

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **201991078** (13) **A1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

**(43)** Дата публикации заявки  
**2019.11.29**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2017.10.31**

**(51)** Int. Cl. **A61K 31/4725** (2006.01)  
**A61K 31/4709** (2006.01)  
**A61K 31/4184** (2006.01)

**(54) КРЕНОЛАНИБ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ, СВЯЗАННЫХ С МУТАЦИЕЙ FLT3**

**(31)** 62/416,475; 15/799,684

**(32)** 2016.11.02; 2017.10.31

**(33)** US

**(86)** PCT/US2017/059377

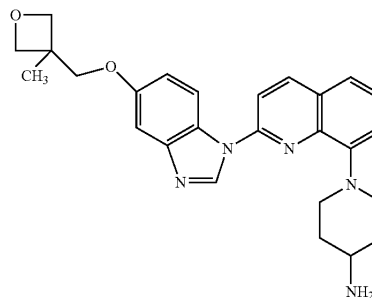
**(87)** WO 2018/085292 2018.05.11

**(71)** Заявитель:  
**ЭЙРОГ ФАРМАСЕУТИКАЛС, ИНК.**  
**(US)**

**(72)** Изобретатель:  
**Джайн Винэй К. (US)**

**(74)** Представитель:  
**Виноградов С.Г. (BY)**

**(57)** Настоящее изобретение включает способ лечения пролиферативного заболевания, вызванного мутацией в гене FLT3, включающий определение экспрессии мутантного гена FLT3 и одного или более генетических отклонений в пробе, отобранной из образца опухоли, взятого из организма пациента, при котором наличие одного или более генетических отклонений указывает на то, что у пациента неблагоприятный прогноз; введение пациенту терапевтически эффективного количества креноланиба или его фармацевтически приемлемой соли, при котором креноланиб повышает вероятность выживаемости пациента, у которого имеется как мутированный ген FLT3, так и одно или более генетических отклонений, при котором креноланиб, как показано ниже, вводят субъекту, страдающему от указанного заболевания.



**A1**

**201991078**

**201991078**

**A1**

# **КРЕНОЛАНИБ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ, СВЯЗАННЫХ С МУТАЦИЕЙ FLT3**

## **ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ**

Настоящее изобретение относится в целом к применению креноланиба в фармацевтически приемлемой форме соли для лечения пролиферативного (-ых) заболевания (-ий), характеризующегося (-ихся) мутацией, приводящих к нарушению специфических путей тирозинкиназы, и к способу лечения теплокровных животных, предпочтительно людей, при котором терапевтически эффективная доза креноланиба вводится субъекту, страдающему от указанного пролиферативного заболевания.

## **ПРЕДПОСЫЛКИ К СОЗДАНИЮ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Не ограничивая объем настоящего изобретения, описание предпосылок к созданию настоящего изобретения приведено в части, касающейся протеинкиназ.

Протеинкиназы являются ферментами, химически модифицирующими другие белки путем катализирования переноса гамма фосфатов от нуклеотид трифосфатов, зачастую от аденозинтрифосфата (АТФ), и их ковалентного присоединения к свободным гидроксильным группам остатков аминокислот (серин, треонин и тирозин).

Приблизительно 30% всех белков человека могут быть модифицированы активностью киназы. Протеинкиназы управляют ферментной активностью, клеточной локализацией и первичной функцией/ассоциацией субстратных белков и регулируют сигнальную трансдукцию клеток и координацию функции клеток.

Научные исследования продемонстрировали, что aberrantная экспрессия нормальной или мутантной протеинкиназы зачастую связана с возникновением и распространением ряда заболеваний. Исследования показали, что сверхэкспрессия или неадекватная экспрессия протеинкиназы связана с раком, заболеванием сердечно-сосудистой системы, ревматоидным артритом, диабетом, болезнью глаз, расстройствами нервной системы и аутоиммунным заболеванием.

Таким образом, изучение соединений, потенциально способных ингибировать активность и функцию протеинкиназ, позволит глубже понять физиологическую роль протеинкиназ.

Ген FMS-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3) кодирует мембраносвязанную рецепторную тирозинкиназу, оказывающую влияние на гематопоз, что приводит к нарушениям со стороны кроветворной системы и злокачественным новообразованиям. См. Drexler, HG et al. Expression of FLT3 receptor and response to FLT3 ligand by leukemic cells. *Leukemia*. 1996; 10:588- 599; Gilliland, DG and JD Griffin. The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. *Blood*. 2002;100: 1532-1542; Stirewalt, DL and JP Radich. The role of FLT3 in hematopoietic malignancies. *Nat Rev Cancer*. 2003;3:650-665. Активация рецепторных тирозинкиназ FLT3 инициируется путем связывания FLT3-лиганда (FLT3L) с рецептором FLT3, также известного как тирозинкиназа-1 стволовых клеток (STK-1) и эмбриональная печеночная киназа-2 (flk-2), которая экспрессируется на гемопоэтических клетках-предшественниках и стволовых клетках.

FLT3 является одним из наиболее часто мутирующих генов в гематологических злокачественных новообразованиях, присутствующих приблизительно в 30% случаев острого миелоидного лейкоза у пациентов взрослого возраста (AML). См. Nakao M, S Yokota and T Iwai. Internal tandem duplication of the FLT3 gene found in acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 1996;10: 1911-1918; H Kiyoi, M Towatari and S Yokota. Internal Tandem duplication of the FLT3 gene is a novel modality of elongation mutation, which causes constitutive activation of the product. *Leukemia*. 1998; 12: 1333-1337; PD Kottaridis, RE Gale, et al. The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials. *Blood*. 2001;98: 1742-1759; Yamamoto Y, Kiyoi H, Nakano Y. Activating mutation of D835 within the activation loop of FLT3 in human hematologic malignancies. *Blood*. 2001;97:2434-2439; Thiede C, C Steudel, Mohr B. Analysis of FLT3 -activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood*. 2002;99:4326-4335. Мутации генов FLT3 были обнаружены приблизительно у 2% пациентов с диагнозом миелодиспластический синдром (MDS) промежуточного и высокого риска. См. S Bains, Luthra R, Medeiros LJ and Zuo Z. FLT3 and NPM1 mutations in myelodysplastic syndromes: Frequency and potential value for predicting progression to acute myeloid leukemia. *American Journal of Clinical Pathology*. January 2011;135:62-69; PK Bhamidipati, Daver NG, Kantarjian H, et al. FLT3 mutations in myelodysplastic syndromes (MDS) and chronic myelomonocytic leukemia (CMML). 2012. *Journal of Clinical Oncology*. Suppl; abstract 6597. Как и при миелодиспластическом синдроме, число мутаций генов FLT3 у пациентов с острой промиелоцитарной лейкемией (APL) является незначительным. Наиболее распространенными мутациями генов FLT3 являются внутренние tandemные дубликации (ITDs), приводящие к инсерции внутри рамки считывания в пределах около мембранного домена рецептора FLT3. Сообщается, что 15-35% взрослых пациентов с ОМЛ являются носителями мутаций FLT3-ITD. См. Nakao M, S Yokota and T Iwai. Internal tandem duplication of the FLT3 gene found in acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 1996;10: 1911-1918; H Kiyoi, M Towatari and S Yokota. Internal Tandem duplication of the FLT3 gene is a novel modality of elongation mutation, which causes constitutive activation of the product. *Leukemia*. 1998;12: 1333-1337; H Kiyoi, T Naoe and S Yokota. Internal tandem duplication of FLT3 associated with leukocytosis in acute promyelocytic leukemia. *Leukemia Study Group of the Ministry of Health and Welfare (Kohseisho)*. *Leukemia*. 1997;11: 1447-1452; S Schnittger, C Schoch and M Duga. Analysis of FLT3 length mutations in 1003 patients with acute myeloid leukemia: correlation to cytogenetics, FAB subtype, and prognosis in the AMLCG study and usefulness as a marker for the detection of minimal residual disease. *Blood*. 2002;100:59-66. Мутация FLT3-ITD является независимым предиктором неблагоприятного прогноза у пациента и ассоциируется с повышенным риском рецидива после проведения стандартной химиотерапии и со снижением безрецидивной и общей выживаемости. См. FM Abu-Duhier, Goodeve AC, Wilson GA, et al. FLT3 internal tandem duplication mutations in adult acute myeloid leukemia define a high risk group. *British Journal of Haematology*. 2000;111: 190-195; H Kiyoi, T Naoe, Y Nakano, et al. Prognostic implication of FLT3 and N-RAS gene mutations in acute myeloid leukemia. *Blood*. 1999;93:3074-3080. Менее частыми являются FLT3 точечные мутации, возникающие в активационной петле рецептора FLT3. Наиболее часто подвергающимся неблагоприятному воздействию кодоном является аспарат 835 (D835). Нуклеотидные субституции остатка D835 имеют место приблизительно у 5-10% взрослых пациентов с острым миелоидным лейкозом. См. DL Stirewalt and JP Radich. The role of FLT3 in haematopoietic malignancies. *Nature Reviews Cancer*. 2003;3:650-665; Y Yamamoto, H Kiyoi and Y Nakano, et al. Activating mutation of D835 within the activation loop of FLT3 in human hematologic malignancies. *Blood*. 2001;97:2434-

2439; C Thiede, Steudal C, Mohr B, et al. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood*. 2002;99:4326-4335; U Bacher, Haferlach C, W Kern, et al. Prognostic relevance of FLT3-TKD mutations in AML: the combination matters-an analysis of 3082 patients. *Blood*. 2008;111 :2527-2537.

Повышенная частота конститутивно активированного мутанта гена FLT3 у взрослых пациентов с ОМЛ позволила выделить ген FLT3 в качестве исключительно привлекательной мишени лекарственного препарата в указанном типе опухолей. Были проведены и на данном этапе проводятся исследования и изучение ряда ингибиторов FLT3 с различной степенью активности и селективности в отношении мишеней у пациентов с ОМЛ. См. T Kindler, Lipka DB, and Fischer T. FLT3 as a therapeutic target in AML: still challenging after all these years. *Blood*. 2010;116:5089-102.

Известные из уровня техники ингибиторы киназы FLT3 включают Лестауртиниб (также известный как CEP 701, ранее KT-555, компания «Kyowa Hakko», лицензия получена «Cephalon»); CHIR-258 (Chiron Corp.); EB10 и IMC-EB10 (ImClone Systems Inc.); Мидостаурин (также известный как PKC412, Novartis AG); Тандутиниб (также известный как MLN-518, ранее CT53518, COR Therapeutics Inc., лицензия получена Millennium Pharmaceuticals Inc.); Сунитиниб (также известный как SU11248, Pfizer USA); Квизартиниб (также известный как AC220, Ambit Biosciences); XL 999 (Exelixis USA, лицензия получена Symphony Evolution, Inc.); GTP 14564 (Merck Biosciences UK); AG1295 и AG1296; CEP-5214 и CEP-7055 (Cephalon). Нижеприведенные международные заявки РСТ и заявки на патент США раскрывают дополнительные модуляторы киназы, в том числе модуляторы FLT3: WO 2002032861, WO 2002092599, WO 2003035009, WO 2003024931, WO 2003037347, WO 2003057690, WO 2003099771, WO 2004005281, WO 2004016597, WO 2004018419, WO 2004039782, WO 2004043389, WO 2004046120, WO 2004058749, WO 2004058749, WO 2003024969 и публикация заявки на патент США № 2004/0049032. См. также Levis M, KF Tse, et al. 2001 "A FLT3 tyrosine kinase inhibitor is selectively cytotoxic to acute myeloid leukemia blasts harboring FLT3 internal tandem duplication mutations." *Blood* 98(3): 885-887; Tse K F, et al., Inhibition of FLT3-mediated transformation by use of a tyrosine kinase inhibitor. *Leukemia*. July 2001; 15 (7): 1001-1010; Smith, B. Douglas et al., Single agent CEP-701, a novel FLT3 inhibitor, shows biologic and clinical activity in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia *Blood*, May 2004; 103: 3669-3676; Griswold, Ian J. et al., Effects of MLN518, A Dual FLT3 and KIT Inhibitor, on Normal and Malignant Hematopoiesis. *Blood*, Nov 2004; 104 (9): 2912-2918 [Epub ahead of print Jul 8]; Yee, Kevin W.H. et al., SU5416 and SU5614 inhibit kinase activity of wild-type and mutant FLT3 receptor tyrosine kinase. *Blood*, Oct 2002; 100(8): 2941-2949; O'Farrell, Anne-Marie et al., SU11248 is a novel FLT3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo. *Blood*, May 2003; 101(9): 3597-3605; Stone, R. M et al., PKC-412 FLT3 inhibitor therapy in AML: results of a phase II trials. *Ann. Hematol.* 2004; 83 Suppl LS89-90; and Murata, K. et al., Selective cytotoxic mechanism of GTP-14564, a novel tyrosine kinase inhibitor in leukemia cells expressing a constitutively active Fms-like tyrosine kinase 3 (FLT3). *J Biol Chem*. Aug. 29, 2003; 278 (35): 32892-32898 [Epub 2003 Jun 18]; Levis, Mark et al., Small Molecule FLT3 Tyrosine Kinase Inhibitors. *Current Pharmaceutical Design*, 2004, 10, 1183-1193.

Были проведены доклинические исследования или в настоящее время проводятся доклинические исследования вышеупомянутых ингибиторов или в ходе проведения испытаний фазы I и фазы II в качестве монотерапии при рецидивном ОМЛ или экспериментальное исследование сочетанной терапии фазы III при рецидивном ОМЛ. Несмотря на имеющуюся информацию об успешном ингибировании FLT3 с применением указанных соединений при проведении доклинических исследований лишь в редких случаях

достигалась полная ремиссия у пациентов с ОМЛ, вызванным мутантной формой гена FLT3, в клинических условиях. У большинства пациентов клинический ответ является недолговременным. Критерии ответа в отношении клинических исследований ОМЛ основаны на материалах Международной рабочей группы по ОМЛ. См. Cheson et al. Revised Recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. J Clin Oncol. 2003; 21 : 4642-4649. Пациенты, у которых достигнут лечебный эффект, являются пациентами, достигшими полной ремиссии (CR), полной ремиссии с неполной нормализацией показателей крови (CRi) или частичной ремиссии (PR). Ниже вкратце приведены критерии:

1. Полная ремиссия (CR):

a. Анализ форменных элементов периферической крови:

i. Отсутствие циркулирующих бластных клеток

ii. Количество нейтрофилов  $> 1.0 \times 10^9/L$

iii. Количество тромбоцитов  $> 100 \times 10^9/L$

b. Пунктат костного мозга и биопсия:

i.  $< 5\%$  бластных клеток

ii. Отсутствие палочек Ауэра

iii. Отсутствие экстрамедуллярного лейкоза

2. Полная ремиссия с неполным восстановлением состава крови (CRi):

a. Анализ форменных элементов периферической крови:

i. Отсутствие циркулирующих бластных клеток

ii. Количество нейтрофилов  $< 1.0 \times 10^9/L$  или

iii. Количество тромбоцитов  $< 100 \times 10^9/L$

b. Пунктат костного мозга и биопсия

i.  $< 5\%$  бластных клеток

ii. Отсутствие палочек Ауэра

iii. Отсутствие экстрамедуллярного лейкоза

3. Частичная ремиссия:

a. Все критерии полной ремиссии при наличии аномалии до лечения за исключением:

b.  $> 50\%$  снижение уровня бластных клеток в костном мозге, но тем не менее  $> 5\%$

До настоящего времени клинические ответы на ингибиторы FLT3 были в основном ограничены очищением периферической крови от бластных клеток, которые зачастую снова появлялись в течение недель, в то время как бластные клетки костного мозга (BM) в основном не подвергались процессу

очищения. Например, лечение с применением сорафениба, ранее упомянутым ингибитором мультикиназы, обладающим активностью против мутантного FLT3, несмотря на эффективность указанного средства при очищении периферической крови от бластных клеток, обеспечивало лишь незначительно снижение количества бластных клеток в костном мозге. См. G Borthakur et al. Phase I study of sorafenib in patients with refractory or relapsed acute leukemias. *Haematologica*. Jan 2011; 96: 62-8. Epub 2010 Oct 15. Процент бластных клеток в костном мозге является определяющим фактором при установлении диагноза и классификации ОМЛ. Повышенный процент бластных клеток в костном мозге ассоциируется со значительно более короткой общей выживаемостью. См. Small D. FLT3 mutations: biology and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006: 178-84; HM Amin et al. Having a higher blast percentage in circulation than bone marrow: clinical implications in myelodysplastic syndrome and acute lymphoid and myeloid leukemias. *Leukemia*. 2005; 19: 1567-72. Для обеспечения эффективного лечения пациентов с ОМЛ, вызванным мутантной формой гена FLT3, и удовлетворения существенной нереализованной медицинской потребности в данной популяции пациентов существует необходимость в создании ингибитора, который обеспечивал бы значительное сокращение количества бластных клеток как в периферической крови, так и в костном мозге, снижал бы высокую степень риска и обеспечивал переход пациента, прошедшего интенсивный курс предварительного лечения, к трансплантации стволовых кроветворных клеток и способствовал бы снижению частоты рецидивов и повышению общей выживаемости у пациентов на ранней стадии заболевания.

