

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 667 958**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4725** (2006.01)

**A61K 31/4184** (2006.01)

**A61K 31/337** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61K 31/4709** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61P 35/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.10.2013 PCT/US2013/064821**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.07.2014 WO14107209**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2013 E 13869984 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.03.2018 EP 2941251**

54 Título: **Crenolanib para el tratamiento de trastornos proliferativos que tienen FLT3 mutado**

30 Prioridad:

**07.01.2013 US 201361749695 P**

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

**16.05.2018**

73 Titular/es:

**AROG PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)  
5420 LBJ Freeway Suite 410  
Dallas, TX 75240, US**

72 Inventor/es:

**JAIN, VINAY K.**

74 Agente/Representante:

**LORENTE BERGES, Ana**

ES 2 667 958 T3

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

**CRENOLANIB PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS PROLIFERATIVOS QUE TIENEN FLT3  
MUTADO**

Descripción

5

Campo técnico de la invención

El campo de la técnica de la presente invención es crenolanib, en una forma de sal farmacéuticamente aceptable para el tratamiento de trastornos proliferativos que tienen FLT3 mutado, impulsados por un FLT3 mutante activado constitutivamente, y para el uso en un método de tratamiento de humanos, en el cual se administra una dosis terapéuticamente efectiva de crenolanib a un sujeto que padece de dicha enfermedad o condición.

10

Antecedentes

15

Los antecedentes se describen en conexión con FLT3 tirosina quinasa.

El gen de la tirosina quinasa tipo FMS 3 (FLT3) codifica al receptor de la tirosina quinasa ligado a la membrana que afecta a la hematopoyesis que conduce a trastornos y neoplasias hematológicas malignas. Ver Drexler, HG et al. Expression of FLT3 receptor and response to FLT3 ligand by leukemic cells. Leukemia. 1996; 10:588-599; Gilliland, DG y JD Griffin. The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. Blood. 2002; 100: 1532-1542; Stirewalt, DL y JP Radich. The role of FLT3 in hematopoietic malignancies. Nat Rev Cancer. 2003;3 :650-665. La activación del receptor tirosina quinasa FLT3 es iniciada a través de la ligación del ligando FLT3 (FLT3-L) al receptor FLT3, también conocido como tirosina quinasa de las células madre-1 (STK-1) y quinasa hepática fetal-2 (flk-2), que es expresada en el progenitor hematopoyético y las células madre.

20

25

El FLT3 es uno de los genes más frecuentemente mutados en neoplasias hematológicas malignas, presentes en aproximadamente 30% de las leucemias mieloides agudas del adulto (AML). Ver Nakao M, S Yokota y T Iwai. Internal tandem duplication of the FLT3 gene found in acute myeloid leukemia. Leukemia. 1996; 10: 191 1-1918; H Kiyoi, M Towatari y S Yokota. Internal Tandem duplication of the FLT3 gene is a novel modality of elongation mutation, which causes constitutive activation of the product. Leukemia. 1998; 12: 1333-1337; PD Kottaridis, RE Gale, et al. Presence of internal tandem duplication of FLT3 in

30

35

patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 y 12 trials. *Blood*. 2001; 98: 1742-1759; Yamamoto Y, Kiyoi H, Nakano Y. Activating mutation of D835 within the activation loop of FLT3 in human hematologic malignancies. *Blood*. 2001; 97:2434-2439; Thiede C, C Steudel, Mohr B. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood*. 2002; 99:4326-4335.

10 Las mutaciones de FLT3 más comunes son las mutaciones internas en tándem (ITDs) que conducen a inserciones en marco dentro del dominio de la yuxtamembrana del receptor FLT3. Se han informado mutaciones FLT3-ITD en 15-35% de los pacientes adultos con AML. Ver Nakao M, S Yokota y T Iwai. Internal tandem duplication of the FLT3 gene found in acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 1996; 10: 191 1-1918; H Kiyoi, M Towatari y S Yokota. Internal Tandem duplication of the FLT3 gene is a novel modality of elongation mutation, which causes constitutive activation of the product. *Leukemia*. 1998; 12: 1333-1337; H Kiyoi, T Naoe y S Yokota. Internal tandem duplication of FLT3 associated with leukocytosis in acute promyelocytic leukemia. Leukemia Study Group of the Ministry of Health and Welfare (Kohseisho). *Leukemia*. 1997; 11: 1447-1452; S Schnittger, C Schoch y M Duga. Analysis of FLT3 length mutations in 1003 patients with acute myeloid leukemia: correlation to cytogenetics, FAB subtype, and prognosis in the AMLCG study and usefulness as a marker for the detection of minimal residual disease. *Blood*. 2002; 100:59-66. Una mutación FLT3-ITD es un predictor independiente de una prognosis pobre del paciente y está asociado con mayor riesgo de recidiva después de una quimioterapia estándar, y una disminución de la remisión de la enfermedad y la supervivencia general. Ver FM Abu-Duhier, Goodeve AC, Wilson GA, et al. FLT3 internal tandem duplication mutations in adult acute myeloid leukemia define a high risk group. *British Journal of Haematology*. 2000; 11 1: 190-195; H Kiyoi, T Naoe, Y Nakano, et al. Prognostic implication of FLT3 and N-RAS gene mutations in acute myeloid leukemia. *Blood*. 1999; 93:3074-3080.

30 Menos frecuentes son las mutaciones puntuales de FLT3 que se producen en el bucle de activación del receptor FLT3. El codón más comúnmente afectado es aspartato 835 (D835). Las sustituciones de nucleótidos del residuo D835 ocurren en aproximadamente 5-10% de los pacientes adultos con AML. Ver DL Stirewalt y JP Radich. The role of FLT3 in haematopoietic malignancies. *Nature Reviews Cancer*. 2003;3 :650-665; Y Yamamoto, H Kiyoi y Y Nakano,

et al. Activating mutation of D835 within the activation loop of FLT3 in human hematologic malignancies. *Blood*. 2001; 97:2434-2439; C Thiede, Steudal C, Mohr B, et al. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood*. 2002;99:4326-4335; U Bacher, Haferlach C, W Kern, et al. Prognostic relevance of FLT3-TKD mutations in AML: the combination matters-an analysis of 3082 patients. *Blood*. 2008; 111: 2527-2537.

