

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 375**

51 Int. Cl.:

A61K 31/497 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.04.2007 E 07727881 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2012 EP 2007391**

54 Título: **Combinación que comprende A) un compuesto de pirimidilaminobenzamida y B) un inhibidor de cinasa THR315LLE**

30 Prioridad:

07.04.2006 US 790438 P

11.04.2006 US 791150 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

09.04.2013

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)

LICHTSTRASSE 35

4056 BASEL, CH

72 Inventor/es:

MANLEY, PAUL W.

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 400 375 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Combinación que comprende A) un compuesto de pirimidilaminobenzamida y B) un inhibidor de cinasa THR315LLE

La presente invención se refiere a una combinación farmacéutica que comprende a) un compuesto de pirimidilaminobenzamida y b) agentes que inhiben Bcr-Abl ThR315lle ("inhibidor de ThR315lle"), y a tratamientos que implican a) y b) de enfermedades proliferativas, que implican actividad de tirosina cinasa Abl, tales como aquellas en las que se expresan proteínas de fusión Bcr-Abl o TEL-Abl. Tales enfermedades proliferativas incluyen tumores, mielomas, leucemias, etc.

A pesar de las numerosas opciones de tratamiento para pacientes con enfermedades proliferativas, sigue habiendo una necesidad de agentes antiproliferativos eficaces y seguros para su utilización preferente en una terapia de combinación.

WO 2004/005281 se refiere a compuestos de pirimidilaminobenzamida, a procedimientos para la preparación de estos compuestos, a composiciones farmacéuticas que contienen los mismos, a su uso opcional en combinación con uno o más compuestos farmacéuticamente activos para la terapia de una enfermedad que responde a una inhibición de la actividad de proteína cinasa, especialmente una enfermedad neoplásica.

O'Hare et ál. 2005 (Cancer Research) describe la actividad de los inhibidores de Bcr-Abl AMN107 y BMS-354825 en el contexto de mutantes de cinasa Abl resistentes a imatinib. El artículo compara imatinib, AMN107 y BMS-354825 en ensayos celulares y bioquímicos contra un conjunto de 16 mutantes de dominios de cinasa que representan >90% de aislados clínicos.

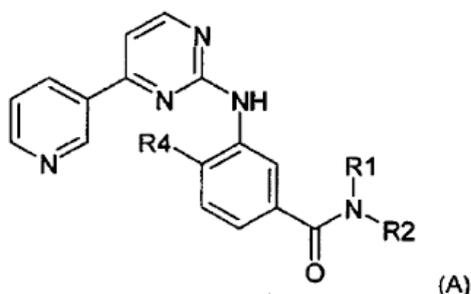
O'Hare et ál., 2005 (Cancer Cell) describe la capacidad de inhibidores de Abl como imatinib o AMN107 contra mutaciones en los genes Bcr-Abl y sus implicaciones como una terapia altamente eficaz para pacientes con leucemia mieloide crónica (CML).

Se ha encontrado ahora que las combinaciones de AMN107 con agentes que inhiben Bcr-Abl ThR315lle proporcionarán un beneficio añadido a pacientes con leucemia, especialmente pacientes con leucemia mieloide crónica ("CML") que tienen riesgo de expresar formas mutantes de Bcr-Abl, o los pacientes en los que ya han surgido formas mutantes. Esto se debe a que AMN107 inhibe la mayoría de las formas mutantes de Bcr-Abl (32 de 33 actualmente evaluadas), solo siendo el mutante ThR₃₁₅lle resistente a AMN107 y por consiguiente las combinaciones de AMN107 con un inhibidor de ThR315lle serán de gran beneficio. Tales combinaciones de fármacos deben proporcionar una eficacia mejorada en pacientes con CML y leucemia linfocítica aguda ("ALL") que expresan Bcr-Abl mutante y proporcionan un pronóstico mejorado para pacientes con riesgo de desarrollar una enfermedad conducida por mutantes de Bcr-Abl.

Sumario de la Invención

Se ha encontrado ahora que una combinación que comprende a) al menos un compuesto de pirimidilaminobenzamida y b) un inhibidor de ThR315lle, como se define posteriormente, tiene un efecto beneficioso sobre enfermedades proliferativas, p. ej. tumores, mielomas, leucemias, psoriasis, reestenosis, esclerodermis y fibrosis.

La presente invención se refiere a una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de pirimidilaminobenzamida de fórmula A, o un N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, y b) al menos un inhibidor de ThR315lle seleccionado de (3-trifluorometil-fenil)-amida de ácido 6-(2-amino-pirimidin-4-iloxi)-naftaleno-1-carboxílico; [6-[[1-[[4-[(4-metil-1-piperacini)metil]-3-(trifluorometil)fenilamino]carbonil]-H1-indol-5-il]oxi]-4-pirimidinil]acetamida; N-[3-[[1-[6-(ciclopropilamino)-4-pirimidinil]-1h-imadazol-2-il]amino]-4-metilfenil]-3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)-benzamida, XL228, AP24534 y sus combinaciones;



en donde

R₁ representa hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi(inferior)-alquilo(inferior), aciloxi-alquilo(inferior), carboxi-alquilo(inferior), alcoxi(inferior)-carbonil-alquilo(inferior) o fenil-alquilo(inferior);

R₂ representa hidrógeno, alquilo inferior, opcionalmente sustituido con uno o más radicales R₃ idénticos o diferentes, cicloalquilo, benzcicloalquilo, heterociclilo, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que comprende cero, uno, dos o tres átomos de nitrógeno de anillo y cero o un átomo de oxígeno y cero o un átomo de azufre, grupos que en cada caso no están sustituidos o están mono- o polisustituidos; y

R₃ representa hidroxilo, alcoxi inferior, aciloxi, carboxi, alcoxi(inferior)-carbonilo, carbamoilo, carbamoilo N-mono- o N,N-disustituido, amino, amino mono- o disustituido, cicloalquilo, heterociclilo, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que comprende cero, uno, dos o tres átomos de nitrógeno de anillo y cero o un átomo de oxígeno y cero o un átomo de azufre, grupos que en cada caso no están sustituidos o están mono- o polisustituidos;

o en donde R₁ y R₂ juntos representan alquileo con cuatro, cinco o seis átomos de carbono opcionalmente mono- o disustituidos con alquilo inferior, cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, hidroxilo, alcoxi inferior, amino, amino mono- o disustituido, oxo, piridilo, piracínilo o pirimidinilo; benzalquileo con cuatro o cinco átomos de carbono; o azaalquileo con un nitrógeno y tres o cuatro átomos de carbono en donde el nitrógeno no está sustituido o está sustituido con alquilo inferior, fenil-alquilo(inferior), alcoxi(inferior)-carbonil-alquilo(inferior), carboxi-alquilo(inferior), carbamoil-alquilo(inferior), carbamoil-alquilo(inferior) N-mono- o N,N-disustituido, cicloalquilo, alcoxi(inferior)-carbonilo, carboxi, fenilo, fenilo sustituido, piridinilo, pirimidinilo o piracínilo;

R₄ representa hidrógeno, alquilo inferior o halógeno.