Независимо от статуса гена FLT3 пациента генетические отклонения, в том числе, повторные мутации, хромосомная анеуплоидия и структурные аномалии, как показывает опыт, являлись исключительно важным фактором при характеристике лейкоза, определении активности метастазирования, ответа на лечение и прогноза. В нижеприведенной таблице заболевание с «позитивным риском», ассоциируется с долгосрочной выживаемостью, составляющей до 65%, заболевание с «промежуточным риском» ассоциируется с долгосрочной выживаемостью, составляющей приблизительно 25%, и заболевание с «негативным риском» ассоциируется с долгосрочной выживаемостью, составляющей менее 10%. См. VanderWalde, A., "Genetics of Acute Myeloid Leukemia," available at <http://emedicine.medscape.com/article/1936033-overview> (last updated 1 Apr. 2016).

| Группы риска       | Генетическое отклонение                                                                                    |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Позитивный риск    | t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1                                                                          |
|                    | inv(16)(p13.1q22) или t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11                                                      |
|                    | Мутантный NPM1 без FLT3-ITD или с FLT3-ITD <sup>low</sup>                                                  |
|                    | Биаллельный мутированный ген CEBPA                                                                         |
| Промежуточный риск | мутированный NPM1 и FLT3-ITD <sup>high</sup>                                                               |
|                    | дикий тип NPM1 без FLT3-ITD или с FLT3-ITD <sup>low</sup> (без генетических повреждений негативного риска) |
|                    | t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3 -KMT2 A                                                                        |
|                    | Цитогенетические аномалии, не классифицируемые как позитивные или негативные                               |

|                 |                                                               |
|-----------------|---------------------------------------------------------------|
| Негативный риск | t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214                                 |
|                 | t(v; 11 q23.3); KMT2A реаранжированный                        |
|                 | t(9;22)(q34.1;q1 1.2); BCR-ABL1                               |
|                 | inv(3)(q21.3q26.2) или t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2,MECOM(EVII) |
|                 | -5 или del(5q); -7; -17/abn(17p)                              |
|                 | Комплексный кариотип, моносомальный кариотип                  |
|                 | Дикий тип NPM1 и FLT3-ITD <sup>high</sup>                     |
|                 | Мутированный ген RUNX1                                        |
|                 | Мутированный ген ASXL1                                        |
|                 | Мутированный ген TP53                                         |

См. Dohner, H., et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2016;129:424-447.

Кроме того, в контексте ОМЛ врачи-клиницисты и исследователи в последнее время приступили к постепенному переходу от схемы морфологической классификации к схеме, основанной на вызывающих болезнь геномных изменениях. См. Papaemmanuil, E., et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2016; 374:2209-2221. В частности, анализ последних исследований с участием 1540 пациентов с ОМЛ позволил выявить 5234 "драйверные мутации" (с использованием общепринятых генетических критериев в отношении рак-ассоциированных мутаций генов), с участием 76 генов или областей генов в организме указанных пациентов, при этом частоты мутаций согласуется с частотами, обнаруженными в ходе проведения предыдущих исследований. Указанные драйверные мутации включали рецидивирующие гибридные гены, анеуплоидию и мутации ассоциированных с лейкозом генов (такие как замены оснований и малые (200-bp) инсерции или делеции), при этом было обнаружено, что все из них оказывают влияние на прогноз каждого отдельно пациента. По меньшей мере, 1 драйверная мутация была определена в 96% образцов, взятых у пациентов, при этом 2 или более драйверные мутации обнаружены в 86% образцов, взятых у пациентов. Указанный комплексный анализ позволил определить ранее не обнаруживаемые ассоциированные с лейкозом гены, а также комплексные комутационные паттерны в указанных образцах пациентов, что указывает на вновь возникшую необходимость оценки прогнозов потенциальных пациентов с ОМЛ в свете обновленной схемы геномной классификации. Таким образом, было предложено одиннадцать геномных подгрупп в свете указанного всеобъемлющего исследования.

Общую выживаемость указанных пациентов с учетом взятых у них образцов коррелировали с количеством драйверных мутаций независимо от возраста и количества клеток. На основе многофакторной модели, разработанной для изучения относительных вкладов генетических, клинических и диагностических переменных в общую выживаемость были определены геномные категории, представляющие собой наиболее мощный предиктор общей выживаемости пациентов.

Таким образом, данное исследование продемонстрировало существенные различия между клинической картиной и общей выживаемостью среди определенных геномных подгрупп. Такой результат в

сочетании с открытием того, что прогностические эффекты отдельных мутаций претерпели существенные изменения ввиду наличия или отсутствия других драйверных мутаций, указывает на необходимость проведения оценки ряда драйверных мутаций, присутствующих в организме пациентов с ОМЛ, с целью получения более комплексного прогноза каждого отдельного пациента.

Одна из предложенных геномных подгрупп, определенная по результатам анализа 1540 пациентов, основывается на наличии TP53, изменений комплексного кариотипа, анеуплоидий или их сочетания. Пациенты в указанной подгруппе TP53/анеуплоидия охарактеризованы как более возрастные, с более низким уровнем бластных клеток и проявляющие неблагоприятные ответы на индукционную терапию. Одна такая анеуплоидия (трисомия 8, возникающая у 10-15% пациентов с ОМЛ), была охарактеризована как «болезнь-модулирующее вторичное событие с основными криптическими абберациями, о чем часто сообщалось в литературе, дополнительно к известным отклонениям, обуславливающим клиническую гетерогенность и корректировку прогноза», и была ассоциирована, с другой стороны, как неблагоприятный или прогностический фактору пациентов с ОМЛ. См. Bakshi, S., et al. Trisomy 8 in leukemia: A GCRI experience. *Indian J Hum Genet.* 2012;18: 106-108.

Кроме того, было обнаружено, что определенные взаимодействия комплексных генов, например, трехфакторное взаимодействие между NPM1, DNMT3A и FLT3-ITD, усиливает повреждающие воздействия изолированных генных мутаций. Иными словами, максимальное повреждающее воздействие FLT3-ITD оказалось наиболее значимым с клинической точки зрения у пациентов с сопутствующими мутациями NPM1 и DNMT3A; при отсутствии любой из указанных мутаций повреждающее воздействие FLT3-ITD на прогноз пациента было значительно менее выраженным. Такое наблюдение дает основание полагать, что клинические ассоциации с «горячими точками» мутации/кластерами, такими как ген FLT3, могли бы быть смодулированы за счет различий совместно мутированных генов.

Следовательно, было продемонстрировано, что наличие или отсутствие иных драйверных повреждений, в том числе генных мутаций, хромосомных анеуплоидий, гибридных генов и комплексных кариотипов, обеспечивает проведение более всеобъемлющего анализа прогноза пациента, чем статус пациента только в одной драйверной мутации. Исходя из краткой предыстории вопроса, существует насущная необходимость в разработке методов лечения, способных устранить указанные исключительно неблагоприятные прогнозы для пациентов.

Настоящее изобретение предусматривает устранение недостатков известного уровня техники.

## **КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩЕСТВА НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ**

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения пролиферативного заболевания, вызванного мутацией в гене FLT3, включающему: определение экспрессии мутантного гена FLT3 или конститутивно активного мутанта FLT3 и одного или более генетических отклонений в пробе, отобранной из образца опухоли, взятого из организма пациента, при котором наличие одного или более генетических отклонений указывает на неблагоприятный прогноз для пациента; и введение пациенту терапевтически эффективного количества креноланиба или его фармацевтически приемлемой соли, при этом креноланиб повышает вероятность выживаемости пациента, имеющего как мутантный ген FLT3 или конститутивно активный мутант FLT3, так и одно или более генетических отклонений. В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения одно или более генетических

отклонений выбраны, по меньшей мере, из одной из мутаций в генах RUNX1 или WT1. В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения одно или более генетических отклонений включают мутации FLT3-ITD, DNMT3A и NPM1. В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения одно или более генетических отклонений представляют собой, по меньшей мере, либо трисомию 8, либо трисомию 13. В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения пролиферативное заболевание выбрано, по меньшей мере, из группы заболеваний, включающих лейкемию, миелому, миелопролиферативное заболевание, миелодиспластический синдром, идиопатический гиперэозинофильный синдром (HES), рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак шейки матки, рак центральной нервной системы, рак толстой кишки, рак пищевода, раковые образования головы и шеи, рак печени, рак легких, рак носоглотки, нейроэндокринную карциному, карциному яичника, рак поджелудочной железы, рак простаты, рак почек, рак слюнных желёз, мелкоклеточный рак легких, рак кожи, рак желудка, рак яичек, рак щитовидной железы, рак матки и гемобластоз. В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения дополнительное генетическое отклонение представляет собой анеуплоидию, моносомию, трисомию и полисомию. В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения одно или более генетических отклонений представляет собой хромосомную аберрацию, хромосомную делецию, хромосомную дупликацию, хромосомную транслокацию, хромосомную инверсию, хромосомную инсерцию, хромосомное кольцо или изохромосому. В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения одно или более генетических отклонений представляет собой драйверную мутацию дополнительно к мутантному гену FLT3. В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения драйверная мутация выбрана, по меньшей мере, из группы заболеваний, включающих NPM1, DNMT3A, NRAS, KRAS, JAK2, PTPN11, TET2, IDH1, IDH2, WT1, RUNX1, CEBPA, ASXL1, BCOR, SF3B1, U2AF1, STAG2, SETBP1, ZRSR2, GRB7, SRSF2, MLL, NUP98, ETV6, TCL1A, TUSC3, BRP1, CD36, TYK2 или MUTYH-мутацию. В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения терапевтически эффективное количество креноланиба или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно от 50 до 500 мг в день, от 100 до 450 мг в день, от 200 до 400 мг в день, от 300 до 500 мг в день, от 350 до 500 мг в день или от 400 до 500 мг в день; или терапевтически эффективное количество креноланиба или его фармацевтически приемлемой соли вводят, по меньшей мере, либо непрерывно, либо периодически, либо систематически, либо локально; или терапевтически эффективное количество креноланиба или его фармацевтически приемлемой соли вводят перорально, внутривенно или интраперитонеально. В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения креноланиб или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой креноланиб безилат, креноланиб фосфат, креноланиб лактат, креноланиб гидрохлорид, креноланиб цитрат, креноланиб ацетат, креноланиб толуенсульфонат и креноланиб сукцинат. В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения терапевтически эффективное количество креноланиба или его фармацевтически приемлемой соли вводят до трех или более раз в день до тех пор, пока субъект нуждается в лечении пролиферативного заболевания; или применяют, по меньшей мере, либо последовательно, либо одновременно с другим терапевтическим средством для лечения пациента с впервые диагностированным пролиферативным заболеванием для поддержания ремиссии у конкретного пациента или у пациента с рецидивным и рефрактерным/пролиферативным заболеванием; или применяют в виде отдельно взятого средства или в сочетании с другим фармацевтическим средством для пациента с впервые диагностированным пролиферативным заболеванием для поддержания ремиссии или для пациента с рецидивным и рефрактерным/пролиферативным заболеванием; или применяют в виде отдельно взятого средства или в сочетании с другим фармацевтическим средством для педиатрического пациента с впервые

диагностированным пролиферативным заболеванием для поддержания ремиссии или для педиатрического пациента с рецидивным и рефрактерным/пролиферативным заболеванием. В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения пациент является рецидивирующим/трудно поддающимся лечению с применением ингибитора тирозинкиназы или химиотерапии.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения пациента, страдающего от пролиферативного заболевания, включающему: определение пациента, нуждающегося в лечении пролиферативного заболевания, введение пациенту терапевтически эффективного количества креноланиба или его соли, при котором пролиферативное заболевание характеризуется дерегулированной активностью рецепторной тирозинкиназы FLT3; при котором пролиферативное заболевание выбрано, по меньшей мере, из группы заболеваний, включающих лейкемию, миелому, миелопролиферативное заболевание, миелодиспластический синдром, идиопатический гиперэозинофильный синдром (HES), рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак шейки матки, рак центральной нервной системы, рак толстой кишки, рак пищевода, раковые образования головы и шеи, рак печени, рак легких, рак носоглотки, нейроэндокринную карциному, карциному яичника, рак поджелудочной железы, рак простаты, рак почек, рак слюнных желёз, мелкоклеточный рак легких, рак кожи, рак желудка, рак яичек, рак щитовидной железы, рак матки и гемобластоз; и при котором у пациента имеется как рецепторная тирозинкиназа дерегулированного FLT3, так и одно или более генетических отклонений, при котором наличие одной или более генетических отклонений указывает на то, что имеется неблагоприятный прогноз для пациента, и креноланиб или его соль повышают вероятность выживаемости пациента, имеющего как мутантный ген FLT3, так и одно или более генетических отклонений. В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения мутация FLT3 выбрана, по меньшей мере, из одной группы, включающих FLT3-ITD или FLT3-TKD-мутацию. В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения одно или более генетических отклонений представляют собой анеуплодию, моносомию, трисомию или полисомию. В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения одно или более генетических отклонений представляют собой хромосомную аберрацию, хромосомную делецию, хромосомную дупликацию, хромосомную транслокацию, хромосомную инверсию, хромосомную инсерцию, хромосомное кольцо или изохромосому. В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения одно или более генетических отклонений включают драйверную мутацию, выбранную, по меньшей мере, из одной группы мутаций, включающих NPM1, DNMT3A, NRAS, KRAS, JAK2, PTPN11, TET2, IDH1, IDH2, WT1, RUNX1, CEBPA, ASXL1, BCOR, SF3B1, U2AF1, STAG2, SETBP1, ZRSR2, GRB7, SRSF2, MLL, NUP98, ETV6, TCL1A, TUSC3, BRP1, CD36, TYK2 или MUTYH-мутацию. В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения терапевтически эффективное количество креноланиба или его фармацевтически приемлемой соли вводят перорально, внутривенно или интраперитонеально. В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения терапевтически эффективное количество креноланиба или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой, по меньшей мере, креноланиб безилат, креноланиб фосфат, креноланиб лактат, креноланиб гидрохлорид, креноланиб цитрат, креноланиб ацетат, креноланиб толуенсульфонат и креноланиб сукцинат; или применяют, по меньшей мере, либо последовательно, либо одновременно с химиотерапевтическим средством при впервые диагностированном пролиферативном заболевании для поддержания ремиссии или при рецидивных/рефрактерных формах пролиферативного заболевания; или применяют в виде отдельно взятого средства или в сочетании с химиотерапевтическим средством для лечения педиатрического пациента с пролиферативным заболеванием; или применяют, по меньшей мере, либо последовательно, либо одновременно, по меньшей мере, при проведении стандартной

