



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

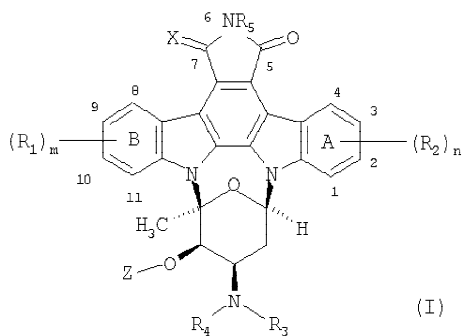
(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ(21), (22) Заявка: **2009101972/15, 22.06.2007**(30) Конвенционный приоритет:
23.06.2006 GB 0612542.1(43) Дата публикации заявки: **27.07.2010** Бюл. № 21(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: **23.01.2009**(86) Заявка РСТ:
EP 2007/005517 (22.06.2007)(87) Публикация РСТ:
WO 2007/147613 (27.12.2007)Адрес для переписки:
**101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ"**(71) Заявитель(и):
НОВАРТИС АГ (CH)(72) Автор(ы):
ФАЛЕНТ Петер (AT)**(54) КОМБИНАЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ СТАУРОСПОРИНЫ****(57) Формула изобретения**

1. Способ лечения миелодиспластических синдромов, лимфом и лейкозов и плотных опухолей у млекопитающего, заключающийся в том, что обрабатывают млекопитающее, которое нуждается в таком лечении, одновременно, совместно, отдельно или последовательно (а) ингибитором FLT-3 или его фармацевтически приемлемой солью или пролекарством и (б) специфическим в отношении mcl-1 антисмысловым олигонуклеотидом или специфической для mcl-1 конструкцией для РНКi, взятыми в фармацевтически эффективных количествах.

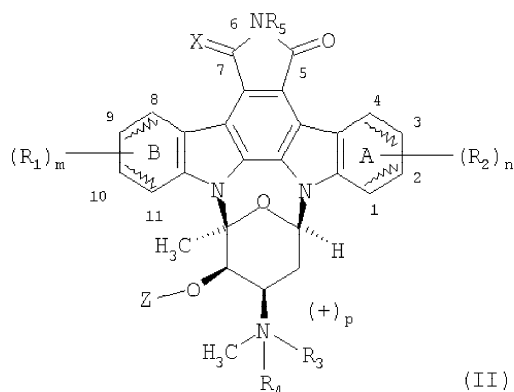
2. Способ по п.1, в котором подлежащее лечению заболевание представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML).

3. Способ по п.1, в котором ингибитор FLT-3 представляет собой производное стауроспорина или 4-метил-3-[[4-(3-пиридинил)-2-пиримидинил]амино]-N-[5-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]бензамид или иматиниб.

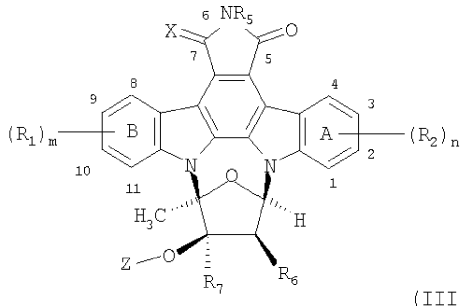
4. Способ по п.3, в котором производное стауроспорина выбирают из соединений формулы



