

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201691570** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2016.11.30

(22) Дата подачи заявки
2015.02.03

(51) Int. Cl. *A61K 31/497* (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, ВКЛЮЧАЮЩАЯ ДИАМИНО-ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЕ КАРБОКСАМИДНОЕ СОЕДИНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ АКТИВНОГО ИНГРЕДИЕНТА

(31) **2014-019226**

(32) **2014.02.04**

(33) **JP**

(86) **PCT/JP2015/053018**

(87) **WO 2015/119122 2015.08.13**

(71) Заявитель:
АСТЕЛЛАС ФАРМА ИНК. (JP)

(72) Изобретатель:
**Егути Томохиро, Мори Масамити,
Ямаки Йоко (JP)**

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

(57) Проблема: обеспечивают фармацевтическую композицию для лечения AXL-связанного рака, в другом аспекте фармацевтическую композицию для лечения рака с высокой экспрессией AXL и в еще одном аспекте фармацевтическую композицию для лечения рака, который приобрел резистентность в отношении терапии противораковыми средствами посредством активации AXL. Средства решения: авторы настоящего изобретения изучали соединения, имеющие AXL-ингибирующее действие, и обнаружили, что специфические диамино-гетероциклические карбоксамидные соединения имеют AXL ингибирующее действие, и фармацевтические композиции, включающие такие соединения в качестве активного ингредиента, обладают терапевтическим эффектом в отношении AXL-связанного рака, в другом аспекте рака с высокой экспрессией AXL и в еще одном аспекте рака, который приобрел резистентность в отношении терапии противораковыми средствами посредством активации AXL, таким образом завершив настоящее изобретение.

A1

201691570

201691570

A1

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, ВКЛЮЧАЮЩАЯ ДИАМИНО-
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЕ КАРБОКСАМИДНОЕ СОЕДИНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ
АКТИВНОГО ИНГРЕДИЕНТА**

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения AXL-связанного рака, включающей, например, диамино-гетероциклическое карбоксамидное соединение или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

AXL представляет собой тирозинкиназу рецепторного типа, которая является белком, имеющим клеточный трансмембранный домен в центре, домен тирозинкиназы на карбоксильном конце и внеклеточный участок на аминоконце. Ранее была описана избыточная экспрессия AXL при остром лейкозе, астроцитоме, раке молочной железы, раке толстой кишки, раке пищевода, опухоли желудочно-кишечной стромы, раке желудка, печеночно-клеточном раке, саркоме Капоши, раке легкого, меланоме, раке яичника, саркоме кости, аденокарциноме протока поджелудочной железы, почечноклеточном раке, раке предстательной железы, раке щитовидной железы и раке эндометрия (Mol. Cancer Ther. 2011 Oct; 10(10): 1763-73).

Кроме того, в последнее время сообщают о приобретении резистентности в отношении противораковых средств в результате активации AXL. Например, при немелкоклеточном раке легкого (NSCLC) с активирующей мутацией EGFR существует множество случаев, когда ингибирование роста опухоли индуцируется ингибитором тирозинкиназы EGFR (далее называемый как «ингибитор EGFR» в некоторых случаях), таким как эрлотиниб и gefитиниб, но этот эффект не поддерживается и опухоль приобретает резистентность и начинает репролиферировать. В результате анализа образца NSCLC, который приобрел резистентность к эрлотинибу, наблюдали повышенную экспрессию AXL и, в некоторых случаях, повышенную экспрессию GAS6, который является лигандом AXL (Nat. Genet. 2012 Jul 1; 44(8): 852-60). Сходные результаты

показаны в неклинических исследованиях. Клеточные линии рака легкого HCC827, положительные по мутации EGFR, являются чувствительными к эрлотинибу, но когда эрлотиниб-устойчивые клетки HCC827 получали посредством воздействия эрлотиниба *in vitro*, проявлялась повышенная экспрессия AXL. Когда в такой клетке AXL подавляли методиками молекулярной биологии, чувствительность к эрлотинибу восстанавливалась. Наоборот, HCC827 со стабильно экспрессируемым AXL, в которые вводили гены AXL, проявляли резистентность к эрлотинибу (Nat. Genet. 2012 Jul 1; 44(8): 852-60).

В добавление к клеткам рака легкого, повышенную экспрессию AXL также наблюдали в клетках рака головы и шеи, которые приобрели резистентность к эрлотинибу, и сообщали, что чувствительность к эрлотинибу восстанавливается при помощи ингибитора AXL или путем подавления AXL методиками молекулярной биологии (Mol. Cancer Ther. 2013 Nov; 12(11):2541-58).

Сообщают, что в клетках рака молочной железы с отрицательными рецепторами к эстрогенам, рецепторами к прогестерону и рецептору HER2, клетки с высокой экспрессией AXL также проявляют резистентность к ингибитору EGFR (Sci. Signal 2013 Aug 6; 6(287):ra66).

Об AXL и резистентности к химиотерапии сообщают в отношении различных раков. С точки зрения, что клетки, которые приобрели резистентность к химиотерапии, проявляющие повышенную экспрессию AXL в клиническом образце острого миелолейкоза (AML) и клеточных линиях AML, стабильно экспрессирующих AXL, также проявляли резистентность к химиотерапии, AXL расценивается как причина резистентности к терапии (Cancer Lett. 2008 Sep 18; 268(2):314-24). Также в клиническом образце астроцитомы наблюдали повышенную экспрессию AXL, которая была плохим прогностическим фактором. Кроме того, в клеточных линиях астроцитомы, которые проявляют высокую экспрессию AXL, усиление чувствительности к темозоломиду или карбоплатину, которые являются терапией первой линии, наблюдали при ингибировании AXL с помощью siRNA (Mol. Cancer Ther. 2010 May; 9(5): 1298-307). Также в клиническом образце рака пищевода наблюдали высокую

экспрессию AXL и в клеточных линиях рака пищевода чувствительность к цисплатину увеличивалась путем ингибирования AXL с помощью siRNA, тогда как резистентность к цисплатину приобреталась посредством повышенной экспрессии AXL (Cancer Res. 2013 Jan 1; 73(1):331-40). В клетках рака легкого, которые не являются положительными по мутации EGFR, цисплатин является лекарственным средством первой линии, и наблюдали удлинение периода общей выживаемости, но после непрерывного введения цисплатина наблюдали появление резистентного рака. Когда в клеточных линиях рака легкого получали рак, резистентный к цисплатину, наблюдали высокую экспрессию AXL, и чувствительность к цисплатину увеличивалась посредством ингибирования AXL при помощи siRNA (Cancer Sci, 2013 Jul; 104(7): 904-11).

Известно, что 6-этил-3-({3-метокси-4-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил]фенил}амино)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)пиперазин-2-карбоксамид (далее называемый как «соединение А» в некоторых случаях) или его фармацевтически приемлемая соль являются применимыми в качестве активного ингредиента фармацевтической композиции для лечения рака (патентный документ 1).

В патентном документе 1 соединение А или его фармацевтически приемлемая соль описаны в виде свободной формы и в виде гемифумаратной соли в примерах 547 и 577, соответственно, и подтверждено их ингибирующее действие в отношении различных киназ, то есть, ALK (тестовые примеры 1-4), RET (тестовый пример 5), ROS (тестовый пример 6) и FLT3 (тестовый пример 7). Кроме того, в указанном документе описано, что некоторые соединения, описанные в документе, проявляют 50% или большее ингибирующее действие против семи типов киназ в концентрации 5 нМ, среди 78 различных типов киназ (тестовый пример 8). Однако, хотя AXL включен в 78 различных типов киназ, не было ни описания, ни предположения, что соединение проявляет ингибирующее действие против AXL, и не было описано, какое соединение, описанное в указанном документе, соответствует соединению.

СВЯЗАННАЯ ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Патентный документ

Патентный документ 1 – WO 2010/128659

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

ТЕХНИЧЕСКАЯ ПРОБЛЕМА

ПРОБЛЕМЫ ДЛЯ РЕШЕНИЯ ПОСРЕДСТВОМ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Обеспечивают фармацевтическую композицию для лечения AXL-связанного рака, в одном аспекте, фармацевтическую композицию для лечения рака с высокой экспрессией AXL, и в другом аспекте, фармацевтическую композицию для лечения рака, который приобрел резистентность в отношении терапии противораковыми средствами посредством активации AXL.