постиндукционной терапии или высокодозной индукционной терапии, при впервые диагностированном пролиферативном заболевании; или применяют в виде отдельно взятого средства при лечении пациентов с пролиферативным заболеванием, который является либо трудно поддающимся лечению, либо рецидивирующим после предварительного лечения химиотерапевтическим средством. В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения пациент трудно поддается лечению, по меньшей мере, с применением либо другого ингибитора тирозинкиназы, либо химиотерапии.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения пациента, страдающего от лейкемии, включающему: взятие образца у пациента с подозрением на лейкемию; определение на основе взятого у пациента образца того, что у пациента имеется deregулированный рецептор FLT3 или конститутивно активный рецептор FLT3; дальнейшее определение того, характеризуется ли также лейкемия у пациента дополнительным генетическим отклонением; введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества креноланиба или его соли, при котором лейкемия характеризуется deregулированным рецептором FLT3 или конститутивно активным рецептором FLT3 и одним или более генетическими отклонениями, обуславливающими неблагоприятный прогноз, при котором креноланиб повышает вероятность выживаемости пациента, имеющего как deregулированный рецептор FLT3 или конститутивно активный рецептор FLT3, так и одно или более генетических отклонений. В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения лейкемия выбрана из группы болезней, включающих: болезнь Ходжкина; миелому; острую промиелоцитарную лейкемию (APL); хроническую лимфоцитарную лейкемию (CLL); хроническую миелоидную лейкемию (CML); хроническую нейтрофильную лейкемию (CNL); острую недифференцированную лейкемию (AUL); анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL); пролимфоцитарную лейкемию (PML); ювенильную миеломоноцитарную лейкемию (JMML); Т-клеточный лейкоз взрослых (AUL); острый миелоцитарный лейкоз (AML) с трехлинейной миелодисплазией (AMLITMDS); лейкемия смешанного происхождения (MLL); миелодиспластические синдромы (MDSs); миелопролиферативные заболевания (MPD); и множественную миелому (MM). В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения мутация FLT3 выбрана, по меньшей мере, из группы мутаций, включающих FLT3-ITD или FLT3-TKD-мутацию. В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения одно или более генетических отклонений представляют собой анеуплоидию, моносомию, трисомию и полисомию. В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения одно или более генетических отклонений представляют собой хромосомную aberrацию, хромосомную делецию, хромосомную дупликацию, хромосомную транслокацию, хромосомную инверсию, хромосомную инсерцию, хромосомное кольцо или изохромосому. В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения одно или более генетических отклонений включают драйверную мутацию, выбранную, по меньшей мере, из группы мутаций, включающих NPM1, DNMT3A, NRAS, KRAS, JAK2, PTPN11, TET2, IDH1, IDH2, WT1, RUNX1, CEBPA, ASXL1, BCOR, SF3B1, U2AF1, STAG2, SETBP1, ZRSR2, GRB7, SRSF2, MLL, NUP98, ETV6, TCL1A, TUSC3, BRP1, CD36, TYK2 или MUTYH-мутацию.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу для специфического ингибирования deregулированной или конститутивно активной рецепторной тирозинкиназы, включающему: отбор образца; определение того, какие рецепторные тирозинкиназы являются deregулированными или конститутивно активными; определение того, какие из одного или более генетических отклонений имеются у пациента; определение того, что deregулированная или конститутивно активная рецепторная тирозинкиназа, и одно или более генетических отклонений обуславливают

неблагоприятный прогноз; и введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества креноланиба или его соли, при котором креноланиб повышает вероятность выживаемости млекопитающего, имеющего как deregулированный рецептор FLT3 или конститутивно активный FLT3 рецептор, так и одно или более генетических отклонений. В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения deregулированный рецептор FLT3 выбран, по меньшей мере, либо из FLT3-ITD, либо из FLT3-TKD. В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения одно или более генетических отклонений представляет собой анеуплодию, моносомию, трисомию и полисомию. В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения одно или более генетических отклонений представляют собой хромосомную аберрацию, хромосомную делецию, хромосомную дупликацию, хромосомную транслокацию, хромосомную инверсию, хромосомную инсерцию, хромосомное кольцо или изохромосому. В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения одно или более генетических отклонений включают драйверную мутацию, выбранную, по меньшей мере, из группы мутаций, включающих NPM1, DNMT3A, NRAS, KRAS, JAK2, PTPN11, TET2, IDH1, IDH2, WT1, RUNX1, CEBPA, ASXL1, BCOR, SF3B1, U2AF1, STAG2, SETBP1, ZRSR2, GRB7, SRSF2, MLL, NUP98, ETV6, TCL1A, TUSC3, BRP1, CD36, TYK2 или MUTYH-мутацию. В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения терапевтически эффективное количество креноланиба или его соли применяют в количестве, обеспечивающем понижение количества бластных клеток в циркулирующей периферической крови у пациента; или в количестве, обеспечивающем понижение количества бластных клеток в костном мозге пациента; или в количестве приблизительно от 50 до 500 мг в день, от 100 до 450 мг в день, от 200 до 400 мг в день, от 300 до 500 мг в день, от 350 до 500 мг в день или от 400 до 500 мг в день; или в количестве, доставляемом, по меньшей мере, либо непрерывно, либо периодически, либо систематически, либо локально. В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения терапевтически эффективное количество креноланиба или его соли вводят перорально, внутривенно или интраперитонеально. В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения креноланиб или его соль представляют собой, по меньшей мере, креноланиб безилат, креноланиб фосфат, креноланиб лактат, креноланиб гидрохлорид, креноланиб цитрат, креноланиб ацетат, креноланиб толуенсульфонат и креноланиб сукцинат. В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения терапевтически эффективное количество креноланиба или его соли вводят, по меньшей мере, до трех или более раз в день до тех пор, пока субъект нуждается в лечении; или применяют, по меньшей мере, либо последовательно, либо одновременно с другим терапевтическим средством для лечения пациента с впервые диагностированным пролиферативным заболеванием для поддержания ремиссии или пациента с рецидивным и рефрактерным/пролиферативным заболеванием; или креноланиб или его соль применяют в виде отдельно взятого средства или в сочетании с другим лекарственным препаратом при впервые диагностированном пролиферативном заболевании у пациента для поддержания ремиссии или у пациента с рецидивным и рефрактерным/пролиферативным заболеванием; и/или терапевтически эффективное количество креноланиба или его соли применяют в виде отдельно взятого средства или в сочетании с другим фармацевтическим средством у педиатрического пациента с впервые диагностированным пролиферативным заболеванием для поддержания ремиссии или у педиатрического пациента с рецидивным и рефрактерным/пролиферативным заболеванием. В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения пациент является рецидивирующим/трудно поддающимся лечению до применения ингибитора тирозинкиназы.

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения пролиферативного заболевания у пациента, вызванного мутацией в гене FLT3, предусматривающему

введение пациенту терапевтически эффективного количества креноланиба или его фармацевтически приемлемой соли, при котором пациента интервал QT (QTcF) составляет  $> 450$  мсек. В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения креноланиб вводят последовательно, либо одновременно с другим средством, известным как продляющее интервал QT (QTcF) у пациента. В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения средство является 5-HT<sub>3</sub>-антагонистом. В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения 5-HT<sub>3</sub>-антагонист представляет собой гранисетрон, одансетрон или доласетрон. В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения средство представляет собой итраконазол, кетаконазол, флуконазол, миконазол, позаконазол, омепразол, эзоомепразол, пантопразол, вориконазол, метронидазол, галоперидол, пентамидин, амиодарон, ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, азитромицин и такролимус.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения пролиферативного заболевания, вызванного мутацией в гене FLT3 у пациента, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества креноланиба или его фармацевтически приемлемой соли, при котором пациента также имеется сердечная патология, и креноланиб не оказывает негативного влияния на больное сердце. В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения сердечная патология представляет собой гипертонию, стенокардию, острый инфаркт миокарда, подострую стадию инфаркта миокарда или аритмию.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения вызванного мутацией в гене FLT3 пролиферативного заболевания, характеризующегося, помимо всего прочего, дополнительным генетическим отклонением у пациента, при этом способ предусматривает введение пациенту терапевтически эффективного количества креноланиба или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения пациента, страдающего от пролиферативного заболевания, включающему: определение пациента, нуждающегося в лечении пролиферативного заболевания, введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества креноланиба или его соли, при котором пролиферативное заболевание характеризуется дерегулированной активностью FLT3 рецепторной тирозинкиназы и выбрано из группы заболеваний, по меньшей мере, включающей лейкемию, миелому, миелопролиферативное заболевание, миелодиспластический синдром, идиопатический гиперэозинофильный синдром (HES), рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак шейки матки, рак центральной нервной системы, рак толстой кишки, рак пищевода, раковые образования головы и шеи, рак печени, рак легких, рак носоглотки, нейроэндокринную карциному, карциному яичника, рак поджелудочной железы, рак простаты, рак почек, рак слюнных желез, мелкоклеточный рак легких, рак кожи, рак желудка, рак яичек, рак щитовидной железы, рак матки и гемобластоз; и также характеризуется дополнительным генетическим отклонением у пациента.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения пациента, страдающего от лейкемии, включающему: взятие образца у пациента с подозрением на лейкемию; определение на основе взятого у пациента образца того, что у него имеется дерегулированный рецептор FLT3; дальнейшее определение того, характеризуется ли также лейкемия у пациента дополнительным генетическим отклонением; и введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества креноланиба или его соли, при котором лейкемия характеризуется

дерегулированной активностью рецепторной тирозинкиназы FLT3 и дополнительным генетическим отклонением.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу для специфического ингибирования дерегулированной рецепторной тирозинкиназой, при этом заболевание характеризуется дополнительным генетическим отклонением, включающему: взятие образца у пациента; определение того, какие рецепторные тирозинкиназы являются дерегулированными; определение наличия дополнительных генетических отклонений; и введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества креноланиба или его соли, при котором дерегулированная рецепторная тирозинкиназа является FLT3-рецепторной тирозинкиназой. В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения FLT3-рецепторная тирозинкиназа далее определяется как мутантный FLT3, являющийся конститутивно активным. В приведенном выше кратком описании настоящего изобретения не обязательно описаны все неотъемлемые признаки настоящего изобретения.

## **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ РИСУНКОВ**

Не применимо.

## **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ**

При том, что ниже приведено детальное описание создания и использования различных вариантов осуществления настоящего изобретения, следует понимать, что настоящее изобретение предусматривает многочисленные применимые изобретательские идеи, которые могут быть воплощены в широком диапазоне конкретных примеров. Частные варианты осуществления изобретения, рассматриваемые в настоящей заявке, являются лишь иллюстрацией конкретных путей создания и использования изобретения и не ограничивают объем настоящего изобретения.

Для лучшего понимания настоящего изобретения ниже приведено определение ряда терминов. Определенные в настоящей заявке термины имеют значения, общепринятые специалистами в данной области техники, относящейся к настоящему изобретению. Такие термины, как "a", "an" и "the" не относятся исключительно к единичному объекту, а включают общий класс, из которого конкретный пример может быть использован для иллюстрации. Приведенная в данном контексте терминология используется для описания конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения, однако их использование не являются ограничивающим настоящее изобретение, за исключением специально изложенных в формуле.

Настоящее изобретение включает использование соединений настоящего изобретения для лечения заболеваний у субъекта, относящихся к активности или экспрессии киназы гена FLT3.

Креноланиб (4-Пиперидинамин, 1-[2-[5-[(3-метил-3-оксетанил) метокси]-1H-бензимидазол-1-ил]-8-хинолинил]) и его фармацевтически приемлемые соли являются ингибиторами тирозинкиназы белка, являющимися селективными для конститутивно активных FLT3-мутаций, включающих FLT3 ITD и FLT3 TKD-мутации. Было продемонстрировано, что в отличие от ингибиторов FLT3 предшествующего уровня техники форма безилатной соли креноланиба оказалась исключительно эффективной при снижении

процентного содержания бластных клеток циркулирующей периферической крови и процента бластных клеток в костном мозге у пациентов, прошедших интенсивный курс предварительного лечения острого миелоидного лейкоза (AML) с мутантным FLT3, при этом без существенного увеличения интервала QT пациента. В настоящее время проводятся исследования креноланиба в плане его использования для лечения пациентов с рецидивирующим или рефрактерным первичным острым миелоидным лейкозом, вызванным конститутивно активированным мутантным FLT3, или со злокачественной лимфомой, обусловленной миелодиспластическим синдромом.

В настоящее время в ходе проведения клинических испытаний осуществляется анализ эффективности креноланиба у пациентов, у которых проявляются сопутствующие мутации гена FLT3, а также иные цитогенетические или молекулярные отклонения.

С ноября 2003 г. по сентябрь 2006 г. в ходе проведения исследования I фазы с повышением дозы первого применения отдельно взятого средства у человека при интенсивном курсе предварительного лечения пациентов с распространёнными солидными опухолями была изучена безопасность и переносимость креноланиба (Protocol A5301001; N Lewis et al., J Clin Oncol. 2009; 27: p5262-5269). Пятьдесят девять пациентов были привлечены к участию в исследовании, в ходе которого было проведено полное испытание лекарственного средства. Большинство побочных эффектов, связанных с проводимой терапией, являлись побочными эффектами 1-й или 2-й степени тяжести. Отсутствовало подтверждение кумулятивной токсичности. У пациентов, прошедших лечение с применением меньших доз лекарственных препаратов в пределах от 60 мг до 200 мг один раз в день, наиболее частыми наблюдаемыми побочными эффектами являлись тошнота и рвота первой степени тяжести, которые обычно возникали приблизительно через 45 минут после введения доз. У этих пациентов отсутствовала 3-я или 4-я степень тяжести токсичности. При более высоких дозах 280 мг и 340 мг один раз в день, повышение уровней ферментов печени являлось наиболее серьёзным побочным эффектом. Уровни ферментов печени нормализовывались после прекращения введения креноланиба. В настоящем изобретении продемонстрировано, что введение 100 мг креноланиб бeзилата три раза в день пациентам-людям, у которых диагностировали рецидивирующий или рефрактерный острый миелоидный лейкоз, вызванный конститутивно активированным мутантом гена FLT3, не во всех случаях приводило к повышению уровней ферментов печени. См. Пример 2 в Разделе «Примеры» настоящей заявки на патент. Также было продемонстрировано, что при повышении уровней ферментов печени может быть достигнуто снижение уровней ферментов печени путем прекращения приема лекарственного препарата в течение приблизительно 1 недели и возобновление приема креноланиба при пониженной дозе, составляющей 80 мг три раза в день.

Ни у одного из 59 пациентов, прошедших лечение в исследовании I фазы с повышением дозы не наблюдалось продление интервала QT<sub>2/3/4</sub> степени не смотря на полученные дозы креноланиба. Аналогичным образом отсутствовали существенные различия в исходном продлении интервала QT и продлении интервала QT на фоне лечения в процессе проводимого в настоящее время клинического исследования детской глиомы с привлечением двадцати четырех детей, лечение которых проводили с использованием бeзилатной формы креноланиба. Аналогичным образом в настоящем изобретении было продемонстрировано отсутствие случаев продления интервала QT после введения 100 мг креноланиб бeзилата три раза в день пациентам-людям, у которых диагностировали рецидивирующий или рефрактерный острый миелоидный лейкоз, вызванный конститутивно активированным мутантом гена FLT3.