Además, la invención se refiere a las realizaciones específicas de las reivindicaciones dependientes 2 a 6.

Los términos generales utilizados anteriormente y posteriormente en la presente memoria tienen preferiblemente dentro del contexto de esta divulgación los siguientes significados, a menos que se indique otra cosa:

El prefijo "inferior" indica un radical que tiene hasta e incluyendo un máximo de 7, especialmente hasta e incluyendo un máximo de 4 átomos de carbono, siendo los radicales en cuestión bien lineales o bien ramificados con ramificación simple o múltiple.

Cuando se usa la forma plural para los compuestos, las sales y similares, se considera que esto significa también un solo compuesto, sal o similar.

Cualesquiera átomos de carbono asimétricos pueden estar presentes en la configuración (R), (S) o (R,S), preferiblemente en la configuración (R) o (S). Así, los compuestos pueden estar presentes como mezclas de isómeros o como isómeros puros, preferiblemente como diastereoisómeros enantiómeramente puros.

La invención se refiere además a posibles tautómeros de los compuestos de fórmula A.

Preferiblemente, el alquilo inferior es alquilo con desde e incluyendo 1 hasta e incluyendo 7, preferiblemente desde e incluyendo 1 hasta e incluyendo 4, y es lineal o ramificado; preferiblemente, el alquilo inferior es butilo, tal como n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, propilo, tal como n-propilo o isopropilo, etilo o metilo. Preferiblemente, el alquilo inferior es metilo, propilo o terc-butilo.

Preferiblemente, el acilo inferior es formilo o alquil(inferior)-carbonilo, en particular acetilo.

Un grupo arilo es un radical aromático que está unido a la molécula a través de un enlace situado en un átomo de carbono del anillo aromático del radical. En una realización preferida, el arilo es un radical aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, especialmente fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, fluorenilo o fenantrenilo, y no está sustituido o está sustituido con uno o más, preferiblemente hasta tres, especialmente uno o dos sustituyentes, especialmente seleccionados de amino, amino mono- o disustituido, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alqueno inferior, alquino inferior, fenilo, hidroxilo, hidroxilo esterificado o esterificado, nitro, ciano, carboxi, carboxi esterificado, alcanoilo, benzoilo, carbamoilo, carbamoilo N-mono- o N,N-disustituido, amidino, guanidino, ureido, mercapto, sulfo, alquil(inferior)-tio, feniltio, fenil-alquil(inferior)-tio, alquil(inferior)-fenil-tio, alquil(inferior)-sulfonilo, fenilsulfonilo, fenil-alquil(inferior)-sulfonilo, alquil(inferior)-fenilsulfonilo, alquil(inferior)-sulfonilo, fenilsulfonilo, fenil-alquilo(inferior)sulfonilo, alquil(inferior)-fenilsulfonilo, halógeno-alquil(inferior)-mercapto, halógeno-alquil(inferior)-sulfonilo, tal como especialmente trifluorometanosulfonilo, dihidroxibora (-B(OH)₂), heterociclilo, un grupo heteroarilo mono- o bicíclico y alquileo inferior unido por dioxo en átomos de C adyacentes del anillo, tal como metilendioxo. El arilo es más

preferiblemente fenilo, naftilo o tetrahidronaftilo, que en cada caso bien no está sustituido o bien está independientemente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que comprende halógeno, especialmente flúor, cloro o bromo; hidroxilo; hidroxilo eterificado por alquilo inferior, p. ej. por metilo, por halógeno-alquilo(inferior), p. ej. trifluorometilo, o por fenilo; alquilen inferior unido por dioxo a dos átomos de C adyacentes, p. ej. metilendioxo, alquilo inferior, p. ej. metilo o propilo; halógeno-alquilo(inferior), p. ej. trifluorometilo; hidroxilo-alquilo(inferior), p. ej. hidroximetilo o 2-hidroxio-2-propilo; alcoxi(inferior)-alquilo(inferior); p. ej. metoximetilo o 2-metoxietilo; alcoxi(inferior)-carbonil-alquilo(inferior), p. ej. metoxicarbonilmetilo; alquino inferior, tal como 1-propinilo; carboxi esterificado, especialmente alcoxi(inferior)-carbonilo, p. ej. metoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo o isopropoxicarbonilo; carbamoilo N-monosustituido, en particular carbamoilo monosustituido con alquilo inferior, p. ej. metilo, n-propilo o iso-propilo; amino; alquil(inferior)-amino, p. ej. metilamino; di-alquil(inferior)-amino, p. ej. dimetilamino o dietilamino; alquilen(inferior)-amino, p. ej. pirrolidino o piperidino; oxaalquilen(inferior)-amino, p. ej. morfolino, azaalquilen(inferior)-amino, p. ej. piperacino, acilamino, p. ej. acetilamino o benzoilamino; alquil(inferior)-sulfonilo, p. ej. metilsulfonilo; sulfamoilo; o fenilsulfonilo.

Preferiblemente, un grupo cicloalquilo es ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, y puede no estar sustituido o estar sustituido con uno o más, especialmente uno o dos, sustituyentes seleccionados del grupo definido anteriormente como sustituyentes para arilo, lo más preferiblemente con alquilo inferior, tal como metilo, alcoxi inferior, tal como metoxi o etoxi, o hidroxilo, y además por oxo o condensado a un anillo bencénico, tal como en benzociclopropilo o benzociclohexilo.

El alquilo sustituido es un alquilo como se definió anteriormente, especialmente alquilo inferior, preferiblemente metilo; en el que pueden estar presentes uno o más, especialmente hasta tres, sustituyentes, principalmente del grupo seleccionado de halógeno, especialmente flúor, amino, N-alquil(inferior)-amino, N,N-di-alquil(inferior)-amino, N-alcanoil(inferior)-amino, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxi(inferior)-carbonilo y fenil-alcoxi(inferior)-carbonilo. Se prefiere especialmente el trifluorometilo.