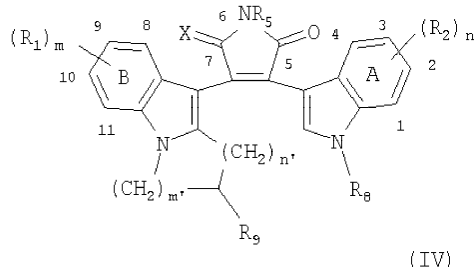
или



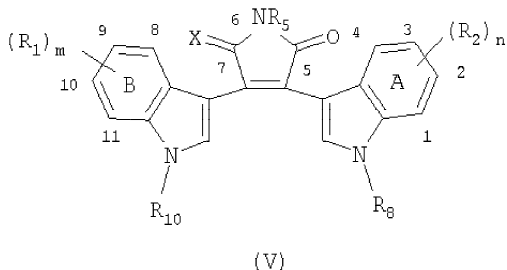
или



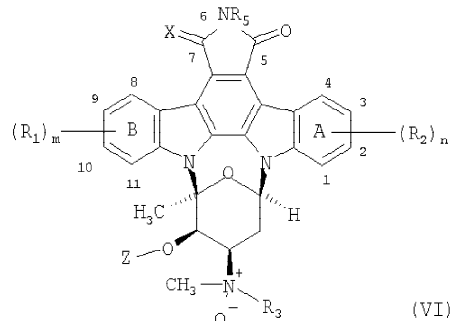
или



или



или



где R_1 и R_2 независимо друг от друга обозначают незамещенный или замещенный алкил, водород, галоген, гидроксигруппу, этерифицированную до простого или сложного эфира гидроксигруппу, аминогруппу, моно- или дизамещенную аминогруппу, цианогруппу, нитрогруппу, меркаптогруппу, замещенную меркаптогруппу, карбоксигруппу, этерифицированную карбоксигруппу, карбамоил, N-моно- или N,N-дизамещенный карбамоил, сульфогруппу, замещенный сульфонил, аминосульфонил или N-моно- или N,N-дизамещенный аминосульфонил;

n и m независимо друг от друга обозначают число от 0 включительно до 4 включительно;

n' и m' независимо друг от друга обозначают число от 1 до 4 включительно;

R_3 , R_4 , R_8 и R_{10} независимо друг от друга обозначают водород, алифатический, карбоциклический или карбоциклический-алифатический радикал содержащий в каждом случае вплоть до 29 атомов углерода, гетероциклический или гетероциклический-алифатический радикал, содержащий в каждом случае вплоть до 20 атомов углерода и вплоть до 9 гетероатомов, ацил, содержащий вплоть до 30 атомов углерода, где R_4 может также отсутствовать;

или R_3 обозначает ацил, содержащий вплоть до 30 атомов углерода, а R_4 не обозначает ацил;

p обозначает 0, если R_4 отсутствует, или 1, если R_3 и R_4 присутствуют и в каждом обозначают один из вышеуказанных радикалов;

R_5 обозначает водород, алифатический, карбоциклический или карбоциклический-алифатический радикал, содержащий в каждом случае вплоть до 29 атомов углерода, или гетероциклический или гетероциклический-алифатический радикал, содержащий в каждом случае вплоть до 20 атомов углерода, и содержащий в каждом случае вплоть

до 9 гетероатомов, или ацил, содержащий вплоть до 30 атомов углерода;

R_7 , R_6 и R_9 обозначают ацил или -((низш.))алкил-ацил, незамещенный или замещенный алкил, водород, галоген, гидроксигруппу, этерифицированную до простого или сложно эфира гидроксигруппу, аминогруппу, моно- или дизамещенную аминогруппу, цианогруппу, нитрогруппу, меркаптогруппу, замещенную меркаптогруппу, карбоксигруппу, карбонил, карбонилдиоксигруппу, этерифицированную карбоксигруппу, карбамоил, N-моно- или N,N-дизамещенный карбамоил, сульфогруппу, замещенный сульфонил, аминосульфонил или N-моно- или N,N-дизамещенный аминосульфонил;

X обозначает 2 атома водорода; 1 атом водорода и гидроксигруппу; O; или водород и (низш.)алкоксигруппу;

Z обозначает водород или (низш.)алкил;

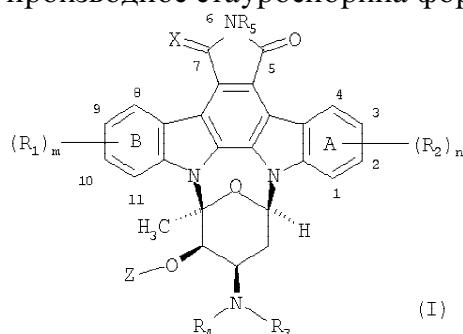
и либо две связи, обозначенные волнистыми линиями, отсутствуют в кольце А и заменены 4 атомами водорода, а две связи, обозначенные волнистыми линиями в кольце В, каждая в сочетании с соответствующей параллельной связью, обозначают двойную связь;

либо две связи, обозначенные волнистыми линиями, отсутствуют в кольце В и заменены в целом 4 атомами водорода, а две связи, обозначенные волнистыми линиями в кольце А, каждая в сочетании с соответствующей параллельной связью, обозначают двойную связь;

либо и в кольце А, и в кольце В все 4 обозначенные волнистыми линиями связи отсутствуют и заменены в целом 8 атомами водорода;

или его соль, если присутствует по меньшей мере одна солеобразующая группа.