Другие ингибиторы FLT3, известные в данной области техники, вызвали существенное продление

интервала QTc, определяющее строгие критерии включения и исключения при проведении клинических исследований с целью предотвращения серьезных побочных эффектов. Например, проведение двух отдельных исследований ингибитора квизартиниба для лечения ОМЛ позволило выявить, что данное соединение вызывает существенное продление интервала QT. Исследование I фазы в режиме монотерапии с участием 76 пациентов по оценке соединения как для ингибирования FLT3 дикого типа, так и для лечения рецидивирующего или рефрактерного ОМЛ, вызванного мутацией FLT-ITD, позволило определить продление интервала QT в качестве дозолimitирующей токсичности. См. J Cortes et al. AC220, a potent, selective, second generation FLT3 receptor tyrosine kinase (RTK) inhibitor, in a first-in-human (FIH) phase I AML study. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2009 Nov. Кроме того, промежуточные данные, полученные при исследовании II фазы в режиме монотерапии квизартинибом с привлечением 62 пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ОМЛс активирующими мутациями FLT3-ITD, указывает на то, что асимптоматическое продление интервала QT являлось одним из наиболее часто возникающих (>19%) побочных эффектов, связанных с лекарственной терапией. Продление интервала QT всех степеней наблюдалось у 21 пациента (34%). Более половины зарегистрированных случаев продления интервала QT относились к степени 3 (18%). Снижение начальной дозы квизартиниба более, чем на 30% не позволило устранить все случаи продления интервала QT. См. J Cortes et al. A phase II open-label, AC220 monotherapy efficacy study in patients with refractory /relapsed FLT3-ITD positive acute myeloid leukemia: updated interim results. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2011 Dec.

В соответствии со значением, используемом в настоящем контексте, термин "неблагоприятный прогноз" относится к пониженной вероятности выживаемости (например, пониженная общая выживаемость, безрецидивная выживаемость или выживаемость без метастазов). Например, неблагоприятный прогноз имеет пониженную вероятность выживаемости и включает время выживаемости равное 60 месяцам или менее 60 месяцев, например, 50 месяцев, 40 месяцев, 30 месяцев, 20 месяцев, 12 месяцев, 6 месяцев или 3 месяца со времени установления диагноза или первого лечения, или ремиссии.

В противоположность этому "благоприятный прогноз" относится к повышенной вероятности выживаемости, например, повышенная общая выживаемость, безрецидивная выживаемость или выживаемость без метастазов. Например, благоприятный прогноз имеет повышенную вероятность выживаемости и включает время выживаемости, по меньшей мере, 60 месяцев с момента установления диагноза, например, 60 месяцев, 80 месяцев, 100 месяцев, 120 месяцев, 150 месяцев или более со времени установления диагноза или первого лечения.

Обнаружение мутантного гена FLT3 и (или) одного или более генетических отклонений может быть осуществлено с использованием любых подходящих средств, известных в данной области техники. Например, обнаружение генных мутаций может быть выполнено путем обнаружения молекул нуклеиновых кислот (таких как ДНК) с использованием методов амплификации нуклеиновых кислот (такие как RT-PCR) или высокоэффективного секвенирования ДНК (т.е. "секвенирование нового поколения"). Обнаружение хромосомных аномалий также может быть выполнено с использованием методов карiotипирования или гибридизации *in situ*, обеспечивающих обнаружение структурных и численных изменений.

В опухолях с мутацией FLT3 изменение экспрессии или наличие одного или более генетических отклонений, таких как, например, хромосомные транслокации, делеции, альтернативный сплайсинг генов, мутации или делеции внутри кодирующих областей или областей экзон-интронных сочленений, могут

привести к ощутимому снижению прогноза. Дополнительно к предшествующей мутации FLT3 дополнительные генетические отклонения, раскрытые в настоящем контексте, существенно ухудшают прогноз пациента. Неблагоприятный прогноз может относиться к любому негативному клиническому результату, такому как, в частности, снижение вероятности выживаемости (такой как общая выживаемость, безрецидивная выживаемость или выживаемость без метастазов), сокращению времени выживаемости (например, менее 5 лет или менее одного года), наличие злокачественной опухоли, увеличение степени тяжести заболевания, ухудшение ответа на терапию, увеличение частоты рецидивов опухоли, увеличение количества метастазов и т.д. В конкретных примерах неблагоприятный прогноз представляет собой пониженную вероятность выживаемости (например, время выживаемости равное или менее 60 месяцев, например, 50 месяцев, 40 месяцев, 30 месяцев, 20 месяцев, 12 месяцев, 6 месяцев или 3 месяца со времени установления диагноза или первого лечения).

В других вариантах осуществления способа лечения в соответствии с настоящим изобретением наличие одного или более генетических отклонений (дополнительно к мутации FLT3) в образце опухоли по отношению к контрольному образцу указывает на неблагоприятный прогноз для пациента с опухолью. Способ включает обнаружение наличия одного или более генетических отклонений, приводящих к неблагоприятному прогнозу, включающему, например, анеуплоидию (например, моносомию, трисомию или полисомию), хромосомную аберрацию (например, делецию, дупликацию, транслокацию, инверсию, вставку, замыкание в кольцо или изохромосому) или наличие драйверной мутации, например, NPM1, DNMT3A, NRAS, KRAS, JAK2, PTPN11, TET2, IDH1, IDH2, WT1, RU X1, CEBPA, ASXL1, BCOR, SF3B1, U2AF1, STAG2, SETBP1, ZRSR2, GRB7, SRSF2, MLL, NUP98, ETV6, TCL1A, TUSC3, BRP1, CD36, TYK2 или MUTYH-мутации.

В соответствии со значением, используемом в настоящем контексте, фразы "мутации, обуславливающие возникновение рака" и "драйверные мутации" используют взаимозаменяемо для обозначения мутаций, имеющихся в раковых тканях и способных вызывать канцерогенез клеток. В целом, при обнаружении мутации в раковой ткани, в которой полностью отсутствуют иные известные онкогенные мутации (иначе говоря, если имеется мутация с известными онкогенными мутациями во взаимоисключающем порядке), то в таком случае мутация быть определена как мутация, обуславливающая возникновение рака и, следовательно, как «драйверная мутация».

В одном варианте осуществления в соответствии с указанным аспектом настоящее изобретение предусматривает создание способа для снижения или ингибирования активности киназы FLT3 в организме субъекта, включающего этап введения субъекту/приема субъектом соединения настоящего изобретения.

В соответствии со значением, используемым в настоящем контексте, термин "субъект" или "пациент" используется взаимозаменяемо и относится к животному, такому как млекопитающее, или к человеку, который являлся объектом лечения, наблюдения или эксперимента.

В одном варианте осуществления в соответствии с указанным аспектом настоящее изобретение предусматривает создание способа для снижения или ингибирования активности киназы FLT3 в организме субъекта, включающего этап введения субъекту/приема субъектом соединения настоящего изобретения.

Термин «субъект» относится к животному, такому как млекопитающее, или к человеку, который являлся объектом лечения, наблюдения или эксперимента.

В других вариантах осуществления в соответствии с указанным аспектом осуществления настоящее изобретение предусматривает создание терапевтических способов лечения субъекта с клеточным пролиферативным заболеванием, обусловленным aberrантной активностью киназы мутантного FLT3. В одном примере настоящее изобретение предусматривает создание способов лечения клеточного пролиферативного заболевания, связанного с мутантным FLT3, включающих введение субъекту/прием субъектом терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, включающей соединение настоящего изобретения. Введение/прием указанного терапевтического средства может иметь место при проявлении симптомов, характерных для обусловленного мутантным FLT3 клеточного пролиферативного заболевания, таким образом, чтобы обеспечивалось лечение такого заболевания или патологии.

Термин "терапевтически эффективное количество" в соответствии со значением, используемом в настоящем контексте, относится к количеству активного соединения или фармацевтической соли, вызывающих биологический или лечебный ответ у субъекта, который стремится достичь исследователь, ветеринар, врач или иной врач-клиницист и который включает облегчение симптомов болезни или патологии, подлежащих лечению.

Методы определения терапевтически эффективных доз фармацевтических композиций, включающих соединение настоящего изобретения, известны из предшествующего уровня техники.

В соответствии со значением, используемом в настоящем контексте, термин «композиция» охватывает продукт, включающий специфические ингредиенты в заданных количествах, а также любой продукт, получаемый прямо или непосредственно в результате составления комбинаций специфических ингредиентов в заданных количествах.

В соответствии со значением, используемом в настоящем контексте, термины «заболевание, связанное с мутацией гена FLT3», либо «заболевания, связанные с рецептором FLT3», либо «заболевания, связанные с рецепторной тирозинкиназой FLT3», либо «обусловленное мутацией в гене FLT3 клеточное пролиферативное заболевание» включают заболевания, ассоциируемые с активностью FLT3 или подразумевающие такую активность, например, мутации, приводящие к конститутивной активации гена FLT3. Примеры «заболеваний, связанных с мутацией гена FLT3» включают заболевания, возникающие в результате сверхстимуляции FLT3, ввиду мутаций в гене FLT3, или заболеваний, возникающих в результате аномально высокой активности FLT3 ввиду большого числа мутаций в гене FLT3. Известно, что повышенная активность FLT3 наблюдалась в патогенезе многих заболеваний, включая нижеперечисленные клеточные пролиферативные заболевания, опухолевые заболевания и раковые заболевания.

Термин "клеточные пролиферативные заболевания" относится к избыточной пролиферации клеток из одной или более субпопуляции клеток в многоклеточном организме, приводящей к повреждению (т.е. недомоганию или уменьшению ожидаемой продолжительности жизни) многоклеточного организма. Клеточные пролиферативные заболевания могут возникать у различных типов животных и людей. В соответствии со значением, используемом в настоящем контексте, "клеточные пролиферативные заболевания" включают опухолевые заболевания.

Термин «опухолевое заболевание» в соответствии со значением, используемом в настоящем контексте, относится к опухоли, возникающей в результате аномального или неконтролируемого роста клеток.

Примеры опухолевых заболеваний, в частности, включают следующие заболевания, например: миелопролиферативные заболевания, такие как тромбоцитопения, эссенциальный тромбоцитоз (ЭТ), агногенная миелоидная метаплазия, миелофиброз (МФ), миелофиброз с миелоидной метаплазией (МММ), хронический идиопатический миелофиброз (UIMF) и истинная полицитемия (PV), цитопении и предраковые миелодиспластические синдромы; раковые заболевания, такие как глиомы, рак легких, рак молочной железы, рак толстой и прямой кишки, рак простаты, рак желудочно-кишечного тракта, рак пищевода, рак толстой кишки, рак поджелудочной железы, рак яичников и гемобластоз, включая миелодисплазию, множественную миелому, лейкемию и лимфому. Примеры гемобластозов включают, например, лейкемию, лимфому, болезнь Ходжкина и миелому. Кроме того, острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), острая промиелоцитарная лейкемия (APL), хроническая лимфоцитарная лейкемия (CLL), хроническая миелоидная лейкемия (CML), хроническая нейтрофильная лейкемия (CNL), острая недифференцированная лейкемия (AUL), анапластическая крупноклеточная лимфома (ALCL), пролимфоцитарная лейкемия (PML), ювенильная миеломоноцитарная лейкемия (JMML), Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз взрослых, острая миелоидная лейкемия, с трехлинейной миелодисплазией (AMLITMDS), лейкемия смешанного происхождения (MLL), миелодиспластические синдромы (MDSs), миелопролиферативные заболевания (MPD) и множественная миелома (MM).

Экспрессия мутированного FLT3, конститутивно активный мутант FLT3 и одно или более генетических отклонений могут быть определены с использованием стандартных методов молекулярной биологии, включая секвенирование РНК и ДНК, экспрессию белка, функцию белка, наличие или отсутствие РНК, ДНК и (или) белка, как хорошо известно специалистам в данной области техники на основе принципов, например, стандартных методов секвенирования (включая секвенирование следующего поколения (NGS)), клонирование, выделение РНК и ДНК, амплификацию и очистку, обнаружение и идентификацию хромосомных аномалий, и различных методов разделения, которые являются известными и широко применимыми специалистами в данной области техники. Ряд стандартных методов описан в следующих литературных источниках: Sambrook et al. (1989) *Molecular Cloning*, Second Edition, Cold Spring Harbor Laboratory, Plainview, N.Y.; Maniatis et al. (1982) *Molecular Cloning*, Cold Spring Harbor Laboratory, Plainview, N.Y.; Wu (ed.) (1993) *Meth. Enzymol.* 218, Part I; Wu (ed.) (1979) *Meth. Enzymol.* 68; Wu et al. (eds.) (1983) *Meth. Enzymol.* 100 and 101; Grossman and Moldave (eds.) *Meth. Enzymol.* 65; Miller (ed.) (1972) *Experiments in Molecular Genetics*, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.; Old and Primrose (1981) *Principles of Gene Manipulation*, University of California Press, Berkeley; Schleif and Wensink (1982) *Practical Methods in Molecular Biology*; Glover (ed.) (1985) *DNA Cloning Vol. I and II*, IRL Press, Oxford, UK; Hames and Higgins (eds.) (1985) *Nucleic Acid Hybridization*, IRL Press, Oxford, UK; Setlow and Hollaender (1979) *Genetic Engineering: Principles and Methods*, Vols. 1-4, Plenum Press, New York; Fitch, et al. (1993) *Annu Rev. Microbiol.* 47:739-764; Tolstoshev, et al. (1993) in *Genomic Research in Molecular Medicine and Virology*, Academic Press; и Ausubel et al. (1992) *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene/Wiley, New York, N.Y. Аббревиатуры и условные обозначения в случаях их применения считаются стандартными в данной области и широко используются в профессиональных журналах, на которые дается ссылка в данной заявке. Вышеуказанные методы могут быть использованы для выявления генетических отклонений, таких как

анеуплоидия, моносомия, трисомия или полисомия; хромосомных aberrаций, таких как одна или более делеции, дупликации, транслокации, инверсии, вставки, замыкания в кольца или изохромосомы. Дополнительные генетические отклонения включают драйверные мутации, такие как мутации, выбранные, по меньшей мере, из группы, включающей NPM1, DNMT3A, NRAS, KRAS, JAK2, PTPN11, TET2, IDH1, IDH2, WT1, RUNX1, CEBPA, ASXL1, BCOR, SF3B1, U2AF1, STAG2, SETBP1, ZRSR2, GRB7, SRSF2, MLL, NUP98, ETV6, TCL1A, TUSC3, BRP1, CD36, TYK2 или MUTYH, при этом все из них происходят в организме человека или животного, их названия доступны на сайте [Genecards.com](http://Genecards.com), с текущими номерами, последовательностями и пробами доступа к литературным источникам, включенным в данный документ посредством ссылок.

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение может сочетаться с другой терапией, такой как комбинированная терапия для лечения или замедления наступления клеточного пролиферативного заболевания у субъекта, которое обусловлено мутацией гена FLT3. Комбинированная терапия включает введение или прием терапевтически эффективного количества соединения настоящего изобретения и использование одного или более других методов лечения, предотвращающих клеточную пролиферацию, включающих, в частности, химиотерапию и радиационную терапию.

В варианте осуществления настоящего изобретения введение или прием соединения настоящего изобретения могут быть осуществлены в сочетании с химиотерапией. В соответствии со значением, используемым в настоящем контексте, химиотерапия относится к терапии с применением химиотерапевтического средства. Широкий диапазон химиотерапевтических средств может быть использован в сочетании с настоящим изобретением. Исключительно в иллюстративных целях соединения таксана, в частности, доцетаксел, может быть безопасно введен в комбинации с соединением настоящего изобретения при дозировке 75 мг на квадратный метр (мг/м<sup>2</sup>) площади поверхности тела.