СРЕДСТВА ДЛЯ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМ

Авторы настоящего изобретения провели обширные исследования с целью создания фармацевтической композиции для лечения рака, и в результате, они обнаружили, что 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 или его фармацевтически приемлемая соль, имеют превосходное ингибирующее AXL действие и фармацевтическая композиция, включающая указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента, является применимой в качестве фармацевтической композиции для лечения AXL-связанного рака, в одном аспекте, фармацевтической композиции для лечения рака с высокой экспрессией AXL и в другом аспекте, фармацевтической композиции для лечения рака, который приобрел резистентность в отношении терапии противораковыми средствами посредством активации AXL, таким образом завершив настоящее изобретение.

То есть, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения AXL-связанного рака, в одном аспекте, фармацевтической композиции для лечения рака с высокой экспрессией AXL и в другом аспекте, фармацевтической композиции для лечения рака, который приобрел резистентность в отношении терапии противораковыми средствами посредством активации AXL, включающей 6-этил-3-({3-метокси-4-[4-(4-

метилпиперазин-1-ил) пиперидин-1-ил] фенил} амино) -5- (тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино) пиазин-2-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Более того, настоящее изобретение относится к средству для лечения АХЛ-связанного рака, в одном аспекте, средству для лечения рака с высокой экспрессией АХЛ и в другом аспекте, средству для лечения рака, который приобрел резистентность в отношении терапии противораковыми средствами посредством активации АХЛ, включающему соединение А или его фармацевтически приемлемую соль.

Настоящее изобретение дополнительно относится к применению соединения А или его фармацевтически приемлемой соли для получения фармацевтической композиции для лечения АХЛ-связанного рака, в одном аспекте, для получения фармацевтической композиции для лечения рака с высокой экспрессией АХЛ, и в другом аспекте, для получения фармацевтической композиции для лечения рака, который приобрел резистентность в отношении терапии противораковыми средствами посредством активации АХЛ; применению соединения А или его фармацевтически приемлемой соли для лечения АХЛ-связанного рака, в одном аспекте, для лечения рака с высокой экспрессией АХЛ, и в другом аспекте, для лечения рака, который приобрел резистентность в отношении терапии противораковыми средствами посредством активации АХЛ; соединению А или его фармацевтически приемлемой соли для лечения АХЛ-связанного рака, в одном аспекте, для лечения рака с высокой экспрессией АХЛ, в другом аспекте, для лечения рака, который приобрел резистентность в отношении терапии противораковыми средствами посредством активации АХЛ; и способу лечения АХЛ-связанного рака, включающему введение пациенту эффективного количества соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, в одном аспекте, способу лечения рака с высокой экспрессией АХЛ, включающему введение пациенту эффективного количества соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, и в другом аспекте, способу лечения рака, который приобрел

резистентность в отношении терапии противораковыми средствами посредством активации AXL, включающему введение пациенту эффективного количества соединения А или его фармацевтически приемлемой соли. Кроме того, «пациентом» является человек или нечеловекообразное животное, нуждающееся в лечении, и в одном аспекте, человек, нуждающийся в лечении.

ЭФФЕКТЫ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соединение А или его фармацевтически приемлемая соль, которые являются активными ингредиентами фармацевтической композиции по настоящему изобретению, имеют AXL ингибирующее действие и могут быть использованы в качестве активного ингредиента фармацевтической композиции для лечения AXL-связанного рака, в одном аспекте, фармацевтической композиции для лечения рака с высокой экспрессией AXL, и в другом аспекте, фармацевтической композиции для лечения рака, который приобрел резистентность в отношении терапии противораковыми средствами посредством активации AXL.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[Фиг. 1]. Фиг. 1 представляет собой изображение, показывающее процесс получения мышинной модели эрлотиниб-резистентного подкожного рака HCC827 посредством введения эрлотиниба мышам, несущим подкожный рак HCC827; и затем объемы опухолей животных модели в группе, которой вводили эрлотиниб, группе, которой вводили соединение А, и группе, с комбинированным использованием эрлотиниба и соединения А. Вертикальная ось показывает объемы опухолей и горизонтальная ось показывает количество дней.

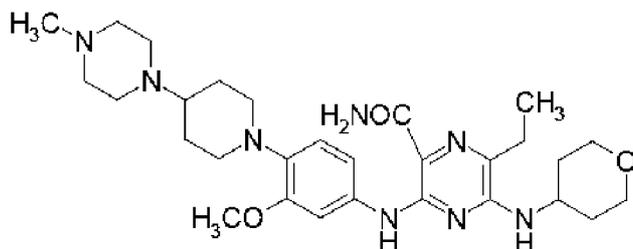
[Фиг. 2]. Фиг. 2 представляет собой изображение, показывающее объемы опухолей животных модели в группе, которой вводили эрлотиниб, в группе, которой вводили соединение А, и в группе с комбинированным использованием эрлотиниба и соединения А, для мышей с подкожным раком HCC827 (не леченных противораковыми средствами). Вертикальная ось показывает объемы опухолей, и горизонтальная ось показывает количество дней.

ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Далее настоящее изобретение будет описано подробно.

Как описано выше, химическое наименование соединения А представляет собой 6-этил-3-({3-метокси-4-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил]фенил}амино)-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)пиразин-2-карбоксамид, и его химическая структура показана ниже.

[Хим.1]



AXL-связанный рак обозначает рак, при котором одной из причин рака является AXL, и его примеры включают рак с высокой экспрессией AXL и рак, который приобрел резистентность против терапии противораковыми средствами посредством активации AXL. Примеры рака с высокой экспрессией AXL включают раки острый лейкоз, астроцитому, рак молочной железы, рак толстой кишки, рак пищевода, опухоли стромы желудочно-кишечного тракта, рак желудка, печеночно-клеточный рак, саркому Капоши, рак легкого, меланому, рак яичника, саркому кости, аденокарциному протока поджелудочной железы, почечноклеточный рак, рак предстательной железы, рак щитовидной железы и рак эндометрия, в каждом из которых AXL избыточно экспрессируется, по сравнению с нормальными тканями. Между прочим, примеры рака, который приобрел резистентность в отношении терапии противораковыми средствами посредством активации AXL, включают, немелкоклеточный рак легкого, рак головы и шеи, и рак молочной железы с отрицательными рецепторами эстрогенов, прогестерона и HER2 (тройной негативный рак молочной железы), каждый из которых имеет активирующие мутации EGFR, которые приобрели резистентность к терапии ингибитором EGFR; острый миелолейкоз и астроцитому, каждый из которых приобрел резистентность к химиотерапии; и рак легкого, который не является положительным по мутации EGFR, и приобрел резистентность к терапии

цисплатином.

Примеры ингибиторов EGFR, которые используют для немелкоклеточного рака легкого, рака головы и шеи и тройного негативного рака молочной железы, каждый имеющий активирующие мутации EGFR, которые приобрели резистентность к терапии ингибитором EGFR, включают эрлотиниб, гефитиниб и лапатиниб, в одном аспекте, эрлотиниб и гефитиниб, и в другом аспекте, эрлотиниб. Примеры химиотерапевтических средств, которые используют для острого миелолейкоза и астроцитомы, каждый из которых приобрел резистентность к химиотерапии, включают citarabin, эноцитабин, идарубицин, даунорубицин или их комбинацию.

В случае, когда фармацевтическую композицию, включающую соединение А или его фармацевтически приемлемую соль по настоящему изобретению, используют для лечения рака, который приобрел резистентность в отношении терапии противораковыми средствами посредством активации AXL, ее предпочтительно используют в комбинации с противораковыми средствами.

Некоторые аспекты настоящего изобретения будут показаны ниже.

