IA, или соединения 1, или их фармацевтически приемлемых солей: вводят до около 100 мг включительно соединения 1; вводят до 95 мг включительно соединения 1; вводят до 90 мг включительно соединения 1; вводят до 85 мг включительно соединения 1; вводят до 80 мг включительно соединения 1; вводят до 75 мг включительно соединения 1; вводят до 70 мг включительно соединения 1; вводят до 65 мг включительно соединения 1; вводят до 60 мг включительно соединения 1; вводят до 55 мг включительно соединения 1; вводят до 50 мг включительно соединения 1; вводят до 45 мг включительно соединения 1; вводят до 40 мг включительно соеди-

единение I вводят два раза в сутки.

В другом варианте реализации изобретения способ лечения субъекта, страдающего от рака, включает введение субъекту эффективного количества соединения формул I или IA, или соединения 1, или их фармацевтически приемлемых солей в комбинации с эффективным количеством ингибитора протеасом, причем ингибитор протеасом представляет собой маризомиб. В одном варианте реализации изобретения рак представляет собой рак молочной железы, колоректальный рак, рак толстой кишки, немелкоклеточный рак легкого, рак головы и шеи, солидный рак, гематологический рак или множественную миелому. В одном варианте реализации изобретения соединение формул I или IA или соединение 1 вводят в количестве от около 100 до около 5 мг. В одном варианте реализации изобретения вводят определенное количество соединения формул I или IA, или соединения 1, или их фармацевтически приемлемых солей: вводят до около 100 мг включительно соединения 1; вводят до 95 мг включительно соединения 1; вводят до 90 мг включительно соединения 1; вводят до 85 мг включительно соединения 1; вводят до 80 мг включительно соединения 1; вводят до 75 мг включительно соединения 1; вводят до 70 мг включительно соединения 1; вводят до 65 мг включительно соединения 1; вводят до 60 мг включительно соединения 1; вводят до 55 мг включительно соединения 1; вводят до 50 мг включительно соединения 1; вводят до 45 мг включительно соединения 1; вводят до 40 мг включительно соединения 1; вводят до 35 мг включительно соединения 1; вводят до 30 мг включительно соединения 1; вводят до 25 мг включительно соединения 1; вводят до 20 мг включительно соединения 1; вводят до 15 мг включительно соединения 1; вводят до 10 мг включительно соединения 1 или вводят до 5 мг включительно соединения 1. В одном варианте реализации изобретения соединение 1 вводят раз в сутки. В другом варианте реализации изобретения соединение 1 вводят два раза в сутки.

В другом варианте реализации изобретения способ лечения субъекта, страдающего от рака, включает введение субъекту эффективного количества соединения формул I или IA, или соединения 1, или их фармацевтически приемлемых солей в комбинации с эффективным количеством ингибитора протеасом, причем ингибитор протеасом представляет собой деланзомиб. В одном варианте реализации изобретения рак представляет собой рак молочной железы, колоректальный рак, рак толстой кишки, немелкоклеточный рак легкого, рак головы и шеи, солидный рак, гематологический рак или множественную миелому. В одном варианте реализации изобретения соединение формул I или IA или соединение 1 вводят в количестве от около 100 до около 5 мг. В одном варианте реализации изобретения вводят определенное количество соединения формул I или IA, или соединения 1, или их фармацевтически приемлемых солей: вводят до около 100 мг включительно соединения 1; вводят до 95 мг включительно соединения 1; вводят до 90 мг включительно соединения 1; вводят до 85 мг включительно соединения 1; вводят до 80 мг включительно соединения 1; вводят до 75 мг включительно соединения 1; вводят до 70 мг включительно соединения 1; вводят до 65 мг включительно соединения 1; вводят до 60 мг включительно соединения 1; вводят до 55 мг включительно соединения 1; вводят до 50 мг включительно соединения 1; вводят до 45 мг включительно соединения 1; вводят до 40 мг включительно соединения 1; вводят до 35 мг включительно соединения 1; вводят до 30 мг включительно соединения 1; вводят до 25 мг включительно соединения 1; вводят до 20 мг включительно соединения 1; вводят до 15 мг включительно соединения 1; вводят до 10 мг включительно соединения 1 или вводят до 5 мг включительно соединения 1. В одном варианте реализации изобретения соединение 1 вводят раз в сутки. В другом варианте реализации изобретения соединение 1 вводят два раза в сутки.

Еще в одном варианте реализации изобретения способ лечения субъекта, страдающего от рака, причем субъекта лечат или лечили химиотерапевтическим агентом, включает введение субъекту эффективного количества соединения формул I или IA, или соединения 1, или их фармацевтически приемлемых солей в комбинации с ингибитором протеасом, выбранным из группы, состоящей из эпигаллокатехин-3-галлата, салиноспорамида A, карфилзомиба, бортезомиба, опрозомиба, иксазомиба, маризомиба или деланзомиба.

В одном варианте реализации изобретения способ лечения субъекта, страдающего от рака, причем субъекта лечат или лечили химиотерапевтическим агентом, включает введение субъекту эффективного количества соединения формул I или IA, или соединения 1, или их фармацевтически приемлемых солей в комбинации ингибитором протеасом, выбранным из группы, состоящей из эпигаллокатехин-3-галлата, салиноспорамида A, карфилзомиба, бортезомиба, опрозомиба, иксазомиба, маризомиба или деланзомиба, причем рак выбран из группы, состоящей из колоректального рака, рака толстой кишки, рака головы и шеи, рака молочной железы, немелкоклеточного рака легкого, рака предстательной железы, почечно-клеточной карциномы, рака поджелудочной железы, рака яичников, рака брюшины, рака прямой кишки, рака почки, лимфомы Ходжкина, рака мочевого пузыря, печеночно-клеточного рака, рака желудка, плоскоклеточной карциномы, рака шейки матки, рака матки, хронического лимфоцитарного лейкоза, лимфомы, миеломы, желудочно-кишечной стромальной опухоли (GIST), солидной опухоли, гематологической опухоли или множественной миеломы.

