

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290154 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.03.29(51) Int. Cl. *A61K 31/506* (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2020.06.25

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА, СОДЕРЖАЩАЯ ИНГИБИТОР FLT3 И ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ

(31) 10-2019-0077302

(72) Изобретатель:

(32) 2019.06.27

Бае Ин Хван, Сонг Дзи Йоунг, Чой
Дзае Юл, Ахн Йоунг Гил (KR)

(33) KR

(86) PCT/KR2020/008258

(74) Представитель:

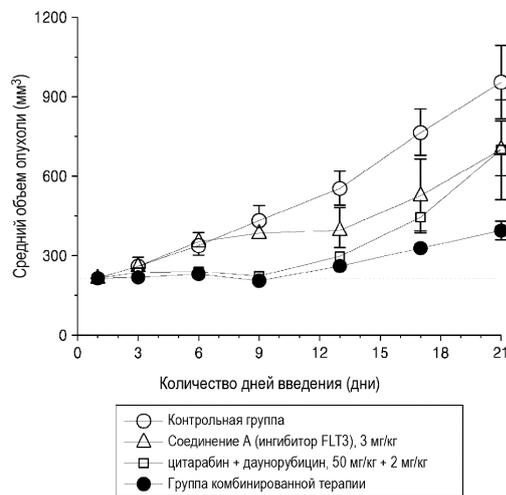
(87) WO 2020/262974 2020.12.30

Медведев В.Н. (RU)

(71) Заявитель:

ХАНМИ ФАРМ. КО., ЛТД. (KR)

(57) В изобретении предлагаются фармацевтическая композиция для лечения миелоидного лейкоза (AML) и способ лечения острого миелоидного лейкоза с ее применением, при этом указанная фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективную комбинацию ингибитора Fms-подобной тирозинкиназы-3 (FLT3) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, и химиотерапевтического агента или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.



A1

202290154

202290154

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-572313EA/025

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА, СОДЕРЖАЩАЯ ИНГИБИТОР FLT3 И ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ

Спецификация

Область техники

[1] Данное изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения острого миелоидного лейкоза, содержащей эффективную лечебную композицию ингибитора Fms-подобной тирозинкиназы-3 (FLT3) и химиотерапевтических агентов; и способ лечения с применением такой композиции.

Уровень Техники

[2] Fms-подобная тирозинкиназа-3 (FLT3) является одним из большого количества часто мутирующих генов при остром миелоидном лейкозе (AML). Мутант FLT3 (Мутант FLT3) относится к мутации, экспрессируемой в лейкозных клетках, которая определяется в субпопуляции пациентов с острым миелоидным лейкозом (AML). Активирующие мутации в FLT3, такие как внутригенная тандемная дупликация (ITD) в проксимальном домене, появляются в около 25-30% вновь диагностированных случаев AML (Патентный документ 1). Известно, что мутация FLT3 определяется в около 1/3 пациентов с острым миелоидным лейкозом (AML) (Непатентный документ 1).

[3] Несмотря на то что, несколько ингибиторов FLT3 доступны в клинической практике, у пациентов с AML, получавших лечение этими ингибиторами FLT3, наблюдались устойчивые к лекарственным средствам лейкоциты, и была определена устойчивость к лекарственным средствам (Непатентный документ 1). Кроме того, при стандартной химиотерапии острого миелоидного лейкоза (AML) нацеливание на стволовые клетки/клетки-предшественники AML является невозможным, поэтому у пациентов заболевание часто рецидивирует, и, соответственно, существует проблема в том, что долгосрочная эффективность является ограниченной (Непатентный документ 2). Пациенты AML с мутациями FLT3-ITD, которые получали цитарабин (AraC) и антрациклин (такой как даунорубин (DNR) или идарубин (IDR)) в качестве монотерапии или в комбинации с химиотерапией, также имеют плохой прогноз (Непатентный документ 4). Таким образом, существует потребность в способе, который может решить проблему устойчивости к лекарственным средствам, вызванной мутациями с тирозинкиназой, и с помощью которого можно будет эффективно лечить пациентов с мутантным острым лейкозом.

[4] В качестве попытки снизить устойчивость к ингибиторам FLT3 были изучены ингибиторы сигнальных путей PI3K/Akt, MAPK и JAK/STAT, а также ингибиторы FLT3 после одновременного применения различных ингибиторов FLT3 и химиотерапевтических агентов (Непатентные документы 3,4,5).

[5] Химиотерапевтические агенты относятся к лекарственным препаратам,

применяемым в химиотерапии, и включают цитарабин (AraC), даунорубицин (DNR), идарубицин (IDR), доксорубицин и тому подобное. Например, цитарабин представляет собой лекарственный препарат, называемый «4-амино-1-[(2R,3S,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил) оксолан-2-ил] пиримидин-2-он»; в клинической практике этот препарат применяется при остром миелоидном лейкозе, остром лимфоцитарном лейкозе, хроническом миелолейкозе и неходжкинской лимфоме. Даунорубицин представляет собой лекарственный препарат, имеющее химическое название «((8S,10S)-8-ацетил-10-[(2S,4S, 5S,6S)-4-амино-5-гидрокси-6-метилоксан-2-ил]окси-6,8,11-тригидрокси-1-метокси-9,10-дигидро-7H-тетрацен-5,12-дион»; в клинической практике этот препарат применяется при остром миелоидном лейкозе, остром лимфолейкозе, хроническом миелогенном лейкозе и саркоме Капоши. Идарубицин представляет собой лекарственный препарат, имеющий химическое название «(1S,3S)-3-ацетил-3,5,12-тригидрокси-6,11-диоксо-1,2,3,4,6,11-гексагидротетрацен-1-ил 3-амино-2,3,6-арстридеоокси- α -L-илзогексопиранозид»; он продается под торговым наименованием Zavedos. Доксорубицин представляет собой лекарственный препарат, имеющий химическое название «(7S,9S)-7-[(2R,4S,5S,6S)-4-амино-5-гидрокси-6-метилоксан-2-ил]окси-6,9,11-тригидрокси-9-(2-гидроксиацетил)-4-метокси-8,10-дигидро-7H-тетрацен-5,12-дион»; он доступен на рынке под торговым названием Адриамицин и применяется в клинической практике для лечения рака груди, рака мочевого пузыря, острого лимфолейкоза и тому подобное. Гильтеритиниб представляет собой лекарственный препарат, имеющий химическое название «6-этил-3-({3-метокси-4-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил]фенил}амино)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)пиразин-2-карбоксамид»; он доступен на рынке под торговым названием Xospata и может существовать, например, в виде соли гемифумарата. В Непатентном документе 4 описана эффективная комбинация гильтеритиниба или его соли и химиотерапевтических агентов или их солей для лечения острого миелоидного лейкоза (AML).

[6] [Документ о предшествующем уровне техники]

[7] [Патентный документ]

[8] [Патентный документ 1] Публикация нерассмотренной заявки на патент Кореи № 10-2018-0124055.

[9] [Непатентные документы]

[10] [Непатентный документ 1] Mol Cancer Ther 2007;6(7). July 2007

[11] [Непатентный документ 2] J Natl Cancer Inst. Vol. 106, Issue 2, djt440, Feb 5, 2014

[12] [Непатентный документ 3] Oncogene. 2010 Sep 16;29(37):5120-34

[13] [Непатентный документ 4] Oncotarget, 2019, Vol10, No. 26

[14] [Непатентный документ 5] Blood 2016;128:1071

Подробное описание изобретения

Проблема, которую решает изобретение

[15] Данное изобретение может обеспечить лучшие терапевтические результаты,

предлагая альтернативную терапию для лечения пациентов с AML, включая пациентов с мутациями FLT3.

Средства для решения проблемы

[16] FLT3 является многообещающей терапевтической целью для лечения лейкоза и мутирует примерно у 30% или большего количества пациентов с AML. Однако растет интерес к развитию устойчивости к лекарственным средствам и рефрактерности в результате появления точечных мутаций в целевых тирозинкиназах, применяемых для лечения пациентов с острым лейкозом. Один из подходов к преодолению этой устойчивости определяется путем комбинирования структурно неродственных ингибиторов и/или ингибиторов различных сигнальных путей, чтобы определить, усиливается ли эффективность и терапевтический эффект.

[17] В одном аспекте данного изобретения предлагается фармацевтическая композиция для лечения острого миелоидного лейкоза (AML), при этом фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор Fms-подобной тирозинкиназы-3 (FLT3), его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят в комбинации с химиотерапевтическими агентами, их фармацевтически приемлемыми солями или сольватами; в этом случае ингибитор FLT3 представляет собой соединение, выбранное из соединения формулы 1, стереоизомеров, таутомеров и их комбинаций.

[18] В другом аспекте данного изобретения предлагается фармацевтическая композиция для лечения острого миелоидного лейкоза (AML), при этом фармацевтическую композицию, содержащую химиотерапевтический агент или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят в комбинации с ингибитором Fms-подобной тирозинкиназы (FLT3) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[19] Еще в одном аспекте данного изобретения предлагается фармацевтическая композиция для лечения острого миелоидного лейкоза (AML), содержащая ингибитор FLT3, его фармацевтически приемлемую соль или сольват и химиотерапевтический агент, его фармацевтически приемлемую соль или сольват; в этом случае ингибитор FLT3 представляет собой соединение, выбранное из соединения формулы 1, его стереоизомеров, таутомеров и их комбинаций,

[20] В другом аспекте данного изобретения предлагается фармацевтический набор, содержащий инструкции по введению фармацевтической композиции или фармацевтической комбинации одновременно, последовательно или отдельно.

[21] В другом аспекте данного изобретения предлагается способ лечения острого миелоидного лейкоза (AML) с применением фармацевтической композиции, фармацевтической комбинации или набора.

Эффекты изобретения

[22] В одном аспекте данного изобретения предлагается фармацевтическая композиция для лечения острого миелоидного лейкоза (AML), содержащая терапевтически эффективную комбинацию ms-подобного ингибитора тирозинкиназы,

химиотерапевтического агента или его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата.

[23] В другом аспекте данного изобретения предлагается способ лечения острого миелоидного лейкоза (AML) с применением фармацевтической композиции; а также указанная выше фармацевтическая композиция, фармацевтические комбинации и набор, в котором они применяются для лечения острого миелоидного лейкоза.

[24] В результате применения фармацевтической композиции, фармацевтической комбинации, способов лечения и набора, можно повысить эффективность лечения AML у субъектов с острым миелоидным лейкозом (AML), включая индивидуумов, у которых присутствуют мутации FLT3.