El amino mono- o disustituido es especialmente amino sustituido con uno o dos radicales seleccionados independientemente entre sí de alquilo inferior, tal como metilo; hidroxilo-alquilo(inferior), tal como 2-hidroxietilo; alcoxi(inferior)-alquilo(inferior), tal como metoxietilo; fenil-alquilo(inferior), tal como bencilo o 2-feniletilo; alcanoilo inferior, tal como acetilo; benzoilo; benzoilo sustituido, en donde el radical fenilo está especialmente sustituido con uno o más, preferiblemente uno o dos, sustituyentes seleccionados de nitro, amino, halógeno, N-alquil(inferior)-amino, N,N-di-alquil(inferior)-amino, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxi(inferior)-carbonilo, alcanoilo inferior y carbamoilo; y fenil-alcoxi(inferior)-carbonilo, en donde el radical fenilo no está sustituido o especialmente está sustituido con uno o más, preferiblemente uno o dos, sustituyentes seleccionados de nitro, amino, halógeno, N-alquil(inferior)-amino, N,N-di-alquil(inferior)-amino, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxi(inferior)-carbonilo, alcanoilo inferior y carbamoilo; y es preferiblemente N-alquil(inferior)-amino, tal como N-metilamino, hidroxilo-alquil(inferior)-amino, tal como 2-hidroxietilamino o 2-hidroxipropilo, alcoxi(inferior)-alquilo(inferior), tal como metoxietilo, fenil-alquil(inferior)-amino, tal como bencilamino, N,N-di-alquil(inferior)-amino, N-fenil-alquil(inferior)-N-alquil(inferior)-amino, N,N-di-alquil(inferior)-fenilamino, alcanoil(inferior)-amino, tal como acetilamino, o un sustituyente seleccionado del grupo que comprende benzoilamino y fenil-alcoxi(inferior)-carbonilamino, en donde el radical fenilo en cada caso no está sustituido o especialmente está sustituido por nitro o amino, o también con halógeno, amino, N-alquil(inferior)-amino, N,N-di-alquil(inferior)-amino, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxi(inferior)-carbonilo, alcanoilo inferior, carbamoilo o aminocarbonilamino. El amino disustituido es además alquilen(inferior)-amino, p. ej. pirrolidino, 2-oxopirrolidino o piperidino; oxaalquilen(inferior)-amino, p. ej. morfolino, o azaalquilen(inferior)-amino, p. ej. piperacino o piperacino N-sustituido, tal como N-metilpiperacino o N-metoxicarbonilpiperacino.

El halógeno es especialmente flúor, cloro, bromo o yodo, especialmente flúor, cloro o bromo.

El hidroxilo eterificado es especialmente alquiloxi C₈-C₂₀, tal como n-deciloxi, alcoxi inferior (preferido), tal como metoxi, etoxi, isopropiloxi o terc-butiloxi, fenil-alcoxi(inferior), tal como benciloxi, feniloxi, halógeno-alcoxi(inferior), tal como trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi o 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, o alcoxi inferior que está sustituido con heteroarilo mono- o bicíclico que comprende uno o dos átomos de nitrógeno, preferiblemente alcoxi inferior que está sustituido con imidazolilo, tal como 1H-imidazol-1-ilo, pirrolilo, bencimidazolilo, tal como 1-bencimidazolilo, piridilo, especialmente 2-, 3- o 4-piridilo, pirimidinilo, especialmente 2-pirimidinilo, piracino, isoquinolinilo, especialmente 3-isoquinolinilo, quinolinilo, indolilo o tiazolilo.

El hidroxilo esterificado es especialmente alcanoiloxi inferior, benzoiloxi, alcoxi(inferior)-carboniloxi, tal como terc-butoxicarboniloxi, o fenil-alcoxi(inferior)-carboniloxi, tal como benciloxicarboniloxi.

El carboxi esterificado es especialmente alcoxi(inferior)-carbonilo, tal como terc-butoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo, fenil-alcoxi(inferior)-carbonilo o feniloxicarbonilo.

El alcanoilo es principalmente alquilcarbonilo, especialmente alcanoilo inferior, p. ej. acetilo.

El carbamoilo N-mono- o N,N-disustituido está especialmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo inferior, fenil-alquilo(inferior) e hidroxialquilo(inferior), o alquilen inferior, oxalquilen(inferior) o aza-alquilen(inferior) opcionalmente sustituido en el átomo de nitrógeno terminal.

Un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que comprende cero, uno, dos o tres átomos de nitrógeno de anillo y cero o un átomo de oxígeno y cero o un átomo de azufre, grupos que en cada caso no están sustituidos o están mono- o polisustituidos, se refiere a un resto heterocíclico que está insaturado en el anillo que une el radical heteroarilo al resto de la molécula en la fórmula I y es preferiblemente un anillo, donde en el anillo de unión, pero opcionalmente además en cualquier anillo condensado, al menos un átomo de carbono se reemplaza por un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; donde el anillo de unión tiene preferiblemente de 5 a 12, más preferiblemente 5 o 6 átomos de anillo; y que puede no estar sustituido o estar sustituido con uno o más, especialmente uno o dos, sustituyentes seleccionados del grupo definido anteriormente como sustituyentes para arilo, lo más preferiblemente con alquilo inferior, tal como metilo, alcoxi inferior, tal como metoxi o etoxi, o hidroxil. Preferiblemente, el grupo heteroarilo mono- o bicíclico se selecciona de 2H-pirrolilo, pirrolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, pirazolilo, indazolilo, purinilo, piridilo, piracínilo, pirimidinilo, piridacínilo, 4H-quinolicínilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalacínilo, naftiridinilo, quinoxalilo, quinazolinilo, quinolinilo, pteridinilo, indolicínilo, 3H-indolilo, indolilo, isoindolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furazanilo, benzo[d]pirazolilo, tienilo y furanilo. Más preferiblemente, el grupo heteroarilo mono- o bicíclico se selecciona del grupo que consiste en pirrolilo, imidazolilo, tal como 1H-imidazol-1-ilo, bencimidazolilo, tal como 1-bencimidazolilo, indazolilo, especialmente 5-indazolilo, piridilo, especialmente 2-, 3- o 4-piridilo, pirimidinilo, especialmente 2-pirimidinilo, piracínilo, isoquinolinilo, especialmente 3-isoquinolinilo, quinolinilo, especialmente 4- u 8-quinolinilo, indolilo, especialmente 3-indolilo, tiazolilo, benzo[d]pirazolilo, tienilo y furanilo. En una realización preferida de la invención el radical piridilo está sustituido con hidroxil en la posición orto con respecto al átomo de nitrógeno y de ahí que exista al menos parcialmente en la forma del tautómero correspondiente que es piridin-(1H)2-ona. En otra realización preferida, el radical pirimidinilo está sustituido con hidroxil en la posición tanto 2 como 4 y de ahí que exista en varias formas tautómeras, p. ej. como pirimidin-(1H, 3H)2,4-diona.