5. Способ по п.3, в котором производное стауроспорина представляет собой производное стауроспорина формулы I,



в которой

m и n каждый обозначает 0;

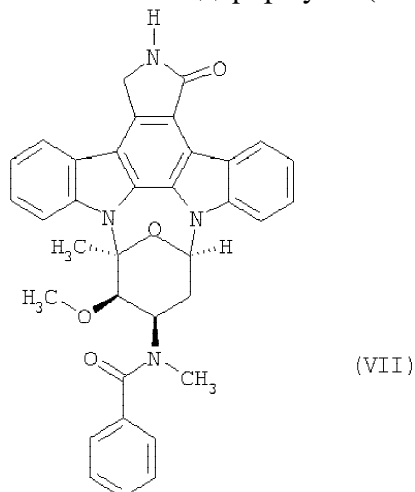
R_3 и R_4 независимо друг от друга обозначают водород, (низш.)алкил, незамещенный или моно- или дизамещенный, прежде всего монозамещенный радикалами, независимо друг от друга выбранными из карбоксигруппы; (низш.)алкоксикарбонила; и цианогруппы; или

R_4 обозначает водород или $-CH_3$ и

R_3 обозначает ацил подформулы $R^\circ-CO$, в которой R° обозначает (низш.)алкил; amino-(низш.)алкил, где аминогруппа присутствует в незащищенной форме или защищена (низш.)алкоксикарбонилем; тетрагидропиранилокси-(низш.)алкил; фенил; имидазол-1-илфенил; карбоксифенил; (низш.)алкоксикарбонилфенил; галоген-(низш.)алкилфенил; имидазол-1-илфенил; пирролидино-(низш.)алкилфенил; пиперазино-(низш.)алкилфенил; (4-(низш.)алкилпиперазинометил)фенил; морфолино-(низш.)алкилфенил; пиперазинокарбонилфенил; или (4-(низш.)алкилпиперазино)фенил; или обозначает ацил подформулы $R^\circ-O-CO$ -, в которой R° обозначает (низш.)алкил; или обозначает ацил подформулы $R^\circ HN-C(=W)-$, в которой W обозначает кислород

и R° имеет следующие значения: морфолино-(низш.)алкил, фенил, (низш.)алкоксифенил, карбоксифенил или (низш.)алкоксикарбонилфенил; или R₃ обозначает (низш.)алкилфенилсульфонил, как правило 4-толуолсульфонил; R₅ обозначает водород или (низш.)алкил; X обозначает 2 атома водорода или O; Z обозначает метил или водород; или его соль, если присутствует по меньшей мере одна солеобразующая группа.

6. Способ по п.3, в котором производное стауроспорина представляет собой N-[(9S,10R,11R,13R)-2,3,10,11,12,13-гексагидро-10-метокси-9-метил-1-оксо-9,13-эпокси-1H,9H-дииндоло[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]пирроло[3,4-j][1,7]бензодиазониин-11-ил]-N-метилбензамид формулы (VII):

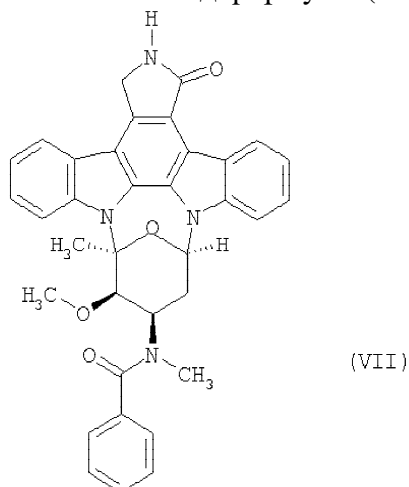


или его соль.

7. Применение комбинации, включающей (а) ингибитор FLT-3 и (б) специфический для mcl-1 антисмысловой олигонуклеотид или специфическую для mcl-1 конструкцию для РНКi, для лечения миелодиспластических синдромов, лимфом и лейкозов и плотных опухолей.

8. Применение по п.7 для лечения острого миелоидного лейкоза (AML), колоректального рака (CRC) или немелкоклеточного рака легкого (NSCLC).