Краткое описание графических материалов

[25] На ФИГ. 1 продемонстрированы результаты измерения среднего объема опухоли после введения цитарабина (AraC) или антрациклина (например, даунорубицина (DNR)), составляющего 5-хлор-N-(3-циклопропил-5-(((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-4-(6-метил-1H-индол-3-ил) пиримидин-2-амин, и химиотерапевтических агентов, которые являются ингибиторами FLT3, у безтимусных мышей, которым ксенотрансплантирована клеточная линия MV-4-11, в качестве монотерапии или в комбинации. Ось Y представляет средний объем опухоли, а ось X представляет количество дней приема препарата.

Форма для осуществления изобретения

[26] Все технические термины, применяемые в данном документе, если не указано иное, имеют то же значение, которое обычно понятно специалисту в области данного изобретения. Кроме того, хотя в данном документе описаны предпочтительные способы и образцы, аналогичные или эквивалентные способы также включены в объем данного изобретения. Кроме того, числовое значение, описанное в этом описании, считается включающим значение «около», даже если оно не указано. Подробная информация обо всех публикациях, включенных в данный документ посредством ссылки, тем самым включена в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

[27] В одном аспекте данного изобретения предлагается фармацевтическая композиция, комбинация, набор или способ лечения AML с применением их для лечения острого миелоидного лейкоза (AML), при этом комбинация, являющаяся эффективной для лечения острого миелоидного лейкоза, содержит ингибитор Fms-подобной тирозинкиназы (FLT3), или его любую фармацевтически приемлемую соль, или его сольват, а также химиотерапевтический агент, или его любую фармацевтически приемлемую соль, или его сольват.

[28] В данном описании острый миелоидный лейкоз (AML) представляет собой заболевание, при котором гемопоэтические стволовые клетки превращаются в злокачественные клетки, пролиферируют в костном мозге, распространяются в периферическую кровь и распространяются по всему организму, поражая печень, селезенку, лимфатические железы, и т.д.; острый миелоидный лейкоз может включать

острый миелоидный лейкоз с мутациями FLT3. В одном варианте осуществления данного изобретения острый миелоидный лейкоз может включать миелоидный лейкоз положительный по мутации полинуклеотида FLT3, острый миелоидный лейкоз положительный по продольной дупликации (ITD) в гене FLT3 или острый миелоидный лейкоз, имеющий точечную мутацию FLT3.

[29] В контексте описания данного изобретения Fms-подобная тирозинкиназа-3: (FLT3) является представителем семейства рецепторных тирозинкиназ (ТК) класса III, которая в норме экспрессируется на поверхности гемопоэтических стволовых клеток. FLT3 и ее лиганды играют важную роль в пролиферации, выживании и дифференцировке плюрипотентных стволовых клеток. FLT3 экспрессируется во многих случаях АМЛ. Кроме того, мутации тирозинкиназного домена (TKD) около D835 в активированном FLT3 и активационные петли с внутригенной продольной дупликацией (ITD) в проксимальном домене и вокруг него присутствуют в 28-34% и 11-14% случаев АМЛ, соответственно. Эти активирующие мутации в FLT3 являются онкогенными и проявляют трансформирующую активность в клетках. Пациенты с мутациями FLT3-ITD имеют плохой прогноз в клинических исследованиях, более высокую частоту рецидивов, более короткую продолжительность ремиссии от начального лечения (6 месяцев по сравнению с 11,5 месяцами у пациентов без мутации FLT3-ITD), снижение показателя выживаемости без признаков заболевания (от 16% до 27% по сравнению с 41% через 5 лет) и снижение OS (с 15% до 31% по сравнению с 42% через 5 лет). Частота рецидивов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (HSCT) также выше у пациентов с FLT3-ITD (30% по сравнению с 16% пациентов без мутации FLT3-ITD через 2 года). Подобно прогнозу для лечения первой линии, пациенты с рецидивирующим/рефрактерным FLT3-мутант-положительным АМЛ имеют более низкую частоту ремиссии после "химиотерапии спасения", более короткий период ремиссии до вторичного рецидива, и для FLT3-мутанта характерно снижение показателя OS у мутант-отрицательных пациентов.

[30] В данном описании ингибитор FLT3 включает такое вещество, как 4'-N-бензоилстауроспорин (название ингредиента: мидостаурин); 6-этил-3-[[3-метокси-4-[4-(4-метил-1-пиперазинил)-1-пиперидинил]фенил]амино]-5-[(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино]-2-пиразинкарбоксамид (название ингредиента: Гильтеритиниб); 1-(2-{5-[(3-метилоксетан-3-ил)метокси]-1H-бензимидазол-1-ил}хинолин-8-ил)пиперидин-4-амин (название ингредиента: Креноланиб); 1-(5-(трет-бутил)изоксазол-3-ил)-3-(4-(7-(2-морфолиноэтокси)бензо[d]имидазо[2,1-b]тиазол-2-ил)фенил)мочевина (название ингредиента: Квизартиниб); 2-гидрокси-1-(2-((9-((1r,4r)-4-метилциклогексил)-9H-пиридо[4',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-2)-ил)амино)-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5H)-ил)этанон (кодовое название разработки: FLX925); (S,E)-N-(1-((5-(2-((4-цианофенил)амино)-4-(пропиламино)пиримидин-5-ил)пент-4-ин-1-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-4-(диметиламино)-N-метилбут-2-инамид (кодовое название разработки: FF-10101); и 6-[[[(1R,2S)-2-аминоциклогексил]амино]-7-фтор-4-(1-метилпиразол-4-ил)-1,2-

дигидропирроло[3,г 4-с]пиридин-3-один (кодированное название разработки: TAK-659); соединение, обладающее ингибирующей активностью, в отношении киназы, описанное в публикации международной патентной заявки № WO2018-139903; или соединение, обладающее ингибирующей активностью в отношении FLT3, описанное в заявке на патент Кореи № 10-2018-0086768 (регистрационный № 10-1954370); или ингибиторы в форме любой их фармацевтически приемлемой соли или сольвата, такой как гидрат, но не ограничиваются этими веществами.

[31] Ингибитор FLT3 может представлять собой соединение, обладающее ингибирующей активностью в отношении киназы, описанное в публикации международной патентной заявки № WO2018-139903; соединение, обладающее ингибирующей активностью в отношении FLT3, описанное в заявке на патент Кореи № 10-2018-0086768 (регистрационный № 10-1954370); или ингибиторы в форме любой их фармацевтически приемлемой соли или сольвата, такой как гидрат, но не ограничиваются этими веществами.

[32] В качестве ингибитора FLT3, соединение, обладающее ингибирующей активностью в отношении киназы, описанное в публикации международной патентной заявки № WO2018-139903, может представлять собой соединение, выбранное из соединений формулы 1, описанных в данном документе, стереоизомеров, таутомеров и их комбинаций.

[33] В качестве ингибитора FLT3, соединение, обладающее ингибирующей активностью в отношении FLT3, описанное в заявке на патент Кореи № 10-2018-0086768 (регистрационный номер 10-1954370), может представлять собой соединение, выбранное из соединений формулы 3, описанных в данном документе, стереоизомеров, таутомеров и их комбинаций.

[34]

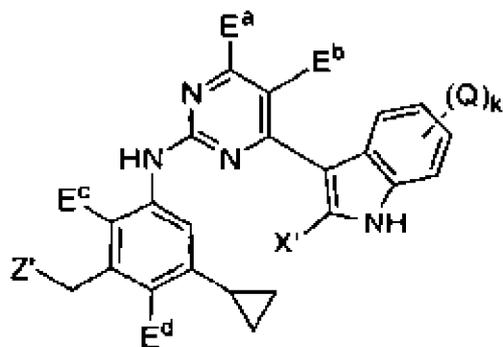
[35] В одном аспекте данного изобретения предлагается фармацевтическая композиция для лечения острого миелоидного лейкоза (AML), при этом указанную фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор Fms-подобной тирозинкиназы-3 (FLT3),

[36] его фармацевтически приемлемую соль или его сольват, вводят в комбинации с химиотерапевтическими агентами, их фармацевтически приемлемыми солями или сольватами;

[37] в данном случае ингибитор FLT3 представляет собой соединение, выбранное из соединения формулы 1, стереоизомеров, таутомеров и их комбинаций,

[38] [Формула 1]

[39]



[40] в Формуле 1,

[41] E^a представляет собой водород, гидроксильную или C_{1-4} алкокси;

[42] E^b представляет собой водород, галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} фторалкил;

[43] E^c и E^d независимо друг от друга представляют собой водород или гидроксильную;

[44] X' представляет собой водород или гидроксильную;

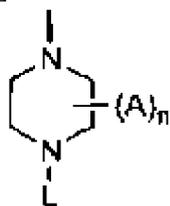
[45] k представляет собой целое число от 1 до 2;

[46] каждый Q независимо от другого представляет собой гидроксильную, галоген, C_{1-4} алкила, гидроксильную C_{1-4} алкила или C_{1-4} алкокси;

[47] Z' представляет собой одновалентную функциональную группу, продемонстрированную в формуле (2);

[48] [Формула 2]

[49]



[50] в данном случае в Формуле 2 n представляет собой целое число от 1 до 2;

[51] каждый A , независимо от другого, представляет собой функциональную группу, выбранную из гидроксильной, C_{1-4} алкила и гидроксильной C_{1-4} алкила, где по меньшей мере один A представляет собой C_{1-4} алкил; и

[52] L представляет собой водород, C_{1-4} алкил, гидроксильную или гидроксильную C_{1-4} алкил.

[53]

[54] В контексте данного изобретения термин «сольват» относится к молекулярному комплексу соединения по данному изобретению (или его фармацевтически приемлемой соли) с одним или большим количеством молекул растворителя. Такими молекулами растворителя могут быть молекулы, известные или обычно применяемые в фармацевтике, например вода, этанол и т.п. Термин «сольват» включает гидраты. Термин «гидрат» относится к комплексу, в котором молекулой растворителя является вода.

[55] В контексте данного изобретения термин «соль» или «фармацевтически приемлемая соль» относится к фармацевтически приемлемому производному описанному

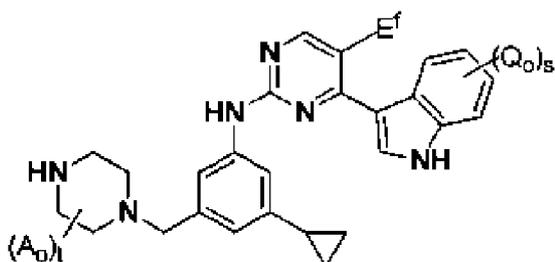
соединению, при этом исходное соединение денатурируется путем преобразования существующей кислотной или основной части в его солевую форму.