El heterociclilo es especialmente un sistema heterocíclico de cinco, seis o siete miembros con uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo que comprende nitrógeno, oxígeno y azufre, que puede estar insaturado o totalmente o parcialmente saturado, y no está sustituido o está sustituido especialmente con alquilo inferior, tal como metilo, fenil-alquilo(inferior), tal como bencilo, oxo, o heteroarilo, tal como 2-piperacínilo; el heterociclilo es especialmente 2- o 3-pirrolidinilo, 2-oxo-5-pirrolidinilo, piperidinilo, N-bencil-4-piperidinilo, N-alquil(inferior)-4-piperidinilo, N-alquil(inferior)-piperacínilo, morfolinilo, p. ej. 2- o 3-morfolinilo, 2-oxo-1H-azepin-3-ilo, 2-tetrahydrofuranilo o 2-metil-1,3-dioxolan-2-ilo.

Las sales son especialmente las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula A.

Tales sales se forman, por ejemplo, como sales de adición de ácido, preferiblemente con ácidos orgánicos o inorgánicos, a partir de compuestos de fórmula I con un átomo de nitrógeno básico, especialmente las sales farmacéuticamente aceptables. Ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos halogenados, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico. Ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos carboxílicos, fosfónicos, sulfónicos o sulfámicos, por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido dodecanoico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido adipico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido acelaico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, aminoácidos, tales como ácido glutámico o ácido aspártico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido metilmaleico, ácido ciclohexanocarboxílico, ácido adamantanocarboxílico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido ftálico, ácido fenilacético, ácido mandélico, ácido cinámico, ácido metano- o etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 1,5-naftalenodisulfónico, ácido 2-, 3- o 4-metilbencenosulfónico, ácido metilsulfúrico, ácido etilsulfúrico, ácido dodecilsulfúrico, ácido N-ciclohexilsulfámico, ácido N-metil-, N-etil- o N-propilsulfámico, u otros ácidos protónicos orgánicos, tales como ácido ascórbico.

En presencia de radicales cargados negativamente, tales como carboxi o sulfo, las sales también se pueden formar con bases, p. ej. sales metálicas o amónicas, tales como sales de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, por ejemplo sales sódicas, potásicas, magnésicas o cálcicas, o sales amónicas con amoníaco o aminas orgánicas adecuadas, tales como monoaminas terciarias, por ejemplo trietilamina o tri(2-hidroxietil)amina, o bases heterocíclicas, por ejemplo N-etilpiperidina o N,N'-dimetilpiperacina.

Cuando están presentes un grupo básico y un grupo ácido en la misma molécula, un compuesto de fórmula A también puede formar sales internas.

Con propósitos de aislamiento o purificación, también es posible utilizar sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo picratos o percloratos. Para una utilización terapéutica, solo se emplean sales farmacéuticamente aceptables o compuestos libres (cuando sea aplicable en la forma de preparaciones farmacéuticas), y por lo tanto estas se prefieren.

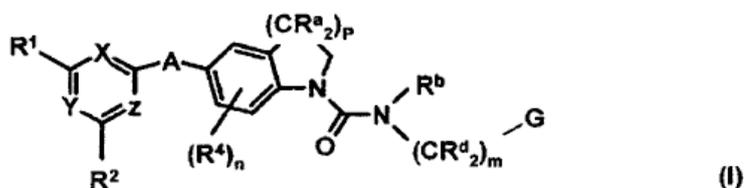
En vista de la estrecha relación entre los nuevos compuestos en forma libre y aquellos en forma de sus sales, incluyendo las sales que se pueden utilizar como productos intermedios, por ejemplo en la purificación o identificación de los nuevos compuestos, debe entenderse que cualquier referencia a los compuestos libres anteriormente y posteriormente en la presente memoria se refiere además a las sales correspondientes, según sea apropiado y conveniente.

Los compuestos dentro del alcance de la fórmula A y el procedimiento para su fabricación se divulgan en WO 04/005281 publicada el 15 de enero de 2004. Un compuesto preferido es la 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]benzamida. Las combinaciones de la presente invención incluyen compuestos que se dirigen a la actividad de tirosina cinasa de Bcr-Abl ThR315Ile. Tales compuestos o agentes de denominarán "inhibidores de ThR315Ile".

Inhibidores de ThR315Ile descritos incluyen, p.ej.:

a. Compuestos descritos en WO 05/039486, WO 05/03869, WO 05/123719, WO 03/099771, WO 02/057259 y WO 04/00083. Un compuesto preferido divulgado por WO 05/123719 es la N-[3-[[1-[6-(ciclopropilamino)-4-pirimidinil]-1H-imidazol-2-il]amino]-4-metilfenil]-3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)-benzamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

b. Diarilureas cíclicas de Fórmula I o sus sales, ésteres, N-óxidos o profármacos:



en donde

p es 1, 2 o 3;

m es 0, 1, 2 o 3;

n es 0, 1, 2 o 3;

A es CR^c, S, NR^c u O, donde R^c es H o alquilo inferior;

X, Y y Z se seleccionan cada uno independientemente de N o C-R₃, en donde al menos dos de X, Y y Z son N; y

cada uno de R^a y R^d se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo inferior;

cada R^b es hidrógeno o alquilo inferior;