La mayor frecuencia del FLT3 mutante activado constitutivamente en la AML del adulto ha hecho que el gen FLT3 sea un objetivo altamente atractivo para fármacos en este tipo de tumor. Varios inhibidores de FLT3 con diversos grados de potencia y selectividad para el objetivo han sido investigados o se encuentran actualmente en investigación y son examinados en pacientes con AML. Ver T Kindler, Lipka DB, y Fischer T. FLT3 as a therapeutic target in AML: still challenging after all these years. *Blood*. 2010; 116:5089-102. Los inhibidores de FLT3 conocidos en el arte incluyen lestaurtinib (también conocido como CEP 701, antes KT-555, Kyowa Hakko, otorgado bajo licencia a Cephalon); CHIR-258 (Chiron Corp.); EB10 y IMC-EB10 (ImClone Systems Inc.); midostaurina (también conocido como PKC412, Novartis AG); tiutinib (también conocido como MLN-518, antes CT53518, COR Therapeutics Inc., otorgado bajo licencia a Millennium Pharmaceuticals Inc.); sunitinib (también conocido como SU11248, Pfizer USA); quizartinib (también conocido como AC220, Ambit Biosciences); XL 999 (Exelixis USA, dado bajo licencia a Symphony Evolution, Inc.); GTP 14564 (Merck Biosciences UK); AG1295 y AG1296; CEP-5214 y CEP-7055 (Cephalon). Las siguientes solicitudes internacionales PCT y las solicitudes de patentes U.S. divulgan moduladores de quinasa adicionales, incluyendo los moduladores de FLT3: WO 2002032861, WO 2002092599, WO 2003035009, WO 2003024931, WO 2003037347, WO 2003057690, WO 2003099771, WO 2004005281, WO 2004016597, WO 2004018419, WO 2004039782, WO 2004043389, WO 2004046120, WO 2004058749, WO 2004058749, WO 2003024969 y la solicitud de patente U.S No. 20040049032. Ver también Levis M, KF Tse, et al. 2001 "A FLT3 tyrosine kinase inhibitor is selectively cytotoxic to acute myeloid leukemia blasts harboring FLT3 internal tandem duplication mutations." *Blood* 98(3): 885-887; Tse K F, et al., Inhibition of FLT3-mediated transformation by use of a tyrosine kinase inhibitor. *Leukemia*. Julio 2001; 15 (7): 1001-1010; Smith, B. Douglas et al, Single agent CEP-701, a novel FLT3 inhibitor, shows biologic and clinical activity in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia *Blood*, May 2004; 103: 3669-3676; Griswold, Ian J. et al, Effects of MLN518, A Dual FLT3 and KIT Inhibitor, on Normal and Malignant Hematopoiesis. *Blood*, Nov 2004; 104 (9): 2912-2918 [publicación electrónica antes de la impresión, 8 de julio]; Yee, Kevin W.H.

et al, SU5416 and SU5614 inhibit kinase activity of wild-type and mutant FLT3 receptor tyrosine kinase. *Blood*, Oct 2002; 100(8): 2941-2949. O'Farrell, Anne-Marie et al, SU11248 is a novel FLT3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo. *Blood*, May 2003; 101(9): 3597-3605; Stone, R. M et al, PKC-412 FLT3 inhibitor therapy in AML: results of a phase II trials. *Ann. Hematol.* 2004; 83 Suppl I:S89-90; y Murata, K. et al, Selective cytotoxic mechanism of GTP-14564, a novel tyrosine kinase inhibitor in leukemia cells expressing a constitutively active Fms-like tyrosine kinase 3 (FLT3). *J Biol Chem.* Aug. 29, 2003; 278 (35): 32892-32898 [publicación electrónica, 18 de junio de 2003]; Levis, Mark et al, Small Molecule FLT3 Tyrosine Kinase Inhibitors. *Current Pharmaceutical Design*, 2004, 10, 1183-1193. *Blood*, noviembre de 2012; 120 (21), Resumen Número 141, Smith C. y otro describe que CP-868,596 (besilato de crenolanib) inhibió la proliferación de líneas celulares FL T3-ITD + derivadas de pacientes y la supervivencia prolongada en un modelo de trasplante de médula ósea murina de leucemia FL T3-ITD +. Además, inhibió la proliferación de células Ba/F3 transformadas con FL T3/ITD y también retuvo la actividad en células que albergaban mutantes FL T3-ITD altamente resistentes a AC220. Según los autores, el crenolanib tiene el potencial de ser clínicamente activo en pacientes con LMA con la activación de las mutaciones FL T-ITD o AL, y de recapturar la respuesta clínica en pacientes con mutaciones adquiridas en el dominio quinasa resistente a AC220. Los inhibidores antes mencionados han sido investigados o se encuentran actualmente en investigación en los ámbitos preclínicos, o los ensayos fase I y II como monoterapia en AML recidivante, o en estudios combinados fase III en AML recidivante. A pesar de los informes de una inhibición exitosa de FLT3 con estos compuestos en los estudios preclínicos, raramente se han alcanzado remisiones completas en pacientes con AML con FLT3 mutante en el ámbito clínico. En la mayoría de los pacientes, la respuesta clínica es de corta duración. Los criterios de respuesta para los ensayos clínicos de AML están adaptados del "International Working Group for AML". Ver Cheson et al. Revised Recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 4642-4649. Los que responden son pacientes que obtienen una respuesta completa (CR), una respuesta completa con recuperación incompleta del recuento sanguíneo (CRi), o una remisión parcial (PR). Brevemente, los criterios son como sigue:

1. Remisión completa (CR):

a. Recuentos sanguíneos periféricos:

i. Ausencia de blastos circulantes

35

ii. Recuento de neutrófilos  $> 1,0 \times 10^9/L$

iii. Recuento de plaquetas  $> 100 \times 10^9/L$

b. Aspiración y biopsia de la médula ósea:

i.  $<5\%$  de blastos

5 ii. Ausencia de bastones de Auer

iii. Sin leucemia extramedular

2. Remisión completa con recuperación incompleta del recuento sanguíneo (CRi):

a. Recuentos en sangre periférica:

i. Ausencia de blastos circulantes

10 ii. Recuento de neutrófilos  $<1,0 \times 10^9/L$ , o

iii. Recuento de plaquetas  $<100 \times 10^9/L$

b. Aspiración y biopsia de la médula ósea

i.  $< 5 \%$  blastos

ii. Ausencia de bastones de Auer

15 iii. Sin leucemia extramedular

3. Remisión parcial:

a. Todos los criterios CR si eran anormales antes del tratamiento excepto:

b.  $>50\%$  reducción de los blastos en la médula ósea pero aún  $>5\%$

20 Hasta la fecha, las respuestas clínicas a los inhibidores de FLT3 han sido limitadas principalmente a la eliminación de los blastos de la sangre periférica (PB), los que frecuentemente vuelven dentro de unas semanas, mientras que los blastos en la médula ósea (BM) en gran parte no se ven afectados. Por ejemplo, el tratamiento con sorafenib, el inhibidor multi-quinasa mencionado previamente con actividad contra el FLT3 mutante, si bien es  
25 efectivo para eliminar los blastos de la PB, ha dado sólo resultados modestos en las reducciones de los blastos en la BM. Ver G Borthakur et al. Phase I study of sorafenib in patients with refractory or relapsed acute leukemias. Haematologica. Enero 2011; 96: 62-8. El porcentaje de blastos en la BM tiene un rol central en el diagnóstico y la clasificación de la  
30 AML. La presencia de un mayor porcentaje de blastos en la BM está asociada con una supervivencia general significativamente más corta. Ver Small D. FLT3 mutations: biology and tratamiento. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2006: 178-84; HM Amin et al. Having a higher blast percentage in circulation than bone marrow: clinical implications in myelodysplasia syndrome and acute lymphoid and myeloid leukemias. Leukemia. 2005; 19: 1567-72. Para tratar efectivamente a los pacientes con AML que tienen FLT3 mutado y  
35 solucionar la necesidad no satisfecha significativa en esta población de pacientes, un inhibidor

tiene que eliminar significativamente los blastos en la PB y la BM, lograr que los pacientes de alto riesgo y que han sido sometidos a fuertes tratamientos previos sean aptos para el trasplante de células madre, y puede ayudar a disminuir las tasas de recidivas y aumentar la supervivencia general en pacientes con la enfermedad en el estadio temprano. La presente invención busca solucionar las desventajas del arte previo.

### Divulgación de la invención

El objeto de la invención es una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de crenolanib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una leucemia mieloide aguda (AML) mutada FL T3 en un sujeto, en el que el sujeto es un sujeto humano.