В одном варианте реализации изобретения способ лечения субъекта, страдающего от рака, включая способ, в котором субъект имеет доказанную резистентность к другим терапиям, но более не подвергается этим терапиям, включает введение субъекту эффективного количества соединения формул I или IA,

или соединения 1, или их фармацевтически приемлемых солей в комбинации с ингибитором протеасом, выбранным из группы, состоящей из эпигаллокатехин-3-галлата, салиноспорамида А, карфилзомиба, бортезомиба, опростомиба, иксазомиба, маризомиба или деланзомиба, причем рак выбран из группы, состоящей из колоректального рака, рака толстой кишки, рака головы и шеи, рака молочной железы, немелкоклеточного рака легкого, рака предстательной железы, почечно-клеточной карциномы, рака поджелудочной железы, рака яичников, рака брюшины, рака прямой кишки, рака почки, лимфомы Ходжкина, рака мочевого пузыря, печеночно-клеточного рака, рака желудка, плоскоклеточной карциномы, рака шейки матки, рака матки, хронического лимфоцитарного лейкоза, лимфомы, миеломы, желудочно-кишечной стромальной опухоли (GIST), солидной опухоли, гематологической опухоли или множественной миеломы.

В другом варианте реализации изобретения способ также включает лечение субъекта с множественной миеломой, включающий введение субъекту эффективного количества ингибитора протеасом и эффективного количества соединения формул I или IA, или соединения 1, или их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте реализации изобретения ингибитор протеасом представляет собой бортезомиб. В одном варианте реализации изобретения ингибитор протеасом представляет собой карфилзомиб.

В одном варианте реализации изобретения способ включает лечение субъекта с рецидивирующей или резистентной множественной миеломой и включает введение субъекту эффективного количества ингибитора протеасом и эффективного количества соединения формул I или IA, или соединения 1, или их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте реализации изобретения ингибитор протеасом представляет собой бортезомиб. В одном варианте реализации изобретения ингибитор протеасом представляет собой карфилзомиб.

В одном дополнительном варианте реализации изобретения способ включает ингибирование роста рака или клеток опухоли, включающий стадии, в которых: (а) клетки приводят в контакт с эффективным количеством соединения формул I или IA, или соединения 1, или их фармацевтически приемлемых солей; и (b) клетки подвергают воздействию эффективного количества ингибитора протеасом, выбранного из группы, состоящей из эпигаллокатехин-3-галлата, салиноспорамида А, карфилзомиба, бортезомиба, опростомиба, иксазомиба, маризомиба или деланзомиба. В одном варианте реализации изобретения ингибитор протеасом представляет собой бортезомиб. В другом варианте реализации изобретения ингибитор протеасом представляет собой карфилзомиб.

Для различных типов рака могут применяться различные терапевтически эффективные количества, что общеизвестно специалистам в данной области техники. Подобным образом количества, достаточные для профилактики, регулирования, лечения или облегчения таких типов рака, но недостаточные для вызывания или достаточные для уменьшения побочного действия, связанного с соединением формул I или IA, или соединением 1, или их фармацевтически приемлемыми солями, также охвачены описанными выше интервалами дозирования и схемами дозирования. Дополнительно, когда пациенту вводят несколько доз соединения формул I, IA или соединения 1, описанных в данном документе, не все дозы должны быть одинаковыми. Например, дозу, вводимую пациенту, можно увеличивать для улучшения профилактического или терапевтического действия соединения, или ее можно уменьшать для уменьшения одного или более побочных эффектов, которые ощущает конкретный пациент.

В некоторых вариантах реализации изобретения, в которых соединение формул I или IA, или соединение 1, или их фармацевтически приемлемые соли вводят в комбинации с ингибитором протеасом, терапевтические агенты вводят менее чем через 5 мин один после другого, менее чем через 30 мин один после другого, через 1 ч один после другого, через около 1 ч один после другого, от около 1 до около 2 ч один после другого, от около 2 до около 3 ч один после другого, от около 3 до около 4 ч один после другого, от около 4 до около 5 ч один после другого, от около 5 до около 6 ч один после другого, от около 6 до около 7 ч один после другого, от около 7 до около 8 ч один после другого, от около 8 до около 9 ч один после другого, от около 9 до около 10 ч один после другого, от около 10 до около 11 ч один после другого, от около 11 до около 12 ч один после другого, от около 12 до 18 ч один после другого, от 18 до 24 ч один после другого, от 24 до 36 ч один после другого, от 36 до 48 ч один после другого, от 48 до 52 ч один после другого, от 52 до 60 ч один после другого, от 60 до 72 ч один после другого, от 72 до 84 ч один после другого, от 84 до 96 ч один после другого или от 96 до 120 ч один после другого. В одном варианте реализации изобретения две или более терапий применяют в одно и то же посещение пациента.

В некоторых вариантах реализации изобретения одно или более соединений, описанных в данном документе, и одну или более других терапий (например, терапевтических агентов) применяют циклически. Циклическое повторение терапий включает применение первой терапии (например, первого профилактического или терапевтического агента) в течение некоторого периода времени, затем применение второй терапии (например, второго профилактического или терапевтического агента) в течение некоторого периода времени, затем применение третьей терапии (например, третьего профилактического или терапевтического агента) в течение некоторого периода времени и т.д. и повторение этого последовательного применения, т.е. цикла, для уменьшения развития резистентности к одному из агентов, устранения или уменьшения побочного действия одного из агентов и/или улучшения эффективности лечения.

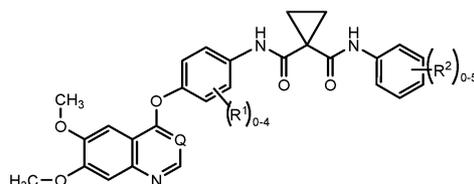
В некоторых вариантах реализации изобретения можно повторять введение одного и того же соединения, описанного в данном документе, а введения могут быть разделены по меньшей мере 1, 2, 3, 5, 10, 15, 30, 45 днями, 2 месяцами, 75 днями, 3 или 6 месяцами. В других вариантах реализации изобретения можно повторять введение одного и того же профилактического или терапевтического агента, а введение может быть разделено по меньшей мере 1, 2, 3, 5, 10 днями.

Варианты реализации изобретения

Изобретение дополнительно определено следующими неограничивающими вариантами реализации изобретения.

Вариант реализации изобретения 1.

Фармацевтическая комбинация, содержащая ингибитор протеасом и ингибитор С-Met в соответствии с формулой



Формула I

или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы I и фармацевтически приемлемый носитель,

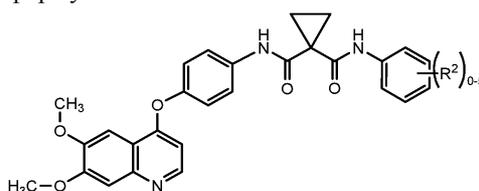
где R¹ представляет собой галоген;

R² представляет собой галоген;

Q представляет собой СН или N.

Вариант реализации изобретения 2.