R₁, R₂ y R₃ se seleccionan cada uno independientemente de un resto orgánico o inorgánico, en donde el resto inorgánico se selecciona especialmente de halo, especialmente cloro, hidroxilo, hidroxilo eterificado y esterificado, ciano, azo (N=N=N) y nitro; y

donde el resto orgánico esta sustituido o no está sustituido y puede estar ligado a través de un conector, -L¹-, seleccionándose especialmente el resto orgánico de hidrógeno; alquilo inferior, especialmente alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alqueno inferior o alquino inferior, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes y/o interrumpido por uno o más heteroátomos; alcoxi inferior, especialmente metoxi o etoxi; alcanóilo inferior; aroílo; heteroaróilo; carboxi; carboxamido que no está sustituido o está sustituido con alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado; amino; un grupo cíclico, por ejemplo cicloalquilo, p. ej. ciclohexilo, fenilo, pirrol, imidazol, pirazol, isoxazol, oxazol, tiazol, piridacina, pirimidina, piracina, piridilo, indol, isoindol, indazol, purina, indolicidina, quinolina, isoquinolina, quinazolina, pteridina, quinolicidina, piperidilo, piperacinilo, piroldina, morfolinilo y tiomorfolinilo; o

amino mono- o disustituido, estando el amino opcionalmente sustituido con un resto hidrocarbilo, seleccionándose el resto hidrocarbilo, por ejemplo, de alquilo inferior, especialmente alquilo C₁-C₆ lineal o

ramificado, cicloalquilo, especialmente ciclohexilo, carboxi, alcoilo inferior, especialmente acetilo, alcoxi(inferior)-carbonilo, alquil(inferior)-sulfonilo, aroilo, tal como benzoilo o nicotinoilo, un grupo carbocíclico, por ejemplo fenilo, un grupo heterocíclico y heterociclicarbonilo; donde el resto hidrocarbilo está sustituido o no está sustituido;

y teniendo -L¹- 1, 2, 3 o 4 átomos de cadena internos (p. ej. seleccionados de C, N, O y S) y seleccionándose opcionalmente de alquilo C₁, C₂, C₃ o C₄; estando tal grupo alquilo opcionalmente interrumpido y/o terminado por una conexión -O- o -NH-; O; N o S; y en donde -L¹- también puede ser carbonilo;

en donde hay al menos uno de R₁, R₂ o R₃ que no es hidrógeno; y

cuando Z es C-R₃, bien R₁ no es H o bien R₂ no es Cl, o ambos;

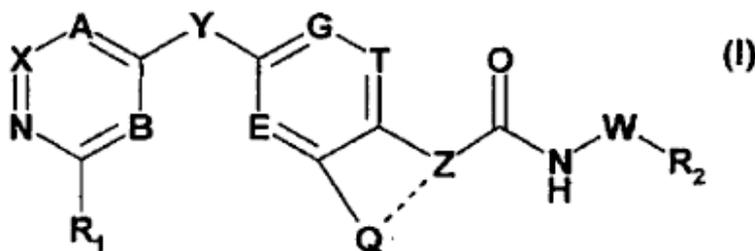
en donde, cuando X representa CR₃, R₃ y R₁ junto con los átomos de carbono a los que están ligados forman un anillo insaturado de cinco o seis miembros que contiene un átomo de nitrógeno;

R₄ se selecciona de un resto orgánico o inorgánico, por ejemplo, R₄ se selecciona de halógeno, alquilo inferior, halo-alquilo(inferior), carboxi, alcoxi(inferior)-carbonilo, hidroxilo, hidroxilo eterificado o esterificado, alcoxi inferior, fenilo, fenilo sustituido, por ejemplo fenil-alcoxi(inferior), alcoilo inferior, amino, amino mono- o disustituido, amidino, ureido, mercapto, N-hidroxilo-amidino, guanidino, amidino-alquilo(inferior), sulfuro, sulfamoilo, carbamoilo, ciano, ciano-alquilo(inferior) y nitró.

R₄ se selecciona comúnmente de hidroxilo, alquilo inferior o halo (notablemente F o Cl). n es preferiblemente cero o 1.

Las diarilureas cíclicas dentro del alcance de la fórmula I y el procedimiento para su fabricación se divulgan en PCT/EP2005/010408 publicada el 6 de abril de 2006 bajo el número de Publicación Internacional WO2006/034833. Un compuesto preferido es la [6-[[1-[4-[(4-metil-1-piperacil)metil]-3-(trifluorometil)fenilamino]carbonil]-1H-indol-5-il]oxi]-4-pirimidinil]acetamida.

c. Compuestos de la fórmula I:



en donde

R₁ es H; halo; -C₀-C₇-O-R₃; -C₀-C₇-NR₄R₅; o -C(=O)-R₆;

R₂ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido; aroilo sustituido; o heterociclico sustituido;

R₃ es H o alquilo inferior no sustituido o sustituido;

R₄ y R₅ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; alquilo inferior no sustituido o sustituido; alquil(inferior)-carbonilo, en donde el resto alquilo inferior está opcionalmente sustituido; y alcoxi(inferior)-carbonilo, en donde el resto alquilo inferior está opcionalmente sustituido;

R₆ es H; alquilo inferior no sustituido o sustituido; alcoxi inferior, en donde el resto alquilo inferior está opcionalmente sustituido; o amino no sustituido, mono- o disustituido;

A, B y X se seleccionan independientemente de =C(R₇)- o N;

E, G y T se seleccionan independientemente de =C(R₈)- o N;

R₇ y R₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halo y alquilo inferior no sustituido o sustituido;

Y es -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -CH₂- o -CH₂-CH₂-;

Z es CH o N y Q es alquileo C₁-C₄ o alquenileno C₂-C₄, en donde el alquileo C₁-C₄ o alquenileno C₂-C₄ puede estar opcionalmente sustituido y en donde uno o más de los átomos de carbono de dicha cadena de alquileo C₁-C₄ o alquenileno C₂-C₄ se puede reemplazar opcionalmente por un heteroátomo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; y el enlace entre Q y Z caracterizado por una línea de puntos es un enlace sencillo; con la condición de que si Z es N, Q no sea alquileo C₁-C₄ no ramificado no sustituido;

o

Z es C y Q es como se definió anteriormente, en donde el enlace entre Q y Z caracterizado por una línea de puntos es un doble enlace; y

W bien no está presente o bien es alquileo C₁-C₃;

o uno de sus tautómeros, o una de sus sales.

Compuestos dentro del alcance de la fórmula I y el procedimiento para su fabricación se divulgan en PCT/IB2005/004030, publicada el 8 de junio de 2006 bajo la número de Publicación Internacional WO2006/059234. Un compuesto preferido es: (3-trifluorometil-fenil)-amida de ácido 6-(2-amino-pirimidin-4-iloxi)-naftaleno-1-carboxílico.

d. Compuestos adicionales son el compuesto AP24534 de ARIAD Pharmaceuticals, Inc. y XL228 de Exelixis, Inc.