[56]

[57] В одном варианте осуществления данного изобретения ингибитор FLT3 может представлять собой соединение, выбранное из соединения формулы 3, стереоизомеров, таутомеров и их комбинаций.

[58] [Формула 3]

[59]



[60] в Формуле 3,

[61] Ef представляет собой фтор, хлор, бром или йод;

[62] Q₀ представляет собой гидроксигруппу, галоген, С 1-4 алкил, гидроксигруппу С 1-4 алкил или С 1-4 алкокси;

[63] s представляет собой целое число от 1 до 2;

[64] А₀ представляет собой функциональную группу, выбранную из гидроксигруппы, С 1-4 алкила и гидроксигруппы С 1-4 алкила; и

[65] t представляет собой целое число от 1 до 2.

[66]

[67] Например, ингибитор FLT3 может представлять собой соединение, обладающее ингибирующей активностью в отношении киназы, описанное в публикации международной патентной заявки № WO2018-139903; например, это может быть соединение, выбранное из группы, состоящей из соединений, перечисленных в № 1-55 Таблицы 1, любых их фармацевтически приемлемых солей и сольватов, включая гидраты.

[68] [Таблица 1]

[69]

Номер	Название соединения
1	2-(4-(3-((5-хлор-4-(6-фтор-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол
2	2-(4-(3-((5-хлор-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол
3	5-хлор-N-(3-циклопропил-5-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-фенил)-4-(1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин
4	(S)-1-((1-(3-((5-хлор-4-(1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-

	циклопропилфенил)пиперидин-4-ил)(метил)амино)пропан-2-ол
5	(S)-1-((1-(3-((5-хлор-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенил)пиперидин-4-ил)(метил)амино)пропан-2-ол
6	5-хлор-N-(3-циклопропил-5-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ин)фенил)-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин
7	2-(4-(3-((5-хлор-4-(6-метокси-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)этанол-1-ол
8	(S)-1-(1-3-((5-хлор-4-(1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенил)пиперидин-4-ил-)пирролидин-3-ол
9	(S)-1-(1-(3-((5-хлор-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ол
10	5-хлор-N-(3-циклопропил-5-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)фенил)-4-(6-метокси-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин
11	(S)-1-(1-(3-((5-хлор-4-(6-метокси-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенил-)пиперидин-4-ил-)пирролидин-3-ол
12	2-(4-(3-(4-(1H-индол-3-ил)-5-метилпиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол
13	5-хлор-N-(3-циклопропил-5-(4-морфолинопиперидин-1-ин)фенил)-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин
14	5-хлор-N-(3-циклопропил-5-(4-(этил(метил)амино)пиперидин-1-ил)фенил)-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин
15	5-хлор-N-(3-циклопропил-5-(4-(диэтиламино)пиперидин-1-ил-)фенил)-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин
16	5-хлор-N-(3-циклопропил-5-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил-)фенил)-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин
17	2-(4-(3-((5-хлор-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропан-1-ол

[70]

18	N-(3-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-циклопропилфенил) -5-хлор-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин
19	5-хлор-N-(3-циклопропил-5-(4-(метиламино)пиперидин-1-ил)фенил)-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин
20	2-(4-(3-((5-хлор-4-(6-фтор-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропан-1-ол

21	2-(4-(3-((5-хлор-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенил)пиперидин-1-ил)этан-1-ол
22	2-(4-(3-((5-хлор-4-(6-хлор-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенил)пирамизин-1-ил)этанол-1-ол
23	5-хлор-N-(3-циклопропил-5-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин
24	1-(1-(3-((5-хлор-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил-)амино)-5-циклопропилфенил-)пиперидин-4-ин)азетидин-3-ол
25	2-(4-(3-((5-хлор-4-(1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ин)амино)-5-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол
26	2-(4-(3-((5-хлор-4-(6-фтор-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)этан-1-ол
27	2-(4-(3-((5-хлор-4-(1H-индол-3-ил)пиперидин-2ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)этан-1-ол
28	2-(4-(3-((5-хлор-4-(1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-инил)этан-1-ол
29	5-хлор-N-(3-(4-(диметиламино)пиримидин-1-ил-)фенил)-4-(1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин
30	5-хлор-N-(3-(3-(диметиламино)пиримидин-1-ил)фенил)-4-(1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин
31	2-(4-(3-((5-хлор-4-(6-фтор-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)этан-1-ол
32	2-(4-(3-((5-хлор-4-(6-фтор-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этанол-1-ол
33	2-(4-(3-(5-хлор-4-(1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-изопропоксифенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол
34	5-хлор-N-(3-циклопропил-5-(пиперазин-1-илметил)фенил)-4-(6-фтор-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин
35	2-(4-(3-((5-хлор-4-(6-фтор-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-метоксибензил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол
36	2-(4-(3-((5-хлор-4-(6-фтор-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)бензил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол
37	2-(4-(3-((5-хлор-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-метоксибензил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол

38	2-(4-(3-((5-хлор-4-(1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилбензил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропан-1-ол
----	--

[71]

39	(S)-1-((1-3-((5-хлор-4-(1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилбензил)пиперидин-4-ил)(метил)амино)пропан-2-ол
40	(S)-1-((1-3-((5-хлор-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилбензил)пиперидин-4-ил)(метил)амино)пропан-2-ол
41	2-(4-(3-((5-хлор-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилбензил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропан-1-ол
42	(S)-1-((1-3-((5-хлор-4-(1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилбензин)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ол
43	(S)-1-((1-3-((5-хлор-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-цилиндропропилбензил-)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ол
44	(S)-1-((1-3-((5-хлор-4-(6-метокси-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилбензил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ол
45	1-(3-((5-хлор-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилбензил)пиперидин-4-ол
46	(S)-5-хлор-N-(3-циклопропил-5-((3-(диметиламино)пиполидин-1-ил)метил)фенил)-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин
47	1-(4-3-((5-хлор-4-(6-фтор-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилбензил)пиперазин-1-ил)-2-гидроксиэтан-1-он
48	1-(4-(3-((5-хлор-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил-)амино)-5-циклопропилбензил)пиперазин-1-ил)-2-гидроксиэтан-1-он
49	2-(4-(3-((5-хлор-4-(6-этил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилбензил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол
50	(3-((5-хлор-4-(1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-метоксифенил)(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)метанон
51	1-(2-(3-((5-хлор-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенокс)этил)пиперидин-4-ол
52	1-(2-(3-((5-хлор-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-этилфенокс)этил)пиперидин-4-ол
53	(R)-2-(3-(3-((5-хлор-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенокс)пирролидин-1-ил)этан-1-ол
54	2-(4-(3-((5-хлор-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-

	циклопропилфенокси)пиперидин-1-ил-)этан-1-ол
55	2-(4-(3-((5-хлор-4-(1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-метоксифенокси)пиперидин-1-ил)этан-1-ол

[72]

[73] Например, ингибитор FLT3 может представлять собой соединение, обладающее ингибирующей активностью в отношении FLT3, описанное в заявке на патент Кореи № 10-2018-0086768; например, это может быть соединение, выбранное из группы, состоящей из соединений, перечисленных в № 1-32 Таблицы 2, любых их фармацевтически приемлемых солей и сольватов, включая гидраты.

[74] [Таблица 2]

[75]

Номер	Название соединения
1	5-хлор-N-(3-циклопропил-5-(((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-4-(6-фтор-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин
2	5-хлор-5-(6-хлор-1H-индол-3-ил)-N-(3-циклопропил-5-(((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)пиримидин-2-амин
3	2-((2R,6S)-4-(3-((5-хлор-4-(6-фтор-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилбензил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)этан-1-ол
4	2-((2R,6S)-4-(3-((5-хлор-4-(1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилбензил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)этан-1-ол
5	2-((2R,6S)-4-(3-((5-хлор-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилбензил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)этан-1-ол
6	(R)-5-хлор-N-(3-циклопропил-5-((3-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-4-(1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин
7	(R)-5-хлор-N-(3-циклопропил-5-((3-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин
8	5-хлор-N-(3-циклопропил-5-(((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин
9	5-хлор-N-(3-циклопропил-5-(((3S,5R)-3-этил-5-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин
10	5-хлор-N-(3-циклопропил-5-((3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин

11	N-(3-циклопропил-5-(((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-5-фтор-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин
12	N-(3-циклопропил-5-(((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-5-фтор-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин
13	N-(3-циклопропил-5-(((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-4-(1H-индол-3-ил)-5-метилпиримидин-2-амин
14	N-(3-циклопропил-5-(((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-5-метил-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин
15	N-(3-циклопропил-5-(((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин
16	(3-(5-хлор-2-((3-циклопропил-5-(((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-6-ил)метанол

[76]

17	5-хлор-N-(3-циклопропил-5-(((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-4-(5-метокси-6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин
18	3-(5-хлор-4-((3-циклопропил-5-(((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-6-метил-1H-индол-5-ол
19	3-(5-хлор-2-((3-циклопропил-5-(((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-6-метилиндолин-2-он
20	5-хлор-N-(3-циклопропил-5-(((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-4-метокси-6-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин
21	5-хлор-2-((3-циклопропил-5-(((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)амино)-6-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-4-ол
22	3-(5-хлор-2-((3-циклопропил-5-(((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-6-метил)-1H-индол-7-ол
23	2-((5-хлор-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-4-циклопропил-6-(((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенол
24	4-((5-хлор-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-2-циклопропил-6-(((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенол
25	(R)-5-хлор-N-(3-циклопропил-5-((3,3,5-триметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин
26	((2R,6R)-4-(3-((5-хлор-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилбензил)-6-метилпиперазин-2-ил)метанол

27	(R)-5-хлор-N-(3-циклопропил-5-((5-метил-4,7-дiazаспиро[2,5]октан-7-ил)метил)фенил)-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин
28	5-хлор-N-(3-циклопропил-5-(((3R,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-4-(6-метил)-1H-индол-3ил)-пиримидин-2-амин
29	5-хлор-N-(3-циклопропил-5-(((3S,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин
30	5-хлор-N-(3-циклопропил-5-(((3R,5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин
31	(2R,6S)-4-(3-((5-хлор-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилбензил)-2,6-диметилпиперазин-1-ол
32	(2R,6S)-4-(3-циклопропил-5-((4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)бензил)-2,6-диметилпиперазин-1-ол

[77]

[78] В одном варианте осуществления данного изобретения ингибитор FLT3 может представлять собой любое соединение, выбранное из группы, состоящей из соединений, продемонстрированных в Таблице 2 выше.