(1-1) Фармацевтическая композиция для лечения AXL-связанного рака, включающая соединение А и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, в одном аспекте, фармацевтическая композиция для лечения рака с высокой экспрессией AXL, включающая соединение А и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, и в другом аспекте, фармацевтическая композиция для лечения рака, который приобрел резистентность в отношении терапии противораковыми средствами посредством активации AXL, включающая соединение А и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

(1-2) Применение соединения А для получения фармацевтической композиции для лечения AXL-связанного рака, в одном аспекте, применение соединения А для получения фармацевтической композиции для лечения рака с высокой экспрессией AXL, и в другом аспекте, применение соединения А для получения фармацевтической композиции для лечения рака,

который приобрел резистентность в отношении терапии противораковыми средствами посредством активации AXL.

(1-3) Применение соединения А для лечения AXL-связанного рака, в одном аспекте, применение соединения А для лечения рака с высокой экспрессией AXL, и в другом аспекте, применение соединения А для лечения рака, который приобрел резистентность в отношении терапии противораковыми средствами посредством активации AXL.

(1-4) Соединение А для лечения AXL-связанного рака, в одном аспекте, соединение А для лечения рака с высокой экспрессией AXL, и в другом аспекте, соединение А для лечения рака, который приобрел резистентность в отношении терапии противораковыми средствами посредством активации AXL.

(1-5) Способ лечения AXL-связанного рака, включающий введение пациенту эффективного количества соединения А, в одном аспекте, способ для лечения рака с высокой экспрессией AXL, включающий введение пациенту эффективного количества соединения А, и в другом аспекте, способ для лечения рака, который приобрел резистентность в отношении терапии противораковыми средствами посредством активации AXL, включающий введение пациенту эффективного количества соединения А.

(2-1) Фармацевтическая композиция для лечения AXL-связанного рака, включающая гемифумарат соединения А и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, в одном аспекте, фармацевтическая композиция для лечения рака с высокой экспрессией AXL, включающая гемифумарат соединения А и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, и в другом аспекте, фармацевтическая композиция для лечения рака, который приобрел резистентность в отношении терапии противораковыми средствами посредством активации AXL, включающая гемифумарат соединения А и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

(2-2) Применение гемифумарата соединения А для получения фармацевтической композиции для лечения AXL-связанного рака, в одном аспекте, применение гемифумарата соединения А для получения фармацевтической композиции для лечения рака с

высокой экспрессией AXL, и в другом аспекте, применение гемифумарата соединения А для получения фармацевтической композиции для лечения рака, который приобрел резистентность в отношении терапии противораковыми средствами посредством активации AXL.

(2-3) Применение гемифумарата соединения А для лечения AXL-связанного рака, в одном аспекте, применение гемифумарата соединения А для лечения рака с высокой экспрессией AXL, и в другом аспекте, применение гемифумарата соединения А для лечения рака, который приобрел резистентность в отношении терапии противораковыми средствами посредством активации AXL.

(2-4) Гемифумарат соединения А для лечения AXL-связанного рака, в одном аспекте, гемифумарат соединения А для лечения рака с высокой экспрессией AXL, и в другом аспекте, гемифумарат соединения А для лечения рака, который приобрел резистентность в отношении терапии противораковыми средствами посредством активации AXL.

(2-5) Способ лечения AXL-связанного рака, включающий введение пациенту эффективного количества гемифумарата соединения А, в одном аспекте, способ лечения рака с высокой экспрессией AXL, включающий введение пациенту эффективного количества гемифумарата соединения А, и в другом аспекте, способ лечения рака, который приобрел резистентность в отношении терапии противораковыми средствами посредством активации AXL, включающий введение пациенту эффективного количества соединения А.

(3) Фармацевтическая композиция, как описано в (1-1) или (2-1); применение, как описано в (1-2) или (2-2); применение, как описано в (1-3) или (2-3); соединение А, как описано в (1-4), или гемифумарат соединения А, как описано в (2-4); или способ лечения, как описано в (1-5) или (2-5), в котором AXL-связанным раком является рак с высокой экспрессией AXL или рак, который приобрел резистентность в отношении терапии противораковыми средствами посредством активации AXL.

(4) Фармацевтическая композиция, как описано в (1-1) или (2-1); применение, как описано в (1-2) или (2-2); применение,

как описано в (1-3) или (2-3); соединение А, как описано в (1-4) или гемифумарат соединения А, как описано в (2-4); или способ лечения, как описано в (1-5) или (2-5), в котором раком с высокой экспрессией АХЛ является острый лейкоз, астроцитомы, рак молочной железы, рак толстой кишки, рак пищевода, опухоль желудочно-кишечной стромы, рак желудка, печеночно-клеточный рак, саркома Капоши, рак легкого, меланома, рак яичника, саркома кости, аденокарцинома протока поджелудочной железы, почечноклеточный рак, рак предстательной железы, рак щитовидной железы или рак эндометрия, в каждом из которых избыточно экспрессируется АХЛ.

(5) Фармацевтическая композиция, как описано в (1-1) или (2-1); применение, как описано в (1-2) или (2-2); применение, как описано в (1-3) или (2-3); соединение А, как описано в (1-4), или гемифумарат соединения А, как описано в (2-4); или способ лечения, как описано в (1-5) или (2-5), в котором раком, который приобрел резистентность в отношении терапии противораковыми средствами посредством активации АХЛ, является немелкоклеточный рак легкого или рак головы и шеи, имеющие активирующие мутации EGFR, которые приобрели устойчивость к терапии ингибитором EGFR, и в одном аспекте, фармацевтическая композиция, как описано в (1-1) или (2-1); применение, как описано в (1-2) или (2-2); применение, как описано в (1-3) или (2-3); соединение А, как описано в (1-4), или гемифумарат соединения А, как описано в (2-4); или способ лечения, как описано в (1-5) или (2-5), в котором раком, который приобрел резистентность в отношении терапии противораковыми средствами посредством активации АХЛ, является немелкоклеточный рак легкого с активирующими мутациями EGFR, который приобрел резистентность к терапии ингибитором EGFR.

(6-1) Фармацевтическая композиция для лечения АХЛ-связанного рака, включающая соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, в которой фармацевтическую композицию используют в комбинации с ингибитором EGFR, в одном аспекте, фармацевтическая композиция, как описано в (1-1), в которой

фармацевтическую композицию используют в комбинации с ингибитором EGFR, в другом аспекте, фармацевтическая композиция, как описано в (2-1), в которой фармацевтическую композицию используют в комбинации с ингибитором EGFR, в еще одном аспекте фармацевтическая композиция, как описано в (3), в которой фармацевтическую композицию используют в комбинации с ингибитором EGFR, в еще одном аспекте фармацевтическая композиция, как описано в (4), в которой фармацевтическую композицию используют в комбинации с ингибитором EGFR, в еще одном аспекте фармацевтическая композиция, как описано в (5), в которой фармацевтическую композицию используют в комбинации с ингибитором EGFR, в еще одном аспекте фармацевтическая композиция для лечения рака, который приобрел резистентность против терапии противораковыми средствами посредством активации AXL, как описано в (1-1), в котором фармацевтическую композицию используют в комбинации с ингибитором EGFR, в еще одном аспекте фармацевтическая композиция для лечения рака, который приобрел резистентность в отношении терапии противораковыми средствами посредством активации AXL, как описано в (2-1), в котором фармацевтическую композицию используют в комбинации с ингибитором EGFR, в еще одном аспекте, фармацевтическая композиция для лечения рака, который приобрел резистентность в отношении терапии противораковым средством посредством активации AXL, как описано в (3), в котором фармацевтическую композицию используют в комбинации с ингибитором EGFR, в еще одном аспекте фармацевтическая композиция для лечения рака, который приобрел резистентность в отношении терапии противораковыми средствами посредством активации AXL, как описано в (4), в котором фармацевтическую композицию используют в комбинации с ингибитором EGFR, и в еще одном аспекте, фармацевтическая композиция для лечения рака, который приобрел резистентность в отношении терапии противораковыми средствами посредством активации AXL, как описано в (5), в котором фармацевтическую композицию используют в комбинации с ингибитором EGFR.