Asimismo, se describen sus sales farmacéuticamente aceptables, los correspondientes racematos, diastereoisómeros, enantiómeros, tautómeros, así como las correspondientes modificaciones cristalinas de los compuestos divulgados anteriormente cuando están presentes, p. ej. solvatos, hidratos y polimorfos, que se divulgan allí. Los compuestos utilizados como ingredientes activos en las combinaciones de la invención se pueden preparar y administrar según se describe en los documentos citados, respectivamente. Además, dentro del alcance de esta invención está la combinación de más de dos ingredientes activos separados como se indica anteriormente, es decir, una combinación farmacéutica dentro del alcance de esta invención podría incluir tres ingredientes activos o más.

Por otra parte, se describe:

1. Una combinación farmacéutica que comprende:

- a) un compuesto de pirimidilaminobenzamida de fórmula A; y
- b) al menos un inhibidor de ThR315Ile.

2. Un método para tratar o prevenir una enfermedad proliferativa en un sujeto que lo necesite, que comprende la coadministración a dicho sujeto, p. ej., simultáneamente o secuencialmente, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de pirimidilaminobenzamida de fórmula A y un inhibidor de ThR315Ile, p. ej., como los divulgados anteriormente. Ejemplos de enfermedades proliferativas incluyen, p. ej., tumores, leucemias, psoriasis, reestenosis, esclerodermis y fibrosis. Se prefiere especialmente el tratamiento de leucemias tales como CML y leucemias resistentes a imatinib (Gleevec® o ST1571).

3. Una combinación farmacéutica como la definida bajo 1) anteriormente, p. ej. para la utilización en un método como el definido bajo 2) anteriormente.

4. Una combinación farmacéutica como la definida bajo 1) anteriormente para la utilización en la preparación de un medicamento para la utilización en un método como el definido bajo 2) anteriormente.

5. Una combinación farmacéutica como la definida bajo 1 en la que el agente a) es 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]benzamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

6. Un método para tratar la leucemia que comprende administrar una combinación de un inhibidor de ThR315Ile y un compuesto de pirimidilaminobenzamida de fórmula A.

7. Un método para tratar la leucemia que comprende administrar una combinación de un inhibidor de ThR315Ile y 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]benzamida.

8. Un método como el definido bajo 7 en el que el inhibidor de ThR315Ile se selecciona de (3-trifluorometilfenil)-amida de ácido 6-(2-amino-pirimidin-4-iloxi)-naftaleno-1-carboxílico; [6-[[1-[[4-(4-metil-1-piperacil)metil]-3(trifluorometil)fenilamino]carbonil]-1H-indol-5-il]oxi]-4-pirimidinil]acetamida; N-[3-[[1-[6-(ciclopropilamino)-4-pirimidinil]-1h-imadazol-2-il]amino]-4-metilfenil]-3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)-benzamida, XL228, AP24534 y sus combinaciones.

La utilidad de la combinación de la invención en un método como el especificado anteriormente en la presente memoria se puede demostrar en métodos de prueba en animales así como en clínica, por ejemplo según los métodos descritos posteriormente en la presente memoria.

A. Tratamiento Combinado

Estudios clínicos adecuados son, por ejemplo, estudios de aumento de la dosis en abierto en pacientes con enfermedades proliferativas. Tales estudios prueban en particular la sinergia de los ingredientes activos de la combinación de la invención. Los efectos beneficiosos sobre la psoriasis o la esclerosis múltiple se pueden determinar directamente a través de los resultados de estos estudios que son conocidos como tales para un experto en la técnica. Tales estudios son, en particular, adecuados para comparar los efectos de una monoterapia usando los ingredientes activos y una combinación de la invención. Preferiblemente, la dosis de agente (a) se aumenta hasta que se alcanza la dosificación máxima tolerada, y el agente (b) se administra con una dosis fija. Alternativamente, el agente (a) se administra en una dosis fija y la dosis del agente (b) se aumenta. Cada paciente recibe dosis del agente (a) bien diariamente o bien intermitentemente. La eficacia del tratamiento se puede determinar en tales estudios, p. ej., después de 12, 18 o 24 semanas mediante la evaluación de las puntuaciones de síntomas cada 6 semanas.

La administración de una combinación farmacéutica de la invención da como resultado no solo un efecto beneficioso, p. ej. un efecto terapéutico sinérgico, p. ej. con respecto a aliviar, retrasar el avance de o inhibir los síntomas, sino también efectos beneficiosos adicionales sorprendentes, p. ej. menos efectos secundarios, una calidad de vida mejorada o una morbilidad disminuida, en comparación con una monoterapia que aplica solo uno de los ingredientes farmacéuticamente activos utilizados en la combinación de la invención.

Un beneficio adicional es que se pueden utilizar dosis inferiores de los ingredientes activos de la combinación de la invención, por ejemplo, que las dosificaciones a menudo no solo necesitan ser menores sino que se aplican menos frecuentemente, lo que puede disminuir la incidencia o la gravedad de los efectos secundarios. Esto está de acuerdo con los deseos y los requerimientos de los pacientes que van a ser tratados.

Los términos "coadministración" o "administración combinada" o similares que se utilizan en la presente memoria pretenden abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un solo paciente, y están destinados a incluir regímenes de tratamiento en los que los agentes no se administran necesariamente mediante la misma vía de administración o al mismo tiempo.

Un objetivo de esta invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprenda una cantidad, que sea conjuntamente terapéuticamente eficaz para dirigirse a o prevenir enfermedades proliferativas, de una combinación de la invención. En esta composición, el agente (a) y el agente (b) se pueden administrar conjuntamente, uno después del otro o separadamente en una forma de dosificación unitaria combinada o en dos formas de dosificación unitaria separadas. La forma de dosificación unitaria también puede ser una combinación fija.

Las composiciones farmacéuticas para la administración separada del agente (a) y el agente (b) o para la administración en una combinación fija, es decir una sola composición galénica que comprende al menos dos socios de combinación (a) y (b), según la invención, se pueden preparar de un modo conocido de por sí y son las adecuadas para la administración enteral, tal como oral o rectal, y parenteral a mamíferos (animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, comprendiendo una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un socio de combinación farmacológicamente activo solo, p. ej. como los indicados anteriormente, o en combinación con uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, especialmente adecuados para la aplicación enteral o parenteral.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 99,9%, preferiblemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 60%, del ingrediente o los

ingredientes activos. Las preparaciones farmacéuticas para la terapia de combinación para la administración enteral o parenteral son, por ejemplo, aquellas en formas de dosificación unitaria, tales como comprimidos revestidos con azúcar, comprimidos, cápsulas o supositorios, o ampollas. Si no se indica otra cosa, estas se preparan de un modo conocido de por sí, por ejemplo por medio de procedimientos de mezcladura, granulación, revestimiento con azúcar, disolución o liofilización convencionales. Se apreciará que el contenido unitario de un socio de combinación contenido en una dosis individual de cada forma de dosificación no necesita constituir por sí mismo una cantidad eficaz ya que la cantidad eficaz necesaria se puede conseguir mediante la administración de una pluralidad de unidades de dosificación.