Комбинация по п.1 формулы изобретения, отличающаяся тем, что ингибитор С-Met формулы I представляет собой соединение формулы IA:

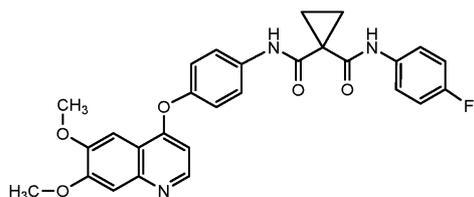


Формула IA

или его фармацевтически приемлемую соль.

Вариант реализации изобретения 3.

Комбинация по п.2 формулы изобретения, отличающаяся тем, что ингибитор С-Met формулы I представляет собой соединение 1:



Соединение 1

или его фармацевтически приемлемую соль.

Вариант реализации изобретения 4.

Комбинация по пп.1-3 формулы изобретения, отличающаяся тем, что соединение 1 находится в форме фармацевтически приемлемой L-малатной соли, D-малатной соли, DL-малатной соли или их смеси.

Вариант реализации изобретения 5.

Комбинация по пп.1-3 формулы изобретения, отличающаяся тем, что ингибитор протеасом представляет собой эпигаллокатехин-3-галлат, салиноспирамид А, карфилзомиб, бортезомиб, опрозомиб, иксазомиб, маризомиб или деланзомиб.

Вариант реализации изобретения 6.

Комбинация по пп.1-3 формулы изобретения, отличающаяся тем, что ингибитор С-Met представляет собой соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, а ингибитор протеасом представляет собой бортезомиб.

Вариант реализации изобретения 7.

Комбинация по пп.1-3 формулы изобретения, отличающаяся тем, что ингибитор С-Met представляет собой соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, а ингибитор протеасом представляет

собой карфилзомиб.

Вариант реализации изобретения 8.

Способ лечения пролиферативного расстройства у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества композиции по пп.1-3 формулы изобретения.

Вариант реализации изобретения 9.

Способ по п.10 формулы изобретения, отличающийся тем, что пролиферативное расстройство представляет собой рак.

Вариант реализации изобретения 10.

Способ по п.11 формулы изобретения, отличающийся тем, что рак представляет собой колоректальный рак, рак толстой кишки, рак головы и шеи, рак молочной железы, немелкоклеточный рак легкого, рак предстательной железы, почечно-клеточную карциному, рак поджелудочной железы, рак яичников, рак брюшины, рак прямой кишки, рак почки, лимфому Ходжкина, рак мочевого пузыря, печеночно-клеточный рак, рак желудка, плоскоклеточную карциному, рак шейки матки, рак матки, хронический лимфоцитарный лейкоз, лимфому, миелому, множественную миелому, солидную опухоль, гематологическую опухоль или желудочно-кишечную стромальную опухоль (GIST).

Вариант реализации изобретения 11

Способ по п.10 формулы изобретения, отличающийся тем, что рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого, рак толстой кишки, множественную миелому или рак головы и шеи.

Вариант реализации изобретения 12.

Способ по п.11 формулы изобретения, отличающийся тем, что рак представляет собой множественную миелому.

Вариант реализации изобретения 13.

Способ по п.12 формулы изобретения, отличающийся тем, что множественная миелома является рецидивирующей или резистентной.

Вариант реализации изобретения 14.

Способ по любому из пп.10-13 формулы изобретения, отличающийся тем, что субъектом является человек.

Вариант реализации изобретения 15.

Способ лечения субъекта, страдающего от рака, включающий введение субъекту эффективного количества ингибитора протеасом и эффективного количества соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, причем рак представляет собой колоректальный рак, рак толстой кишки, рак головы и шеи, рак молочной железы, немелкоклеточный рак легкого, рак предстательной железы, почечно-клеточную карциному, рак поджелудочной железы, рак яичников, рак брюшины, рак прямой кишки, рак почки, лимфому Ходжкина, рак мочевого пузыря, печеночно-клеточный рак, рак желудка, плоскоклеточную карциному, рак шейки матки, рак матки, хронический лимфоцитарный лейкоз, лимфому, миелому, множественную миелому, солидную опухоль, гематологическую опухоль или желудочно-кишечную стромальную опухоль (GIST).

Вариант реализации изобретения 16.

Способ по п.15 формулы изобретения, отличающийся тем, что ингибитор протеасом представляет собой бортезомиб или карфилзомиб.

Вариант реализации изобретения 17.

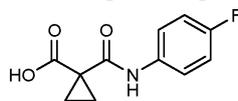
Способ ингибирования роста клетки рака или опухоли у субъекта, включающий стадии, на которых (а) клетку приводят в контакт с эффективным количеством соединения формул I, IA или соединения 1, определенных в пп.1 и 3 формулы изобретения; и (б) клетку подвергают воздействию эффективного количества ингибитора протеасом, причем ингибитор протеасом выбран из группы, состоящей из эпигаллокатехин-3-галлата, салиноспирамида А, карфилзомиба, бортезомиба, опрозомеба, иксазомиба, маризомиба или деланзомиба.

Вариант реализации изобретения 18.

Способ по п.17 формулы изобретения, отличающийся тем, что соединение представляет собой соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, а ингибитор протеасом представляет собой бортезомиб или карфилзомиб.

Получение соединения 1.

Получение 1-(4-фторфенилкарбамоил)циклопропанкарбоновой кислоты (соединение А-1)



Исходную 1,1-циклопропандикарбоновую кислоту обрабатывали тионилхлоридом (1,05 экв.а) в приблизительно 8 объемах изопропилацетата при 25°C в течение 5 ч. Затем полученную смесь обрабатывали раствором 4-фторанилина (1,1 экв.) и триэтиламина (1,1 экв.) в изопропилацетате (2 объема) в течение 1 ч. Суспензию продуктов гасили 5н. раствором NaOH (5 объемов), и водную фазу отбрасывали. Органическую фазу экстрагировали 0,5н. раствором NaOH (10 объемов), а основной экстракт промывали