La presente descripción describe un método para tratar un trastorno proliferativo con FLT3 mutado en un paciente que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de crenolanib o una sal farmacéuticamente aceptable de éste. En un aspecto, el método también puede incluir identificar a un paciente con un trastorno proliferativo seleccionado de al menos uno de leucemia, mieloma, enfermedad mieloproliferativa, síndrome mielodisplásico, síndrome hipereosinofílico idiopático (HES), cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, cáncer del SNC, cáncer de colon, cáncer esofágico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepático, cáncer de pulmón, cáncer nasofaríngeo, cáncer neuroendocrino, cáncer ovárico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer de las glándulas salivales, cáncer de pulmón de las células pequeñas, cáncer de piel, cáncer del estómago, cáncer testicular, cáncer de tiroides, cáncer uterino y neoplasias hematológicas malignas. En otro aspecto, las cantidades terapéuticamente efectivas de crenolanib o una sal farmacéuticamente aceptable de éste son de aproximadamente 50 a 500 mg por día, 100 a 450 mg por día, 200 a 400 mg por día, 300 a 500 mg por día, 350 a 500 mg por día, o 400 a 500 mg por día. En otro aspecto, el crenolanib o una sal farmacéuticamente aceptable de éste es administrado en al menos una forma de las formas continua, intermitente, sistémica o local. En otro aspecto, el FLT3 mutado se define además como un FLT3 mutante constitutivamente activo. En otro aspecto, el crenolanib o una sal farmacéuticamente aceptable de éste es administrado oral, intravenosa o intraperitonealmente. En otro aspecto, el crenolanib o una sal farmacéuticamente aceptable de éste es besilato de crenolanib, fosfato de crenolanib, lactato de crenolanib, clorhidrato de crenolanib, citrato de crenolanib, acetato de crenolanib, toluensulfonato de crenolanib y

succinato de crenolanib. En otro aspecto, el FLT3 es al menos uno de FLT3-ITD o FLT3-TKD. En otro aspecto, la cantidad terapéuticamente efectiva de crenolanib o una sal farmacéuticamente aceptable de éste es administrado hasta tres veces o más por día durante el tiempo que el sujeto necesite el tratamiento para el trastorno proliferativo. En otro aspecto, el crenolanib o una sal farmacéuticamente aceptable de éste es suministrado en al menos una de las formas secuencial o concomitante con otro agente farmacéutico a un paciente con trastorno proliferativo recién diagnosticado, para mantener la remisión de un paciente existente, o a un paciente con enfermedad proliferativa recidivante/refractaria. En otro aspecto, el crenolanib o una sal farmacéuticamente aceptable de éste es suministrado como un agente único o en combinación con otro agente farmacéutico a un paciente con un trastorno proliferativo recién diagnosticado, para mantener la remisión, o a un paciente con enfermedad proliferativa recidivante/refractaria. En otro aspecto, el crenolanib o una sal farmacéuticamente aceptable de éste es suministrado como un agente único o en combinación con otro agente farmacéutico a un paciente pediátrico con un trastorno proliferativo recién diagnosticado, para mantener la remisión, o a un paciente pediátrico con trastorno proliferativo recidivante/refractario. En otro aspecto, el paciente tiene un trastorno recidivante/refractario a otros inhibidores de FLT3 tirosina quinasa.

La presente divulgación describe un método para el tratamiento de un paciente que padece de una enfermedad proliferativa que comprende: identificar al paciente que necesita una terapia para la enfermedad proliferativa; y administrar al paciente que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de crenolanib o una sal de éste, donde el trastorno celular proliferativo está caracterizado por la actividad desregulada del receptor de tirosina quinasa FLT3, donde la enfermedad proliferativa es seleccionada de al menos una de leucemia, mieloma, enfermedad mieloproliferativa, síndrome de mielodisplasia, síndrome hipereosinofílico idiopático (HES), cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, cáncer del SNC, cáncer de colon, cáncer esofágico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepático, cáncer de pulmón, cáncer nasofaríngeo, cáncer neuroendocrino, cáncer ovárico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer de las glándulas salivales, cáncer de pulmón de las células pequeñas, cáncer de piel, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de tiroides, cáncer uterino, y neoplasia hematológica maligna. En un aspecto, el crenolanib o una sal farmacéuticamente aceptable de éste es administrado oral, intravenosa o intraperitonealmente. En otro aspecto, el crenolanib o una sal farmacéuticamente aceptable de éste es al menos uno de besilato de crenolanib, fosfato de crenolanib, lactato de crenolanib, clorhidrato de crenolanib, citrato de crenolanib, acetato de crenolanib, toluensulfonato de

crenolanib y succinato de crenolanib besilato de crenolanib. En otro aspecto, FLT3 es al menos uno de FLT3-ITD o FLT3-TKD. En otro aspecto, el crenolanib o una sal farmacéuticamente aceptable de éste es suministrado en al menos una de las formas secuencial o concomitante con otro agente quimioterapéutico en una enfermedad proliferativa recién diagnosticada, para mantener la remisión, o en una enfermedad proliferativa recidivante/refractaria. En otro aspecto, el crenolanib o una sal farmacéuticamente aceptable de éste es suministrado como un agente único o en combinación con otro agente quimioterapéutico para el tratamiento de pacientes pediátricos con enfermedad proliferativa. En otro aspecto, el crenolanib o una sal farmacéuticamente aceptable de éste es suministrado como un agente único en al menos una de la terapia de inducción post-estándar o la terapia de inducción con alta dosis, en la enfermedad proliferativa recién diagnosticada. En otro aspecto, el crenolanib o una sal farmacéuticamente aceptable de éste es suministrado como un agente único en el tratamiento de pacientes con una enfermedad proliferativa que es o bien refractaria o que ha recidivado después de un tratamiento previo con un agente quimioterapéutico. En otro aspecto, el paciente es refractario a por menos otro inhibidor de tirosina quinasa.

La presente divulgación describe un método para el tratamiento de un paciente que padece de leucemia que comprende: obtener una muestra del paciente del que se sospecha que tiene leucemia; determinar de la muestra del paciente que el paciente tiene un receptor de tirosina quinasa FLT3 desregulado; y administrar al paciente que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de crenolanib o una sal de éste, donde la leucemia está caracterizada por una actividad desregulada del receptor tirosina quinasa FLT3. En un aspecto, la leucemia es seleccionada de enfermedad de Hodgkin y mieloma, leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia promielocítica aguda (APL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide crónica (CML), leucemia neutrofílica crónica (CNL), leucemia aguda no diferenciada (AUL), linfoma anaplásico de las células grandes (ALCL), leucemia prolinfocítica (PML), leucemia mielomonocítica juvenil (JMML), ALL de las células T del adulto, AML, con mielodisplasia trilineal (AMLITMDS), leucemia de linaje mixto (MLL), síndrome de mielodisplasias (MDSs), trastornos mieloproliferativos (MPD), y mieloma múltiple (MM). La presente divulgación describe un método para inhibir específicamente un receptor tirosina quinasa que comprende: obtener una muestra del paciente y determinar qué receptores tirosina quinasa están desregulados; y administrar a un mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de crenolanib o una sal de éste, donde el receptor tirosina quinasa desregulado es un receptor tirosina