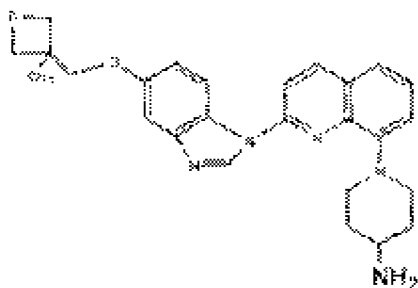
Химиотерапия известна специалистам в данной области техники. Необходимые дозировка и схема для проведения химиотерапии аналогичными дозировками схеме, уже используемым в клинической терапии, при этом химиотерапию проводят в сочетании с другими методами терапии или отдельно.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединения настоящего изобретения могут вводиться или приниматься в сочетании с радиационной терапией. В соответствии со значением, используемым в настоящем контексте "радиационная терапия" относится к терапии, включающей воздействие радиации на организм субъекта, нуждающегося в лечении. Радиационная терапия известна специалистам в данной области техники. Необходимые дозировка и схема для проведения радиационной терапии аналогичными дозировками схеме, уже используемым в клинической терапии, при этом радиационную терапию проводят в сочетании с другими методами терапии или отдельно.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединения настоящего изобретения могут вводиться или приниматься в сочетании с таргетной терапией. В соответствии со значением, используемым в настоящем контексте, "таргетная терапия" относится к терапии, нацеленной на конкретный класс белков, участвующих в развитии опухоли или онкогенной сигнализации. Например, ингибиторы тирозинкиназы были использованы для подавления фактора роста сосудистого эндотелия при лечении раковых заболеваний.

Настоящее изобретение также включает способы, предусматривающие использование второго фармацевтического средства дополнительно к соединениям настоящего изобретения, при этом два препарата могут вводиться или приниматься одновременно, или последовательно (в любом порядке).

В одном варианте осуществления настоящего изобретения терапевтически эффективные количества соединения, имеющего формулу I:



или фармацевтически приемлемую соль или ее сольват, в терапевтически или профилактически эффективном количестве могут быть использованы для лечения пролиферативного заболевания, выбранного, по меньшей мере, из группы заболеваний, включающей лейкемию, миелому, миелопролиферативное заболевание, миелодиспластический синдром, идиопатический гиперэозинофильный синдром (HES), рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак шейки матки, рак центральной нервной системы, рак толстой кишки, рак пищевода, раковые образования головы и шеи, рак печени, рак легких, рак носоглотки, нейроэндокринную карциному, карциному яичника, рак поджелудочной железы, рак простаты, рак почек, рак слюнных желёз, мелкоклеточный рак легких, рак кожи, рак желудка, рак яичек, рак щитовидной железы, рак матки и гемобластоз. Фармацевтически приемлемые соли, включающие гидрохлорид, фосфат и лактат, получают способом, аналогичным способу получения соли бензилсульфоната и хорошо известны специалистам в данной области техники.

Соединения настоящего изобретения могут вводиться субъекту или приниматься субъектом систематически, например, перорально, внутривенно, подкожно, внутримышечно, интрадермально или парентерально. Соединения настоящего изобретения могут также вводиться субъекту или приниматься субъектом локально.

Соединения настоящего изобретения могут быть составлены для медленного высвобождения или быстрого высвобождения с целью сохранения контакта соединений настоящего изобретения с целевыми тканями в течение требуемого периода времени.

Композиции, подходящие для перорального приема, включают твердые формы, такие как пилюли, таблетки, капсуловидные таблетки, капсулы, гранулы и порошки, жидкие формы, такие как растворы, эмульсии и суспензии. Формы, используемые для парентерального введения, включают стерильные растворы, эмульсии и суспензии.

Ежедневная доза соединений настоящего изобретения может варьироваться в широком диапазоне от 50 до 500 мг для взрослого человека в день. Для перорального приема композиции предпочтительно изготавливают в форме таблеток, содержащих 20 и 100 миллиграмм соединений. Соединения настоящего изобретения могут вводиться или приниматься по схеме приема лекарств до трех или более раз в день. Предпочтительно три раза в день. Оптимальные для приема или введения дозы могут быть определены

специалистами в данной области техники и могут изменяться в зависимости от используемого соединения настоящего изобретения, способа введения или применения, времени введения или применения, активности лекарственного препарата и дополнительных данных о степени тяжести заболевания. Факторы, связанные с характеристиками больного, такими как возраст, вес и питание определяют подбор дозы.

Приготовление соединений настоящего изобретения. Общие методы синтеза, которые могут быть использованы для получения соединений формулы I приведены в патенте США № 5,990,146 (выдан 23 ноября 1999 г.) (Warner-Lambert Co.) и в опубликованных заявках РСТ, номера: WO 99/16755 (опубликована 8 апреля 1999 г.) (Merck & Co.), WO 01/40217 (опубликована 7 июля 2001 г.) (Pfizer, Inc.), в заявке на патент США № 2005/0124599 (Pfizer, Inc.) и патент США № 7,183,414 (Pfizer, Inc.), при этом релевантные части включены в настоящее описание путем ссылки.

Фармацевтически приемлемые соли, включающие гидрохлорид, фосфат и лактат, получают способом, аналогичным способу получения соли бензилсульфоната и хорошо известны специалистам в данной области техники. Ниже приведены репрезентативные соединения настоящего изобретения исключительно в иллюстративных целях, которые ни в коем случае не ограничивают настоящее изобретение и включают креноланиб в виде креноланиб безилата, креноланиб фосфата, креноланиб лактата, креноланиб гидрохлорида, креноланиб цитрата, креноланиб ацетата, креноланиб толуенсульфоната и креноланиб сукцината.

#### **КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ ПРИМЕРОВ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Пример А: Лейкозные бластные клетки у пациента с впервые диагностированным заболеванием, укрывающего в своем организме дополнительно к мутации FLT3-ITD, мутации в генах NPM1 и DNMT3A. У пациентов было достигнуто снижение уровня бластных клеток в костном мозге, составившее менее 5%, после проведения индукционной комбинированной химиотерапии с последующим последовательным введением креноланиба безилата.

Пример В: Лейкозные бластные клетки у пациента с впервые диагностированным заболеванием, укрывающего в своем организме дополнительно к мутации FLT3-ITD, мутации в гене RUNX1. У пациента было достигнуто снижение уровня бластных клеток в костном мозге, составившее менее 5% после проведения индукционной комбинированной химиотерапии с последующим последовательным введением креноланиба безилата, и была проведена подготовка пациента к аллогенной трансплантации кроветворных стволовых клеток (HSCT).

Пример С: Лейкозные бластные клетки у пациента с впервые диагностированным заболеванием, укрывающего в своем организме дополнительно к мутации FLT3-ITD, мутации в гене RUNX1 и аномальный кариотип, содержащий трисомию 8 и трисомию 13. У пациентов было достигнуто снижение уровня бластов в костном мозге, составившее менее 5% после проведения индукционной комбинированной химиотерапии с последующим последовательным введением креноланиба безилата, и была проведена подготовка пациента к аллогенной трансплантации кроветворных стволовых клеток (HSCT).

Пример D: Лейкозные бластные клетки у пациента с рецидивирующим/рефрактерным заболеванием, укрывающего в своем организме дополнительно к мутации FLT3-ITD и аномальный кариотип, содержащий трисомию 8 и (6;9) транслокацию. У пациентов было достигнуто снижение уровня

бластных клеток в костном мозге, составившее менее 5% после проведения консервативной комбинированной химиотерапии с последующим последовательным введением креноланиб безилата.

Пример Е: Лейкозные бластные клетки у пациента с впервые диагностированным заболеванием, укрывающего в своем организме дополнительно к мутации FLT3-ITD, мутации в гене WT1. У пациентов было достигнуто снижение уровня бластных клеток в костном мозге, составившее менее 5% после проведения индукционной комбинированной химиотерапии с последующим последовательным введением креноланиба безилата и была проведена подготовка пациента к аллогенной трансплантации кроветворных стволовых клеток (HSCT).

Пример F: Лейкозные бластные клетки у пациента с рецидивирующим/рефрактерным заболеванием, укрывающего неэффективность консервативной терапии до проведения лечения с применением ингибитора тирозинкиназы, дополнительно к мутации FLT3-ITD, мутации в гене WT1. У пациентов было достигнуто снижение уровня бластных клеток в костном мозге, составившее менее 5%, после проведения монотерапии с применением креноланиб безилата.

Пример G: Лейкозные бластные клетки у пациента с рецидивирующим/рефрактерным заболеванием, укрывающего неэффективность консервативной терапии до проведения лечения с применением ингибитора тирозинкиназы, дополнительно к мутации FLT3-ITD, аномальному сложному кариотипу. У пациентов было достигнуто снижение уровня бластов в костном мозге, составившее менее 5%, после проведения индукционной комбинированной химиотерапии с последующим последовательным введением креноланиба безилата и была проведена подготовка пациента к аллогенной трансплантации кроветворных стволовых клеток (HSCT).

Пример H: Лейкозные бластные клетки у пациента с рецидивирующим/рефрактерным заболеванием, укрывающего неэффективность консервативной терапии до проведения лечения с применением ингибитора тирозинкиназы, дополнительно к мутации FLT3-ITD, мутации в генах NPM1, DNMT3A и генах WT1 и аномальный сложный кариотип. У пациентов было достигнуто снижение уровня бластов в костном мозге, составившее менее 10%, после проведения монотерапии с применением креноланиб безилата.

Пример А: Эффект от медикаментозного лечения с применением креноланиб безилата у пациента с вновь диагностированным острым миелоидным лейкозом с мутацией FLT3-ITD, мутациями генов NPM1 и DNMT3A при нормальном кариотипе: достижение снижения уровня бластных клеток костного мозга до менее 5%, сопровождаемое гематологическим восстановлением.

У 54-летней пациентки диагностировали ОМЛ, являющейся положительной по мутации как FLT3-ITD, так и FLT3-TKD. Лейкозные бластные клетки пациентки также претерпели мутации в генах NPM1 и DNMT3A. Мутации FLT3-ITD, NPM1 и DNMT3A характеризуются как независимые драйверные мутации и вместе ассоциируются с исключительно неблагоприятным прогнозом, и наличие у пациентки указанных тройных мутаций обусловило включение пациентки в группу пациентов с ОМЛ исключительно высокого риска, связанного со слабым ответом на лечение, повышенной кумулятивной частотой возникновения рецидивов и сокращённой продолжительностью жизни. Предполагается, что половина пациентов умрет в течение одного года с момента диагноза. См. Papaemmanuil, E., "Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia," New England J. Med. Vol. 374, No. 23, pp. 2209-2221 (9 June 2016).

На момент установления диагноза было обнаружено, что уровень бластных клеток костного мозга составлял 63%. После установления диагноза пациентка принимала перорально креноланиб безилат в ходе проведения клинических испытаний с участием пациентов с впервые диагностированным ОМЛ (NCT02283177). Сначала пациентка прошла курс лечения индукционной химиотерапией, включающей семидневный курс с применением цитарабина и трехдневный курс с применением даунорубицина; на 10-й день пациентка начала получать лечение с приема 100 мг креноланиб безилата три раза в день.

Выполнение биопсии костного мозга на 35-й день клинических исследований позволило обнаружить, что уровень бластных клеток костного мозга у пациентки снизился до менее 5%, что классифицируется как полная ремиссия. Пациентка продолжала жить и полностью излечилась от болезни в течение более одного года с момента начала прохождения курса лечения.

В нижеприведенной таблице А проиллюстрирована способность креноланиба обезвреживать (стерилизовать) злокачественную опухоль (лейкемию) и постоянно обеспечивать отсутствие лейкемии в костном мозге (в Примере А), пациент с впервые диагностированным ОМЛ с мутациями FLT3-ITD, NPM1 и DNMT3A при нормальном кариотипе после проведения курса химиотерапии и приема креноланиб безилата.

| Дни клинического испытания | Уровень бластных клеток (%) |
|----------------------------|-----------------------------|
| 0                          | 63%                         |
| 35                         | < 5%                        |
| 238                        | < 5%                        |
| 294                        | < 5%                        |
| 406                        | < 5%                        |

Пример В: Эффект от медикаментозного лечения с применением креноланиб безилата у пациента с вновь диагностированным острым миелоидным лейкозом с мутацией FLT3-ITD и RUNX1 при нормальном кариотипе: достижение снижения уровня бластных клеток костного мозга до менее 5%, сопровождаемое гематологическим восстановлением.

У 23-летней пациентки диагностировали ОМЛ, являющейся положительной по мутации FLT3-ITD, RUNX1 и DNMT3A. Обе FLT3-ITD и RUNX1 мутации независимо позволили категоризировать указанную пациентку как пациентку с ОМЛ высокого риска, связанного со слабым ответом на лечение, повышенной кумулятивной частотой возникновения рецидивов и сокращённой продолжительностью жизни.

На момент установления диагноза было обнаружено, что уровень бластных клеток костного мозга составлял у пациентки 70%. После установления диагноза пациентка принимала перорально креноланиб безилат в ходе проведения клинических испытаний с участием пациентов с впервые диагностированным ОМЛ (NCT02283177). Сначала пациентка прошла курс лечения индукционной химиотерапией, включающей семидневный курс с применением цитарабина и трехдневный курс с применением даунорубицина; пациентка начала получать лечение с приема 100 мг креноланиб безилата три раза в день на 9-й день.

Выполнение биопсии костного мозга на 36-й день клинических исследований позволило обнаружить, что уровень бластных клеток костного мозга у пациентки снизился до менее 5%, что классифицируется как полная ремиссия. Пациентка продолжала жить и полностью излечилась от болезни в течение более 600 дней с момента начала прохождения курса лечения. Предполагалось, что менее 15% пациентов с мутациями RUNX1, прошедшие лечение с применением методов стандартной терапии, выживет при отсутствии болезни более 600 дней. См. Mendler, J., RUNX1 Mutations Are Associated With Poor Outcome in Younger and Older Patients With Cytogenetically Normal Acute Myeloid Leukemia and With Distinct Gene and MicroRNA Expression Signatures. J Clin. Oncol. 2012;30:3109-3118.

В нижеприведенной таблице В проиллюстрирована способность креноланиба обезвреживать (стерилизовать) злокачественную опухоль (лейкемию) и постоянно обеспечивать отсутствие лейкемии в костном мозге (в Примере В), пациент с впервые диагностированным ОМЛ с мутациями FLT3-ITD и RUNX1 при нормальном кариотипе после проведения курса химиотерапии и приема креноланиб безилата.

| Дни клинического испытания | Уровень бластных клеток (%) |
|----------------------------|-----------------------------|
| 0                          | 70%                         |
| 36                         | < 5%                        |
| 96                         | < 5%                        |
| 120                        | < 5%                        |

\* На 120 день исследования не выполняли биопсию костного мозга, так как пациентка находилась в состоянии ремиссии.

Пример С: Эффект от медикаментозного лечения с применением креноланиб безилата у пациента с вновь диагностированным острым миелоидным лейкозом с мутацией FLT3-ITD и RUNX1, трисомией 8 и трисомией 13: достижение снижения уровня бластных клеток костного мозга до менее 5%, сопровождаемое гематологическим восстановлением.

У 34-летней пациентки диагностировали ОМЛ, являющейся положительной по мутации FLT3-ITD и RUNX1. Указанные FLT3-ITD и RUNX1 мутации независимо позволили категоризировать указанную пациентку как пациентку с ОМЛ высокого риска, связанного со слабым ответом на лечение, повышенной кумулятивной частотой возникновения рецидивов и сокращённой продолжительностью жизни.