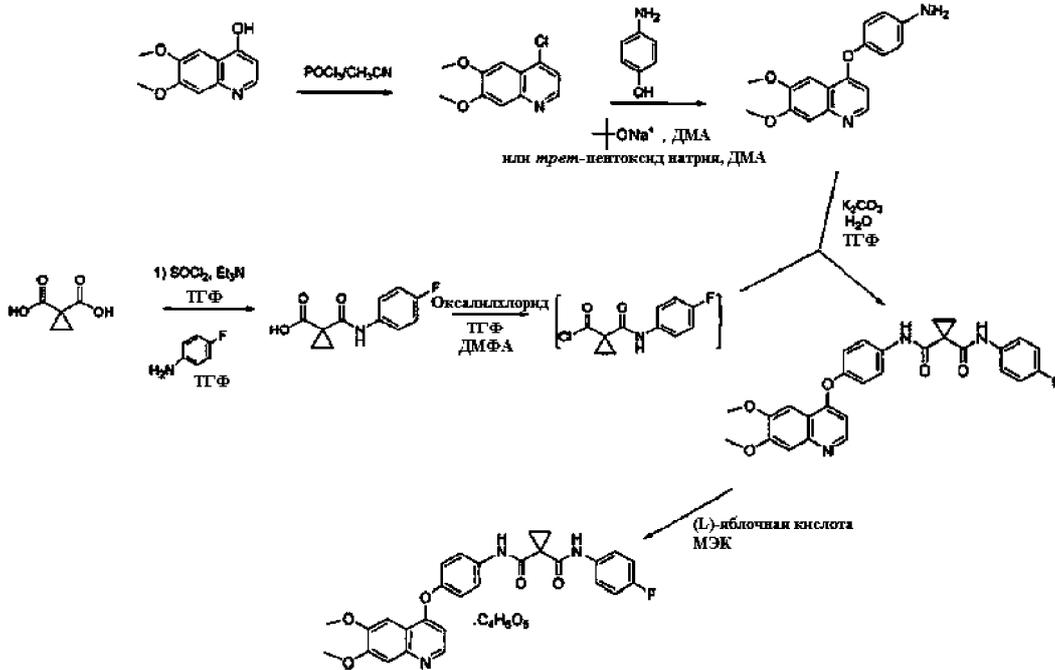
гептаном (5 объемов) и затем подкисляли 30%-ым раствором HCl, что давало суспензию. Соединение А-1 отделяли с помощью фильтрования.

Соединение А-1 готовили при загрузке 1,00 кг с использованием 1,1-циклопропандикарбоной кислоты в качестве ограничивающего реагента для обеспечения 1,32 кг соединения А-1 (выход выделенного продукта 77%; баланс масс 84%) с чистотой 99,92% (ВЭЖХ) и содержанием основного вещества 100,3%.

Получение N-(4-{[6,7-бис-(метокси)хинолин-4-ил]окси}фенил)-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксиамида (соединение 1) и его (L)-малатной соли

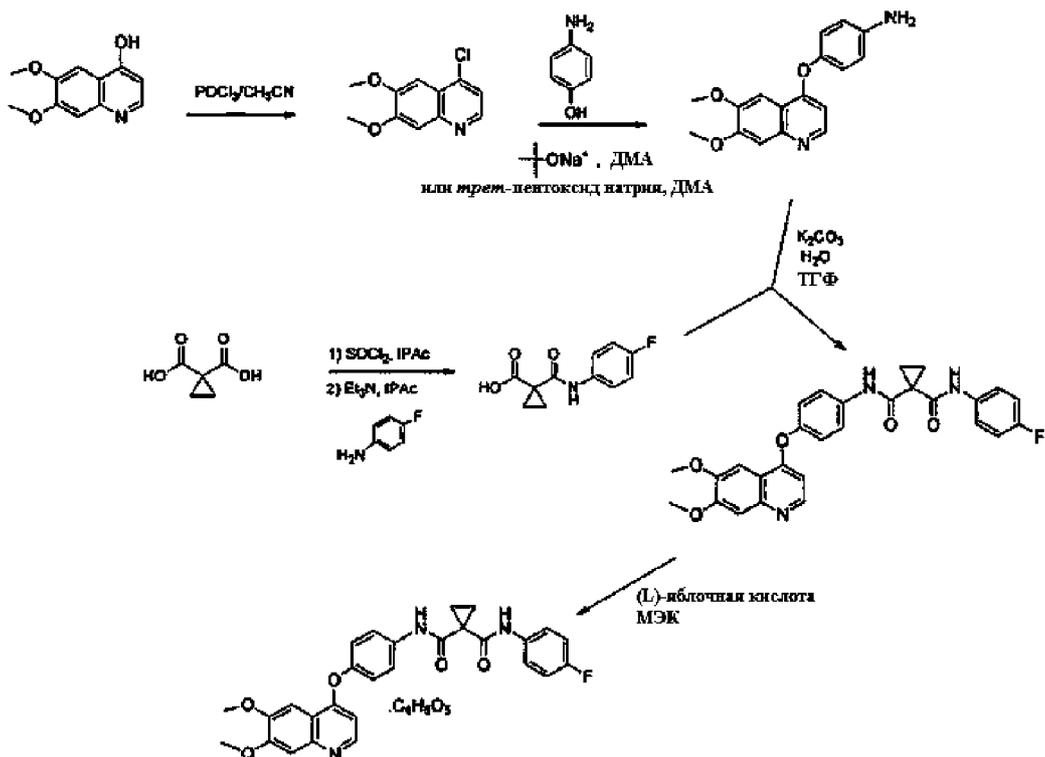
Синтетический подход, который можно использовать для получения N-(4-{[6,7-бис-(метокси)хинолин-4-ил]окси}фенил)-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксиамида и его (L)-малатной соли, представлен на схеме 1.

Схема 1



Другой синтетический подход, который можно использовать для получения N-(4-{[6,7-бис-(метокси)хинолин-4-ил]окси}фенил)-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксиамида и его (L)-малатной соли, представлен на схеме 2.

Схема 2



Получение 4-хлор-6,7-диметоксихинолина.

В реактор последовательно загружали 6,7-диметоксихинолин-4-ол (47,0 кг) и ацетонитрил (318,8 кг). Полученную смесь нагревали до приблизительно 60°C и добавляли оксихлорид фосфора (POCl₃, 130,6 кг). После добавления POCl₃ температуру реакционной смеси повышали до приблизительно 77°C. Реакцию считали завершённой (через приблизительно 13 ч), когда оставалось менее 3% исходного вещества, что определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии [ВЭЖХ] в ходе процесса. Реакционную смесь охлаждали до приблизительно 2-7°C, а затем гасили в охлажденном растворе дихлорметана (ДХМ, 482,8 кг), NH₄OH (26%, 251,3 кг) и воды (900 л). Полученную смесь нагревали до приблизительно 20-25°C и фазы разделяли. Органическую фазу фильтровали через слой AW hyflo super-cel NF (целит; 5,4 кг) и осадок на фильтре промывали ДХМ (118,9 кг). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (282,9 кг) и смешивали с водой (120 л). Фазы разделяли и концентрировали органическую фазу вакуумной перегонкой для удаления растворителя (остаточный объем приблизительно 95 л). В реактор, содержащий органическую фазу, загружали ДХМ (686,5 кг), и концентрировали вакуумной перегонкой для удаления растворителя (остаточный объем приблизительно 90 л). Затем загружали метил-трет-бутиловый эфир (МТБЭ, 226,0 кг), довели температуру смеси до значения от -20 до -25°C и выдерживали в течение 2,5 ч с получением твердого осадка, который затем отфильтровывали, промывали н-гептаном (92,0 кг) и сушили на фильтре при приблизительно 25°C в атмосфере азота, что давало целевое соединение (35,6 кг).