quinasa FLT3. En un aspecto, la cantidad terapéuticamente efectiva de crenolanib o una sal de éste es suministrada en una cantidad que disminuye el recuento de blastos circulantes en la sangre periférica. En otro aspecto, la cantidad terapéuticamente efectiva de crenolanib o una sal de éste es suministrada en una cantidad que disminuye el recuento de blastos en la médula ósea del paciente. En otro aspecto, la enfermedad proliferativa es seleccionada de al menos una de leucemia, mieloma, enfermedad mieloproliferativa, síndrome de mielodisplasia, síndrome hipereosinofílico idiopático (HES), cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, cáncer del SNC, cáncer de colon, cáncer esofágico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepático, cáncer de pulmón, cáncer nasofaríngeo, cáncer neuroendocrino, cáncer ovárico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer de las glándulas salivales, cáncer de pulmón de las células pequeñas, cáncer de piel, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de tiroides, cáncer uterino, y neoplasia hematológica maligna. En otro aspecto, la cantidad terapéuticamente efectiva también puede ser una cantidad profilácticamente efectiva de crenolanib o una sal de éste y es de aproximadamente 50 a 500 mg por día, 100 a 450 mg por día, 200 a 400 mg por día, 300 a 500 mg por día, 350 a 500 mg por día, o 400 a 500 mg por día. En otro aspecto, el crenolanib o una sal de éste es administrado en al menos una de las formas continua, intermitente, sistémica o local. En otro aspecto, el FLT3 desregulado es definido además como un FLT3 mutado que es constitutivamente activo. En otro aspecto, el crenolanib o una sal de éste es administrado oral, intravenoso intraperitonealmente. En otro aspecto, el crenolanib o una sal de éste es al menos uno de besilato de crenolanib, fosfato de crenolanib, lactato de crenolanib, clorhidrato de crenolanib, citrato de crenolanib, acetato de crenolanib, toluenosulfato de crenolanib y succinato de crenolanib besilato de crenolanib. En otro aspecto, el FLT3 es al menos uno de FLT3-ITD o FLT3-TKD. En otro aspecto, la cantidad terapéuticamente efectiva de crenolanib o una sal de éste es administrada hasta tres veces o más por día durante el tiempo que el sujeto necesite el tratamiento para la enfermedad proliferativa. En otro aspecto, se le proporciona un tratamiento al paciente, y el método comprende además los pasos de: obtener una o más muestras de los pacientes para determinar el efecto del tratamiento, y continuar el tratamiento hasta que se reduce o elimina la enfermedad proliferativa. En otro aspecto, el crenolanib o una sal de éste es suministrada en al menos una de las formas secuencial o concomitante con otro agente farmacéutico a un paciente con enfermedad proliferativa recién diagnosticada, para mantener la remisión, o a un paciente con enfermedad proliferativa recidivante/refractaria. En otro aspecto, el crenolanib o una sal de éste es suministrado como un agente único o en combinación con otro agente farmacéutico a un paciente con enfermedad proliferativa recién diagnosticada, para mantener la remisión o a un paciente con

enfermedad proliferativa recidivante/refractaria. En otro aspecto, el crenolanib o una sal de éste es suministrado como un agente único o en combinación con otro agente farmacéutico a un paciente pediátrico con enfermedad proliferativa recién diagnosticada, para mantener la remisión, o a un paciente pediátrico con enfermedad proliferativa recidivante/refractaria. En otro aspecto, el paciente ha tenido recidivas/es refractario a un inhibidor de tirosina quinasa previo. Ejemplos no limitativos de otros inhibidores de FLT3 a los cuales la enfermedad proliferativa o el trastorno es resistente incluyen, por ejemplo, lestaurtinib (también conocido como CEP 701, Cephalon); CHIR-258 (Chiron Corp.); EB 10 y IMC-EB 10 (ImClone Systems Inc.); midostaurina (también conocido como PKC412, Novartis AG); tyutinib (también conocido como MLN-518, Millennium Pharmaceuticals Inc.); sunitinib (también conocido como SU11248, Pfizer USA); quizartinib (también conocido como AC220, Ambit Biosciences); XL 999 (Symphony Evolution, Inc.); GTP 14564 (Merck Biosciences UK); AG1295 y AG1296; y CEP-5214 y CEP-7055 (Cephalon).

La presente divulgación describe un método para el tratamiento de un paciente con una enfermedad proliferativa que comprende: obtener una muestra del paciente; determinar si el paciente se ha tornado resistente a inhibidores de tirosina quinasa previos; y administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de crenolanib o una sal de éste para superar la resistencia a los inhibidores de la proteína tirosina quinasa previos.

#### Descripción de la invención

Para facilitar la comprensión de esta invención, se definen a continuación una cantidad de términos. Los términos definidos en la presente tienen significados comúnmente comprendidos por un experto en las áreas relevantes para la presente invención. Términos tales como “un”, “una”, “el” y “la” no pretenden referirse sólo a una entidad singular, sino que incluyen la clase general de la cual se puede usar un ejemplo específico para la ilustración. La terminología en la presente se usa para describir formas de realización específicas de la invención, pero su uso no delimita la invención, excepto como se indica en las reivindicaciones.

Está divulgado aquí tratar trastornos relacionados con la actividad quinasa de FLT3 o la expresión en un sujeto, por ejemplo, la actividad desregulada de la FLT3 tirosina quinasa.

El compuesto es crenolanib (4-piperidinamina, 1-[2-[5-[(3-metil-3-oxetanil)metoxi]-1H-

benzimidazol-1-il]-8-quinolinilo]) y sus sales farmacéuticamente aceptables, que son inhibidores de la proteína tirosina quinasa selectivos para las mutaciones de FLT3 constitutivamente activas, incluyendo las mutaciones FLT3 ITD y FLT3 TKD. A diferencia de los inhibidores de FLT3 previos en el arte, la forma de sal besilato de crenolanib ha mostrado ser notablemente efectiva para eliminar los blastos circulantes absolutos en la sangre periférica y los porcentajes de blastos en la médula ósea en pacientes con AML con FLT3 mutante que habían recibido fuertes tratamientos previos.

La presente divulgación describe un método para reducir o inhibir la actividad quinasa de FLT3 en un sujeto que comprende el paso de administrar un compuesto de la presente invención al sujeto.

Como se usa en la presente, el término “sujeto” se refiere a un animal, tal como un mamífero o un humano, que ha sido el objeto del tratamiento, la observación o el experimento.

La presente divulgación describe métodos para tratar a un sujeto con un trastorno celular proliferativo impulsado por una actividad quinasa anormal del FLT3 mutante. En un ejemplo, la invención proporciona métodos para el tratamiento de un trastorno celular proliferativo relacionado con el FLT3 mutante, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención en un sujeto. La administración del agente terapéutico puede realizarse después de la manifestación de los síntomas característicos del trastorno celular proliferativo provocado por FLT3, tal como para tratar una enfermedad o trastorno.

Como se usa en la presente, el término “cantidad terapéuticamente efectiva”, se refiere a una cantidad de compuesto activo o sal farmacéutica que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sujeto que ha sido reclutado por un investigador, un veterinario, un médico u otro profesional, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o el trastorno que se está tratando. Los métodos para determinar las dosis terapéuticamente efectivas para las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención son conocidos en el arte. Las técnicas y las composiciones para preparar formas de dosificación útiles usando la presente invención se describen en una o más de las siguientes referencias: Yerson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, Décima edición, McGraw-Hill, 2002; Pratt y Taylor, eds., Principles of Drug Action, Tercera edición, Churchill Livingstone, Nueva York, 1990; Katzung, ed., Basic and Clinical

Pharmacology, Novena edición, McGraw Hill, 20037ybg; Goodman y Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, Décima edición, McGraw Hill, 2001; Remington's Pharmaceutical Sciences, 20va. Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 32va. edición (The Pharmaceutical Press, Londres, 1999); partes  
5 relevantes se incorporan en la presente por referencia.