(6-2) Применение соединения А или его фармацевтически

приемлемой соли для получения фармацевтической композиции для лечения AXL-связанного рака, в которой применение осуществляют в комбинации с ингибитором EGFR, в одном аспекте, применение, как описано в (1-2), в котором применение осуществляют в комбинации с ингибитором EGFR, в другом аспекте, применение, как описано в (2-2), в котором применение осуществляют в комбинации с ингибитором EGFR, в еще одном аспекте, применение, как описано в (3), в котором применение осуществляют в комбинации с ингибитором EGFR, в еще одном аспекте, применение, как описано в (4), в котором применение осуществляют в комбинации с ингибитором EGFR, и в еще одном аспекте применение используют в комбинации с ингибитором EGFR, и в еще одном аспекте, применение, как описано в (5), в котором применение осуществляют в комбинации с ингибитором EGFR. Кроме того, в еще одном аспекте, применение для получения фармацевтической композиции для лечения рака, который приобрел резистентность в отношении терапии противораковыми средствами посредством активации AXL, как описано в (1-2), в котором применение осуществляют в комбинации с ингибитором EGFR, в еще одном аспекте, применение для получения фармацевтической композиции для лечения рака, который приобрел резистентность в отношении терапии противораковыми средствами посредством активации AXL, как описано в (2-2), в котором применение осуществляют в комбинации с ингибитором EGFR, в еще одном аспекте применение для получения фармацевтической композиции для лечения рака, который приобрел резистентность в отношении терапии противораковыми средствами посредством активации AXL, как описано в (3), в котором применение осуществляют в комбинации с ингибитором EGFR, в еще одном аспекте применение для получения фармацевтической композиции для лечения рака, который приобрел резистентность в отношении терапии противораковыми средствами посредством активации AXL, как описано в (4), в котором применение осуществляют в комбинации с ингибитором EGFR, в еще одном аспекте применение для получения фармацевтической композиции для лечения рака, который приобрел резистентность в отношении терапии противораковыми средствами посредством

активации AXL, как описано в (5), в котором применение осуществляют в комбинации с ингибитором EGFR.

(6-3) Применение соединения А или его фармацевтически приемлемой соли для лечения AXL-связанного рака, в котором применение осуществляют в комбинации с ингибитором EGFR, в одном аспекте, применение, как описано в (1-3), в котором применение осуществляют в комбинации с ингибитором EGFR, в другом аспекте применение, как описано в (2-3), в котором применение осуществляют в комбинации с ингибитором EGFR, в еще одном аспекте, применение, как описано в (3), в котором применение осуществляют в комбинации с ингибитором EGFR, в еще одном аспекте применение, как описано в (4), в котором применение осуществляют в комбинации с ингибитором EGFR, и в еще одном аспекте применение, как описано в (5), в котором применение осуществляют в комбинации с ингибитором EGFR. Более того, в еще одном аспекте, применение для лечения рака, который приобрел резистентность в отношении терапии противораковыми средствами посредством активации AXL, как описано в (1-3), в котором применение осуществляют в комбинации с ингибитором EGFR, в еще одном аспекте применение для лечения рака, который приобрел резистентность в отношении терапии противораковыми средствами посредством активации AXL, как описано в (2-3), в котором применение осуществляют в комбинации с ингибитором EGFR, в еще одном аспекте, применение для лечения рака, который приобрел резистентность в отношении терапии противораковыми средствами посредством активации AXL, как описано в (3), в котором применение осуществляют в комбинации с ингибитором EGFR, в еще одном аспекте применение для лечения рака, который приобрел резистентность в отношении терапии противораковыми средствами посредством активации AXL, как описано в (4), в котором применение осуществляют в комбинации с ингибитором EGFR, и в еще одном аспекте применение для лечения рака, который приобрел резистентность в отношении терапии противораковыми средствами посредством активации AXL, как описано в (5), в котором применение осуществляют в комбинации с ингибитором EGFR.

(6-4) Соединение А или его фармацевтически приемлемая соль для лечения AXL-связанного рака, которые используют в комбинации с ингибитором EGFR, в одном аспекте, соединение, как описано в (1-4), или гемифумарат соединения А, как описано в (2-4), которые используют в комбинации с ингибитором EGFR, в другом аспекте, соединение А или гемифумарат соединения А, как описано в (3), которое используют в комбинации с ингибитором EGFR, в еще одном аспекте соединение А или гемифумарат соединения А, как описано в (4), которое используют в комбинации с ингибитором EGFR, и в еще одном аспекте, соединение А или гемифумарат соединения А, как описано в (5), которое используют в комбинации с ингибитором EGFR. Более того, в еще одном аспекте, соединение А для лечения рака, который приобрел резистентность в отношении терапии противораковыми средствами посредством активации AXL, как описано в (1-4), или гемифумарат соединения А для лечения рака, который приобрел резистентность в отношении терапии противораковыми средствами посредством активации AXL, как описано в (2-4), который используют в комбинации с ингибитором EGFR, в другом аспекте, соединение А или гемифумарат соединения А для лечения рака, который приобрел резистентность в отношении терапии противораковыми средствами посредством активации AXL, как описано в (3), который используют в комбинации с ингибитором EGFR, в еще одном аспекте, соединение А или гемифумарат соединения А для лечения рака, который приобрел резистентность в отношении терапии противораковыми средствами посредством активации AXL, как описано в (4), который используют в комбинации с ингибитором EGFR; и соединение А или гемифумарат соединения А для лечения рака, который приобрел резистентность в отношении терапии противораковым средством посредством активации AXL, как описано в (5), который используют в комбинации с ингибитором EGFR.

(6-5) Способ лечения AXL-связанного рака, включающий введение эффективного количества соединения А или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, в котором способ осуществляют в комбинации с ингибитором EGFR, в одном аспекте,

способ лечения, как описано в (1-5), в котором способ осуществляют в комбинации с ингибитором EGFR, в другом аспекте, способ лечения как описано в (2-5), в котором способ осуществляют в комбинации с ингибитором EGFR; в еще одном аспекте, способ лечения, как описано в (3), в котором способ осуществляют в комбинации с ингибитором EGFR, в еще одном аспекте способ лечения, как описано в (4), в котором способ осуществляют в комбинации с ингибитором EGFR, и в еще одном аспекте способ лечения, как описано в (5), в котором способ используют в комбинации с ингибитором EGFR. Более того, в еще одном аспекте, способ для лечения рака, который приобрел резистентность в отношении терапии противораковыми средствами посредством активации AXL, как описано в (2-5), в котором способ используют в комбинации с ингибитором EGFR, в еще одном аспекте, способ для лечения рака, который приобрел резистентность в отношении терапии противораковыми средствами посредством активации AXL, как описано в (1-5), в котором способ используют в комбинации с ингибитором EGFR, в еще одном аспекте, способ для лечения рака, который приобрел резистентность в отношении терапии противораковыми средствами посредством активации AXL, как описано в (3), в котором способ используют в комбинации с ингибитором EGFR, в еще одном аспекте, способ для лечения рака, который приобрел резистентность в отношении терапии противораковыми средствами посредством активации AXL, как описано в (4), в котором способ используют в комбинации с ингибитором EGFR, и в еще одном аспекте способ для лечения рака, который приобрел резистентность в отношении терапии противораковыми средствами посредством активации AXL, как описано в (5), в котором способ используют в комбинации с ингибитором EGFR.

(7-1) Фармацевтическая композиция, как описано в (6-1), в которой ингибитор EGFR используют в комбинации с эрлотинибом, гефитинибом, или лапатинибом, в одном аспекте, фармацевтическая композиция, как описано в (6-1), в которой ингибитор EGFR используемый в комбинации, представляет собой эрлотиниб или гефитиниб, и в другом аспекте, фармацевтическая композиция, как

описано в (6-1), в которой ингибитором EGFR, используемым в комбинации, является эрлотиниб.

(7-2) Применение, как описано в (6-2), в котором ингибитором EGFR, используемым в комбинации, является эрлотиниб, гефитиниб или лапатиниб, в одном аспекте, применение как описано в (6-2), в котором ингибитором EGFR, используемым в комбинации, является эрлотиниб или гефитиниб, и в другом аспекте, применение, как описано в (6-2), в котором ингибитором EGFR, используемым в комбинации, является эрлотиниб.