[79] В одном из вариантов осуществления данного изобретения ингибитор FLT3 может представлять собой 5-хлор-N-(3-циклопропил-5-(((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин; или это может быть его фармацевтически приемлемая соль или его гидрат.

[80] В качестве ингибитора FLT3, 5-хлор-N-(3-циклопропил-5-(((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-4-(6-метил-1H-индол-3-ил) пиримидин-2-амин ингибирует киназы, такие как SYK, которые, как известно, ассоциируются с устойчивостью AML. Среди них киназа SYK транскрибирует FLT3 путем прямого физического взаимодействия; указанная киназа является важной для развития миелодисплазии, индуцированной FLT3-ITD, и в первую очередь более активна при FLT3-ITD-положительном AML. Следовательно, активация других сигнальных путей киназ, таких как SYK, может быть причиной устойчивости при лечении пациентов с AML. Кроме того, комбинация ингибиторов FLT3 и ингибиторов SYK может быть более эффективной стратегией лечения пациентов с AML.

[81] В контексте данного документа химиотерапевтические агенты относятся к лекарственным средствам, применяемым в химиотерапии; они включают биологические (большие молекулы) или химические (малые молекулы) соединения, полезные для лечения рака, независимо от механизма действия, и также называются химиотерапевтическими агентами или противоопухолевыми агентами. Такие химиотерапевтические агенты хорошо известны специалистам в данной области техники; они могут представлять собой соединения, выбранные из группы, состоящей из следующих веществ, или их любой фармацевтически приемлемой соли или гидрата.

[82] Гормоны и антагонисты, включая следующие: азотистые иприты, такие как циклофосфамид, ифосфамид, мехлорэтамин, хлорамбуцил и мелфалан; этиленамины и метилмеламины, такие как тиотепа; производные метилгидразина, такие как прокарбазин; алкилсульфонаты, такие как бусульфан; нитрозомочевины, такие как кармустин или ломустин; триазены, такие как дакарбазин и темозоломид; алкилирующие агенты, включая координационные комплексы платины, такие как цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин; аналоги фолиевой кислоты, такие как метотрексат; аналоги пиримидина, такие как фторурацил, цитарабин, гемцитабин и капецитабин; антиметаболиты, включая аналоги пурина, такие как меркаптопурин, пентостатин, кладрибин и флударабин; алкалоиды барвинка, такие как винбластин, винорелбин и винкристин; таксаны, такие как паклитаксел и доцетаксел; эпиподофиллотоксины, такие как этопозид и тенипозид; камптотецины, такие как топотекан и иринотекан; противораковые антибиотики, такие как дактиномицин, даунорубицин, идарубицин, доксорубицин, пликомицин и эпирубицин; антрацендионы, такие как митоксантрон, митомицин и блеомицин; ингибиторы митоза, такие как доластатин; ферменты, такие как L-аспарагиназа; замещенные мочевины, такие как гидроксимочевина; дифференцирующие агенты, такие как третиноин; ингибиторы протеинкиназы, такие как иматиниб или бриостатин; ингибиторы протеасом, такие как гефтиниб и бортезомиб; адренкортикальные супрессоры, такие как аминоглутетимид; адренкортикостероиды, такие как преднизон; прогестины, такие как мегестрола ацетат и медроксипрогестерон; эстрогены, такие как диэтилстильбестрол; антиэстрогены, такие как тамоксифен, идоксифен, дролоксифен, зиндоксифен, триоксифен, ICI 182,780, EM-800 и торемифен; ингибиторы ароматазы, такие как анастрозол, летрозол и экземестан; андрогены, такие как пропионат тестостерона; антиандрогены, такие как флутамид; и агенты, высвобождающие гонадотропин, такие как лейпролид.

[83] Химиотерапевтический агент может быть один или химиотерапевтических агентов может быть больше, например, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 или больше. Например, может быть два или большее количество химиотерапевтических агентов, например, два химиотерапевтических агента могут применяться в комбинации.

[84] Антиметаболиты могут представлять собой аналог пиримидина.

[85] Антиметаболиты могут быть аналогом пиримидина. Например, аналог пиримидина может представлять собой фторурацил, цитарабин, гемцитабин или капецитабин или их любую фармацевтически приемлемую соль или гидрат.

[86] Противораковый антибиотик может представлять собой антибиотик на основе антрациклина. Противораковые вещества на основе антрациклина имеют структурную особенность, заключающуюся в наличии одного или большего количества дезоксисахаров в агликоне, состоящем из четырех колец. В качестве типовых антрациклиновых противоопухолевых веществ известны даунорубицин и доксорубицин.

[87] Противораковый антибиотик может представлять собой дактиномицин, даунорубицин, идарубицин, доксорубицин, пликомицин или эпирубицин или любую их

фармацевтически приемлемую соль или гидрат.

[88] Химиотерапевтический агент включает такие вещества, как 4-амино-1-[(2R,3S,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)оксолан-2-ил]пиримидин-2-он(название ингредиента: Цитарабин, AraC); ((8S,10S)-8-ацетил-10-[(2S,4S,5S,6S)-4-амино-5-гидрокси-6-метилоксан-2-ил]окси-6,8,11-тригидрокси-1-метокси-9,10-дигидро-7H-тетрацен-5,12-дион (название ингредиента: даунорубицин: DNR); (1S,3S)-3-ацетил-3,5,12-тригидрокси-6,11-диоксо-1,2,3,4,6,11-гексагидротетрацен-1-ил 3-амино-2,3,6-тридеоксо- α -L-илзогексопиранозид (название ингредиента: идарубицин: IDR); (7S,9S)-7-[(2R,4S,5S,6S)-4-амино-5-гидрокси-6-метилоксан-2-ил]окси-6,9,11-тригидрокси-9-(2-гидроксиацетил)-4-метокси-8,10-дигидро-7H-тетрацен-5,12-дион(название ингредиента: доксорубицин); (8S,10S)-10-[(2R,4S,5R,6S)-4-амино-5-гидрокси-6-метилоксан-2-ил]окси-6,8,11-тригидрокси-8-(2-гидроксиацетил)-1-метокси-5,7,8,9,10,12-гексагидротетрацен-5,12-дион (название ингредиента: эпирубицин); любую их фармацевтически приемлемую соль или гидратную форму, но не ограничиваясь этим. Химиотерапевтический агент может представлять собой любой один или большее количество из препаратов, выбранных из цитарабина, даунорубицина, идарубицина, доксорубицина и эпирубицина. Химиотерапевтических агентов может быть два или большее количество. Химиотерапевтический агент может представлять собой комбинацию цитарабина и даунорубицина.

[89] В одном варианте осуществления данного изобретения химиотерапевтический агент может представлять собой любой один или большее количество из соединений, выбранных из группы, состоящей из 4-амино-1-[(2R,3S,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)оксолан-2-ил]пиримидин-2-она; ((8S,10S)-8-ацетил-10-[(2S,4S,5S,6S)-4-амино-5-гидрокси-6-метилоксан-2-ил]окси-6,8,11-тригидрокси-1-метокси-9,10-дигидро-7H-тетрацен-5,12-диона; их фармацевтически приемлемых солей и их сольватов.

[90] В одном варианте осуществления данного изобретения химиотерапевтический агент может представлять собой любой один или большее количество из соединений, выбранных из группы, состоящей из 4-амино-1-[(2R,3S,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)оксолан-2-ил]пиримидин-2-она; ((8S,10S)-8-ацетил-10-[(2S,4S,5S,6S)-4-амино-5-гидрокси-6-метилоксан-2-ил]окси-6,8,11-тригидрокси-1-метокси-9,10-дигидро-7H-тетрацен-5,12-диона; их фармацевтически приемлемых солей и их гидратов; и

[91] ингибитор FLT3 может представлять собой любое соединение, выбранное из соединения формулы 1, его стереоизомеров и таутомеров.

[92] В одном варианте осуществления данного изобретения химиотерапевтический агент может представлять собой любое соединение, выбранное из группы, состоящей из 4-амино-1-[(2R,3S,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)оксолан-2-ил]пиримидин-2-она; ((8S,10S)-8-ацетил-10-[(2S,4S,5S,6S)-4-амино-5-гидрокси-6-метилоксан-2-ил]окси-6,8,11-тригидрокси-1-метокси-9,10-дигидро-7H-тетрацен-5,12-диона; их фармацевтически приемлемых солей и их гидратов, и

[93] ингибитор FLT3 может быть любым, выбранным из соединения формулы 3,

его стереоизомера и таутомера.

[94] В одном варианте осуществления данного изобретения химиотерапевтический агент может представлять собой любое соединение, выбранное из группы, состоящей из 4-амино-1-[(2R,3S,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)оксолан-2-ил]пиримидин-2-она; ((8S,10S)-8-ацетил-10-[(2S,4S,5S,6S)-4-амино-5-гидрокси-6-метилоксан-2-ил]окси-6,8,11-тригидрокси-1-метокси-9,10-дигидро-7H-тетрацен-5,12-диона; их фармацевтически приемлемых солей и их гидратов; и

[95] ингибитор FLT3 может представлять собой 5-хлор-N-(3-циклопропил-5-(((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин.

[96] В одном варианте осуществления данного изобретения химиотерапевтический агент может представлять собой 4-амино-1-[(2R,3S,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)оксолан-2-ил]пиримидин-2-он; и ((8S,10S)-8-ацетил-10-[(2S,4S,5S,6S)-4-амино-5-гидрокси-6-метилоксан-2-ил]окси-6,8,11-тригидрокси-1-метокси-9,10-дигидро-7H-тетрацен-5,12-дион; или его фармацевтически приемлемую соль, или его гидрат; и

[97] ингибитор FLT3 может представлять собой любое соединение, выбранное из соединения формулы 1, его стереоизомеров и таутомеров.

[98] В одном варианте осуществления данного изобретения химиотерапевтический агент может представлять собой 4-амино-1-[(2R,3S,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)оксолан-2-ил]пиримидин-2-он; и ((8S,10S)-8-ацетил-10-[(2S,4S,5S,6S)-4-амино-5-гидрокси-6-метилоксан-2-ил]окси-6,8,11-тригидрокси-1-метокси-9,10-дигидро-7H-тетрацен-5,12-дион, или его фармацевтически приемлемую соль, или его гидрат;

[99] ингибитор FLT3 может представлять собой любое соединение, выбранное из соединения формулы 3, его стереоизомера и таутомера.