Como se usa en la presente, el término “composición” se refiere a un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como también cualquier producto, que resulta, directamente o indirectamente, de las combinaciones de los  
10 ingredientes especificados en las cantidades especificadas. En un ejemplo, la composición incluye crenolanib o una sal farmacéuticamente aceptable de éste en una cantidad suficiente para el tratamiento de una enfermedad.

Como se usa en la presente, las expresiones “trastornos proliferativos con FLT3 mutado”, “trastorno relacionado con FLT3” o “trastornos relacionados con el receptor FLT3” o “trastornos relacionados con el receptor FLT3 tirosina quinasa” “una enfermedad con el receptor FLT3 tirosina quinasa desregulado” o “trastorno celular proliferativo provocado por FLT3” incluyen enfermedades asociadas con, o que implican, actividad FLT3, por ejemplo, mutaciones que llevan a la activación constitutiva de FLT3. Ejemplos de “trastornos  
20 proliferativos FLT3 mutado” incluyen trastornos que resultan de una sobreestimulación de FLT3 debido a las mutaciones en FLT3, o trastornos que resultan de una actividad anormalmente alta FLT3 debido a una cantidad anormalmente alta de mutaciones en FLT3. Es conocido que la hiperactividad de FLT3 ha estado implicada en la patogénesis de muchas enfermedades, incluyendo los siguientes trastornos celulares proliferativos mencionados, los  
25 trastornos neoplásicos y cánceres. Ejemplos no limitativos de trastornos proliferativos para el tratamiento con la presente invención incluyen leucemia, mieloma, enfermedad mieloproliferativa, síndrome mielodisplásico, síndrome hipereosinofílico idiopático (HES), cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, cáncer del SNC, cáncer de colon, cáncer esofágico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepático, cáncer de pulmón, cáncer  
30 nasofaríngeo, cáncer neuroendocrino, cáncer ovárico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer de las glándulas salivales, cáncer de pulmón de las células pequeñas, cáncer de piel, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de tiroides, cáncer uterino, y neoplasia hematológica maligna.

35 Como se usa en la presente, los términos “trastornos proliferativos” y “trastornos

celulares proliferativos” se refieren a un exceso de proliferación celular de uno o más subconjuntos de células en un organismo multicelular que resultan en un daño (es decir, molestia o disminución de la expectativa de vida) para el organismo multicelular. Los trastornos celulares proliferativos pueden ocurrir en diferentes tipos de animales y humanos.

5 Como se usa en la presente, “trastornos celulares proliferativos” incluyen trastornos neoplásicos.

Como se usa en la presente, la expresión “trastorno neoplásico” se refiere a un tumor que resulta de un crecimiento celular anormal o incontrolado. Ejemplos de trastornos neoplásicos incluyen, pero no están limitados a, los siguientes trastornos, por ejemplo: los trastornos mieloproliferativos, tales como trombocitopenia, trombocitosis esencial (ET), metaplasia mieloide agnogenica, mielofibrosis (MF), mielofibrosis con metaplasia mieloide (MMM), mielofibrosis idiopática crónica (UIMF) y policitemia vera (PV), las citopenias, y los síndromes mielodisplásicos pre-malignos; cánceres tales como cánceres de glioma, cánceres de pulmón, cánceres de mama, cánceres colorrectales, cánceres de próstata, cánceres gástricos, cánceres esofágicos, cánceres de colon, cánceres pancreáticos, cánceres ováricos, y neoplasias hematológicas malignas, incluyendo mielodisplasia, mieloma múltiple, leucemias y linfomas. Ejemplos de neoplasias hematológicas malignas incluyen, por ejemplo, leucemias, linfomas, enfermedad de Hodgkin y mieloma. Además, leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia promielocítica aguda (APL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide crónica (CML), leucemia neutrofílica crónica (CNL), leucemia no diferenciada aguda (AUL), linfoma anaplásico de las células grandes (ALCL), leucemia prolinfocítica (PML), leucemia mielomonocítica juvenil (JMML), ALL de las células T del adulto, AML, con mielodisplasia trilineal (AMLITMDS), leucemia de linaje mixto (MLL), síndrome de mielodisplasias (MDSs), trastornos mieloproliferativos (MPD) y mieloma múltiple (MM). En algunas formas de realización, la presente invención se refiere al uso de crenolanib o una sal farmacéuticamente aceptable de éste en una cantidad suficiente para el tratamiento de un trastorno neoplásico.

30 En una forma de realización de la presente invención, el crenolanib o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, es suministrado al menos en una de las formas secuencial o concomitante, con otro agente quimioterapéutico en una enfermedad proliferativa recién diagnosticada, para mantener la remisión, o en una enfermedad proliferativa recidivante/refractaria. El crenolanib o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, puede ser suministrado como un agente único o en combinación con otro agente quimioterapéutico

para el tratamiento de pacientes pediátricos con la enfermedad proliferativa. El crenolanib o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, también puede ser suministrado como un agente único a al menos una de la terapia de inducción posestándar o la terapia de inducción con altas dosis, en una enfermedad proliferativa recién diagnosticada. El crenolanib o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, también puede ser suministrado como un agente único en el tratamiento de pacientes con la enfermedad proliferativa que es o bien refractario a, o que ha recidivado después del tratamiento previo con un agente quimioterapéutico. Finalmente, el paciente puede ser refractario a por menos otro inhibidor de tirosina quinasa antes del tratamiento.

10

En otra forma de realización, la presente invención puede ser combinada con otra terapia como una terapia de combinación para tratar o inhibir la aparición de un trastorno celular proliferativo relacionado con FLT3 en un sujeto. La terapia de combinación comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención y una o más de otras terapias anti-proliferación celular incluyendo, pero no limitado a, quimioterapia y terapia de radiación.

15

En una forma de realización de la presente invención, un compuesto de la presente invención puede ser administrado en combinación con quimioterapia. Como se usa en la presente, quimioterapia se refiere a una terapia que involucra un agente quimioterapéutico. Una variedad de agentes quimioterapéuticos se pueden usar en combinación con la presente invención. A modo de ejemplo solamente, compuestos de taxano, específicamente docetaxel, son administrados en forma segura en combinación con un compuesto de la presente invención en una dosificación de 75 mg por metro cuadrado (mg/m<sup>2</sup>) de área de superficie corporal.

20

25

La quimioterapia es conocida por los expertos en el arte. La dosificación y el esquema apropiados para la quimioterapia serán similares a los ya empleados en las terapias clínicas donde la quimioterapia es suministrada en combinación con otras terapias o usada sola.

30

En otra forma de realización de la presente invención, los compuestos de la presente invención pueden ser administrados en combinación con terapia radiante. Como se usa en la presente, "terapia radiante" se refiere a una terapia que comprende la exposición a radiación de un sujeto que lo necesita. La terapia radiante es conocida por los expertos en el arte. La dosificación y el esquema apropiados para la terapia radiante serán similares a aquellos ya

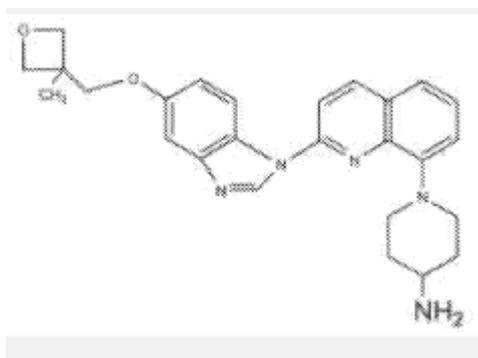
35

empleados en las terapias clínicas donde la terapia radiante es suministrada en combinación con otras terapias o se usa sola.