Получение 4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фениламина 4-Аминофенол (24,4 кг), растворенный в N,N-диметилацетамиде (ДМА, 184,3 кг), загружали в реактор, содержащий 4-хлор-6,7-диметоксихинолин (35,3 кг), трет-бутоксид натрия (21,4 кг) и ДМА (167,2 кг) при 20-25°C. Затем эту смесь нагревали до 100-105°C в течение приблизительно 13 ч. После завершения реакции, что определено с помощью ВЭЖХ-анализа в ходе процесса (осталось менее 2% исходного вещества), содержимое реактора охлаждали до 15-20°C и загружали воду (предварительно охлажденную, 2-7°C, 587 л) с такой скоростью, чтобы поддерживать температуру 15-30°C. Полученный твердый осадок отфильтровывали, промывали смесью воды (47 л) и ДМА (89,1 кг) и в конце водой (214 л). Осадок на фильтре затем сушили при приблизительно 25°C, что давало неочищенный 4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фениламин (59,4 кг влажного, 41,6 кг сухого, что рассчитано на основании предела обнаружения, в дальнейшем в данном документе "LOD"). Неочищенный 4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фениламин нагревали с обратным холодильником (при приблизительно 75°C) в смеси с тетрагидрофураном (ТГФ, 211,4 кг) и ДМА (108,8 кг) в течение приблизительно 1 ч, затем охлаждали до 0-5°C и выдерживали в течение приблизительно 1 ч, после чего твердое вещество отфильтровывали, промывали ТГФ (147,6 кг) и сушили на фильтре под вакуумом при приблизительно 25°C, что давало 4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фениламин (34,0 кг).

Альтернативное получение 4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фениламина.

4-Хлор-6,7-диметоксихинолин (34,8 кг), 4-аминофенол (30,8 кг) и трет-пентоксид натрия (1,8 экв., 88,7 кг, 35 мас.% в ТГФ) загружали в реактор, затем добавляли N,N-диметилацетамид (ДМА, 293,3 кг). Затем эту смесь нагревали до 105-115°C в течение приблизительно 9 ч. После завершения реакции, что определено с помощью ВЭЖХ-анализа в ходе процесса (осталось менее 2% исходного вещества), содержимое реактора охлаждали до 15-25°C и добавляли воду (315 кг) в течение 2 ч, поддерживая температуру в интервале 20-30°C. Затем реакционную смесь перемешивали в течение еще 1 ч при 20-25°C. Неочищенный продукт собирали путем фильтрования и промывали смесью 88 кг воды и 82,1 кг ДМА, затем 175 кг воды. Продукт сушили на фильтре-осушителе в течение 53 ч. LOD составил менее 1 мас.%.

В альтернативном способе использовали 1,6 эквивалента трет-пентоксида натрия и повышали температуру реакции от 110 до 120°C. Дополнительно, температуру охлаждения повышали до 35-40°C, а исходную температуру добавления воды устанавливали равной 35-40°C с допустимым нагреванием до 45°C за счет экзотермического эффекта.

Получение 1-(4-фторфенилкарбамоил)циклопропанкарбонилхлорида.

Оксалилхлорид (12,6 кг) добавляли к раствору 1-(4-фторфенилкарбамоил)циклопропанкарбонической кислоты (22,8 кг) в смеси ТГФ (96,1 кг) и N,N-диметилформамида (ДМФА; 0,23 кг) с такой скоростью, чтобы температура смеси не превышала 25°C. Полученный раствор использовали на следующей стадии без дополнительной обработки.

Альтернативное получение 1-(4-фторфенилкарбамоил)циклопропанкарбонилхлорида.

В реактор загружали 1-(4-фторфенилкарбамоил)циклопропанкарбоническую кислоту (35 кг), ДМФА (344 г) и ТГФ (175 кг). Реакционную смесь доводили до 12-17°C, а затем к реакционной смеси добавляли 19,9 кг оксалилхлорида в течение 1 ч. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 12-17°C на 3-8 ч. Полученный раствор использовали на следующей стадии без дополнительной обработки.

Получение [4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]амид-(4-фторфенил)амида циклопропан-1,1-дикарбонической кислоты.

Раствор из предыдущей стадии, содержащий 1-(4-фторфенилкарбамоил)циклопропанкарбонилхлорид, добавляли к смеси соединения 4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фениламина (23,5 кг) и карбоната калия (31,9 кг) в ТГФ (245,7 кг) и воде (116 л) с такой скоростью, чтобы температура смеси не превышала 30°C. По завершении реакции (приблизительно через 20 мин) добавляли воду (653 л). Смесь перемешивали при 20-25°C в течение около 10 ч, в результате чего продукт выпадал в осадок. Продукт выделяли с помощью фильтрования, промывали предварительно полученным раствором ТГФ (68,6 кг) и воды (256 кг) и сушили сначала на фильтре в атмосфере азота при приблизительно 25°C, а затем при около 45°C под вакуумом, что давало целевое соединение (41,0 кг, 38,1 кг, расчет на основании LOD).

Альтернативное получение [4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]амид-(4-фторфенил)амида циклопропан-1,1-дикарбонической кислоты.

В реактор загружали 4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фениламин (35,7 кг, 1 эквивалент), затем ТГФ (412,9 кг). К реакционной смеси добавляли раствор K₂CO₃ (48,3 кг) в воде (169 кг). Раствор хлорангидрида кислоты, описанный в разделе "Альтернативное получение 1-(4-фторфенилкарбамоил)циклопропанкарбонилхлорида" выше переносили в реактор, содержащий 4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фениламин, поддерживая при этом температуру в интервале 20-30°C в течение не менее 2 ч. Реакционную смесь перемешивали при 20-25°C в течение не менее 3 ч. Затем температуру реакционной смеси устанавливали равной 30-25°C и перемешивали смесь. Перемешивание прекращали, и смесь оставляли для разделения фаз. Нижнюю водную фазу удаляли и отбрасывали. К оставшейся верхней органической фазе добавляли воду (804 кг). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 15-25°C в течение не менее 16 ч.