(7-3) Применение, как описано в (6-3), в котором ингибитором EGFR, используемым в комбинации, является эрлотиниб, гефитиниб или лапатиниб, в одном аспекте, применение, как описано в (6-3), в котором ингибитором EGFR, используемым в комбинации, является эрлотиниб или гефитиниб, и в другом аспекте, применение, как описано в (6-3), в котором ингибитором EGFR, используемым в комбинации, является эрлотиниб.

(7-4) Соединение А или гемифумарат соединения А, как описано в (6-4), в котором ингибитором EGFR, используемым в комбинации, является эрлотиниб, гефитиниб или лапатиниб, в одном аспекте, применение, как описано в (6-4), в котором ингибитором EGFR, используемым в комбинации, является эрлотиниб или гефитиниб, и в другом аспекте, применение, как описано в (6-4), в котором ингибитором EGFR, используемым в комбинации, является эрлотиниб.

(7-5) Способ лечения, как описано в (6-5), в котором ингибитором EGFR, используемым в комбинации является эрлотиниб, гефитиниб или лапатиниб, в одном аспекте, применение, как описано в (6-5), в котором ингибитором EGFR, используемым в комбинации является эрлотиниб или гефитиниб, и в другом аспекте, применение, как описано в (6-5), в котором ингибитором EGFR, используемым в комбинации, является эрлотиниб.

(8-1) Фармацевтическая композиция для лечения рака, который приобрел резистентность в отношении терапии противораковыми средствами посредством активации AXL, включающая соединение А или его фармацевтически приемлемую

соль, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, в которой фармацевтическую композицию используют в комбинации с противораковым средством.

(8-2) Фармацевтическая композиция для лечения немелкоклеточного рака легкого, рака головы и шеи или тройного негативного рака молочной железы, имеющих активирующие мутации EGFR, которые приобрели резистентность к терапии ингибитором EGFR, включающая соединения А или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, в котором фармацевтическую композицию используют в комбинации с ингибитором EGFR.

(8-3) Фармацевтическая композиция для лечения острого миелолейкоза или астроцитомы, которые приобрели резистентность к химиотерапии, включающая соединение А или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, в которой фармацевтическую композицию используют в комбинации с химиотерапевтическим средством.

(8-4) Фармацевтическая композиция для лечения рака легкого, отрицательного по мутации EGFR, который приобрел резистентность к терапии цисплатином, включающая соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, в которой фармацевтическую композицию используют в комбинации с цисплатином.

(9-1) Применение соединения А или его фармацевтически приемлемой соли для получения фармацевтической композиции для лечения рака, который приобрел резистентность в отношении терапии противораковыми средствами посредством активации AXL, в котором применение используют в комбинации с противораковым средством.

(9-2) Применение соединения А или его фармацевтически приемлемой соли для получения фармацевтической композиции для лечения немелкоклеточного рака легкого, рака головы и шеи или тройного негативного рака молочной железы, имеющих активирующие мутации EGFR, которые приобрели резистентность к терапии ингибитором EGFR, в котором применение осуществляют в комбинации с ингибитором EGFR.

(9-3) Применение соединения А или его фармацевтически приемлемой соли для получения фармацевтической композиции для лечения острого миелолейкоза или астроцитомы, которые приобрели резистентность к химиотерапии, в котором применение осуществляют в комбинации с химиотерапевтическим средством.

(9-4) Применение соединения А или его фармацевтически приемлемой соли для получения фармацевтической композиции для лечения рака легкого с отсутствием мутаций EGFR, который приобрел резистентность к терапии цисплатином, в котором применение используют в комбинации с цисплатином.

(10-1) Применение соединения А или его фармацевтически приемлемой соли для лечения рака, который приобрел резистентность в отношении терапии противораковыми средствами посредством активации AXL, в котором применение осуществляют в комбинации с противораковым средством.

(10-2) Применение соединения А или его фармацевтически приемлемой соли для лечения немелкоклеточного рака легкого, рака головы и шеи или тройного негативного рака молочной железы, имеющих активирующие мутации EGFR, которые приобрели резистентность к терапии ингибитором EGFR, в котором применение осуществляют в комбинации с ингибитором EGFR.

(10-3) Применение соединения А или его фармацевтически приемлемой соли для лечения острого миелолейкоза или астроцитомы, которые приобрели резистентность к химиотерапии, в котором применение осуществляют в комбинации с химиотерапевтическим средством.

(10-4) Применение соединения А или его фармацевтически приемлемой соли для лечения рака легкого, отрицательного по мутации рецептора EGFR, который приобрел резистентность к терапии цисплатином, в котором применение осуществляют в комбинации с цисплатином.

(11-1) Соединение А или его фармацевтически приемлемая соль для лечения рака, который приобрел резистентность против терапии противораковыми средствами посредством активации AXL, в котором соединение А или его фармацевтически приемлемую соль используют в комбинации с противораковым агентом.

(11-2) Соединение А или его фармацевтически приемлемая соль для лечения немелкоклеточного рака легкого, рака головы и шеи или тройного негативного рака молочной железы, имеющих активирующие мутации EGFR, которые приобрели резистентность к терапии ингибитором EGFR, в котором соединение А или его фармацевтически приемлемую соль используют в комбинации с ингибитором EGFR.

(11-3) Соединение А или его фармацевтически приемлемая соль для лечения острого миелолейкоза или астроцитомы, которые приобрели резистентность к химиотерапии, в котором соединение А или его фармацевтически приемлемую соль используют в комбинации с химиотерапевтическим средством.

(11-4) Соединение А или его фармацевтически приемлемая соль для лечения рака легкого, отрицательного по мутации рецептора EGFR, который приобрел резистентность к терапии цисплатином, в котором соединение А или его фармацевтически приемлемую соль используют в комбинации с цисплатином.

(12-1) Способ лечения рака, который приобрел резистентность против терапии противораковыми средствами посредством активации AXL, включающий введение эффективного количества соединения А или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, в котором способ осуществляют в комбинации с противораковым средством.

(12-2) Способ лечения немелкоклеточного рака легкого, рака головы и шеи или тройного негативного рака молочной железы, имеющих активирующие мутации EGFR, которые приобрели резистентность к терапии ингибитором EGFR, включающий введение пациенту эффективного количества соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, в котором способ осуществляют в комбинации с ингибитором EGFR.

(12-3) Способ лечения острого миелолейкоза или астроцитомы, которые приобрели резистентность к химиотерапии, включающий введение пациенту эффективного количества соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, в котором способ используют в комбинации с химиотерапевтическим средством.

(12-4) Способ лечения рака легкого, отрицательного по

мутации рецептора EGFR, который приобрел резистентность к терапии цисплатином, включающий введение пациенту эффективного количества соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, в котором способ используют в комбинации с цисплатином.

(13-1) Средство для лечения рака, который приобрел резистентность против терапии противораковыми средствами посредством активации AXL, включающее соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, в котором агент используют в комбинации с противораковым средством.

(13-2) Средство для лечения немелкоклеточного рака легкого, рака головы и шеи или тройного негативного рака молочной железы, имеющих активирующие мутации EGFR, которые приобрели резистентность к терапии ингибитором EGFR, включающее соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, в котором средство используют в комбинации с ингибитором EGFR.

(13-3) Средство для лечения острого миелолейкоза или астроцитомы, которые приобрели резистентность к химиотерапии, включающее соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, в котором средство используют в комбинации с химиотерапевтическим средством.

(13-4) Средство для лечения рака легкого, отрицательного по мутации рецептора EGFR, который приобрел резистентность к терапии цисплатином, включающее соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, в котором средство используют в комбинации с цисплатином.

(14-1) Фармацевтическая композиция для лечения немелкоклеточного рака легкого с положительной мутацией EGFR, включающая соединение А или ее фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, в котором фармацевтическую композицию используют в комбинации с ингибитором EGFR.

(14-2) Применение соединения А или его фармацевтически приемлемой соли для получения фармацевтической композиции для лечения немелкоклеточного рака легкого, положительного по мутации EGFR, в котором применение осуществляют в комбинации с ингибитором EGFR.

(14-3) Применение соединения А или его фармацевтически приемлемой соли для лечения немелкоклеточного рака легкого с положительными мутациями EGFR, в котором применение осуществляют в комбинации с ингибитором EGFR.