En otra forma de realización de la presente invención, los compuestos de la presente invención pueden ser administrados en combinación con una terapia objetivo. Como se usa en la presente, "terapia objetivo" se refiere a una terapia que tiene como objetivo una clase de proteínas particular involucrada en el desarrollo del tumor o la señalización oncogénica. Por ejemplo, los inhibidores de tirosina quinasa contra el factor de crecimiento vascular endotelial se han usado en el tratamiento de cánceres.

La presente divulgación describe métodos que incluyen el uso de un segundo agente farmacéutico además de los compuestos de la presente invención, los dos pueden ser administrados en forma simultánea o secuencial (en cualquier orden).

En una forma de realización, la presente invención se refiere al compuesto que tiene la fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de éste, en una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva contra una enfermedad proliferativa que es seleccionada de al menos una de leucemia, mieloma, enfermedad mieloproliferativa, síndrome mielodisplásico, síndrome hipereosinofílico idiopático (HES), cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, cáncer del SNC, cáncer de colon, cáncer esofágico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepático, cáncer de pulmón, cáncer nasofaríngeo, cáncer neuroendocrino, cáncer ovárico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer de las glándulas salivales, cáncer de pulmón de las células pequeñas, cáncer de piel, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de tiroides, cáncer uterino, y neoplasia hematológica maligna. Las sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo clorhidrato, fosfato y lactato se preparan de una manera similar a la sal bencensulfonato y son bien conocidas por los expertos

en el arte.

Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados a un sujeto en forma sistémica, por ejemplo, en forma oral, intravenosa, subcutánea, intramuscular, intradérmica o parenteral. Los compuestos de la presente invención también pueden ser administrados a un sujeto localmente.

5

Los compuestos de la presente invención pueden ser formulados para liberación lenta o liberación rápida con el objetivo de mantener el contacto de los compuestos de la presente invención con tejidos objetivo durante un período de tiempo deseado.

10

Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen las formas sólidas, tales como, píldoras, comprimidos, capsulitas, cápsulas, gránulos y polvos, formas líquidas, tales como soluciones, emulsiones y suspensiones. Las formas útiles para la administración parenteral incluyen soluciones, emulsiones y suspensiones estériles. La dosificación diaria de los compuestos de la presente invención puede variarse en un amplio rango de 50 a 500 mg por humano adulto por día. Para la administración oral, las composiciones son suministradas preferentemente en la forma de comprimidos que contienen 20 y 100 miligramos. Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados en un régimen de hasta tres veces o más por día. Preferentemente tres veces por día. Las dosis óptimas a ser administradas pueden ser determinadas por los expertos en el arte, y variarán con el compuesto de la presente invención usado, el modo de administración, el tiempo de administración, la concentración del preparado, y los detalles de la condición de enfermedad. Los factores asociados con las características del paciente, tales como edad, peso, y dieta requerirán ajustes de la dosis.

25

Preparación de los compuestos aquí descriptos. Los métodos de síntesis generales, que pueden ser mencionados para la preparación de los compuestos de fórmula I se presentan en la patente U.S. N.º 5.990.146 (publicada el 23 de noviembre de 1999) (Warner-Lambert Co.) y las solicitudes PCT publicadas números WO 99/16755 (publicada el 8 de abril de 1999) (Merck & Co.), WO 01/40217 (publicada el 7 de julio de 2001) (Pfizer, Inc.), la solicitud de patente US No. 2005/0124599 (Pfizer, Inc.) y la patente U.S. N.º 7.183.414 (Pfizer, Inc.).

30

Las sales farmacéuticamente aceptables, tales como clorhidrato, fosfato y lactato, se preparan de una manera similar a la sal bencensulfonato y son bien conocidas por los expertos

35

en el arte. Los siguientes compuestos representativos de la presente invención son para fines ilustrativos solamente y no pretenden limitar la invención de ninguna manera, incluyendo crenolanib como besilato de crenolanib, fosfato de crenolanib, lactato de crenolanib, clorhidrato de crenolanib, citrato de crenolanib, acetato de crenolanib, toluensulfonato de crenolanib y succinato de crenolanib.

### Resumen de los ejemplos

Ejemplo 1. El paciente tenía una mutación FLT3-ITD *de novo* y una mutación FLT3-D835 TKD adquirida. Después de un avance con otro inhibidor de FLT3, el paciente alcanzó un beneficio hematológico categorizado como CR con una terapia de besilato de crenolanib, y un puente a un trasplante de células madres alogénico curativo.

Ejemplo 2. El paciente tenía una mutación FLT3-ITD *de novo* y una mutación FLT3-D835 TKD adquirida. Después del progreso con otro inhibidor de FLT3, el paciente alcanzó un beneficio hematológico categorizado como CRi con una terapia con besilato de crenolanib, y un puente a un trasplante de células madre alogénico curativo.

Ejemplo 3. El paciente tenía mutaciones FLT-ITD y FLT3-D835 TKD adquiridas. Después del avance con quimioterapia citotóxica y un trasplante de células madre autólogo, el paciente alcanzó un beneficio hematológico categorizado como CRi con una terapia con besilato de crenolanib, y un puente a un trasplante de células madre alogénico curativo.

Ejemplo 4. El paciente tenía una mutación FLT3-ITD adquirida. Después del avance con la quimioterapia citotóxica, el paciente alcanzó un beneficio hematológico caracterizado como CRi con la terapia con besilato de crenolanib, y un puente a un trasplante de células madre alogénico curativo.

### Ejemplo 1

Efecto de la terapia con besilato de crenolanib en un paciente con AML recidivante/refractaria con una mutación FLT3-ITD *de novo* y una mutación FLT3-D835 TKD adquirida: CR y puente al trasplante. Un hombre de 34 años de edad, de 82,28 kg, con diagnóstico de AML en julio de 2012. En el diagnóstico inicial, los exámenes de laboratorio revelaron elevados blastos en la sangre periférica y en la médula ósea. El paciente era positivo

para una mutación FLT3-ITD *de novo*, categorizándolo como un paciente con AML de alto riesgo, lo que está asociado con un pronóstico negativo, una mayor incidencia acumulativa de recidivas y una supervivencia general más corta. El paciente fue tratado inicialmente con quimioterapia de inducción incluyendo una dosis estándar de citarabina administrada como una infusión continua durante 7 días, y 3 días de daunorrubicina administrada intravenosamente. Después de 1 ciclo de terapia de inducción, la médula ósea del paciente no mostró evidencia de AML y se confirmó la remisión. Para mantener la remisión clínica, se completaron dos ciclos de terapia de consolidación con una dosis alta de citarabina. Aproximadamente 1 mes después, una biopsia de la médula ósea mostró que el paciente había recidivado. Sin otras opciones de tratamiento estándar aprobado disponibles, el paciente fue incluido en un ensayo clínico fase I para pacientes con AML recidivante y refractaria, donde fue tratado dos veces por día con un inhibidor de FLT3 tirosina quinasa oral en investigación, el inhibidor de FLT3 tirosina quinasa Y. Después de aproximadamente 3 meses de tratamiento con inhibidor de FLT3 tirosina quinasa Y, la enfermedad del paciente avanzó y fue retirado del estudio de investigación.