Осажденный продукт отфильтровывали и промывали смесью воды (179 кг) и ТГФ (157,9 кг) двумя порциями. Неочищенный продукт сушили под вакуумом в течение по меньшей мере 2 ч. Затем высушенный продукт смешивали с ТГФ (285,1 кг). Полученную суспензию переносили в реакционный сосуд и перемешивали до превращения суспензии в прозрачный (с растворенными компонентами) раствор, для чего необходимо нагревание до 30-35°C в течение приблизительно 30 мин. Затем к раствору добавляли воду (456 кг), а также этанол SDAG-1 (20 кг, этанол, денатурированный метанолом в течение 2 ч). Смесь перемешивали при 15-25°C в течение по меньшей мере 16 ч. Продукт отфильтровывали и промывали смесью воды (143 кг и 126,7 кг ТГФ (143 кг) двумя порциями. Продукт сушили при максимальной заданной температуре 40°C.

В альтернативном способе температуру реакции при образовании хлорангидрида кислоты устанавливали равной 10-15°C. Температуру перекристаллизации изменяли от 15-25 до 45-50°C в течение 1 ч, а затем охлаждали до 15-25°C в течение 2 ч.

Получение (L)-малатной соли [4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]амид-(4-фторфенил)амида циклопропан-1,1-дикарбонической кислоты, кабозантиниба.

[4-(6,7-Диметоксихинолин-4-илокси)фенил]амид-(4-фторфенил)амид циклопропан-1,1-дикарбонической кислоты (13,3 кг), L-яблочную кислоту (4,96 кг), метилэтилкетон (МЭК; 188,6 кг) и воду (37,3 кг)

загружали в реактор и смесь нагревали с обратным холодильником (приблизительно 74°C) в течение приблизительно 2 ч. Температуру реактора понижали до 50-55°C и отфильтровывали содержимое реактора. Указанные последовательные стадии, описанные выше, повторяли еще два раза, используя такие же количества [4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]амид-(4-фторфенил)амида циклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты (13,3 кг), L-яблочной кислоты (4,96 кг), МЭК (198,6 кг) и воды (37,2 кг).

Объединенный фильтрат азеотропно сушили при атмосферном давлении, используя МЭК (1133,2 кг) (остаточный объем приблизительно 711 л; содержание воды по методу Карла Фишера <0,5 мас.%) при приблизительно 74°C. Температуру содержимого реактора понижали до 20-25°C и выдерживали в течение приблизительно 4 ч с получением твердого осадка, который отфильтровывали, промывали МЭК (448 кг) и сушили под вакуумом при 50°C, что давало целевое соединение (45,5 кг).

Альтернативное получение (L)-малатной соли [4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]амид-(4-фторфенил)амида циклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты.

[4-(6,7-Диметоксихинолин-4-илокси)фенил]амид-(4-фторфенил)амид циклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты (47,9 кг), L-яблочную кислоту (17,2 кг), метилэтилкетон (658,2 кг) и воду (129,1 кг) загружали в реактор и нагревали смесь до 50-55°C в течение приблизительно 1-3 ч, а затем при 55-60°C в течение дополнительных 4-5 ч. Смесь очищали с помощью фильтрования через картридж, 1 мкм. Температуру реактора доводили до 20-25°C и содержимое перегоняли под вакуумом, соответствующим давлению 150-200 мм рт. ст., с максимальной температурой рубашки 55°C до объема в интервале 558-731 л.

Вакуумную перегонку проводили еще два раза с загрузкой 380 кг и 380,2 кг метилэтилкетона, соответственно. После третьей перегонки объем партии довели до 18 об./мас. [4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]амид-(4-фторфенил)амида циклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты, загрузив метилэтилкетон (159,9 кг) с получением общего объема 880 л. Проводили дополнительную вакуумную перегонку, добавив метилэтилкетон (245,7 кг). Реакционную смесь оставляли при умеренном перемешивании при 20-25°C по меньшей мере на 24 ч. Продукт отфильтровывали и промывали метилэтилкетонам (415,1 кг) тремя порциями. Продукт сушили под вакуумом с температурой рубашки, установленной равной 45°C.

В альтернативном способе порядок добавления изменяли так, что раствор L-яблочной кислоты (17,7 кг) в воде (129,9 кг) добавляли к [4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]амид-(4-фторфенил)амиду циклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты (48,7 кг) в метилэтилкетоне (673,3 кг).

Эффект комбинированного лечения кабозантинибом и бортезомибом на мышинной модели множественной миеломы 5TGM1.

Кабозантиниб представляет собой ингибитор тирозинкиназ, в том числе MET, VEGFR2, RET, и киназ семейства TAM: TYRO3, AXL и MER. Кабозантиниб продемонстрировал клиническую активность у пациентов с устойчивым к кастрации раком предстательной железы и другими солидными опухолями с метастазами в кости. Множественная миелома (ММ) представляет собой второй наиболее распространенный гемобластоз и представляет приблизительно 2% всех смертей от рака. ММ представляет собой неоплазию моноклональных В-клеток (плазматических клеток) с такими клиническими признаками, как множественные остеолитические поражения, вызывающие боль в костях, патологические переломы и гиперкальцемию. У пациентов с ММ повышены уровни HGF и VEGF, и регуляция взаимодействия плазматическая клетка-остеобласт с помощью сигнального пути HGF-MET вовлечена в развитие литической болезни костей у этих пациентов. Таким образом, главными целями данного исследования являлось:

А) определить действие кабозантиниба на поражения костей и опухолевую массу в изогенной мышинной модели ММ 5TGM1 (исследование 1) и

В) исследовать влияние кабозантиниба на общую выживаемость этих мышей при введении отдельно или в комбинации с бортезомибом (исследование 2).

Исследуемые соединения и носители. Кабозантиниб (XL184) получают в Exelixis в форме порошка. Его растворяют в стерильной воде так, чтобы концентрация составила 1 мг/мл, и вводят в дозах 10 или 30 мг/кг. Раствор для введения получают каждый день за 1 ч до введения. Нерастворенное исследуемое соединение хранят при температуре окружающей среды или комнатной температуре в сухой среде, такой как эксикатор. Исследуемое соединение вводят раз в сутки перорально через зонд. Бортезомиб получают в LC Laboratories (Бостон, Массачусетс, США) в форме порошка или в виде раствора в этаноле (EtOH). Исходный раствор хранят при -20°C. Раствор бортезомиба для введения готовят свежим для каждого введения следующим образом: 25 мкл исходного раствора бортезомиба (LC Laboratories, Бостон, Массачусетс, США) с концентрацией 25 мг/мл в EtOH и 25 мкл EtOH разбавляют 3,61 мл 0,9%-ного раствора NaCl, чтобы получить концентрацию 0,17 мг/мл. Объем введения составляет 3 мл/кг, что дает дозу 0,5 мг/кг. Бортезомиб вводят внутривенно дважды в неделю.