Далее было продемонстрировано, что у пациентки проявляется аномальный кариотип, характеризующийся появлением трисомии 8 и трисомии 13. Трисомия 8 была охарактеризована как независимая драйверная мутация, отдельная и не стоящая в ряду других драйверных мутаций, характерных для ОМЛ (такой как мутационный статус FLT3 пациентки), и указанная трисомия, как таковая, была независимо связана с неблагоприятным прогнозом. Трисомия 13 также является независимым неблагоприятным прогностическим фактором, и она в значительной степени ассоциировалась с RUNX1 мутациями. См. Dicker, F., et al. Trisomy 13 is strongly associated with AML1/RUNX1 mutations and increased FLT3 expression in Acute Myeloid Leukemia. Blood. 2007;110: 1308-1316. Наличие у пациентки указанных совокупных мутационных и цитогенетических характеристик обусловило включение пациентки в группу более высокого риска по сравнению только с одной мутацией FLT3-ITD.

На момент установления диагноза было обнаружено, что уровень бластных клеток костного мозга составлял у пациентки 81%. После установления диагноза пациентка принимала перорально креноланиб безилат в ходе проведения клинических испытаний с участием пациентов с впервые диагностированным ОМЛ (NCT02283177). Сначала пациентка прошла курс лечения индукционной химиотерапией, включающий семидневный курс с применением цитарабина и трехдневный курс с применением даунорубицина; пациентка начала получать лечение с приема 100 мг креноланиб безилата три раза в день на 9-й день.

Выполнение биопсии костного мозга на 36-й день клинических исследований позволило обнаружить, что уровень бластных клеток костного мозга у пациентки снизился до менее 5%, что классифицируется как полная ремиссия, и мутации FLT3-ITD и RUNX1 в дальнейшем не обнаруживались. Анализ кариотипа далее позволил выявить, что на данном этапе у пациентки проявлялся нормальный кариотип, и при этом не обнаруживались какие-либо клональные отклонения, в том числе нитрисомия 8, нитрисомия 13, как это имело место на момент начала исследования. Пациентка продолжала жить и полностью излечилась от болезни в течение более 500 дней с момента начала прохождения курса лечения. Предполагалось, что менее 10% пациентов с указанными мутациями, прошедшие лечение с применением методов стандартной терапии, выживет при отсутствии болезни в течение более 500 дней. См. Herold, T., Isolated trisomy 13 defines a homogeneous AML subgroup with high frequency of mutations in spliceosome genes and poor prognosis. Blood. 2014;124: 1304-1311.

В нижеприведенной таблице С проиллюстрирована способность креноланиба обезвреживать (стерилизовать) злокачественную опухоль (лейкемию) и постоянно обеспечивать отсутствие лейкемии в костном мозге (в Примере С), пациент с впервые диагностированным ОМЛ с мутациями FLT3-ITD и RUNX1 и трисомии 8 и трисомии 13 после проведения курса химиотерапии и приема креноланиб безилата.

| Дни клинического испытания | Уровень бластных клеток (%) |
|----------------------------|-----------------------------|
| 0                          | 81%                         |
| 36                         | < 5%                        |
| 74                         | < 5%                        |
| 144                        | < 5%                        |

\* После 144 дня исследования не выполняли биопсию костного мозга, так как пациентка находилась в состоянии ремиссии.

Пример D: Эффект от медикаментозного лечения с применением креноланиб безилата у рецидивирующего/рефрактерного пациента с мутацией FLT3-ITD, трисомией 8 и (6;9) транслокацией: достижение снижения уровня бластных клеток костного мозга до менее 5%, сопровождаемое гематологическим восстановлением.

У 75-летнего пациента диагностировали ОМЛ, являющегося положительным по мутации FLT3-ITD, пациент имел (6;9) транслокацию, при этом как первая, так и последняя независимо позволили категоризировать указанного пациента как пациента с ОМЛ высокого риска, связанного со слабым ответом на лечение, повышенной кумулятивной частотой возникновения рецидивов и сокращённой

продолжительностью жизни. См. Papaemmanuil, E., et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2016;374:2209-2221.

После диагностирования пациент первоначально прошел курс лечения индукционной терапией. Приблизительно спустя семь месяцев пациент рецидивировал, при этом процент бластных клеток костного мозга составил 39%.

Дальнейший генетический анализ показал, что у пациента обнаружилась хромосомная аномалия – трисомия 8 – дополнительно к мутации FLT3-ITD и (6;9) транслокации, которые присутствовали при установлении первоначального диагноза. Трисомия 8 также была охарактеризована как независимая драйверная мутация, отдельная и не стоящая в ряду других драйверных мутаций, характерных для ОМЛ (такой как мутационный статус FLT3 пациента и (6;9) транслокация), и указанная трисомия, как таковая, была связана с неблагоприятным прогнозом, в результате чего наличие указанных характеристик обусловило включение пациента в группу значительно более высокого риска.

В период рецидива пациент принимала перорально креноланиб безилат в ходе проведения клинических испытаний с участием пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ОМЛ (NCT02626338). Пациент первоначально прошел курс лечения резервной химиотерапией, включающий шестидневный курс с применением цитарабина и трехдневный курс с применением митоксантрона; пациент начал получать лечение с приема 100 мг креноланиб безилата три раза в день на 8-й день.

Выполнение биопсии костного мозга на 34-й день клинических исследований позволило обнаружить, что уровень бластных клеток костного мозга у пациента снизился до менее 5%, что классифицируется как полная ремиссия. Дальнейший анализ позволил обнаружить, пациент на данный момент имел нормальный мужской кариотип. Пациент находился в состоянии ремиссии в течение более 400 дней. Предполагалось, что менее 10% пациентов с указанными мутациями, прошедшие лечение с применением методов стандартной терапии, выживет при отсутствии болезни в течение более 400 дней. См. Levis, M., et al. Results from a randomized trial of salvage chemotherapy followed by lestaurtinib for patients with FLT3 mutant AML in first relapse. Blood. 2011;117:3294-3301.

В нижеприведенной таблице D проиллюстрирована способность креноланиба обезвреживать (стерилизовать) злокачественную опухоль (лейкемию) и постоянно обеспечивать отсутствие лейкемии в костном мозге (в Примере D), пациент с рецидивирующим/рефрактерным ОМЛ с мутацией FLT3-ITD, трисомией 8 и (6;9) транслокацией после проведения курса резервной химиотерапии и приема креноланиб безилата.

| Дни клинического испытания | Уровень бластных клеток (%) |
|----------------------------|-----------------------------|
| 0                          | 39%                         |
| 34                         | < 5%                        |
| 115                        | < 5%                        |

\* После 115 дней исследования не выполняли биопсию костного мозга, так как пациент находился в состоянии ремиссии.

Пример Е: Эффект от медикаментозного лечения с применением креноланиб безилата у пациентки с вновь диагностированным острым миелоидным лейкозом с мутацией FLT3-ITD и WT1 при нормальном кариотипе: достижение снижения уровня бластных клеток костного мозга до менее 5%, сопровождаемое гематологическим восстановлением.

У 22-летней пациентки диагностировали ОМЛ, являющейся положительной по мутации FLT3-ITD, WT1 и NPM1. При этом обе мутации FLT3-ITD и WT1 независимо позволили категоризировать указанную пациентку как пациентку с ОМЛ высокого риска, связанного со слабым ответом на лечение, повышенной кумулятивной частотой возникновения рецидивов и сокращённой продолжительностью жизни.

На момент установления диагноза у пациентки был обнаружен высокий уровень бластных клеток костного мозга, составивший 65%.

После установления диагноза пациентка принимала перорально креноланиб безилат в ходе проведения клинических испытаний с участием пациентов с вновь диагностированным ОМЛ (NCT02283177). Пациентка первоначально прошла курс лечения индукционной химиотерапией, включающий семидневный курс с применением цитарабина и трехдневный курс с применением идарубицина; пациентка начал получать лечение с приема 100 мг креноланиб безилата три раза в день на 12-й день.

Выполнение биопсии костного мозга на 34-й день клинических исследований позволило обнаружить, что уровень бластных клеток костного мозга у пациентки снизился до менее 5%, что классифицируется как полная ремиссия. Пациентка продолжала жить и полностью излечилась от болезни в течение более 700 дней с момента начала прохождения курса лечения. Предполагалось, что менее 15% пациентов с WT1 мутацией, прошедшие лечение с применением методов стандартной терапии, выживет при отсутствии болезни в течение более 700 дней. См. Paschka, P., et al. Wilms' Tumor 1 Gene Mutations Independently Predict Poor Outcome in Adults With Cytogenetically Normal Acute Myeloid Leukemia: A Cancer and Leukemia Group B Study. J Clin Oncol. 2008;26:4595-4602

В нижеприведенной таблице Е проиллюстрирована способность креноланиба обезвреживать (стерилизовать) злокачественную опухоль (лейкемию) и постоянно обеспечивать отсутствие лейкемии в костном мозге (в Примере Е), пациентка с вновь диагностированным ОМЛ с мутацией FLT3-ITD и WT1 при нормальном кариотипе после проведения курса химиотерапии и приема креноланиб безилата.

| Дни клинического испытания | Уровень бластных клеток (%) |
|----------------------------|-----------------------------|
| 0                          | 65%                         |
| 34                         | < 5%                        |
| 82                         | < 5%                        |
| 196                        | < 5%                        |

Пример F: Эффект от медикаментозного лечения с применением креноланиб безилата у пациента с рецидивирующим/рефрактерным острым миелоидным лейкозом с мутацией FLT3-ITD и WT1 при

нормальном кариотипе: достижение снижения уровня бластных клеток костного мозга до менее 5%, сопровождаемое гематологическим восстановлением.

У 72-летнего пациента диагностировали ОМЛ, и он прошел первоначальный курс лечения методом индукционной химиотерапии. Приблизительно четыре месяца спустя пациент рецидивировал и прошел курс лечения методом консервативной политерапии, включающей применение ингибитора мультикиназы – мидостаурина – ввиду наличия мутации FLT3-ITD. Шесть недель спустя после проведения аллогенной трансплантации костного мозга пациент снова рецидивировал. Анамнез заболевания с проявлением многократных рецидивов и предварительный курс лечения с применением ингибитора киназы обусловили включение пациента в группу высокого риска.

Дальнейший анализ позволил установить, что у пациента произошли мутации FLT3-ITD, а также в гене WT1. Ввиду того, что WT1-мутации ассоциируются с неблагоприятным прогнозом и терапевтической неудачей, возникновение FLT3-ITD и WT1 мутаций обусловили включение пациента в группу еще более высокого риска. См. Paschka, P., et al. Wilms' Tumor 1 Gene Mutations Independently Predict Poor Outcome in Adults With Cytogenetically Normal Acute Myeloid Leukemia: A Cancer and Leukemia Group B Study. J Clin Oncol. 2008;26:4595-4602.

На момент рецидива после проведения аллогенной трансплантации костного мозга пациент принимал перорально креноланиб безилат в ходе проведения клинических испытаний с участием пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ОМЛ (NCT01657682). Пациент начал получать лечение с приема 200 мг креноланиб безилата на один метр квадратный площади поверхности тела в день. Выполнение биопсии костного мозга на 54-й день клинических исследований позволило обнаружить, что уровень бластных клеток костного мозга у пациента снизился до менее 5%, что классифицируется как полная ремиссия.

В нижеприведенной таблице F проиллюстрирована способность креноланиба обезвреживать (стерилизовать) злокачественную опухоль (лейкемию) в костном мозге (в Примере F), пациент с рецидивирующим/рефрактерным ОМЛ с мутациями FLT3-ITD и WT1 при предварительной неудаче ингибитора тирозинкиназы.

| Дни клинического испытания | Уровень бластных клеток (%) |
|----------------------------|-----------------------------|
| 0                          | 15%                         |
| 29                         | 12%                         |
| 54                         | < 5%                        |

Пример G: Эффект от медикаментозного лечения с применением креноланиб безилата у пациента с рецидивирующим/рефрактерным острым миелоидным лейкозом с мутацией FLT3-ITD при комплексном кариотипе: достижение снижения уровня бластных клеток костного мозга до менее 5%, сопровождаемое гематологическим восстановлением

У 43-летней пациентки диагностировали ОМЛ, являющейся положительной по мутации FLT3-ITD. Пациентка не отвечала на начальную терапию, включавшую индукционную химиотерапию и сорафениб (ингибитор тирозинкиназы). По завершению курса начальной терапии уровень бластных клеток костного

мозга у пациентки составил 19%, и это указывает на то, что пациентка оставалась до сих пор позитивной на наличие мутации FLT3-ITD, а также имела аномальный кариотип, включающий моносомию 15, трисомию 21, трисомию 11, дицентрические центромеры и деривативные хромосомы. Как мутация FLT3-ITD, так и комплексный кариотип позволили независимо категоризировать пациентку, как пациентку с ОМЛ высокого риска, связанного со слабым ответом на лечение, повышенной кумулятивной частотой возникновения рецидивов и сокращённой продолжительностью жизни. См. Papaemmanuil, E., "Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia," New England J. Med. Vol. 374, No. 23, pp. 2209-2221 (9 June 2016).

Пациентка принимала перорально креноланиб безилат в ходе проведения клинических испытаний с участием пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ОМЛ (NCT02400281). Пациентка прошла начальный курс лечения резервной химиотерапией, включающий четырехдневный курс с применением цитарабина и трехдневный курс с применением идарубицина; пациентка начала получать лечение с приема 100 мг креноланиб безилата три раза в день на 5-й день.

Выполнение биопсии костного мозга на 20-й день клинических исследований позволило обнаружить, что уровень бластных клеток костного мозга у пациентки снизился до менее 5%, что классифицируется как полная ремиссия. Пациентка находилась в состоянии ремиссии в течение более 200 дней. Предполагалось, что менее 20% рецидивирующих/рефрактерных пациентов с указанными мутациями, прошедших лечение с применением методов стандартной терапии, достигнут полной ремиссии. См. Levis, M., et al. Results from a randomized trial of salvage chemotherapy followed by lestaurtinib for patients with FLT3 mutant AML in first relapse. Blood. 2011;117:3294-3301.

В нижеприведенной таблице G проиллюстрирована способность креноланиба обезвреживать (стерилизовать) злокачественную опухоль (лейкемию) в костном мозге (в Примере G), рецидивирующая/рефрактерная пациентка с ОМЛ с мутацией FLT3-ITD и комплексным кариотипом с предшествующей неэффективностью ингибитора тирозинкиназы с проведением курса резервной химиотерапии и приемом креноланиб безилата.

| Дни клинического испытания | Уровень бластных клеток (%) |
|----------------------------|-----------------------------|
| 0                          | 19%                         |
| 20                         | < 5%                        |

Пример Н: Эффект от медикаментозного лечения с применением креноланиб безилата у пациента с рецидивирующим/рефрактерным острым миелоидным лейкозом с мутацией FLT3-ITD при комплексном кариотипе: достижение снижения уровня бластных клеток костного мозга до менее 10%, сопровождаемое гематологическим восстановлением.

У 48-летней пациентки диагностировали ОМЛ, являющейся положительной по FLT3-ITD, пациентка имела нормальный женский кариотип и прошла курс начальной терапии методом индукционной химиотерапии. Приблизительно семь месяцев спустя пациентка рецидивировала и прошла курс резервной политерапии, включающий курс химиотерапии и применение ингибитора тирозинкиназы - сорафаниба. Пациентка не отвечала на указанный курс терапии, и после лечения уровень бластных клеток костного мозга составил у нее 46%, при этом бластные клетки являлись положительными по мутациям FLT3-ITD,

FLT3-TKD, NPM1, DNMT3A и WT1. Наличие одновременных мутаций FLT3-ITD, NPM1 и DNMT3A, так и мутации WT1 обусловили включение пациентки в группу высокого риска. Далее было продемонстрировано, что пациентка имела аномальный комплексный кариотип, характеризующийся транслокациями (1;6), (4;19) и (10;15). Комплексный кариотип был охарактеризован как независимая драйверная мутация, отдельная и не стоящая в ряду других драйверных мутаций, характерных для ОМЛ (такой как мутационный статус FLT3 пациентки), и указанный комплексный кариотип, как таковой, был связан с неблагоприятным прогнозом, в результате чего наличие указанных трех наборов характеристик обусловило включение пациентки в группу значительно более высокого риска.