9. Применение по п.7, в котором ингибитор FLT-3 представляет собой N-[(9S,10R,11R,13R)-2,3,10,11,12,13-гексагидро-10-метокси-9-метил-1-оксо-9,13-эпокси-1H,9H-дииндоло[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]пирроло[3,4-j][1,7]бензодиазониин-11-ил]-N-метилбензамид формулы (VII):



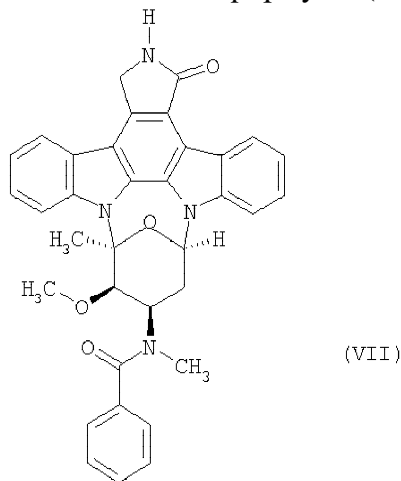
или его соли и специфического для mcl-1 антисмыслового олигонуклеотида или специфической для mcl-1 конструкции для РНКi.

10. Применение комбинации, включающей (а) ингибитор FLT-3 и (б) специфический

для mcl-1 анти смысловой олигонуклеотид или специфическую для mcl-1 конструкцию для РНКi, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения миелодиспластических синдромов, лимфом и лейкозов и плотных опухолей.

11. Применение по п.10 для лечения острого миелоидного лейкоза (AML), колоректального рака (CRC) или немелкоклеточного рака легкого (NSCLC).

12. Применение по п.10, в котором ингибитор FLT-3 представляет собой N-[(9S,10R,11R,13R)-2,3,10,11,12,13-гексагидро-10-метокси-9-метил-1-оксо-9,13-эпокси-1H,9H-дииндоло[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]пирроло[3,4-j][1,7]бензодиазониин-11-ил]-N-металбензамид формулы (VII):



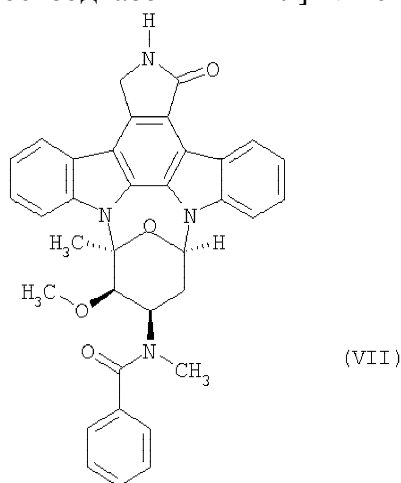
или его соль,

и специфического для mcl-1 антисмыслового олигонуклеотида или специфической для mcl-1 конструкции для РНКi.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая (а) ингибитор FLT-3 и (б) специфический для mcl-1 антисмысловой олигонуклеотид или специфическую для mcl-1 конструкцию для РНКi, предназначенная для лечения миелодиспластических синдромов, лимфом и лейкозов и плотных опухолей.

14. Фармацевтическая композиция по п.13, предназначенная для лечения острого миелоидного лейкоза (AML), колоректального рака (CRC) или немелкоклеточного рака легкого (NSCLC).

15. Фармацевтическая композиция по п.13, которая содержит ингибитор FLT-3, представляющий собой N-[(9S,10R,11R,13R)-2,3,10,11,12,13-гексагидро-10-метокси-9-метил-1-оксо-9,13-эпокси-1H,9H-дииндоло[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]пирроло[3,4-j][1,7]бензодиазониин-11-ил]-N-метилбензамид формулы (VII):



или его соль, и специфический для mcl-1 антисмысловой олигонуклеотид или специфическую для mcl-1 конструкцию для РНКi.

16. Выделенная нуклеиновая кислота, содержащая нуклеотидную последовательность, выбранную из группы, включающей SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:8 и SEQ ID NO:9, или последовательность ее комплементарной цепи.

17. Вектор, содержащий выделенную нуклеиновую кислоту по п.16.

18. Вектор по п.17, где вектор представляет собой экспрессионный вектор.

19. Клетка-хозяин, содержащая выделенную нуклеиновую кислоту по п.16.

20. Короткая РНК-«шпилька» (shРНК), содержащая последовательность, выбранную из SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:8 и SEQ ID NO:9, или последовательности ее комплементарной цепи.

21. Антисмысловый олигонуклеотид, содержащий последовательность, выбранную из SEQ ID NO:3 и SEQ ID NO:4, или последовательности комплементарной ей цепи.

RU 20091016002 A

RU 2009101972 A