Un análisis ulterior mostró que el paciente había adquirido una mutación FLT3-TKD además de la mutación FLT3-ITD que estaba presente después del tratamiento inicial. La presencia de ambas mutaciones FLT3-ITD y FLT3-TKD ubicaron al paciente en un grupo de riesgo aún mayor. Debido a la naturaleza más agresiva de la enfermedad del paciente, fue tratado con quimioterapia con una dosis alta de salvataje de citarabina e hidroxurea. A pesar de la administración de los regímenes citotóxicos de salvataje, no hubo una disminución significativa en los recuentos de blastos de la médula ósea del paciente. El paciente discontinuó ambas terapias.

Para superar la resistencia a la terapia previa, se suministró al paciente como agente único oral, besilato de crenolanib, en un ensayo clínico para pacientes con AML recidivante o refractaria con una mutación FLT3-D835 TKD (NCTO 1522469). En la línea de base, el paciente presentó 75% de blastos en la médula ósea. El paciente comenzó el tratamiento con 100 mg de crenolanib oral tres veces por día. A pesar de disminuir la dosis de crenolanib a 80 mg tres veces por día, después de 29 días de terapia, una biopsia de médula ósea reveló que el crenolanib superó la resistencia previa al inhibidor de la FLT3 tirosina quinasa y el paciente logró una remisión completa (CR). La eliminación sostenida de los blastos en la médula ósea hizo que el paciente fuera elegible para el trasplante de células madre (ver Tabla 1). El paciente discontinuó la terapia con crenolanib y fue sometido a un trasplante alogénico de

células madre.

La Tabla 1 ilustra la capacidad de crenolanib de curar la leucemia maligna en la médula ósea del Ejemplo 1, un paciente con AML recidivante/refractaria con una mutación FLT3-ITD *de novo* y una mutación FLT3-D835 TKD adquirida, después de sólo 29 días de terapia.

5 TABLA 1<sup>o</sup>

Días con fármaco del estudio	Blastos en la médula ósea (%)
0	75
29	0
57	1

Ejemplo 2

10 Efecto de la terapia con besilato de crenolanib en un paciente con AML recidivante/refractaria con una mutación FLT3 ITD *de novo* y una mutación FLT3-D835 TKD adquirida: CRi y puente a trasplante. A una paciente de 45 años de edad, de 49,7 kg, se le diagnosticó AML en febrero de 2012. En el diagnóstico inicial, los exámenes de laboratorio revelaron un porcentaje elevado de blastos en la médula ósea de 65%. La paciente era  
 15 positiva para una mutación FLT3-ITD *de novo*, categorizándola como paciente con AML de alto riesgo, lo que está asociado con un pronóstico negativo, aumento de la incidencia acumulativa de recidivas y una supervivencia general más corta.

La paciente fue tratada inicialmente con quimioterapia de inducción incluyendo una  
 20 dosis estándar de citarabina dada como una infusión continua durante 5 días, y 3 días de idaurubicina administrada intravenosamente. Después de 1 ciclo de terapia de inducción, la paciente alcanzó una remisión clínica completa. Los exámenes de laboratorio mostraron una disminución del porcentaje de blastos en la médula ósea de 1% en la semana 5, Para mantener la remisión clínica, se inició una terapia de consolidación con una dosis alta de  
 25 citarabina a 3 g/m<sup>2</sup> cada 12 horas los días 1, 3, y 5 durante un ciclo. En la preparación para un trasplante de células madre, la paciente fue sometida a una biopsia de médula ósea de observación. En la semana 12 la biopsia de la médula ósea mostró que la paciente había recidivado, con un aumento del porcentaje de blastos en la médula ósea de 57%. En un esfuerzo por alcanzar una segunda remisión, la paciente fue tratada con quimioterapia de  
 30 salvataje que consistía en una combinación de mitoxantrona, etopósido y citarabina. En la semana 16, una biopsia de médula ósea reveló que la paciente había alcanzado una segunda

remisión completa con 3% de blastos en la médula ósea. En la preparación para un trasplante de células madre, la paciente fue sometida a una biopsia de médula ósea de observación en la semana 20. Los resultados de la biopsia indicaron que la paciente había experimentado una segunda recidiva, con un porcentaje de blastos en la médula ósea de 30%. Sin otras  
5 opciones de tratamientos estándar aprobados disponibles, la paciente fue incluida en un ensayo clínico para pacientes con AML recidivante y refractaria, donde fue tratada diariamente con un inhibidor de FLT3 tirosina quinasa oral en investigación, el inhibidor de FLT3 tirosina quinasa X, a un nivel de dosis 1. Después de un ciclo de tratamiento con el inhibidor de FLT3 tirosina quinasa X, la paciente presentó un elevado porcentaje de blastos en la médula ósea  
10 de 38%. El análisis ulterior mostró que la paciente había adquirido una mutación FLT3-TKD además de la mutación FLT3-ITD que estaba presente después del tratamiento inicial. La presencia de ambas mutaciones FLT3-ITD y FLT3-TKD ubicó a la paciente en un grupo de riesgo aún mayor. Debido a la naturaleza más agresiva de la enfermedad de la paciente, se aumentó la dosis diaria del inhibidor de FLT3 tirosina quinasa X en 100% al nivel de dosis 2.  
15 A pesar de la mayor dosis del inhibidor de FLT3 tirosina quinasa X, la paciente experimentó un aumento de los blastos en la médula ósea a 60%.

La paciente discontinuó el estudio de investigación con el inhibidor de FLT3 tirosina quinasa X.  
20

Para superar la resistencia a la terapia previa con el inhibidor de FLT3 tirosina quinasa X, se suministró a la paciente como agente único oral besilato de crenolanib en un ensayo clínico para pacientes con AML recidivante o refractaria con una mutación FLT3-D835 (CT01522469). En la línea de base, la paciente presentaba 91% de blastos en la médula ósea y 4800 unidades/uL de blastos circulantes absolutos en la sangre periférica. La paciente  
25 comenzó el tratamiento con 80 mg de crenolanib oral tres veces por día. Después de sólo 14 días de terapia con crenolanib, la paciente alcanzó una eliminación completa de los blastos leucémicos malignos en la sangre periférica. Durante el curso de 65 días de terapia, una biopsia de médula ósea reveló que crenolanib superó la resistencia previa al inhibidor de FLT3  
30 tirosina quinasa y la paciente alcanzó la remisión completa con una recuperación incompleta del recuento sanguíneo (CRi). Una disminución de los blastos en la médula ósea a 4-5% hizo que la paciente fuera elegible para el trasplante de células madre (ver Tablas 2 y 3). La paciente discontinuó la terapia con crenolanib y fue sometida a un trasplante alogénico de células madre.

35

La Tabla 2 ilustra la capacidad de crenolanib para eliminar la leucemia maligna en la sangre periférica del Ejemplo 2, una paciente con AML recidivante/refractaria con una mutación FLT3-ITD *de novo* y una mutación FLT3-D835 TKD adquirida, después de sólo 14 días de terapia.

5

TABLA 2

Días con el fármaco en estudio	Recuento absoluto blastos periféricos (unid/ $\mu$ L)
1	4800
3	2747
4	250
7	49
9	35
14	0
21	0
28	0
37	0
38	0
39	0
40	0
41	0
42	0
43	0
45	0
46	0
47	0
48	0
49	0
50	0
51	0
52	0
69	0

La Tabla 3 ilustra la capacidad de crenolanib para eliminar la leucemia maligna en la médula ósea del Ejemplo 2, una paciente con AML recidivante/refractaria con una mutación

10

FLT3-ITD *de novo* y una mutación FLT3-D835 TKD adquirida, durante un período sostenido de 65 días después de la recidiva inmediata con otro inhibidor de FLT3 en investigación.