[100] В одном варианте осуществления данного изобретения химиотерапевтический агент может представлять собой 4-амино-1-[(2R,3S,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)оксолан-2-ил]пиримидин-2-он; и ((8S,10S)-8-ацетил-10-[(2S,4S,5S,6S)-4-амино-5-гидрокси-6-метилоксан-2-ил]окси-6,8,11-тригидрокси-1-метокси-9,10-дигидро-7H-тетрацен-5,12-дион.

[101] В одном варианте осуществления данного изобретения химиотерапевтический агент может представлять собой 4-амино-1-[(2R,3S,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)оксолан-2-ил]пиримидин-2-он; и ((8S,10S)-8-ацетил-10-[(2S,4S,5S,6S)-4-амино-5-гидрокси-6-метилоксан-2-ил]окси-6,8,11-тригидрокси-1-метокси-9,10-дигидро-7H-тетрацен-5,12-дион;

[102] ингибитор FLT3 может быть любым, выбранным из соединения формулы 1, его стереоизомеров и таутомеров.

[103] в одном варианте осуществления данного изобретения химиотерапевтический агент может представлять собой 4-амино-1-[(2R,3S,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)оксолан-2-ил]пиримидин-2-он; и ((8S,10S)-8-ацетил-10-[(2S,4S,5S,6S)-4-амино-5-гидрокси-6-метилоксан-2-ил]окси-6,8,11-тригидрокси-1-

метокси-9,10-дигидро-7H-тетрацен-5,12-дион;

[104] ингибитор FLT3 может представлять собой любое соединение, выбранное из соединения формулы 3, его стереоизомера и таутомера.

[105] В одном варианте осуществления данного изобретения химиотерапевтический агент может представлять собой 4-амино-1-[(2R,3S,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)оксолан-2-ил]пиримидин-2-он; и ((8S,10S)-8-ацетил-10-[(2S,4S,5S,6S)-4-амино-5-гидрокси-6-метилоксан-2-ил]окси-6,8,11-тригидрокси-1-метокси-9,10-дигидро-7H-тетрацен-5,12-дион;

[106] ингибитор FLT3 может представлять собой 5-хлор-N-(3-циклопропил-5-(((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин.

[107] В одном варианте осуществления данного изобретения острый миелоидный лейкоз может представлять собой острый миелоидный лейкоз, имеющий мутацию FLT3.

[108] В одном варианте осуществления данного изобретения острый миелоидный лейкоз может быть острым миелоидным лейкозом положительным по мутантному полинуклеотиду FLT3, острым миелоидным лейкозом положительным по внутренней тандемной дупликации (ITD) FLT3 или острым миелоидным лейкозом с точечной мутацией FLT3.

[109] В одном варианте данного изобретения предлагается фармацевтическая композиция для лечения острого миелоидного лейкоза (AML), включающая ингибитор FLT3 любого из соединения формулы 1, или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват,

[110] острый миелоидный лейкоз (AML) может иметь мутацию в тирозинкиназном домене (TKD) (FLT3-TKD) аминокислотной последовательности FLT3.

[111] В одном варианте осуществления данного изобретения мутация FLT3-TKD может дополнительно включать внутреннюю тандемную дупликацию (ITD).

[112] В одном варианте осуществления данного изобретения мутация FLT3-TKD может включать любую мутацию, выбранную из FLT3 (D835Y), FLT3 (F691L), FLT3 (F691L/D835Y), FLT3 (ITD/D835Y), FLT3 (ITD/F691L) и их комбинаций.

[113] В фармацевтической композиции для лечения острого миелоидного лейкоза в соответствии с одним вариантом осуществления данного изобретения ингибитор FLT3 может представлять собой 5-хлор-N-(3-циклопропил-5-(((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин; или его фармацевтически приемлемую соль или его гидрат.

[114] В фармацевтической композиции для лечения острого миелоидного лейкоза в соответствии с одним вариантом осуществления данного изобретения ингибитор FLT3 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват можно вводить одновременно, последовательно, в обратном порядке или отдельно с химиотерапевтическим агентом или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом.

[115] В фармацевтическую композицию для лечения острого миелоидного лейкоза

в соответствии с одним из вариантов осуществления данного изобретения ингибитор FLT3 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, и химиотерапевтический агент, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, каждый может быть включен в терапевтически эффективном количестве.

[116] В контексте данного документа термин «терапевтически эффективное количество» означает количество соединения, которое при введении субъекту или пациенту в комбинации с ингибитором FLT3 и химиотерапевтическим агентом лечит острый миелоидный лейкоз.

[117] Терапевтически эффективное количество в фармацевтической композиции представляет собой количество соединения, которое не полностью ингибирует биологическую активность предполагаемой цели с течением времени при введении пациенту; указанное количество может варьироваться в широких пределах и может быть определено с помощью известного в данной области техники способа. Дозировка будет корректироваться с учетом индивидуальных требований в каждом конкретном случае, включая пациента, подлежащего лечению, а также конкретное вводимое соединение, способ введения (пероральное введение, парентеральное введение) и патологическое состояние, подлежащее лечению.

[118] Количество, которое, как было доказано, является терапевтически эффективным количеством в любой момент для конкретного субъекта, может быть не эффективным для 100% субъектов, пролеченных аналогичным образом по поводу этого заболевания, даже если клиницистом такая доза будет считаться терапевтически эффективным количеством. Количество соединения, которое соответствует терапевтически эффективному количеству, может зависеть от конкретного типа рака, стадии рака, возраста пациента, который подлежит лечению, и других факторов. Обычно терапевтически эффективные количества этих соединений хорошо известны в данной области техники.

[119]

[120] Путь введения фармацевтической композиции в соответствии с одним вариантом осуществления данного изобретения включает пероральное, внутривенное, внутриартериальное, внутривнутрибрюшинное, внутрикожное, трансдермальное, интратекальное, внутримышечное, интраназальное, трансмукозальное, подкожное и ректальное введение; однако не ограничивается этим.

[121] В фармацевтической композиции ингибитор FLT3 может представлять собой 5-хлор-N-(3-циклопропил-5-(((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин; его фармацевтически приемлемую соль или сольват; например, ингибитор FLT3 можно вводить перорально.

[122] В фармацевтической композиции химиотерапевтический агент может представлять собой 4-амино-1-[(2R,3S,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)оксолан-2-ил]пиримидин-2-он (название ингредиента: цитарабин, AraC); его фармацевтически приемлемую соль или сольват; например, химиотерапевтический агент можно вводить

путем внутривенной инъекции, внутрибрюшинной инъекции или подкожной инъекции.

[123] В фармацевтической композиции химиотерапевтический агент может представлять собой ((8S,10S)-8-ацетил-10-[(2S,4S,5S,6S)-4-амино-5-гидрокси-6-метилоксан-2-ил]окси-6,8,11-тригидрокси-1-метокси-9,10-дигидро-7H-тетрацен-5,12-дион (название ингредиента: даунорубин: DNR); его фармацевтически приемлемую соль или сольват; например, химиотерапевтический агент можно вводить путем внутривенной инъекции, внутрибрюшинной инъекции или подкожной инъекции.

[124] В фармацевтической композиции химиотерапевтический агент может представлять собой (1S,3S)-3-ацетил-3,5,12-тригидрокси-6,11-диоксо-1,2,3,4,6,11-гексагидротетрацен-1-ил 3-амино-2,3,6-тридеоксо- α -L-илзо-гексопиранозид (название ингредиента: идарубин: IDR); его фармацевтически приемлемую соль или сольват; например, химиотерапевтический агент можно вводить путем внутривенной инъекции, внутрибрюшинной инъекции или подкожной инъекции.

[125]

[126] В фармацевтической композиции ингибитор FLT3 можно вводить в количестве от 6 мг до 600 мг. В альтернативном варианте ингибитор FLT3 можно вводить в количестве от 0,1 мг до 10 мг/кг веса тела/сутки. В альтернативном варианте ингибитор FLT3 можно вводить в количестве от 3,7 мг/м² до 370 мг/м².

[127] Количество комбинированного лекарственного средства, которое должно быть введено пациенту, может быть определено лечащим врачом, квалифицированным в данной области техники, с применением известных методик и наблюдением за результатами, полученными при аналогичных обстоятельствах. При определении эффективного количества или дозы вводимого соединения лечащий врач принимает во внимание ряд факторов, включая, помимо прочего, вид млекопитающего; его размер, возраст и общее состояние здоровья; вовлеченные специфические новообразования; степень вовлечения или тяжесть новообразования; индивидуальный ответ пациента; конкретное вводимое соединение; схему введения; характеристики биодоступности вводимого агента; выбранное применение; прием сопутствующих лекарственных средств; и другие соответствующие условия. Например, при пероральном введении суточная доза может составлять от около 0,001 до около 100 мг/кг, например, от около 0,005 до около 30 мг/кг, например, от около 0,01 до около 10 мг/кг, веса тела пациента. При внутривенном введении суточная доза может соответственно составлять от около 0,0001 до около 81 мг/кг веса тела пациента; всю дозу вводят в виде разделенных доз, состоящих из одной или большего количества доз в сутки. Кроме того, препарат для трансмукозального введения вводят в дозе от около 0,001 до около 81 мг/кг веса тела; его можно вводить один раз в сутки или в разделенных дозах несколько раз в сутки. Например, цитарабин можно вводить в количестве от около 27 до около 81 мг в сутки.

[128] Суточная доза химиотерапевтического агента в соответствии с одним вариантом осуществления данного изобретения составляет от около 0,001 до около 100 мг/кг, например, от около 0,01 до около 90 мг/кг, например, от около 0,1 до около 80 мг/кг

веса тела пациента или от около 1 до около 50 мг/кг; химиотерапевтический агент можно вводить перорально, внутривенно или внутривенно. Суточная доза может вводиться один раз в сутки или может вводиться посредством разделенных доз. Суточная доза может вводиться один раз в день или может вводиться разделенными дозами. Суточная доза в соответствии с одним вариантом осуществления данного изобретения может быть скорректирована в соответствии с количеством и типом сопутствующих лекарственных средств.

[129] В качестве химиотерапевтического агента в соответствии с одним вариантом осуществления данного изобретения 4-амино-1-[(2R,3S,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)оксолан-2-ил]пиримидин-2-он (ингредиент название: цитарабин, цитарабин, АгаС) можно вводить в дозе от около 100 мг на м² площади поверхности тела пациента до около 200 мг на м² площади поверхности тела пациента, например, в количестве около 100 мг/м² до около 200 мг/м². Рекомендуемая начальная доза для монотерапии для всех пациентов, независимо от исходных гематологических показателей, составляет для цитарабина 200 мг/м² в сутки в течение 5 дней (120 часов) путем подкожной (SC) инъекции или внутривенной (IV) инфузии. Цикл лечения можно повторять каждые две недели.