Носитель для кабозантиниба (носитель 1) представляет собой стерильную воду, а носитель для бортезомиба (носитель 2) представляет собой 0,7% EtOH в 0,9% NaCl.

Культура клеток.

Клетки множественной миеломы мышей 5TGM1 получают в отделе молекулярной медицины Научного центра здоровья при Техасском университете в Сан-Антонио.

Культивирование клеток выполняют в соответствии со стандартными процедурами. Клетки миеломы мышей 5TGM1 (2×10^6 клеток в 0,1 мл ФСБ) вносят в хвостовую вену мышей в 0 день. Жизнеспособ-

ность клеток определяют до и после внесения. Внесение раковых клеток будет вызывать у мышей развитие заболевания костей, типичного для множественной миеломы.

Забор крови.

Образцы крови забирают из подкожной вены до внесения раковых клеток в дни 15, 22, 35 и при умерщвлении. Образцы сыворотки готовят в течение 1 ч после забора и хранят при -70°C . Сывороточный парапротеин IgG2b определяют с использованием набора для количественного определения мышинового IgG2b с помощью ИФА (Bethyl Laboratories Inc, Монтгомери, Техас, США). Активность TRACP 5b в сыворотке и концентрацию PINP определяют с использованием наборов для мышинового TRAP и мышинового PINP (IDS, Болтон, Соединенное Королевство).

Рентгеновская радиография. Развитие миеломной болезни костей контролируют с помощью рентгеновской радиографии в день 35. Животным дают анестезию с помощью изофлурана и подвергают рентгеновскому исследованию в положении лежа на животе с применением системы для радиографии Faxitron Specimen Radiographic System MX-20 D12 (Faxitron Corp. Иллинойс, США), используя программное обеспечение Faxitron Dicom 3.0. Снимают по меньшей мере одну радиограмму (обеих задних конечностей) для одного животного при каждом включении рентгеновского излучения (31 кВ, 10 с, увеличение $2\times$). Количество повреждений и площадь повреждения в задних конечностях определяют из полученных изображений с помощью программного обеспечения для анализа изображений MetaMorph.

Статистический анализ.

Статистический анализ выполняют с использованием статистического программного обеспечения R (версии 2.14.0 или новее, www.r-project.org) или OriginPro (версии 8.6 или новее, OriginLab, Нортгемптон, Массачусетс, США). Для каждого параметра определяют среднее значение и стандартное отклонение. Статистический анализ во всех случаях выполняют с использованием двусторонних критериев. До проведения дальнейшего анализа проверяют нормальное распределение и однородность дисперсии. В случае нарушения этих допущений применяют или логарифмическое преобразование, или другое подходящее преобразование (например, извлечение квадратного корня, получение обратных величин). Если допущения выполняются сами по себе или после превращения, используют однофакторный ANOVA для конечных параметров, чтобы оценить, различаются ли статистически величины, полученные для разных групп (с $p < 0,05$), с последующим сравнением с контрольной группой в соответствии с критерием Тьюки. Если допущения не выполняются даже после выполнения описанных выше превращений, применяют превращение с ранжированием данных и используют непараметрический критерий Краскела-Уоллиса, а затем U-критерий Манна-Уитни. Для многократных измерений, таких как биохимические маркеры, используют смешанную линейную модель влияния.

Методы. Самок мышей C57BL/KaLwRij распределяли в лечебные группы ($n=15$ на группу) с равными средними массами тела. В каждом из 2 исследований использовали четыре экспериментальные группы: контрольную группу, получающую носитель, и группы, получающие только бортезомиб (0,5 мг/кг внутривенно дважды в неделю) или кабозантиниб (10 мг/кг перорально раз в сутки). Исследование 1 также включало группу, получающую более высокую дозу кабозантиниба (30 мг/кг перорально раз в сутки), а исследование 2 включало комбинированную группу, получающую: бортезомиб (0,5 мг/кг внутривенно дважды в неделю) и кабозантиниб (10 мг/кг перорально раз в сутки). В исследовании 2 каждая группа, получающая единственный агент, также получала носитель другой группы, получающей единственный агент, с использованием подходящего способа и схемы.

В день 0 животным вносили клетки мышинной миеломы 5TGM1 путем внутривенного введения. Введение агентов начинали в день 1 и продолжали каждый день до умерщвления в день 35 (исследование 1) или день 70 (исследование 2). Массу тела определяли дважды в неделю, а образцы крови забирали в дни: 1, 15, 22 и 34 для определения парапротеина (IgG2b) и TRACP 5b. В исследовании 1 развитие остеолитических повреждений обнаруживали с использованием радиографии в конце исследования. Животных умерщвляли до завершения эксперимента на основании конечных точек для усыпления из гуманных соображений (т.е. паралич нижней части тела). В анализ включали животных, умерщвленных в течение четырех дней до конца эксперимента в исследовании 1.

Результаты.

В исследовании 1 бортезомиб уменьшал уровни IgG2b в сыворотке и снижал частоту возникновения поражений мягких тканей, но не продемонстрировал защитных свойств для костей. Кабозантиниб продемонстрировал защитное действие на кости: средняя и общая площадь остеолитических повреждений уменьшалась при дозе 30 мг/кг, а содержание TRACP 5b в сыворотке и количество остеокластов на границе опухоль-кость уменьшались как при дозе 10, так и 30 мг/кг. Относительная площадь костей не отличалась от контрольной в соответствии с данными гистоморфометрии. Повышение IgG2b в сыворотке в обеих группах, получавших кабозантиниб, начиналось ранее, чем у контрольной группы, получавшей носитель, но при умерщвлении не наблюдалось значимого различия между относительными уровнями IgG2b. Доза кабозантиниба зависимо увеличивала площадь некроза опухоли в кости, что указывает на возможность того, что увеличение IgG2b может быть связано с лизисом плазматических клеток. Обе дозы кабозантиниба уменьшали частоту возникновения поражений мягких тканей.