En particular, una cantidad terapéuticamente eficaz de cada socio de combinación de la combinación de la invención se puede administrar simultáneamente o secuencialmente en cualquier orden, y los componentes se pueden administrar separadamente o como una combinación fija. Por ejemplo, el método para prevenir o tratar enfermedades proliferativas según la invención puede comprender (i) la administración del primer agente (a) en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable y (ii) la administración de un agente (b) en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, simultáneamente o secuencialmente en cualquier orden, en cantidades terapéuticamente eficaces conjuntamente, preferiblemente en cantidades sinérgicamente eficaces, p. ej. en dosificaciones diarias o intermitentes correspondientes a las cantidades descritas en el mismo. Los socios de combinación individuales de la combinación de la invención se pueden administrar separadamente en diferentes momentos durante el curso de la terapia o al mismo tiempo en formas de combinación divididas o simples. Por otra parte, el término administrar también abarca el uso de un profármaco de un socio de combinación que se convierte in vivo en el socio de combinación como tal. Por lo tanto, debe entenderse que esta invención abarca todos estos regímenes de tratamiento simultáneo o alterno y el término "administrar" se debe interpretar según esto.

La dosificación eficaz de cada uno de los socios de combinación empleados en la combinación de la invención puede variar dependiendo del compuesto o la composición farmacéutica particulares empleados, el modo de administración, la afección que se trate, la gravedad de la afección que se trate. Así, el régimen de dosificación de la combinación de la invención se selecciona según una variedad de factores que incluyen la vía de administración y la función renal y hepática del paciente. Un profesional clínico o médico de experiencia normal puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz de los ingredientes activos individuales requeridos para aliviar, contrarrestar o detener el avance de la afección. Una precisión óptima para alcanzar la concentración de los ingredientes activos dentro del intervalo que dé eficacia sin toxicidad requiere un régimen basado en la cinética de la disponibilidad de los ingredientes activos hacia zonas elegidas.

Las dosificaciones diarias para el agente (a) o (b), por supuesto, variarán dependiendo de una variedad de factores, por ejemplo el compuesto elegido, la afección particular que se va a tratar y el efecto deseado. En general, sin embargo, se consiguen resultados satisfactorios con la administración del agente (a) en grados de dosificación diaria del orden de alrededor de 0,03 a 5 mg/kg al día, particularmente de 0,1 a 5 mg/kg al día, p. ej. de 0,1 a 2,5 mg/kg al día, como una dosis única o en dosis divididas. El agente (a) y el agente (b) se pueden administrar mediante cualquier vía convencional, en particular enteralmente, p. ej. oralmente, p. ej. en la forma de comprimidos, cápsulas, soluciones bebibles o parenteralmente, p. ej. en la forma de soluciones o suspensiones inyectables. Formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración oral comprenden de alrededor de 0,02 a 50 mg de ingrediente activo, habitualmente de 0,1 a 30 mg, p. ej. de agente (a) o (b), junto con uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables para el mismo.

El agente (b) se puede administrar a un ser humano en un intervalo de dosificación diaria de 0,5 a 1000 mg. Formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración oral comprenden de alrededor de 0,1 a 500 mg de ingrediente activo, junto con uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables para el mismo.

La administración de una combinación farmacéutica de la invención da como resultado no solo un efecto beneficioso, p. ej. un efecto terapéutico sinérgico, p. ej. con respecto a inhibir la proliferación desregulada de células pluripotenciales hematológicas o frenar el avance de leucemias, tales como CML o AML, o el crecimiento de tumores, sino también efectos beneficiosos adicionales sorprendentes, p. ej. menos efectos secundarios, una calidad de vida mejorada o una morbilidad disminuida, en comparación con una monoterapia que aplica solo uno de los ingredientes farmacéuticamente activos utilizados en la combinación de la invención.

Un beneficio adicional es que se pueden utilizar dosis inferiores de los ingredientes activos de la combinación de la invención, por ejemplo, que las dosificaciones no solo necesitan ser menores sino que se aplican menos frecuentemente, o se pueden utilizar a fin de disminuir la incidencia de efectos secundarios. Esto está de acuerdo con los deseos y los requerimientos de los pacientes que se van a tratar.

B. Enfermedades que se van a tratar

El término "enfermedad proliferativa" incluye, pero no se restringe a, tumores, psoriasis, reestenosis, esclerodermis y fibrosis.

El término "enfermedad maligna hematológica" se refiere en particular a leucemias, especialmente las que expresan Bcr-Abl, c-Kit o Flt-3, e incluye, pero no se limita a, leucemia mielógena crónica (CML) y leucemia linfocítica aguda (ALL), especialmente la leucemia linfocítica aguda positiva al cromosoma Filadelfia (Ph+ALL) así como leucemias resistentes a ST1571 (o resistentes a imatinib) y células que expresan mutaciones Bcr-abl resistentes a imatinib tales como Bcr-AblT3151.

El término "una enfermedad tumoral sólida" significa especialmente cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de colon y generalmente el tracto gastrointestinal, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, p. ej. cáncer de pulmón microcítico y cáncer de pulmón macrocítico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de vejiga urinaria, cáncer de próstata o sarcoma de Kaposi.

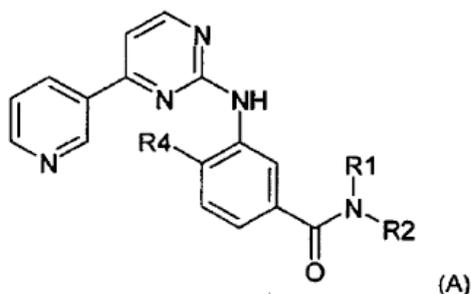
Las combinaciones según la invención, que inhiben las actividades de proteína cinasa mencionadas, especialmente tirosina proteína cinasas mencionadas anteriormente y posteriormente, se pueden utilizar por lo tanto en el tratamiento de enfermedades dependientes de proteína cinasas. Las enfermedades dependientes de proteína cinasas son especialmente enfermedades proliferativas, preferiblemente tumores benignos o especialmente malignos (por ejemplo carcinoma de los riñones, el hígado, las glándulas suprarrenales, la vejiga urinaria, el estómago, los ovarios, el colon, el recto, la próstata, el páncreas, los pulmones, la vagina o el tiroides, sarcoma, glioblastomas y numerosos tumores del cuello y la cabeza, así como leucemias). Son capaces de provocar la regresión de tumores y de evitar la formación de metástasis tumorales y el crecimiento de (también micro)metástasis. Además, se pueden utilizar en la hiperproliferación epidérmica (p. ej. psoriasis), en la hiperplasia prostática y en el tratamiento de neoplasias, especialmente de carácter epitelial, por ejemplo carcinoma mamario. También es posible utilizar las combinaciones de la presente invención en el tratamiento de enfermedades del sistema inmunitario en tanto que estén implicadas varias tirosina proteína cinasas o, especialmente, tirosina proteína cinasas individuales; por otra parte, las combinaciones de la presente invención también se pueden utilizar en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central o periférico en las que está implicada la transmisión de señales por al menos una tirosina proteína cinasa, especialmente seleccionada de las mencionadas específicamente.