[130] ((8S,10S)-8-ацетил-10-[(2S,4S,5S,6S)-4-амино-5-гидрокси-6-метилоксан-2-ил]окси-6,8,11-тригидрокси-1-метокси-9,10-дигидро-7H-тетрацен-5,12-дион (название ингредиента: даунорубин: DNR) можно вводить в дозе около 45 мг на 1 м² площади поверхности тела пациента, например, в количестве около 45 мг/м². Рекомендуемая доза для комбинированной терапии для всех пациентов, независимо от исходных гематологических показателей, составляет для цитарабина 100 мг/м² в сутки в течение 7 дней (дни 1-7), вводимого путем подкожной (SC) инъекции или внутривенной (IV) инфузии; и для даунорубина - 45 мг/м² в течении 3 дней (дни 1-3), вводимого путем подкожной (SC) инъекции или внутривенной (IV) инфузии. Если заболевание сохраняется, указанную выше комбинированную терапию можно повторять с интервалом от 2 до 4 недель.

[131] Дозировка фармацевтической композиции в соответствии с одним вариантом осуществления данного изобретения или дозировка или терапевтически эффективное количество ингибитора FLT3 и химиотерапевтического агента в композиции может варьироваться в широких пределах; это может быть определено с помощью способов, известных в данной области техники. Дозировка будет корректироваться с учетом индивидуальных требований в каждом конкретном случае, включая пациента, подлежащего лечению, а также конкретное вводимое соединение, способ введения (пероральное введение, парентеральное введение) и патологическое состояние, подлежащее лечению.

[132] Суточную дозу можно вводить в виде однократной дозы или в виде разделенных доз, или, в случае парентерального введения, можно вводить в виде непрерывной инфузии.

[133] В фармацевтической композиции в соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор FLT3 и химиотерапевтический агент можно вводить одновременно, последовательно или раздельно без определенного временного ограничения. В данном изобретении такое введение предназначено для обеспечения терапевтически эффективных уровней двух соединений в организме пациента. Интервал между введением может составлять несколько секунд, несколько минут, несколько часов или количество дней заранее определенного интервала и при необходимости введение можно приостановить.

[134]

[135] Один аспект данного изобретения включает введение или применение комбинации с терапевтически эффективными интервалами. Терапевтически эффективный интервал представляет собой период времени, который начинается, когда одно из соединений вводится пациенту, и заканчивается на предельной дозе другого соединения, при которой сохраняется польза от введения двух соединений в комбинации. Соответственно, комбинированное введение может быть одновременным, последовательным или может осуществляться в любом порядке.

[136] Период времени или цикл совместного введения может составлять 1 неделю, 28 дней, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца или 4 месяца или больше. Каждое из отдельных лекарственных средств можно вводить ежедневно в течение всей продолжительности или только части периода или цикла. Например, в 28-дневном цикле ингибитор FLT3 или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат можно вводить ежедневно в цикле, тогда как химиотерапевтический агент или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат можно вводить в виде части, например, в течение 5 последовательных дней, 7 последовательных дней или 10 последовательных дней; соответственно 5, 7 и 10 последовательных дней могут быть первыми 5, 7 или 10 днями периода или цикла. В альтернативном варианте, например, ингибитор FLT3 можно вводить один раз в день в течение 21 дня подряд, а химиотерапевтический агент можно вводить 3 раза в неделю или 5 раз в неделю в течение того же периода. При введении двух или большего количества химиотерапевтических агентов каждый химиотерапевтический агент может иметь различный цикл введения. Например, когда комбинацию цитарабина и даунорубицина вводят вместе с ингибитором FLT3, ингибитор FLT3 вводят один раз в день в течение всего периода 21 день; в течении того же периода цитарабин можно вводить 5 раз в неделю, а даунорубицин можно вводить 3 раза в неделю.

[137] Фармацевтическая композиция в соответствии с одним вариантом осуществления может быть включена в любом фармацевтически приемлемом количестве для одновременного, последовательного или раздельного применения в качестве лекарственного средства для лечения острого миелоидного лейкоза (AML), включая ингибитор FLT3, или его любую фармацевтически приемлемую соль или гидрат, а также химиотерапевтический агент, или его любую фармацевтически приемлемую соль или гидрат.

[138] Фармацевтическая композиция может дополнительно включать одну или большее количество необязательных фармацевтически приемлемых добавок, выбранных из группы, состоящей из вспомогательных веществ, связующих, разрыхлителей, смазывающих веществ и любой их комбинации. Вспомогательное вещество представляет собой любое вещество, известное специалистам в данной области техники как полезное для приготовления составов, и при необходимости может быть скорректировано, например, в соответствии со способом введения лекарственного средства.

[139]

[140] В другом аспекте данного изобретения предлагается фармацевтическая композиция, содержащая химиотерапевтический агент, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, при этом фармацевтическую композицию, являющуюся эффективной для лечения острого миелоидного лейкоза (AML), вводят в комбинации с ингибитором Fms-подобной тирозинкиназы (FLT3) или его фармацевтически приемлемую соль или сольватом.

[141] В этом случае ингибитор FLT3 может представлять собой соединение, выбранное из соединения формулы 1, стереоизомеров, таутомеров и их комбинаций.

[142]

[143] В другом аспекте данного изобретения предлагается фармацевтическая комбинация (или комбинация) для лечения острого миелоидного лейкоза (AML), включая ингибитор FLT3, его фармацевтически приемлемую соль или его сольват; и химиотерапевтический агент, его фармацевтически приемлемую соль или сольват; в этом случае ингибитор FLT3 представляет собой соединение, выбранное из соединения формулы 1, стереоизомеров, таутомеров и их комбинаций.

[144] В фармацевтической комбинации ингибитор FLT3, или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, включая гидрат, и т.д.; а также два активных ингредиента сольвата, включая химиотерапевтический агент, или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат; можно вводить одновременно, последовательно или раздельно.

[145] В контексте данного документа термин «комбинация» или «фармацевтическая комбинация» означает продукт, полученный путем смешивания или объединения двух или большего количества активных ингредиентов, и включает как фиксированные, так и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин «фиксированная комбинация» означает, что активный ингредиент, например, соединение, описанное в данном документе, и один или большее количество дополнительных терапевтических агентов вводят субъекту одновременно в форме одного комплекса или дозы. Термин «нефиксированная комбинация» означает, что активный ингредиент, такой как соединение, описанное в данном документе, и один или большее количество дополнительных терапевтических агентов вводят субъекту одновременно, одновременно или последовательно в виде отдельных комплексов без какого-либо конкретного ограничения по времени; при этом такое введение обеспечивает терапевтически эффективный уровень активного ингредиента в организме субъекта. Последнее также

можно применять для комбинированной терапии, например, введения трех или большего количества активных ингредиентов.

[146] В другом аспекте данного изобретения предлагается фармацевтический набор, включающий инструкции по введению фармацевтической композиции одновременно, последовательно или отдельно.

[147] Указанный набор может включать инструкции, включая, например, схемы введения, которые в некоторых случаях позволяют практикующему медицинскому работнику (например, врачу, медсестре) или пациенту вводить содержащуюся в нем композицию или комбинацию пациенту, страдающему раком, таким как острый миелоидный лейкоз (AML). В набор также может входить шприц.

[148] В другом аспекте данного изобретения предлагается способ лечения острого миелоидного лейкоза (AML) с применением фармацевтической композиции, фармацевтической комбинации или набора. В этом случае активные ингредиенты можно вводить одновременно, последовательно или отдельно.

[149] Ингибитор FLT3 или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат; и химиотерапевтический агент или композицию, содержащую его фармацевтически приемлемую соль или гидрат в качестве активного ингредиента, можно применять для лечения субъекта, страдающего острым миелоидным лейкозом (AML).

[150] Субъект, который подлежит лечению с помощью данного способа, включает субъекта, страдающего острым миелоидным лейкозом, имеющего мутацию FLT3. Например, острый миелоидный лейкоз включает лейкоз положительный по мутации полинуклеотида FLT3, острый миелоидный лейкоз положительный по продольной дупликации (ITD) в гене FLT3 или острый миелоидный лейкоз, имеющий точечную мутацию FLT3.

[151] В контексте данного документа термин «субъект» охватывает млекопитающих, не относящихся к человеку. Примеры млекопитающих, не относящихся к человеку, включают шимпанзе, обезьян, нечеловекообразных обезьян, крупный рогатый скот, лошадей, овец, коз, свиней; кроликов, собак, кошек, крыс, мышь, морских свинок и тому подобное. Примеры млекопитающих, не относящихся к человеку, включают, но не ограничиваются этим, птиц, рыб и тому подобное.

[152] В контексте данного документа термины «воздействие», «воздействовать», «лечить» или «лечение» включают ограничение, отсрочку, остановку, уменьшение или реверсирование прогрессирования или тяжести существующего симптома, заболевания, патологического состояния или расстройства.

[153] В одном аспекте данного изобретения предлагается применение комбинации, включающей ингибитор FLT3, или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват; или химиотерапевтический агент, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват; в качестве активного ингредиента, применяемого при изготовлении препарата для лечения острого миелоидного лейкоза (AML).

[154] В фармацевтической композиции, фармацевтической комбинации,

фармацевтическом наборе и способе лечения можно применять ранее описанные компоненты химиотерапевтических агентов, ингибиторы FLT3 или их фармацевтически приемлемые соли; или их сольваты, эти дозы и способы введения.

[155]

[156] Комбинированная терапия ингибитором FLT3 и химиотерапевтическим агентом с применением фармацевтической композиции, фармацевтической комбинации, фармацевтического набора и способа лечения в соответствии с одним аспектом данного изобретения демонстрирует улучшенные терапевтические эффекты по сравнению с эффектами, когда ингибитор FLT3 или химиотерапевтическое средство вводят отдельно. Терапевтический эффект в соответствии с одним вариантом осуществления данного изобретения представляет собой синергетический терапевтический эффект, превышающий арифметическую сумму двух или большего количества лекарственных средств, применяемых в комбинации.

[157]

[158] Промышленная применимость в данном изобретении проиллюстрирована положительным влиянием в одном или большем количестве исследований, включая описание одного или большего количества параметров, полезности этой комбинированной терапии.