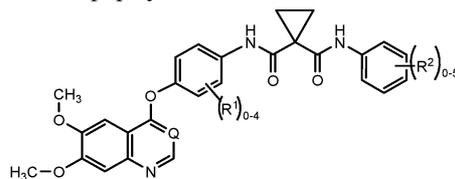
В исследовании 2 медианное время выживания составляло 36 дней (носитель), 43 дня (бортезомиб), 48 дней (кабозантиниб) и 55 дней (кабозантиниб+бортезомиб), что изображено на фигуре. Продление общего выживания (ОВ) по сравнению с носителем было статистически значимо для группы, получавшей кабозантиниб, а не для группы, получавшей бортезомиб. Продление ОВ в комбинированной группе было значимо по сравнению с только бортезомибом, но не с кабозантинибом.

Выводы. Кабозантиниб продемонстрировал как защитное для костей, так и противоопухолевое действие в этой мышинной модели ММ. Дополнительно, статистически значимое продление общей выживаемости наблюдали с кабозантинибом отдельно и с комбинацией кабозантиниб+бортезомиб. Этими результатами обосновано дополнительное исследование кабозантиниба отдельно или в комбинации с другими агентами при множественной миеломе.

Вышеизложенное изобретение было подробно описано посредством иллюстрации и примеров с целью ясности и понимания. Данное изобретение было описано на основании различных конкретных и предпочтительных вариантов реализации и способов. Однако следует понимать, что могут быть сделаны многочисленные изменения и модификации без отступления от сущности и объема изобретения. Специалисту в данной области техники понятно, что в пределах объема прилагаемой формулы изобретения могут быть осуществлены изменения и модификации. Поэтому следует понимать, что приведенное выше описание предназначено для иллюстрации, но не ограничения. Следовательно, объем настоящего изобретения следует определять не на основании приведенного выше описания, а вместо этого его следует определять на основании следующей прилагаемой формулы изобретения вместе со всеми эквивалентами, к которым такая формула изобретения имеет отношение.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая комбинация для лечения множественной миеломы, где комбинация содержит ингибитор протеасом, представляющий собой бортезомиб; и ингибитор С-Мет в соответствии с формулой



Формула I

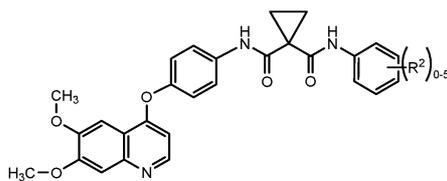
или его фармацевтически приемлемую соль,

где R¹ отсутствует;

R² представляет собой фтор;

Q представляет собой CH или N.

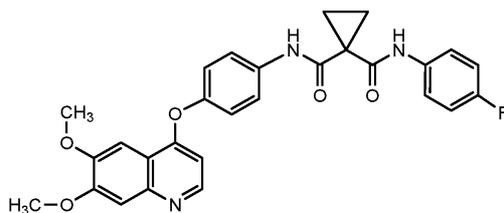
2. Комбинация по п.1, отличающаяся тем, что ингибитор С-Мет формулы I представляет собой соединение формулы IA



Формула IA

или его фармацевтически приемлемую соль.

3. Комбинация по п.2, отличающаяся тем, что ингибитор С-Мет формулы IA представляет собой соединение 1



Соединение 1

или его фармацевтически приемлемую соль.

4. Комбинация по п.3, отличающаяся тем, что соединение 1 представляет собой L-малатную соль, D-малатную соль, DL-малатную соль или их смесь.

5. Комбинация по любому из пп.1-4, где множественная миелома представляет собой рецидивирующую или резистентную множественную миелому.

6. Комбинация по любому из пп.1-5, отличающаяся тем, что у пациентов, которых лечат с использованием комбинации, наблюдается полная серологическая реакция.

7. Комбинация по любому из пп.1-5, отличающаяся тем, что у пациентов, которых лечат с использованием комбинации, наблюдается частичная серологическая реакция.

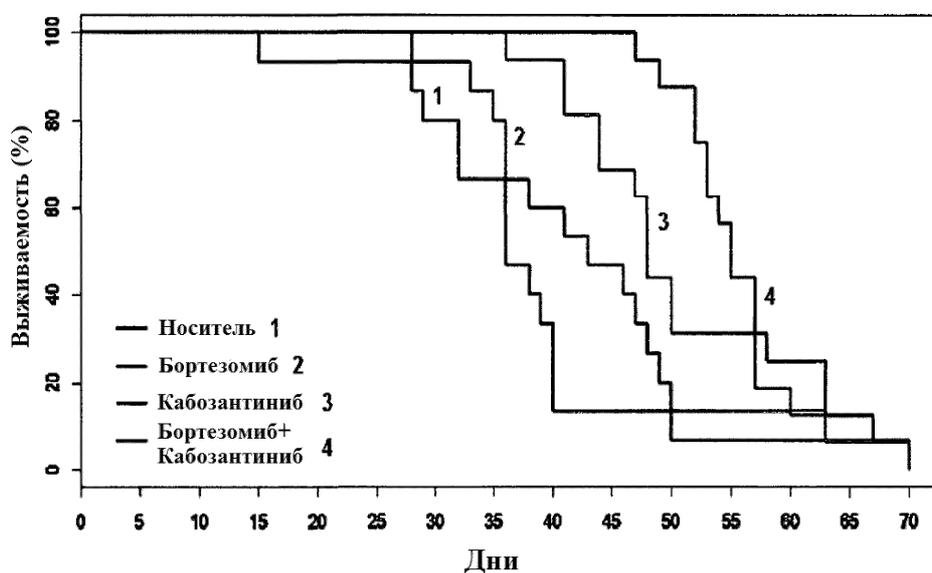
8. Комбинация по любому из пп.1-5, отличающаяся тем, что у пациентов, которых лечат с использованием комбинации, наблюдается стабильное заболевание.

9. Применение соединения для лечения множественной миеломы, где соединение представляет собой соединение формулы I, как определено в п.1, или его фармацевтически приемлемую соль, соединение формулы IA, как определено в п.2, или его фармацевтически приемлемую или соединение 1, как определено в п.3, или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с ингибитором протеасом, который представляет собой бортезомиб.

10. Применение по п.9, отличающееся тем, что у пациентов, которых лечат с использованием комбинации, наблюдается полная серологическая реакция.

11. Применение по п.9, отличающееся тем, что у пациентов, которых лечат с использованием комбинации, наблюдается частичная серологическая реакция.

12. Применение по п.9, отличающееся тем, что у пациентов, которых лечат с использованием комбинации, наблюдается стабильное заболевание.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2