Пациентка далее принимала перорально креноланиб безилат в ходе проведения клинических испытаний с участием пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ОМЛ, проходящих монотерапию с применением креноланиба (CT01657682). Пациентка начала получать лечение с приема 200 мг креноланиб безилата на один метр квадратный площади поверхности тела в день.

Выполнение биопсии костного мозга на 29-й день клинических исследований позволило обнаружить, что уровень бластных клеток костного мозга у пациента снизился до 7%, что классифицируется как частичная ремиссия.

В нижеприведенной таблице Н проиллюстрирована способность креноланиба существенно уменьшить размеры злокачественной опухоли в костном мозге (в Примере Н), рецидивирующая/рефрактерная пациентка с ОМЛ с мутациями FLT3-ITD и WT1 и комплексным кариотипом с предшествующей неэффективностью ингибитора тирозинкиназы.

| Дни клинического испытания | Уровень бластных клеток (%) |
|----------------------------|-----------------------------|
| 0                          | 46%                         |
| 29                         | 7%                          |

Следует иметь ввиду, что любой вариант осуществления настоящего изобретения, рассматриваемый в настоящем описании изобретения, может быть реализован в отношении любого способа, набора для лечения, реагента или композиции настоящего изобретения и наоборот. Кроме того, для реализации способов настоящего изобретения могут быть использованы композиции настоящего изобретения.

Понятно, что частные случаи осуществления настоящего изобретения, описанные в данном контексте, приведены в качестве примеров, а не в качестве ограничений настоящего изобретения. Основные отличительные признаки настоящего изобретения могут быть использованы в различных вариантах его осуществления, не выходя за пределы объема настоящего изобретения. Специалисты в данной области техники признают или смогут определить, используя лишь обычное исследование, многочисленные эквиваленты для специальных процедур, описанных в настоящей заявке. Считается, что такие эквиваленты входят в объем настоящего изобретения и охвачены формулой изобретения.

Все публикации и заявки на патент, на которые дается ссылка в настоящем описании, свидетельствуют об уровне компетентности специалистов в данной области техники, к которой относится настоящее изобретение. Все публикации и заявки на патент включены в данный документ посредством

ссылок в таком же объеме, как если бы указывалось на то, что каждая отдельная публикация или заявка на патент были определено и отдельно (дополнительно) включены в данный документ посредством ссылок.

Использование слова "а" или "an" в сочетании с термином "включающий" в формуле изобретения и (или) описании изобретения может означать "один," но оно также соотносится со значением "один или более," "по меньшей мере, один," и "один или более, чем один".

Термин "или" в формуле изобретения используется для обозначения "и (или)", если только конкретно не указано, что он относится только к альтернативным вариантам, или альтернативные варианты являются взаимоисключающими, несмотря на то, что в описании поддерживается определение, которое относится только к альтернативным вариантами "и (или)". По всему тексту настоящей заявки на изобретение термин "приблизительно" используют для обозначения того, что значение включает присущие изменения погрешности в отношении устройства, способа, используемого для определения значения, или изменения, имеющего место среди субъектов, проходящих исследование.

В соответствии со значением, используемом в настоящем описании изобретения и формуле изобретения слова "включающий" (и любая форма слова «включающий», например, "включают" и "включает"), "имеющий" (и любая форма слова «имеющий», например, "имеют" и "имеет"), "включающий" (и любая форма слова «включающий», например, "включает" и "включают") или "содержащий" (и любая форма слова «содержащий», например, "содержит" и "содержат") являются инклюзивными (всеохватывающими) и неограничивающими и не исключают дополнительных, не перечисленных элементов или этапов способа. В вариантах осуществления любых композиций и способов, описанных в настоящем документе, слово "включающий" может быть заменено на выражение «состоящий в основном из» или «состоящий из». В соответствии со значением, используемом в настоящем контексте, фраза "состоящий в основном из" требует конкретное (-ые) целое (-ые) число (-а) или этапы, а также числа и этапы, существенно не влияющие на сущность или функцию заявленного изобретения. В соответствии со значением, используемом в настоящем контексте, термин "состоящий" используют для указания наличия приведенного целого числа (например, признак, элемент, характеристика, свойство, этап способа/процесса или ограничение) или только группы целых чисел (например, признак (-и), элемент (-ы), характеристика (-и), свойство (-а), этап (-ы) способа/процесса или ограничение (-я)).

Термин «или их комбинации» в соответствии со значением, используемом в настоящем контексте, относится ко всем перестановкам и комбинациям перечисленных позиций, предшествующих термину. Например, «А, В, С» или их комбинации предназначены для включения, по меньшей мере, одного из: А, В, С, АВ, АС, ВС, и, если порядок важен в определенном контексте, также ВА, СА, СВ, СВА, ВСА, АСВ, ВАС или САВ. В продолжение указанного примера определенно включенными являются комбинации, содержащие повторы из одного или более позиций или терминов, например, ВВ, ААА, АВ, ВВС, АААВСССС, СВВААА, САВАВВ и т.д. Специалистам в данной области техники очевидно, что обычно отсутствует ограничение в отношении количества позиций или терминов в любой комбинации, если только другое не очевидно из контекста.

В соответствии со значением, используемом в настоящем контексте, слова приближенности, такие как, в частности, "приблизительно", "основной" или "в основном" относятся к состоянию, которое при таком изменении не обязательно понимается как абсолютное или отличное, но могло бы рассматриваться достаточно близким для специалистов в данной области для подтверждения обозначения существующего

состояния. Степень, в которой описание может изменяться, будет зависеть от того, насколько значительным может быть внесенное изменение, опять-таки, насколько специалисты в данной области признают измененный признак, как по-прежнему имеющий требуемые характеристики и способности неизменного признака. В целом, но в соответствии с предшествующим рассмотрением вопроса, цифровое значение в данном описании, которое изменяется на слово приблизительности такое, как "приблизительно», может изменяться с указанного значения, по меньшей мере, на  $\pm 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 12$  или 15%.

Все композиции и (или) способы, раскрытые и заявленные в настоящем документе, могут быть составлены и выполнены без излишнего экспериментирования в свете раскрытия настоящей заявки. Несмотря на то, что композиции и способы настоящего изобретения описаны на предпочтительных примерах его осуществления, специалистам в данной области техники очевидно, что изменения могут быть внесены в композиции и (или) способы и в этапы или последовательность этапов реализации способа, описанного в настоящем документе, не выходя за пределы идеи, существа и объема настоящего изобретения. Считается, что все такие подобные замены и изменения, очевидные специалистам в данной области техники, не выходят за пределы идеи, объема и существа, как определено в прилагаемой формуле изобретения.

Для каждого пункта формулы изобретения каждый зависимый пункт формулы изобретения может зависеть как от независимого пункта, так и от каждого из предшествующих зависимых пунктов формулы изобретения для каждого и отдельного пункта при условии, что предшествующий пункт предусматривает надлежащую ранее упомянутую основу для термина или элемента пункта формулы изобретения.

## **ССЫЛОЧНЫЕ МАТЕРИАЛЫ**

DREXLER, et al. "Expression of FLT3 receptor and response to FLT3 ligand by leukemic cells" *Leukemia*. April 10, 1996; 10:588-599 (ABSTRACT ONLY)

GILLILAND, et al. "The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia." *Blood*. Sept. 1, 2002; 100: 1532-1542

STIREWALT, et al. "The role of FLT3 in haematopoietic malignancies" *Nature Reviews Cancer*. 2003; 3:650-665

NAKAO, et al. ABSTRACT ONLY: "Internal tandem duplication of the FLT3 gene found in acute myeloid leukemia." *Leukemia*. 1996; 10: 1911-1918

KIYOI, et al. "Internal tandem duplication of the FLT3 gene is a novel modality of elongation mutation which causes constitutive activation of the product" *Leukemia*. 1998; 12: 1333-1337

KOTTARIDIS, et al. "The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Counsel AML 10 and 12 trials" *Blood*. Sept. 15, 2001; 98: 1742-1759

YAMAMOTO, et al. "Activating mutation of D835 within the activation loop of FLT3 in human hematologic malignancies" *Blood*. 2001; 97:2434-2439

THIEDE, et al. "Analysis of FLT3 -activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis" *Blood*. 2002; 99:4326-4335

BAINS, et al. "FLT3 and NPM1 mutations in myelodysplastic syndromes: Frequency and potential value for predicting progression to acute myeloid leukemia" *American Journal of Clinical Pathology*. January 2011; 135: 62-69

BHAMIDPATI, et al. "FLT3 mutations in myelodysplastic syndromes (MDS) and chronic myelomonocytic leukemia (CMML). 2012. *Journal of Clinical Oncology*. Suppl; abstract 6597

KIYOI, et al. "Internal tandem duplication of FLT3 associated with leukocytosis in acute promyelocytic leukemia" *Leukemia Study Group of the Ministry of Health and Welfare (Kohseisho). Leukemia*. 1997; 11 : 1447-1452

SCHNITTGER, et al. "Analysis of FLT3 length mutations in 1003 patients with acute myeloid leukemia: correlation to cytogenetics, FAB subtype, and prognosis in the AMLCG study and usefulness as a marker for the detection of minimal residual disease" *Blood*. 2002; 100: 59-66

ABU-DUHIER, et al. "FLT3 internal tandem duplication mutations in adult acute myeloid leukemia define a high-risk group" *British Journal of Hematology*. June 7, 2000; 111: 190-195

KIYOI et al. "Prognostic implication of FLT3 and N-RAS gene mutations in acute myeloid leukemia" *Blood*. May 1, 1999; 93:3074-3080

BACHER, et al. "Prognostic relevance of FLT3-TKD mutations in AML: the combination matters - an analysis of 3082 patients" *Blood*. March 1, 2008; 111 :2527-2537

KINDLER, et al. "FLT3 as a therapeutic target in AML: still challenging after all these years" *Blood*. Dec. 9, 2010; 116:5089-102

LEVIS, et al. "A FLT3 tyrosine kinase inhibitor is selectively cytotoxic to acute myeloid leukemia blasts harboring FLT3 internal tandem duplication mutations" *Blood*. August 1, 2001; 98(3): 885-887

SMITH, et al. Single agent CEP-701, a novel FLT3 inhibitor, shows biologic and clinical activity in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia *Blood*, May 2004; 103: 3669-3676

GRISWOLD, et al. "Effects of MLN518, a dual FLT3 and KIT inhibitor, on normal and malignant hematopoiesis" *Blood*. Nov. 2004; 104 (9): 2912-2918

YEE, et al., SU5416 and SU5614 inhibit kinase activity of wild-type and mutant FLT3 receptor tyrosine kinase. *Blood*, Oct 2002; 100(8): 2941-2949

O'Farrell et al., SU11248 is a novel FLT3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo. *Blood*, May 2003; 101(9): 3597-3605

Murata, K. et al., Selective cytotoxic mechanism of GTP-14564, a novel tyrosine kinase inhibitor in leukemia cells expressing a constitutively active Fms-like tyrosine kinase 3 (FLT3). *J Biol Chem*. Aug. 29, 2003; 278 (35): 32892-32898 [Epub 2003 Jun 18]

Stone, R. M et al., PKC-412 FLT3 inhibitor therapy in AML: results of a phase II trials. *Ann. Hematol*. 2004; 83 Suppl 1 :S89-90

CHESON, et al. "Revised Recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia" *J Clin Oncol*. Dec. 15, 2003; 21 : 4642-4649

LEVIS, et al. "Small Molecule FLT3 Tyrosine Kinase Inhibitors" *Current Pharmaceutical Design*. 2004, 10, 1183-1193

BORTHAKUR, et al. "Phase I study of sorafenib in patients with refractory or relapsed acute leukemias." *Haematologica*. Jan. 2011; 96: 62-8. Epub Oct. 15, 2010

Small D. FLT3 mutations: biology and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006: 178-84

AMIN, et al. "Having a higher blast percentage in circulation than bone marrow; clinical implications in myelodysplastic syndrome and acute lymphoid and myeloid leukemias" *Leukemia*. July 28, 2005 : 19: 1567-72

VANDERWALDE, A., "Genetics of Acute Myeloid Leukemia," available at <http://emedicine.medscape.com/article/1936033-overview> (last updated 1 Apr. 2016)

PAPAEMMANUIL, E., "Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia," *New*

*England J. Med*. Vol. 374, No. 23, pp. 2209-2221 (9 June 2016)

DOHNER, H., et al. "Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel," *Blood*. Vol. 129, No. 3, pp. 424-447 (28 Nov. 2016).

BAKSHI, S., et al. "Trisomy 8 in leukemia: A GCRI experience," *Indian J Hum Genet*. 2012; 18: 106-108.

LEWIS, et al. "Phase I study of the safety, tolerability, and pharmacokinetics of oral CP-868-596, a highly specific platelet-derived growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor in patients with advanced cancers" *J Clin Oncol*. Nov. 1, 2009; 27(31), 5262-5269

CORTES, et al. "AC220, a potent, selective, second generation FLT3 receptor tyrosine kinase (RTK) inhibitor, in a first-in-human (FIH) phase I AML study" *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009 Nov.

CORTES, et al. "A phase II open-label, AC220 monotherapy efficacy study in patients with refractory/relapsed FLT3-ITD positive acute myeloid leukemia: updated interim results" *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2011 Dec

MENDLER, J., "RUNX1 Mutations Are Associated With Poor Outcome in Younger and Older Patients With Cytogenetically Normal Acute Myeloid Leukemia and With Distinct Gene and MicroRNA Expression Signatures," *J. Clin. Oncol*. Vol. 30, No. 25, pp. 3109-3118 (2 July 2012)

DICKER, F., et al. "Trisomy 13 is strongly associated with AML1/RUNX1 mutations and increased FLT3 expression in acute myeloid leukemia," *Blood*. 2007;110: 1308-1316.

HEROLD, T., et al. "Isolated trisomy 13 defines a homogeneous AML subgroup with high frequency of mutations in spliceosome genes and poor prognosis," *Blood*. 2014;124: 1304-1311.

LEVIS, M., et al. "Results from a randomized trial of salvage chemotherapy followed by lestaurtinib for patients with FLT3 mutant AML in first relapse," *Blood*. 2011;117:3294-3301.

PASCHKA, P., et al. "Wilms' Tumor 1 Gene Mutations Independently Predict Poor Outcome in

Adults With Cytogenetically Normal Acute Myeloid Leukemia: A Cancer and Leukemia Group B Study," J Clin Oncol. 2008;26:4595-4602.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения пролиферативного заболевания, вызванного мутацией в гене FLT3, включающий:

определение экспрессии мутантного гена FLT3 или конститутивно активного мутанта FLT3 и одного или более генетических отклонений в пробе, взятой из образца ткани опухоли, отобранного из организма пациента, при котором наличие одного или более генетических отклонений указывает на то, что у пациента неблагоприятный прогноз; и введение пациенту терапевтически эффективного количества креноланиба или его фармацевтически приемлемой соли, при этом креноланиб повышает вероятность выживаемости пациента, у которого имеется как мутантный ген FLT3 или конститутивно активный мутант FLT3, так и одно или более генетических отклонений.

2. Способ по п. 1, при котором одно или более генетических отклонений выбраны, по меньшей мере, из одной из мутаций в генах RUNX1 или WT1.

3. Способ по п. 1 или п. 2, при котором одно или более генетических отклонений включают мутации FLT3-ITD, DNMT3A и NPM1.

4. Способ по пп. 1-3, при котором одно или более генетических отклонений, по меньшей мере, представляют собой либо трисомию 8, либо трисомию 13.