[159]

[160] В дальнейшем данное изобретение будет описано более подробно с помощью рабочих и экспериментальных примеров. Однако эти рабочие и экспериментальные примеры предназначены только для помощи в понимании данного изобретения, и объем данного изобретения не ограничивается этим ни в каком смысле.

[161]

[162] [Рабочий пример 1]

[163] Модель мыши с ксенотрансплантатом линии клеток **MV-4-11**

[164] На мышинной модели с ксенотрансплантатом клеточной линии MV-4-11 были проведены сравнительные или комбинированные тесты эффективности ингибитора FLT3 5-Хлор-N-(3-циклопропил-5-(((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин (далее - соединение A); 4-амино-1-[(2R,3S,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)оксолан-2-ил]пиримидин-2-она (далее - цитарабин); и ((8S,10S)-8-ацетил-10-[(2S,4S,5S,6S)-4-амино-5-гидрокси-6-метилоксан-2-ил]окси-6,8,11-тригидрокси-1-метокси-9,10-дигидро-7H-тетрацен-5,12-диона (далее - даунорубин).

[165] Клеточную линию MV-4-11 получали из Американской коллекции типовых культур (ATCC). Для создания мышинной модели с ксенотрансплантатом клеточной линии MV-4-11, самок мышей CAnN.Cg-Foxn1nu/Crljbgj в возрасте 5 недель (далее - «безтимусные» мыши) приобретали у компании Charles River Laboratories Japan, Inc.

[166] Клеточную линию MV-4-11 инокулировали подкожно во фланк в дозе 5×10^6

клеток/10мл/на мышь и дали возможность клеткам расти. Мышей с объемом опухоли от 100 до 300 мм³ (длина x ширина²×0,5) отбирали за 1 день до введения, мышей по среднему объему опухоли в каждой группе разделяли на 4 группы (5 животных/группа) таким образом, чтобы средний объем опухоли был почти таким же, и при этом каждую дозу вводили в течение 21 дня.

[167] Контрольная группа перорально получала смешанный раствор DMSO/PEG400/DW (соотношение=0,5/2/7,5, об./об./об.) один раз в сутки; группе Соединения А перорально вводили один раз в сутки Соединение А в дозе 3 мг/кг/сутки со дня 1 по день 21; группа СТх (цитарабин+даунорубин) внутривенно получала цитарабин в дозе 50 мг/кг/сутки 5 раз в неделю (со дня 1 по день 5 - еженедельно: цитарабин) со дня 1 по день 21; даунорубин вводили внутривенно в дозе 2 мг/кг/сутки 3 раза в неделю (со дня 1 по день 3 еженедельно: даунорубин). В комбинированной группе, Соединение А вводили перорально один раз в сутки в дозе 3 мг/кг/сутки со дня 1 по день 21; группа СТх (цитарабин+даунорубин) внутривенно получала цитарабин в дозе 50 мг/кг/сутки 5 раз в неделю (со дня 1 по день 5 - еженедельно: цитарабин) со дня 1 по день 21; даунорубин вводили внутривенно в дозе 2 мг/кг/сутки 3 раза в неделю (со дня 1 по день 3 еженедельно: даунорубин).

[168] Результаты экспериментов продемонстрированы на ФИГ. 1. На ФИГ. 1 продемонстрирован объем опухоли (мм³), измеренный после обработки каждым лечебным раствором или лекарственным средством по отдельности или в комбинации у бестимусных мышей с ксенотрансплантированной клеточной линией MV-4-11. Из результатов, продемонстрированных на ФИГ. 1, можно наблюдать противоопухолевый эффект, когда ингибитор FLT3 и химиотерапевтический агент вводят в комбинации. Ось Y представляет собой средний объем опухоли (мм³), а ось X представляет собой количество дней введения дозы. Ингибирование роста опухоли (TGI) рассчитывали из «(1-(средний объем опухоли в группе, получавшей лекарственное средство)/(средний объем опухоли в контрольной группе)) X 100%». В данном изобретении среднее значение объемов опухоли каждой из 5 бестимусных мышей, используемых в каждой группе лечения, было принято как средний объем опухоли.

[169] Как продемонстрировано на ФИГ. 1, средний объем опухоли измеряли в течение 21 дня приема лекарственного средства в каждой группе лечения; из этого был получен эффект ингибирования роста опухоли (TGI). В результате, по сравнению с группой, которой вводили только Соединение А (группа Соединения А), или группой, которой вводили только химиотерапевтический агент (группа цитарабина+даунорубина (СТх)), средний объем опухоли в объединенной группе был значимо меньшим. Эффект ингибирования роста опухоли (TGI) усиливался в группе комбинированной терапии (TGI=75,8% в группе комбинированной терапии, TGI=34,7% в группе Соединения А, TGI=34,1% в группе СТх).

[170] Из экспериментальных результатов с применением модели для изучения эффективности у мышей с ксенотрансплантированными клетками MV-4-11, приведенных

на ФИГ. 1, по сравнению с группой, которой вводили только Соединение А ингибитора FLT3, или группой, которой вводили только химиотерапевтические агенты (цитарабин и даунорубицин), было подтверждено, что в группе комбинации ингибитора FLT3 и химиотерапевтических агентов (цитарабин и даунорубицин) снижение показателя среднего объема опухоли увеличивалось и проявлялась повышенная противоопухолевая эффективность.

[171]

[172] Промышленная применимость этой комбинированной терапии продемонстрирована положительным влиянием в одном или в большем количестве исследований, включая описание одного или большего количества параметров.

[173]

[174] До сих пор данное изобретение было сфокусировано на конкретных примерах; специалистам в области техники, имеющей отношение к данному изобретению, будет понятно, что данное изобретение можно реализовать в модифицированной форме без отклонения от основных характеристик данного изобретения. Следовательно, описанные варианты осуществления следует рассматривать в иллюстративном, а не ограничительном смысле. Объем данного изобретения указан в формуле изобретения, а не в предшествующем описании, и все различия в эквивалентном ему объеме следует рассматривать как включенные в данное изобретение.

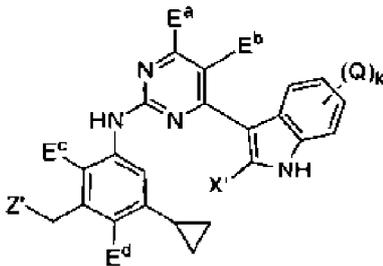
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для лечения острого миелоидного лейкоза (AML), при этом указанная фармацевтическая композиция содержит ингибитор Fms-подобной тирозинкиназы-3 (FLT3), его фармацевтически приемлемую соль или его сольват,

указанную композицию вводят в комбинации с химиотерапевтическими агентами, их фармацевтически приемлемыми солями или сольватами;

в этом случае ингибитор FLT3 представляет собой соединение, выбранное из соединения формулы 1, стереоизомеров, таутомеров и их комбинаций,

[Формула 1]



в Формуле 1,

E^a представляет собой водород, гидроксильную или C_{1-4} алкоксильную;

E^b представляет собой водород, галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} фторалкил;

E^c и E^d независимо друг от друга представляют собой водород или гидроксильную;

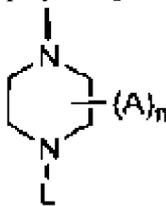
X' представляет собой водород или гидроксильную;

k представляет собой целое число от 1 до 2;

каждый Q независимо от другого гидроксильную, галоген, C_{1-4} алкила, гидроксильную C_{1-4} алкила или C_{1-4} алкоксильную;

Z' представляет собой одновалентную функциональную группу, продемонстрированную в формуле (2);

[Формула 2]



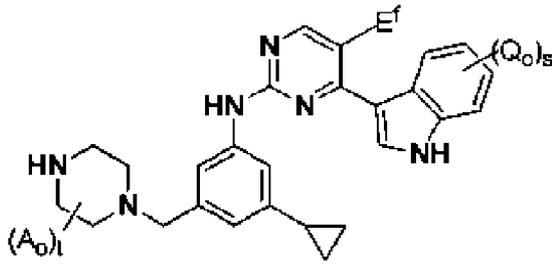
в этом случае в Формуле 2 n представляет собой целое число от 1 до 2;

каждый A , независимо от другого, представляет собой функциональную группу, выбранную из гидроксильной, C_{1-4} алкила и гидроксильной C_{1-4} алкила, где по меньшей мере один A представляет собой C_{1-4} алкил; и

L представляет собой водород, C_{1-4} алкил, гидроксильную или гидроксильную C_{1-4} алкил.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что ингибитор FLT3 может представлять собой соединение, выбранное из соединения формулы 3, стереоизомеров, таутомеров и их комбинаций;

[Формула 3]



в Формуле 3,

E^f представляет собой фтор, хлор, бром или йод;

Q_o представляет собой гидроксигруппу, галоген, C_{1-4} алкил, гидроксигруппу C_{1-4} алкила или C_{1-4} алкокси;

s представляет собой целое число от 1 до 2;

A_o представляет собой функциональную группу, выбранную из гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и гидроксигруппы C_{1-4} алкила; и

t представляет собой целое число от 1 до 2.

3. Фармацевтическая композиция по п. 2, отличающаяся тем, что ингибитор FLT3 представляет собой 5-хлор-N-(3-циклопропил-5-(((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин; или его фармацевтически приемлемую соль, или его гидрат.

4. Фармацевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что химиотерапевтический агент представляет собой одно или большее количество соединений, выбранных из группы, состоящей из 4-амино-1-[(2R,3S,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)оксолан-2-ил]пиримидин-2-она; ((8S,10S)-8-ацетил-10-[(2S,4S,5S,6S)-4-амино-5-гидрокси-6-метилоксан-2-ил]окси-6,8,11-тригидрокси-1-метокси-9,10-дигидро-7H-тетрацен-5,12-диона; их фармацевтически приемлемых солей и их сольватов.

5. Фармацевтическая композиция по п. 4, отличающаяся тем, что химиотерапевтический агент представляет собой одно или большее количество соединений, выбранных из группы, состоящей из 4-амино-1-[(2R,3S,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)оксолан-2-ил]пиримидин-2-она; ((8S,10S)-8-ацетил-10-[(2S,4S,5S,6S)-4-амино-5-гидрокси-6-метилоксан-2-ил]окси-6,8,11-тригидрокси-1-метокси-9,10-дигидро-7H-тетрацен-5,12-диона; их фармацевтически приемлемых солей и гидратов; и ингибитор FLT3 представляет собой любой ингибитор, выбранный из соединения формулы 1, его стереоизомеров и таутомеров.