(14-4) Соединение А или его фармацевтически приемлемая соль, используемые для лечения немелкоклеточного рака легкого с положительными мутациями EGFR, в котором соединение А или его фармацевтически приемлемую соль используют в комбинации с ингибитором EGFR.

(14-5) Способ лечения немелкоклеточного рака легкого с положительными мутациями EGFR, включающий введение эффективного количества соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, в котором способ используют в комбинации с ингибитором EGFR.

(14-6) Средство для лечения немелкоклеточного рака легкого с положительными мутациями EGFR, включающее соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, в котором средство используют в комбинации с ингибитором EGFR.

(15-1) Фармацевтическая композиция для лечения AXL-связанного рака, включающая соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

(15-2) Фармацевтическая композиция, как описано в (15-1), в которой AXL-связанным раком является рак с высокой экспрессией AXL.

(15-3) Фармацевтическая композиция как описано в (15-1), в которой AXL-связанным раком является рак, который приобрел резистентность в отношении терапии противораковыми средствами посредством активации AXL.

(15-4) Фармацевтическая композиция, как описано в (15-3), в которой раком, который приобрел резистентность в отношении противораковых средств посредством активации AXL, является немелкоклеточный рак легкого с активирующими мутациями EGFR, который приобрел резистентность к терапии ингибитором тирозинкиназы EGFR.

(15-5) Фармацевтическая композиция, как описано в (15-4),

которую используют в комбинации с ингибитором тирозинкиназы EGFR.

(15-6) Фармацевтическая композиция, как описано в (15-5), в которой ингибитором тирозинкиназы EGFR является ингибитор тирозинкиназы EGFR, выбираемый из группы, состоящей из эрлотиниба, гефитиниба и лапатиниба.

(15-7) Фармацевтическая композиция, как описано в (15-6), в которой ингибитором тирозинкиназы EGFR является эрлотиниб.

(15-8) Фармацевтическая композиция, как описано в любом из (15-1)–(15-7), в которой соединением А или его фармацевтически приемлемой солью является соединение А.

(15-9) Фармацевтическая композиция, как описано в любом из (15-1)–(15-7), в которой соединением А или его фармацевтически приемлемой солью является гемифумарат соединения А.

(16-1) Фармацевтическая композиция для лечения АХЛ связанного рака, включающая соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, ингибитор тирозинкиназы EGFR и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

(16-2) Фармацевтическая композиция, как описано в (16-1), в которой АХЛ-связанным раком является рак с высокой экспрессией АХЛ.

(16-3) Фармацевтическая композиция, как описано в (16-1), в которой АХЛ-связанным раком является рак, который приобрел резистентность в отношении терапии противораковыми средствами посредством активации АХЛ.

(16-4) Фармацевтическая композиция, как описано в (16-3), в которой раком, который приобрел резистентность против терапии противораковыми средствами посредством активации АХЛ, является немелкоклеточный рак легкого с активирующими мутациями EGFR, который приобрел резистентность к терапии ингибитором тирозинкиназы EGFR.

(16-5) Фармацевтическая композиция, как описано в (16-4), в которой ингибитором тирозинкиназы EGFR является ингибитор тирозинкиназы EGFR, выбираемый из группы, состоящей из эрлотиниба, гефитиниба и лапатиниба.

(16-6) Фармацевтическая композиция, как описано в (16-5),

в которой ингибитором тирозинкиназы EGFR является эрлотиниб.

(16-7) Фармацевтическая композиция, как описано в (16-6), в которой фармацевтической композицией является пероральный вводимый агент.

(16-8) Фармацевтическая композиция, как описано в (16-6), в которой фармацевтической композицией является инъекционный жидкий препарат.

Соединение А или его фармацевтически приемлемая соль доступны посредством метода, описанного в патентном документе 1 (брошюра международной публикации № 2010/128659) или модифицированным методом.

Более того «фармацевтически приемлемая соль соединения А» обозначает аддитивную соль кислоты соединения А и ее специфические примеры включают аддитивные соли кислот с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота и фосфорная кислота или с органическими кислотами, такими как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, щавелевая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, молочная кислота, яблочная кислота, миндальная кислота, виннокаменная кислота, дитолуолвиннокаменная кислота, лимонная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, аспарагиновая кислота и глутаминовая кислота. Кроме того, «фармацевтически приемлемая соль соединения А» охватывает сольваты, особенно гидраты и этанолаты соединения А, а также аддитивные соли сольватов соединения А.

Кроме того, в одном аспекте примеры «соединения А или его фармацевтически приемлемой соли» включают соединение А, в другом аспекте, аддитивную соль кислоты соединения А с фумаровой кислотой и в еще одном аспекте гемифумарат соединения А.

Фармацевтические композиции, включающие соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, могут быть получены с

использованием вспомогательных веществ, которые обычно используют в области техники, то есть, вспомогательных веществ для фармацевтических препаратов, носителей для фармацевтических препаратов и подобных в соответствии с методами, которые обычно используют.

Введение может быть осуществлено или посредством перорального введения при помощи таблеток, пилюль, капсул, гранул, порошков, растворов и подобного, или парентерального введения, например, инъекций, таких как внутрисуставные, внутривенные и внутримышечные инъекции, суппозитории, трансдермальные растворы, мази, трансдермальные пластыри, чрезслизистые растворы, чрезслизистые пластыри, ингаляторы и подобные.

Твердые композиции для перорального введения используют в форме таблеток, порошков, гранул или подобного. В таких твердых композициях один или более активных ингредиентов смешивают с, по меньшей мере, одним неактивным вспомогательным веществом. В обычном методе композиция может содержать неактивные добавки, такие как смазывающие вещества, дезинтегрирующие вещества, стабилизаторы или средства, способствующие растворению. Если необходимо, таблетки или пилюли могут быть покрыты оболочкой с помощью сахара или пленок из желудочно- или кишечнорастворимых веществ.

Жидкие композиции для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы, эликсиры или подобные, и также включают обычно используемые инертные разбавители, например, очищенную воду или этанол. В добавление к инертному разбавителю, жидкие композиции также могут содержать вспомогательные вещества, такие как средства, способствующие растворению, увлажняющие средства и суспендирующие вещества, подсластители, ароматизаторы, отдушки и антисептики.

Инъекции для парентерального введения включают стерильные водные и неводные растворы, суспензии или эмульсии. Водные растворители включают, например, дистиллированную воду для инъекций или физиологический раствор. Примеры неводных

растворителей включают спирты, такие как этанол. Такие композиции могут дополнительно содержать средства, регулирующие тоничность, антисептики, увлажняющие средства, эмульгирующие средства, диспергирующие средства, стабилизаторы или средства, способствующие растворимости. Их стерилизуют посредством, например, фильтрации через фильтр, удерживающий бактерии, смеси бактерицидов или излучением. Кроме того, они также могут быть использованы путем получения стерильных твердых композиций и растворения или суспендирования в стерильной воде или стерильных растворителях для инъекций перед применением.

В общем, для перорального введения, суточная доза составляет от около 0,001 мг/кг до 100 мг/кг, предпочтительно, от 0,01 мг/кг до 30 мг/кг и более предпочтительно от 0,1 до 10 мг/кг, на массу тела, вводимые в одной дозе или в 2-4 отдельных дозах. В случае внутривенного введения суточную дозу соответственно вводят от около 0,0001 мг/кг до 10 мг/кг массы тела, один раз в сутки или два или более раз в сутки. Кроме того, чрезслизистый агент вводят в дозе от около 0,001 мг/кг до 100 мг/кг массы тела, один раз в сутки или два или более раз в сутки. Дозы определяют, как соответствующие для пациента, в зависимости от симптомов, возраста, пола и подобного.

Варьируясь в зависимости от путей введения, композиций, мест введения или типов вспомогательных веществ или добавок, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит от 0,01% по массе до 99 масс% и в одном аспекте от 0,01 масс% до 50 масс% соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в качестве активного ингредиента.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть использована в комбинации с различными терапевтическими средствами, которые расцениваются эффективными для лечения рака, в частности, АХЛ-связанного рака. Комбинированные препараты можно вводить одновременно или отдельно и непрерывно, или с желаемыми временными интервалами. Препараты для одновременного введения могут быть смесью или могут быть получены индивидуально. В частности, примеры средств, которые могут быть использованы в комбинации в

настоящем описании, включают ингибиторы тирозинкиназы EGFR, такие как эрлотиниб, гефитиниб и лапатиниб, ингибиторы киназы HER2, такие как трастузумаб и соединения платины, такие как цисплатин и карбоплатин.