5. Способ по пп. 1-4, при котором пролиферативное заболевание выбрано, по меньшей мере, из группы заболеваний, включающей лейкемию, миелому, миелопролиферативное заболевание, миелодиспластический синдром, идиопатический гиперэозинофильный синдром (HES), рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак шейки матки, рак центральной нервной системы, рак толстой кишки, рак пищевода, раковые образования головы и шеи, рак печени, рак легких, рак носоглотки, нейроэндокринную карциному, карциному яичника, рак поджелудочной железы, рак простаты, рак почек, рак слюнных желез, мелкоклеточный рак легких, рак кожи, рак желудка, рак яичек, рак щитовидной железы, рак матки и гемобластоз.

6. Способ по пп. 1-5, при котором дополнительное генетическое отклонение представляет собой анеуплоидию, моносомию, трисомию и полисомию.

7. Способ по пп. 1-6, при котором одно или более генетических отклонений представляет собой хромосомную аберрацию, хромосомную делецию, хромосомную дупликацию, хромосомную транслокацию, хромосомную инверсию, хромосомную инсерцию, хромосомное кольцо или изохромосому.

8. Способ по пп. 1-7, при котором одно или более генетических отклонений представляют собой драйверную мутацию дополнительно к мутированному гену FLT3.

9. Способ по п. 8, при котором драйверная мутация выбрана из группы, включающей, по меньшей мере, NPM1, DNMT3A, NRAS, KRAS, JAK2, PTPN11, TET2, IDH1, IDH2, WT1, RU X1, CEBPA, ASXL1, BCOR, SF3B1, U2AF1, STAG2, SETBP1, ZRSR2, GRB7, SRSF2, MLL, NUP98, ETV6, TCL1A, TUSC3, BRP1, CD36, TYK2 или MUTYH.

10. Способ по пп. 1-9, при котором терапевтически эффективное количество креноланиба или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно от 50 до 500 мг в день, от 100 до 450 мг в день, от 200 до 400 мг в день, от 300 до 500 мг в день, от 350 до 500 мг в день или от 400 до 500 мг в день; или терапевтически эффективное количество креноланиба или его фармацевтически приемлемой соли вводят, по меньшей мере, непрерывно, периодически, систематически или локально; или

терапевтически эффективное количество креноланиба или его фармацевтически приемлемой соли вводят/принимают перорально, внутривенно или интраперитонеально.

11. Способ по пп. 1-10, при котором креноланиб или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой креноланиб безилат, креноланиб фосфат, креноланиб лактат, креноланиб гидрохлорид, креноланиб цитрат, креноланиб ацетат, креноланиб толуенсульфонат и креноланиб сукцинат.

12. Способ по пп. 1-11, при котором терапевтически эффективное количество креноланиба или его фармацевтически приемлемую соль:

вводят/принимают до трех или более раз в день до тех пор, пока субъект нуждается в лечении пролиферативного заболевания; или

применяют, по меньшей мере, либо последовательно, либо одновременно с другим терапевтическим средством для лечения пациента с впервые диагностированным пролиферативным заболеванием, для поддержания ремиссии у конкретного пациента или у пациента с рецидивным и рефрактерным/пролиферативным заболеванием; или

применяют в виде отдельно взятого средства или в сочетании с другим терапевтическим средством для лечения пациента с впервые диагностированным пролиферативным заболеванием, для поддержания ремиссии или у пациента с рецидивным и рефрактерным/пролиферативным заболеванием; или

применяют в виде отдельно взятого средства или в сочетании с другим терапевтическим средством для лечения педиатрического пациента с впервые диагностированным пролиферативным заболеванием, для поддержания ремиссии или у педиатрического пациента с рецидивным и рефрактерным/пролиферативным заболеванием.

13. Способ по пп. 1-12, при котором пациент является рецидивирующим/трудно поддающимся лечению с применением другого ингибитора тирозинкиназы или химиотерапии.

14. Способ лечения пациента, страдающего от пролиферативного заболевания, включающий:

определение пациента, нуждающегося в лечении пролиферативного заболевания и введение пациенту терапевтически эффективного количества креноланиба или его соли, при этом пролиферативное заболевание характеризуется deregulated активностью рецепторной тирозинкиназы FLT3; при этом пролиферативное заболевание выбрано из группы заболеваний, по меньшей мере, включающей лейкемию, миелому, миелолипролиферативное заболевание, миелодиспластический синдром, идиопатический гиперэозинофильный синдром (HES), рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак шейки матки, рак центральной нервной системы, рак толстой кишки, рак пищевода, раковые образования головы и шеи, рак печени, рак легких, рак носоглотки, нейроэндокринную карциному, карциному яичника, рак поджелудочной

железы, рак простаты, рак почек, рак слюнных желёз, мелкоклеточный рак легких, рак кожи, рак желудка, рак яичек, рак щитовидной железы, рак матки и гемобластоз; и

при котором у пациента имеется как deregулированная рецепторная тирозинкиназа FLT3, так и одно или более генетических отклонений, при котором наличие одного или более генетических отклонений указывает на то, что у пациента неблагоприятный прогноз, и креноланиб или его соли повышают вероятность выживаемости пациента, имеющего как мутированный ген FLT3, так и одно или более генетических отклонений.

15. Способ по п. 14, при котором мутация FLT3 выбрана, по меньшей мере, из FLT3-ITD или FLT3-TKD-мутаций.

16. Способ по п. 14 или п. 15, при котором одно или более генетических отклонений представляют собой анеуплоидию, моносомию, трисомию и полисомию.

17. Способ по пп. 14-16, при котором одно или более генетических отклонений представляют собой хромосомную аберрацию, хромосомную делецию, хромосомную дупликацию, хромосомную транслокацию, хромосомную инверсию, хромосомную инсерцию, хромосомное кольцо или изохромосому.

18. Способ по пп. 14-17, при котором одно или более генетических отклонений включают драйверную мутацию, выбранную из группы, включающей, по меньшей мере, NPM1, DNMT3A, NRAS, KRAS, JAK2, RPTN11, TET2, IDH1, IDH2, WT1, RUNX1, CEBPA, ASXL1, BCOR, SF3B1, U2AF1, STAG2, SETBP1, ZRSR2, GRB7, SRSF2, MLL, NUP98, ETV6, TCL1A, TUSC3, BRP1, CD36, TYK2 или MUTYH-мутации.

19. Способ по пп. 14-18, при котором терапевтически эффективное количество креноланиба или его фармацевтически приемлемой соли принимается перорально или вводится внутривенно, или интраперитонеально.

20. Способ по пп. 14-19, при котором терапевтически эффективное количество креноланиба или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой:

по меньшей мере, креноланиб безилат, креноланиб фосфат, креноланиб лактат, креноланиб гидрохлорид, креноланиб цитрат, креноланиб ацетат, креноланиб толуенсульфонат и креноланиб сукцинат; или

применяют, по меньшей мере, либо последовательно, либо одновременно с химиотерапевтическим средством при впервые диагностированном пролиферативном заболевании, для поддержания ремиссии или при рецидивных/рефракторных формах пролиферативного заболевания; или

применяют в виде отдельно взятого средства или в сочетании с химиотерапевтическим средством для лечения педиатрического пациента с пролиферативным заболеванием; или

применяют, по меньшей мере, либо последовательно, либо одновременно, по меньшей мере, со стандартной постиндукционной терапией или с высокодозной индукционной терапией при впервые диагностированном пролиферативном заболевании; или

применяют в виде отдельно взятого средства при лечении пациента с пролиферативным заболеванием, который является либо трудно поддающимся лечению, либо рецидивирующим после предварительного лечения с использованием химиотерапевтического средства.

21. Способ по пп. 14-20, при котором пациент трудно поддается лечению по меньшей мере, либо с использованием другого ингибитора тирозинкиназы, либо химиотерапии.

22. Способ лечения пациента, страдающего от лейкемии, включающий:

взятие образца у пациента с подозрением на лейкемию;

определение на основе взятого у пациента образца, что у пациента имеется deregулированный рецептор FLT3 или конститутивно активный FLT3 рецептор;

дальнейшее определение того, характеризуется ли также лейкемия пациента дополнительным генетическим отклонением; и

введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества креноланиба или его соли, при котором лейкемия характеризуется deregулированным рецептором FLT3 или конститутивно активным рецептором FLT3 и одним или более генетическими отклонениями, обуславливающими неблагоприятный прогноз, при котором креноланиб повышает вероятность выживаемости пациента, у которого имеется как deregулированный рецептор FLT3 или конститутивно активный рецептор FLT3, так и одно или более генетических отклонений.

23. Способ по п. 22, при котором лейкемия выбрана из группы болезней, включающих: болезнь Ходжкина; миелому; острую промиелоцитарную лейкемию (APL); хроническую лимфоцитарную лейкемию (CLL); хроническую миелоидную лейкемию (CML); хроническую нейтрофильную лейкемию (CNL); острую недифференцированную лейкемию (AUL); анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL); пролимфоцитарный лейкоз (PML); ювенильную миеломоноцитарную лейкемию (JMML); Т-клеточный лейкоз взрослых; острую миелогенную лейкемию (AML) с трехлинейной миелодисплазией (AMLITMDS); недифференцированный лейкоз (MLL); миелодиспластические синдромы (MDSs); миелопролиферативные заболевания (MPD); и множественную миелому (MM).

24. Способ по п. 22 или п. 23, при котором мутация FLT3 выбрана, по меньшей мере, из группы, включающей FLT3-ITD или FLT3-TKD-мутации.

25. Способ по пп. 22-24, при котором одно или более генетических отклонений представляют собой анеуплодию, моносомию, трисомию и полисомию.

26. Способ по пп. 22-25, при котором одно или более генетических отклонений представляет собой хромосомную aberrацию, хромосомную делецию, хромосомную дупликацию, хромосомную транслокацию, хромосомную инверсию, хромосомную инсерцию, хромосомное кольцо или изохромосому.

27. Способ по пп. 22-26, при котором одно или более генетических отклонений включают драйверную мутацию, выбранную, по меньшей мере, из группы мутаций, включающих NPM1, DNMT3A, NRAS, KRAS, JAK2, PTPN11, TET2, IDH1, IDH2, WT1, RUNX1, CEBPA, ASXL1, BCOR, SF3B1, U2AF1, STAG2, SETBP1, ZRSR2, GRB7, SRSF2, MLL, NUP98, ETV6, TCL1A, TUSC3, BRP1, CD36, TYK2 или MUTYH-мутацию.

28. Способ специфического ингибирования deregулированной или конститутивно активной рецепторной тирозинкиназы, включающий:

отбор образца;

определение того, какие рецепторные тирозинкиназы являются дерегулированными или конститутивно активными;

определение того, какие из одного или более генетических отклонений имеются у пациента;

определение того, что дерегулированная или конститутивно активная рецепторная тирозинкиназа и одно или более генетических отклонений обуславливают неблагоприятный прогноз; и

введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества креноланиба или его соли, при котором креноланиб повышает вероятность выживаемости млекопитающего, имеющего как дерегулированный рецептор FLT3 или конститутивно активный рецептор FLT3, так и одно или более генетических отклонений.

29. Способ по п. 28, при котором дерегулированный рецептор FLT3 выбран, по меньшей мере, из группы, включающей FLT3-ITD или FLT3-TKD.

30. Способ по п. 28 или п. 29, при котором одно или более генетических отклонений представляют собой анеуплоидию, моносомию, трисомию и полисомию.

31. Способ по пп. 28-30, при котором одно или более генетических отклонений представляют собой хромосомную aberrацию, хромосомную делецию, хромосомную дупликацию, хромосомную транслокацию, хромосомную инверсию, хромосомную инсерцию, хромосомное кольцо или изохромосому.

32. Способ по пп. 28-31, при котором одно или более генетических отклонений включают драйверную мутацию, выбранную, по меньшей мере, из группы мутаций, включающих NPM1, DNMT3A, NRAS, KRAS, JAK2, PTPN11, TET2, IDH1, IDH2, WT1, RUNX1, CEBPA, ASXL1, BCOR, SF3B1, U2AF1, STAG2, SETBP1, ZRSR2, GRB7, SRSF2, MLL, NUP98, ETV6, TCL1A, TUSC3, BRP1, CD36, TYK2 или MUTYH-мутацию.

33. Способ по п. 28, при котором терапевтически эффективное количество креноланиба или его соли применяют:

в количестве, понижающем количество бластных клеток в циркулирующей периферической крови пациента; или

в количестве, понижающем количество бластных клеток в костном мозге пациента; или

в количестве приблизительно от 50 до 500 мг в день, от 100 до 450 мг в день, от 200 до 400 мг в день, от 300 до 500 мг в день, от 350 до 500 мг в день или от 400 до 500 мг в день; или

в количестве, доставляемом, по меньшей мере, либо непрерывно, либо периодически, либо систематически, либо локально.

34. Способ по пп. 28-33, при котором терапевтически эффективное количество креноланиба или его соли вводится перорально, внутривенно или интраперитонеально.

35. Способ по п. 28, при котором креноланиб или его соли представляет собой, по меньшей мере, креноланиб безилат, креноланиб фосфат, креноланиб лактат, креноланиб гидрохлорид, креноланиб цитрат, креноланиб ацетат, креноланиб толуенсульфонат и креноланиб сукцинат.

36. Способ по пп. 28-34, при котором терапевтически эффективное количество креноланиба или его соли, по меньшей мере:

вводят до трех или более раз в день до тех пор, пока субъект нуждается в лечении; или применяют, по меньшей мере, либо последовательно, либо одновременно с другим терапевтическим средством для лечения пациента с впервые диагностированным пролиферативным заболеванием для поддержания ремиссии или у пациента с рецидивным и рефрактерным/пролиферативным заболеванием; или

креноланиб или его соли применяют в виде отдельно взятого средства или в сочетании с другим лекарственным препаратом при впервые диагностированном пролиферативном заболевании у пациента для поддержания ремиссии или у пациента с рецидивным и рефрактерным/пролиферативным заболеванием; или

терапевтически эффективное количество креноланиба или его соли применяют в виде отдельно взятого средства или в сочетании с другим терапевтическим средством для лечения педиатрического пациента с впервые диагностированным пролиферативным заболеванием для поддержания ремиссии или для лечения педиатрического пациента с рецидивным и рефрактерным/пролиферативным заболеванием.

37. Способ по пп. 28-36, при котором пациент является рецидивирующим/трудно поддающимся лечению до лечения с применением ингибитора тирозинкиназы.

38. Способ лечения пролиферативного заболевания, вызванного мутацией в гене FLT3 у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества креноланиба или его фармацевтически приемлемой соли, при котором величина интервала QT (QTcF) у пациента составляет > 450 мсек.

39. Способ по п. 38, при котором креноланиб вводится последовательно, либо одновременно с другим средством, известным как продляющим интервал QT (QTcF) у пациента.

40. Способ по пп. 38-39, при котором средство является 5-HT3-антагонистом.

41. Способ по п. 40, при котором 5-HT3-антагонист представляет собой гранисетрон, ондансетрон или доласетрон.

42. Способ по п. 38, при котором средство представляет собой итраконазол, кетаконазол, флуконазол, миконазол, позаконазол, омепразол, эзоомепразол, пантопразол, вориконазол, метронидазол, галоперидол, пентамидин, амiodарон, ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, азитромицин и такролимус.

43. Способ лечения пролиферативного заболевания, вызванного мутацией в гене FLT3 у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества креноланиба или его фармацевтически приемлемой соли, при котором у пациента также имеется сердечная патология, и креноланиб не оказывает негативного влияния на больное сердце.

44. Способ по п. 43, при котором сердечная патология является гипертонией, стенокардией, острым инфарктом миокарда, подострой стадией инфаркта миокарда или аритмией.