6.] Фармацевтическая композиция по п. 5, отличающаяся тем, что химиотерапевтический агент представляет собой одно или большее количество соединений, выбранных из группы, состоящей из 4-амино-1-[(2R,3S,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)оксолан-2-ил]пиримидин-2-она; ((8S,10S)-8-ацетил-10-[(2S,4S,5S,6S)-4-амино-5-гидрокси-6-метилоксан-2-ил]окси-6,8,11-тригидрокси-1-метокси-9,10-дигидро-7H-тетрацен-5,12-диона; их фармацевтически приемлемых солей и

гидратов; и ингибитор FLT3 представляет собой любой ингибитор, выбранный из соединения формулы 3, его стереоизомеров и таутомеров.

7. Фармацевтическая композиция по п. 6, отличающаяся тем, что химиотерапевтический агент представляет собой любое одно или большее количество соединений, выбранных из группы, состоящей из 4-амино-1-[(2R,3S,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)оксолан-2-ил]пиримидин-2-она; ((8S,10S)-8-ацетил-10-[(2S,4S,5S,6S)-4-амино-5-гидрокси-6-метилоксан-2-ил]окси-6,8,11-тригидрокси-1-метокси-9,10-дигидро-7H-тетрацен-5,12-диона; их фармацевтически приемлемых солей и гидратов; и ингибитор FLT3 представляет собой 5-хлор-N-(3-циклопропил-5-(((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин.

8. Фармацевтическая композиция по п. 4, отличающаяся тем, что химиотерапевтический агент представляет собой 4-амино-1-[(2R,3S,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)оксолан-2-ил]пиримидин-2-он; и ((8S,10S)-8-ацетил-10-[(2S,4S,5S,6S)-4-амино-5-гидрокси-6-метилоксан-2-ил]окси-6,8,11-тригидрокси-1-метокси-9,10-дигидро-7H-тетрацен-5,12-дион; или его фармацевтически приемлемую соль, или его гидрат; и ингибитор FLT3 представляет собой любой ингибитор, выбранный из соединения формулы 1, его стереоизомеров и таутомеров.

9. Фармацевтическая композиция по п. 5, отличающаяся тем, что химиотерапевтический агент представляет собой 4-амино-1-[(2R,3S,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)оксолан-2-ил]пиримидин-2-он; и ((8S,10S)-8-ацетил-10-[(2S,4S,5S,6S)-4-амино-5-гидрокси-6-метилоксан-2-ил]окси-6,8,11-тригидрокси-1-метокси-9,10-дигидро-7H-тетрацен-5,12-дион; или его фармацевтически приемлемую соль, или его гидрат; и ингибитор FLT3 представляет собой любой ингибитор, выбранный из соединения формулы 3, его стереоизомера и таутомера.

10. Фармацевтическая композиция по п. 9, отличающаяся тем, что химиотерапевтический агент представляет собой 4-амино-1-[(2R,3S,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)оксолан-2-ил]пиримидин-2-он; и ((8S,10S)-8-ацетил-10-[(2S,4S,5S,6S)-4-амино-5-гидрокси-6-метилоксан-2-ил]окси-6,8,11-тригидрокси-1-метокси-9,10-дигидро-7H-тетрацен-5,12-дион.

11. Фармацевтическая композиция по п. 4, отличающаяся тем, что химиотерапевтический агент представляет собой 4-амино-1-[(2R,3S,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)оксолан-2-ил]пиримидин-2-он; и ((8S,10S)-8-ацетил-10-[(2S,4S,5S,6S)-4-амино-5-гидрокси-6-метилоксан-2-ил]окси-6,8,11-тригидрокси-1-метокси-9,10-дигидро-7H-тетрацен-5,12-дион и ингибитор FLT3 представляет собой любой ингибитор, выбранный из соединения формулы 1, его стереоизомеров и таутомеров.

12. Фармацевтическая композиция по п. 4, отличающаяся тем, что химиотерапевтический агент представляет собой 4-амино-1-[(2R,3S,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)оксолан-2-ил]пиримидин-2-он; и ((8S,10S)-8-ацетил-10-[(2S,4S,5S,6S)-4-амино-5-гидрокси-6-метилоксан-2-ил]окси-6,8,11-тригидрокси-1-

метокси-9,10-дигидро-7Н-тетрацен-5,12-дион и ингибитор FLT3 представляет собой любой ингибитор, выбранный из соединения формулы 3, его стереоизомеров и таутомеров.

13. Фармацевтическая композиция по п. 12, отличающаяся тем, что химиотерапевтический агент представляет собой 4-амино-1-[(2R,3S,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)оксолан-2-ил]пиримидин-2-он; и ((8S,10S)-8-ацетил-10-[(2S,4S,5S,6S)-4-амино-5-гидрокси-6-метилоксан-2-ил]окси-6,8,11-тригидрокси-1-метокси-9,10-дигидро-7Н-тетрацен-5,12-дион;

и ингибитор FLT3 может представлять собой 5-хлор-N-(3-циклопропил-5-(((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-4-(6-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-2-амин.

14. Фармацевтическая композиция по п.1 или п. 13, отличающаяся тем, что острый миелоидный лейкоз представляет собой острый миелоидный лейкоз, имеющий мутацию FLT3.

15. Фармацевтическая композиция по п. 1 или п. 13, отличающаяся тем, что острый миелоидный лейкоз представляет собой острый лейкоз положительный по мутации полинуклеотида FLT3, острый миелоидный лейкоз положительный по внутренней тандемной дупликации (ITD) в гене FLT3 или острый миелоидный лейкоз с точечной мутацией FLT3.

16. Фармацевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанная фармацевтическая композиция предназначена для лечения острого миелоидного лейкоза (AML) и включает ингибитор FLT3, выбранный из соединения формулы 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или его сольвата, и при этом острый миелоидный лейкоз (AML) имеет мутацию в тирозинкиназном домене (TKD) (FLT3-TKD) аминокислотной последовательности FLT3.

17. Фармацевтическая композиция по п. 16, отличающаяся тем, что мутация FLT3-TKD дополнительно включает внутреннюю тандемную дупликацию (ITD).

18. Фармацевтическая композиция по п. 16, отличающаяся тем, что мутация FLT3-TKD включает любую мутацию, выбранную из FLT3 (D835Y), FLT3 (F691L), FLT3 (F691L/D835Y), FLT3 (ITD/D835Y), FLT3 (ITD/F691L) и их комбинаций.

19. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 16-18, отличающаяся тем, что ингибитор FLT3 представляет собой 5-хлор-N-(3-циклопропил-5-(((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-4-(6-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-2-амин; или его фармацевтически приемлемую соль или его гидрат.

20. Фармацевтическая композиция по п. 1 или п. 13, отличающаяся тем, что ингибитор FLT3 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят одновременно, последовательно, в обратном порядке или отдельно с химиотерапевтическим агентом или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом.

21. Фармацевтическая композиция по п.1 или п. 13, отличающаяся тем, что

ингибитор FLT3, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, и химиотерапевтический агент, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват включены каждый в терапевтически эффективном количестве.

22. Фармацевтическая композиция для лечения острого миелоидного лейкоза (AML), при этом указанная фармацевтическая композиция содержит химиотерапевтический агент или его фармацевтически пригодную соль или сольват, и при этом указанную композицию вводят в комбинации с Fms-подобной тирозинкиназой-3: Ингибитор FLT3 или его фармацевтически применимая соль или сольват.

23. Фармацевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что ингибитор FLT3 выбран из группы, состоящей из следующих соединений.

Номер	Название соединения
1	5-хлор-N-(3-циклопропил-5-(((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-4-(6-фтор-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин
2	5-хлор-5-(6-хлор-1H-индол-3-ил)-N-(3-циклопропил-5-(((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)пиримидин-2-амин
3	2-((2R,6S)-4-(3-((5-хлор-4-(6-фтор-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилбензил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)этан-1-ол
4	2-((2R,6S)-4-(3-((5-хлор-4-(1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилбензил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)этан-1-ол
5	2-((2R,6S)-4-(3-((5-хлор-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилбензил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)этан-1-ол
6	(R)-5-хлор-N-(3-циклопропил-5-((3-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-4-(1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин
7	(R)-5-хлор-N-(3-циклопропил-5-((3-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин
8	5-хлор-N-(3-циклопропил-5-(((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин
9	5-хлор-N-(3-циклопропил-5-(((3S,5R)-3-этил-5-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин
10	5-хлор-N-(3-циклопропил-5-((3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин
11	N-(3-циклопропил-5-(((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-5-

	фтор-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин
12	N-(3-циклопропил-5-(((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-5-фтор-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин
13	N-(3-циклопропил-5-(((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-4-(1H-индол-3-ил)-5-метилпиримидин-2-амин
14	N-(3-циклопропил-5-(((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-5-метил-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин
15	N-(3-циклопропил-5-(((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин
16	(3-(5-хлор-2-((3-циклопропил-5-(((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-6-ил)метанол
17	5-хлор-N-(3-циклопропил-5-(((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-4-(5-метокси-6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин
18	3-(5-хлор-4-((3-циклопропил-5-(((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-6-метил-1H-индол-5-ол
19	3-(5-хлор-2-((3-циклопропил-5-(((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-6-метилиндолин-2-он
20	5-хлор-N-(3-циклопропил-5-(((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-4-метокси-6-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин
21	5-хлор-2-((3-циклопропил-5-(((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)амино)-6-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-4-ол
22	3-(5-хлор-2-((3-циклопропил-5-(((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-6-метил)-1H-индол-7-ол
23	2-((5-хлор-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-4-циклопропил-6-(((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенол
24	4-((5-хлор-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-2-циклопропил-6-(((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенол
25	(R)-5-хлор-N-(3-циклопропил-5-((3,3,5-триметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин

26	((2R,6R)-4-(3-((5-хлор-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилбензил)-6-метилпиперазин-2-ил)метанол
27	(R)-5-хлор-N-(3-циклопропил-5-((5-метил-4,7-дiazаспиро[2,5]октан-7-ил)метил)фенил)-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин
28	5-хлор-N-(3-циклопропил-5-(((3R,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-4-(6-метил)-1H-индол-3-ил)-пиримидин-2-амин
29	5-хлор-N-(3-циклопропил-5-(((3S,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин
30	5-хлор-N-(3-циклопропил-5-(((3R,5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин
31	(2R,6S)-4-(3-((5-хлор-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилбензил)-2,6-диметилпиперазин-1-ол
32	(2R,6S)-4-(3-циклопропил-5-((4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)бензил)-2,6-диметилпиперазин-1-ол

По доверенности