En la leucemia mielógena crónica (CML), una translocación cromosómica recíprocamente equilibrada en células pluripotenciales hematopoyéticas (HSC) produce el gen híbrido Bcr-Abl. El último codifica la proteína de fusión oncogénica Bcr-Abl. Mientras que ABL codifica una proteína tirosina cinasa estrechamente regulada, que representa un papel fundamental en la regulación de la proliferación, la adherencia y la apoptosis celulares, el gen de fusión Bcr-Abl se codifica como cinasa activada constitutivamente, que transforma HSC para producir un fenotipo que exhibe proliferación clonal desregulada, capacidad reducida para adherirse al estroma de la médula ósea y una respuesta apoptótica reducida a estímulos mutagénicos, que permiten que acumule progresivamente más transformaciones malignas. Los granulocitos resultantes no se desarrollan en linfocitos maduros y se liberan a la circulación, conduciendo a una deficiencia en las células maduras y una sensibilidad incrementada a la infección. Se han descrito inhibidores competitivos con ATP de Bcr-Abl que evitan que la cinasa active rutas mitogénicas y antiapoptóticas (p. ej. cinasa P-3 y STAT5), conduciendo a la muerte de las células con fenotipo Bcr-Abl y proporcionando de ese modo una terapia eficaz contra la CML. Así, las combinaciones de la presente invención son especialmente apropiadas para la terapia de enfermedades relacionadas con su sobreexpresión, especialmente leucemias, tales como leucemias, p. ej., CML o ALL.

REIVINDICACIONES

1. Una combinación farmacéutica que comprende

a) un compuesto de pirimidilaminobenzamida de fórmula A o un N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, y



b) al menos un inhibidor de ThR315Ile seleccionado de (3-trifluorometil-fenil)-amida de ácido 6-(2-amino-pirimidin-4-iloxi)-naftaleno-1-carboxílico; [6-[[1-[[4-[(4-metil-1-piperacil)metil]-3-(trifluorometil)fenilamino]carbonil]-H1-indol-5-il]oxi]-4-pirimidinil]acetamida; N-[3-[[1-[6-(ciclopropilamino)-4-pirimidinil]-1h-imadazol-2-il]amino]-4-metilfenil]-3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)-benzamida, XL228, AP24534 y sus combinaciones;

en donde en la fórmula A R_1 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_7 , alcoxi(C_1-C_7)-alquilo(C_1-C_7), aciloxi-alquilo(C_1-C_7), carboxi-alquilo(C_1-C_7), alcoxi(C_1-C_7)-carbonil-alquilo(C_1-C_7) o fenil-alquilo(C_1-C_7);

R_2 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_7 , opcionalmente sustituido con uno o más radicales R_3 idénticos o diferentes, cicloalquilo, benzocicloalquilo, heterociclilo, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que comprende cero, uno, dos o tres átomos de nitrógeno de anillo y cero o un átomo de oxígeno y cero o un átomo de azufre, grupos que en cada caso no están sustituidos o están mono- o polisustituidos;

R_3 representa hidroxilo, alcoxi C_1-C_7 , aciloxi, carboxi, alcoxi(C_1-C_7)-carbonilo, carbamoilo, carbamoilo N-mono- o N,N-disustituido, amino, amino mono- o disustituido, cicloalquilo, heterociclilo, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que comprende cero, uno, dos o tres átomos de nitrógeno de anillo y cero o un átomo de oxígeno y cero o un átomo de azufre, grupos que en cada caso no están sustituidos o están mono- o polisustituidos;

o en donde R_1 y R_2 juntos representan alquileno con cuatro, cinco o seis átomos de carbono opcionalmente mono- o disustituidos con alquilo C_1-C_7 , cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, hidroxilo, alcoxi C_1-C_7 , amino, amino mono- o disustituido, oxo, piridilo, piracililo o pirimidinilo; benzalquileno con cuatro o cinco átomos de carbono; oxaalquileno con un oxígeno y tres o cuatro átomos de carbono; o azaalquileno con un nitrógeno y tres o cuatro átomos de carbono en donde el nitrógeno no está sustituido o está sustituido con alquilo C_1-C_7 , fenil-alquilo(C_1-C_7), alcoxi(C_1-C_7)-carbonil-alquilo(C_1-C_7), carboxi-alquilo(C_1-C_7), carbamoil-alquilo(C_1-C_7), carbamoil-alquilo(C_1-C_7) N-mono- o N,N-disustituido, cicloalquilo, alcoxi(C_1-C_7)-carbonilo, carboxi, fenilo, fenilo sustituido, piridinilo, pirimidinilo o piracililo;

R_4 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_7 o halógeno.

2. Una combinación farmacéutica según la reivindicación 1, para la utilización en un método para tratar o prevenir una enfermedad proliferativa en un sujeto que lo necesite.

3. Una combinación farmacéutica según la reivindicación 1, para la utilización en la preparación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad proliferativa en un sujeto que lo necesite.

4. Una combinación farmacéutica según la reivindicación 1 a 3, en la que el agente a) es 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]benzamida.

5. Una combinación farmacéutica según la reivindicación 1 para la utilización según las reivindicaciones 2-4, en la que la enfermedad proliferativa se selecciona de tumores, psoriasis, reestenosis, esclerodermis y fibrosis.

6. Una combinación farmacéutica según la reivindicación 1 para la utilización según las reivindicaciones 2-4, en la que la enfermedad proliferativa es leucemia, preferiblemente leucemia mielógena crónica (CML) o leucemia linfocítica aguda (ALL).