[ПРИМЕРЫ]

Фармакологические эффекты фармацевтической композиции по настоящему изобретению подтверждены примерами ниже.

Пример 1. Оценка ингибирующей активности соединения А в отношении AXL киназы

Соединение А растворяли в диметилсульфоксиде (DMSO) для получения раствора с 100-кратной концентрацией по сравнению с тестируемой концентрацией. Раствор разводили в 25 раз аналитическим буфером (20 мМ HEPES, 0,01% Triton X-100, 2 мМ DTT, pH 7,5) для получения раствора тестируемого материала. В качестве фермента для использования для реакции таковой получали путем экспрессии участка, включающего киназный домен, бакуловирусе, с последующей очисткой.

5 мкл раствора тестируемого материала в 4-кратной концентрации, полученного с использованием аналитического буфера (20 мМ HEPES, 0,01% Triton X-100, 2 мМ DTT, pH 7,5), 5 мкл раствора субстрата/АТФ/металла в 4-кратной концентрации и 10 мкл раствора киназы в 2-кратной концентрации смешивали в ячейке полипропиленового 384-луночного планшета, и оставляли протекать реакцию при комнатной температуре в течение 1 часа. Субстрат использовали с GSKtide в конечной концентрации 1000 нМ, АТФ в конечной концентрации 50 мкМ и Mg в конечной концентрации 5 мМ. После этого 60 мкл терминирующего буфера (QuickScout Screening Assist MSA (Carna Biosciences)) добавляли для остановки реакции. Субстратный пептид и фосфорилированный пептид в реакционном растворе разделяли с использованием системы LabChip3000 (Caliper Life Science) и количественно оценивали. Киназную реакцию оценивали с использованием соотношения продукта ($P/(P+S)$), рассчитанного из высоты пика субстрата пептида (S) и высоты пика фосфорилированного пептида (P).

Для анализа данных путем определения среднего сигнала

контрольной ячейки, включающей все компоненты реакции, как 0% ингибирования и определения среднего сигнала исходной ячейки, включающей все компоненты реакции за исключением фермента, как 100% ингибирование, соотношение ингибирования рассчитывали из среднего сигнала ячеек для исследования соответствующих тестируемых материалов. Значение IK_{50} определяли путем аппроксимации графиков из концентраций тестируемого материала и соотношений ингибирования к логистической кривой с 4 параметрами посредством нелинейного среднеквадратичного метода.

В результате, соединение А ингибировало AXL киназную активность в концентрации 0,7 нМ как значение IK_{50} .

Пример 2. Оценка ингибирования пролиферации (in vitro) с использованием клеток с усиленной экспрессией AXL, полученных из клеток клеточной линии человеческого немелкоклеточного рака легкого PC9 (клетки, экспрессирующие активирующую мутацию тип EGFR)

4 мкг вектора pMXs (называемого AXL/pMXs), включающего полнодлинную AXL OORF (Gene Bank каталожный № MN_001699), вносили в GP-293 упаковочные клетки (Life Technologies) с использованием реагента для трансфекции (LipofectAmine 2000 (Life Technologies)) вместе с 1 мкг упаковывающей плазмиды VSV-G (Takara Bio Company). Культуральную надосадочную жидкость через два дня после внесения восстанавливали как ретровирус и к ней добавляли Polybrene (Sigma) до конечной концентрации 6 мкг/мл с последующим добавлением клеток клеточной линии человеческого немелкоклеточного рака легкого PC9. Через 2 дня культуральную надосадочную жидкость клеток PC9 заменяли таковой, полученной путем добавления 10% бычьей сыворотки (Invitrogen) и пуромицина (Invitrogen) к среде RPMI 1640 (Sigma) до конечной концентрации 0,1 мкг/мл и длительно культивировали в течение одной недели для проведения селекции агента. В качестве контрольных клеток, получали клетки, в которые вводили pMXs посредством той же методики, и называли как PC9 vec. Кроме того, для клеток с внесенным AXL/pMXs, эрлотиниб в конечной концентрации 300 нМ добавляли к среде и обрабатывали в течение 3 дней для концентрирования высоко AXL-

экспрессирующих клеток, таким образом получая клетки PC9, стабильно экспрессирующие AXL (а именно PC9/AXL).

Полученные клетки PC9/AXL и клетки PC9 вес инокулировали в 384-луночный планшет, соответственно, с использованием среды RPMI 1640 (Sigma). В тот же день DMSO раствор тестируемого соединения, в зависимости от тестируемой концентрации или DMSO отдельно добавляли с последующим культивированием при 37° в течение 4 дней в присутствии 5% CO₂. После этого подсчитывали количество клеток с использованием реагента для подсчета клеток (CellTiter-Glo (TM) люминесцентный анализ выживаемости клеток (Promega)). Путем определения измеренного значения для группы DMSO как 0% ингибирования и определения измеренного значения для ячейки, имеющей только среду, в которой клетки не были инокулированы, как 100% ингибирование, рассчитывали степень ингибирования тестируемого соединения. В качестве тестируемого соединения использовали 100 нМ соединения А и эрлотиниб.

В результате, эрлотиниб ингибировал пролиферацию PC9 вес клеток и его значение ИК₅₀ составило 108 нМ. Кроме того, для клеток AXL/PC9 эрлотиниб не ингибировал пролиферацию на 50% или более, и степень выживаемости клеток даже в максимальной концентрации 3000 нМ составила 73%. С другой стороны, для ингибирования пролиферации посредством комбинированного применения соединения А и эрлотиниба, пролиферация клеток AXL/PC9 ингибировалась на 50% или более, и эрлотиниб в присутствии соединения А в 100 нМ ингибировал пролиферацию клеточных линий AXL/PC9 со значением ИК₅₀ 56 нМ.

Далее, фосфорилированный AXL в клетках AXL/PC9 подтверждали Вестерн-блоттингом с использованием анти-AXL антитела (R&D Inc.) и, следовательно, расценили, что фосфорилирование AXL полностью ингибировалось в присутствии соединения А при 100 нМ, и, следовательно, активность AXL ингибировалась.

Из вышеуказанного было подтверждено, что соединение А разрешало резистентность к эрлотинибу посредством ингибирования активации AXL и таким образом проявляло ингибирующее действие в

отношении пролиферации клеток в клеточных линиях AXL/PC9.

Пример 3. Противоопухолевая оценка (in vivo) путем комбинированного применения соединения А и эрлотиниба в модели мышей с эрлотиниб-резистентным подкожным раком HCC827.

Клетки HCC827 (клеточная линия рака легкого, положительного по мутации EGFR) подкожно имплантировали в спину мыши с иммунодефицитом (CB17/Icr-Prkdcscid/CrlCrLj, самцы, в возрасте 4 недели (Charles River Laboratories Japan, Inc.)) для получения мышей с подкожным раком HCC827. После приживления опухоли эрлотиниб вводили перорально в дозе 12,5 мг/кг/сутки в течение 40 дней для создания модели мышей с эрлотиниб-резистентным подкожным раком HCC827. Кроме того, клеточная линия HCC827 является эрлотиниб-чувствительной, но известно, что приобретает резистентность к эрлотинибу при воздействии эрлотиниба, и проявляет повышенную экспрессию AXL. Кроме того, известно, что, когда AXL в таких клетках подавляется методиками молекулярной биологии, чувствительность к эрлотинибу восстанавливается и стабильная клеточная линия, экспрессирующая AXL HCC827 с внесенным геном AXL проявляет резистентность к эрлотинибу (Nat. Genet. 2012 Jul. 1; 44(8):852-60).

Мышам модели с эрлотиниб-резистентным подкожным раком HCC827 вводили эрлотиниб (группа, которой вводили эрлотиниб отдельно: 12,5 мг/кг/сутки, ежедневно, п.о. (n=8)), соединение А (группа, которой вводили соединение А отдельно: 30 мг/кг/сутки, ежедневно, п.о. (n=8) или эрлотиниб (12,5 мг/кг/сутки) и соединение А (30 мг/кг/сутки) (группа с комбинированным применением эрлотиниба и соединения А, QD (n=7)) и изменение объема опухоли оценивали с течением времени. Объем опухоли, измеренный в день перед началом введения созданным мышам модели с эрлотиниб-резистентным подкожным раком HCC827, использовали как значение исходного дня введения мышам модели с эрлотиниб-резистентным подкожным раком HCC827.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПОКАЗАНЫ НА ФИГ.1.

При сравнении объема опухоли в стартовый день введения созданным мышам модели с эрлотиниб-резистентным подкожным раком HCC827 с таковым после 12 дней, группа, которой вводили

отдельно эрлотиниб, продемонстрировала увеличение объема опухоли с 335,8 мм³ до 484,1 мм³, и группа, которой вводили отдельно соединение А показала увеличение объема опухоли с 339,2 мм³ до 739,2 мм³. С другой стороны, группа с комбинированным применением эрлотиниба и соединения А показала уменьшение объема опухолей с 341,9 мм³ до 184,7 мм³.

Полученные результаты демонстрируют, что для рака, который приобрел резистентность к введению эрлотиниба, который является ингибитором EGFR, группа, которой вводили эрлотиниб отдельно или группа, которой вводили соединение А отдельно, не показали эффекта уменьшения опухоли, тогда как группа с комбинированным применением эрлотиниба и соединения А проявляла эффект уменьшения опухоли.

Из вышеуказанного, было подтверждено, что у мышей модели с эрлотиниб-резистентным подкожным раком HCC827 соединение А индуцировало уменьшение объема опухоли посредством использования эрлотиниба в комбинации с ним.

Пример 4. Противоопухолевая оценка (in vivo) комбинированного применения соединения А и эрлотиниба для нелеченных противораковыми средствами мышей с подкожным раком HCC827.

Таким же образом, как в примере 3, получали мышей с подкожным раком HCC827. После приживления опухоли, мышам с подкожным раком HCC827 вводили носитель, эрлотиниб (группа, которой вводили отдельно эрлотиниб: 12,5 мг/кг/сутки, ежедневно, п.о., (n=5)), соединение А (группа, которой вводили отдельно соединение А: 30 мг/кг/сутки, ежедневно, п.о., (n=5)), или и эрлотиниб (12,5 мг/кг/сутки) и соединение А (10 мг/кг/сутки или 30 мг/кг/сутки) (группа с комбинированным применением эрлотиниба и соединения А: и ежедневно, п.о., (n=5)), и изменение объема опухоли измеряли с течением времени.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПОКАЗАНЫ НА ФИГ. 2.

Группа, которой вводили отдельно эрлотиниб, первая показала уменьшение объема опухоли, но начиная с около одного месяца после начала введения, наблюдали репролиферацию опухоли. С другой стороны, группа с комбинированным применением

эрлотиниба и соединения А проявляла сильный дозозависимый регресс опухоли по сравнению с группой, которой вводили эрлотиниб отдельно, и, кроме того, в группе с комбинированным применением эрлотиниба и соединения А в дозе 30 мг/кг/сутки, репролиферацию опухолей не наблюдали даже через месяц после введения.

Из вышеуказанного было подтверждено, что у мышей модели с подкожным раком HCC827, который является клеточной линией рака легкого, положительного по мутации EGFR, соединение А оказывало усиленный и длительный эффект регресса опухоли в результате использования эрлотиниба в комбинации с ним, по сравнению с эффектами в группе, которой вводили отдельно эрлотиниб.

В соответствии с примерами 3 и 4 выше, противоопухолевое действие при комбинированном введении эрлотиниба и соединения А, может быть оценено, и в модели мышей с подкожным раком HCC827, который является клеточной линией рака легкого, положительного по мутации EGFR, усиленный и длительный эффект регресса опухоли подтверждали в результате комбинированного применения эрлотиниба и соединения А, по сравнению с эффектами группы, которой вводили эрлотиниб отдельно. То есть, соединение А может быть использовано, например, в качестве активного ингредиента фармацевтической композиции для лечения рака, при котором экспрессия AXL была повышена в результате обработки ингибитором EGFR и, в результате, была приобретена резистентность к ингибитору EGFR.

Посредством вышеуказанных тестов было подтверждено, что соединение А или его фармацевтически приемлемая соль обладают AXL ингибирующим действием. Кроме того, соединение А или его фармацевтически приемлемая соль ингибировали пролиферацию раковых клеток с высокой экспрессией AXL. Кроме того, было подтверждено, что в моделях на животных с раковыми клетками с высокой экспрессией AXL, применение эрлотиниба в комбинации с ним ингибировало пролиферацию рака. То есть, было подтверждено, что пролиферацию рака с высокой экспрессией AXL из-за повышенной экспрессии AXL в результате введения ингибитора EGFR, ингибировали путем использования соединения А или его

фармацевтически приемлемой соли в комбинации с ингибитором EGFR.

Из вышеуказанного, соединение А или его фармацевтически приемлемая соль могут быть использованы в качестве активного ингредиента фармацевтической композиции для лечения AXL-связанного рака, рака с высокой экспрессией AXL или рака, который приобрел резистентность против терапии противораковым средством путем активации AXL. В частности, соединение А или его фармацевтически приемлемая соль могут быть использованы для лечения рака, который приобрел резистентность против терапии противораковым средством посредством активации AXL, в комбинации с противораковым средством.

ПРОМЫШЛЕННАЯ ПРИМЕНИМОСТЬ

Соединение А или его фармацевтически приемлемая соль, которые являются активным ингредиентом фармацевтической композиции по настоящему изобретению, имеют AXL ингибирующее действие и могут быть использованы в качестве активного ингредиента фармацевтической композиции для лечения AXL-связанного рака, в другом аспекте, фармацевтическая композиция для лечения рака с высокой экспрессией AXL, и в еще одном аспекте, фармацевтическая композиция для лечения рака, который приобрел резистентность в отношении терапии противораковыми средствами посредством активации AXL.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для лечения AXL-связанного рака, включающая 6-этил-3-({3-метокси-4-[4-(4-метилпиперазин-1-ил) пиперидин-1-ил]фенил}амино)-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино) пиразин-2-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, где AXL-связанным раком является рак с высокой экспрессией AXL.

3. Фармацевтическая композиция по п. 1, где AXL-связанным раком является рак, который приобретает резистентность в отношении терапии противораковыми средствами путем активации AXL.

4. Фармацевтическая композиция по п. 3, где раком, который приобретает резистентность в отношении терапии противораковыми средствами посредством активации AXL, является немелкоклеточный рак легкого с активирующими мутациями EGFR, который приобрел резистентность к терапии ингибиторами тирозинкиназы EGFR.

5. Фармацевтическая композиция по п. 4, которую используют в комбинации с ингибитором тирозинкиназы EGFR.

6. Фармацевтическая композиция по п. 5, где ингибитором тирозинкиназы EGFR является ингибитор тирозинкиназы EGFR, выбираемый из группы, состоящей из эрлотиниба, gefитиниба и лапатиниба.

7. Фармацевтическая композиция по п. 6, где ингибитором тирозинкиназы EGFR является эрлотиниб.

8. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 1-7, где 6-этил-3-({3-метокси-4-[4-(4-метилпиперазин-1-ил) пиперидин-1-ил]фенил}амино)-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино) пиразин-2-карбоксамид или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой 6-этил-3-({3-метокси-4-[4-(4-метилпиперазин-1-ил) пиперидин-1-ил]фенил}амино)-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино) пиразин-2-карбоксамид.

9. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 1-7, где 6-этил-3-({3-метокси-4-[4-(4-метилпиперазин-1-ил) пиперидин-1-ил]фенил}амино)-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино) пиразин-2-

карбоксамид или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой 6-этил-3-({3-метокси-4-[4-(4-метилпиперазин-1-ил) пиперидин-1-ил] фенил} амино) -5-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) пиазин-2-карбоксамид гемифумарат.

По доверенности