TABLA 3

Inhibidor de FLT3	Días con el fármaco del estudio	Blastos en la médula ósea (%)
Inhibidor de FLT3 X	0	30
	28	38
	42	60
Crenolanib	0	91
	21	32
	35	2
	65	4-5

5 Ejemplo 3

Efecto de la terapia con besilato de crenolanib en una paciente con AML recidivante/refractaria con mutaciones FLT3-ITD y FLT3-D835 TKD adquiridas: CRi y puente a trasplante.

10

Una paciente de 44 años de edad, de 59,2 kg, a la que se le diagnosticó AML en diciembre de 2011. Después del diagnóstico inicial la paciente fue tratada con 7 + 3 quimioterapia de inducción, seguido por terapia de consolidación con 1 ciclo de una alta dosis de citarabina. Cinco meses después la paciente fue sometida a un trasplante autólogo de células madre con etopósido y busulfano. No había evidencia de una respuesta clínica después del trasplante. Los exámenes de laboratorio revelaron que los blastos circulantes en la sangre periférica de la paciente eran elevados dos meses después y el porcentaje de blastos en la médula ósea era de 42% tres meses después. Adicionalmente, se descubrió que la paciente había adquirido ambas mutaciones FLT3-ITD y FLT3-D835 TKD. Dada la especificidad objetivo de FLT3 *in vitro* de crenolanib para las dos mutaciones constitutivamente activas, la paciente fue incluida en el ensayo clínico fase II con monoterapia de crenolanib (NCT01522469). En la línea de base (Día 0), antes de la administración de besilato de crenolanib, la paciente tenía blastos circulantes absolutos en la sangre periférica de 196 unidades/uL y 60-70% de blastos en la médula ósea. La paciente fue tratada con 100 mg de besilato de crenolanib tres veces por día. Después de sólo 15 días de terapia con

25

crenolanib, la paciente alcanzó una eliminación completa de los blastos leucémicos malignos en la sangre periférica. Después de 33 días de terapia, una biopsia de la médula ósea reveló que mientras se encontraba bajo terapia con crenolanib la paciente alcanzó una remisión completa con una recuperación incompleta del recuento sanguíneo (CRi). Una disminución de los blastos en la médula ósea a 5% hizo que la paciente fuera elegible para el trasplante de células madre. La paciente discontinuó la terapia con crenolanib para ser sometida a un trasplante alogénico de células madre. La paciente discontinuó la terapia con crenolanib y fue sometida a un trasplante alogénico de células madre.

10 La Tabla 4 ilustra la capacidad de crenolanib para eliminar la leucemia maligna en la sangre periférica del Ejemplo 3, una paciente que había sido sometida a fuertes tratamientos previos que tenía AML recidivante/refractaria con mutaciones FLT3 -ITD y FLT3-D835 TKD adquiridas, después de sólo 15 días de terapia.

15

20

25

30

35

TABLA 4

Días con el fármaco del estudio	Recuento absoluto blastos periféricos (unid./ $\mu$ L)
0	196
14	14
15	0
16	0
17	0
18	0
28	0
29	0
31	0
32	0
33	0
39	0
42	0
44	0
45	0
46	0
47	0
48	0
49	0
50	0
51	0
52	0

La Tabla 5 ilustra la capacidad de crenolanib para eliminar la leucemia maligna en la médula ósea del Ejemplo 3, una paciente que había sido sometida a fuertes tratamientos previos que tenía AML recidivante/refractaria con mutaciones FLT3-ITD y FLT3-D835 TKD adquiridas, durante un período sostenido de 33 días.

TABLA 5

Días con fármaco del estudio	Blastos en la médula ósea (%)
0	60-70
27	10
33	5

Ejemplo 4

5 Efecto de la terapia con besilato de crenolanib en una paciente con AML recidivante/refractaria con una mutación FLT3-ITD adquirida: CRi y puente a trasplante.

Una mujer de 51 años de edad, de 60,6 kg, a la que se le diagnosticó AML FLT3-negativa en enero de 2012. Después del diagnóstico inicial la paciente fue tratada con quimioterapia de inducción estándar 7 + 3, con la cual se logró la remisión completa. La  
 10 paciente fue tratada luego con 4 ciclos de una terapia de consolidación con una alta dosis de citarabina. Los exámenes de laboratorio revelaron que la paciente experimentó un avance con la terapia de consolidación. Se notó una mutación FLT3-ITD adquirida después de la recidiva y la paciente fue incluida en el ensayo clínico fase II con monoterapia de besilato de crenolanib  
 15 (NCT0 1522469). En la línea de base (Día 0), antes de la administración de besilato de crenolanib, la paciente tenía blastos circulantes absolutos en la sangre periférica de 198 unidades/uL y 76% de blastos en la médula ósea. La paciente fue tratada con 100 mg de besilato de crenolanib tres veces por día. Después de sólo 15 días de terapia con crenolanib, la paciente alcanzó una eliminación completa de los blastos leucémicos malignos en la sangre  
 20 periférica. Después de 29 días de terapia, una biopsia de la médula ósea reveló que mientras se encontraba bajo terapia con crenolanib la paciente alcanzó una remisión completa con una recuperación incompleta del recuento sanguíneo (CRi). Un nivel sostenido de blastos leucémicos en la médula ósea de 1% calificó a la paciente para un trasplante de células madre. La paciente discontinuó la terapia con crenolanib y fue sometida a un trasplante  
 25 alogénico de células madre.

La Tabla 6 ilustra la capacidad de crenolanib para eliminar la leucemia maligna en la sangre periférica del Ejemplo 4, una paciente con AML recidivante/refractaria con una mutación FLT3-ITD adquirida, después de sólo 15 días de terapia;

30

TABLA 6

<b>Días con fármaco del estudio</b>	<b>Recuento abs.blastos periféricos (células/<math>\mu</math>L)</b>
0	198
1	130
8	19
15	0
22	0
29	0
58	0

La Tabla 7 ilustra la capacidad de crenolanib de eliminar la leucemia maligna en la médula ósea del Ejemplo 4, una paciente con AML recidivante/refractaria con una mutación FLT3-ITD adquirida, después de sólo 29 días de terapia.

TABLA 7

<b>Días con fármaco del estudio</b>	<b>Blastos en la médula ósea (%)</b>
0	76
29	1
58	1

Se considera que cualquier forma de realización comentada en esta memoria puede ser implementada con respecto a cualquier método, kit, reactivo o composición de la invención, y viceversa. Además, las composiciones de la invención se pueden usar para llevar a la práctica los métodos de la divulgación.

Se comprenderá que las formas de realización particulares descritas en la presente se presentan a modo de ilustración.

Las principales características de esta invención pueden ser empleadas en varias formas de realización sin apartarse del alcance de la invención. Los expertos en el arte reconocerán, o serán capaces de determinar, usando no más que la experimentación de

rutina, numerosos equivalentes de los procedimientos específicos descritos en la presente.

Todas las publicaciones y solicitudes de patentes mencionadas en la memoria son indicativas del nivel de experiencia de los expertos en el arte a los cuales se refiere esta invención.

5

El uso de la palabra “uno” o “una” cuando se usa junto con el término “que comprende” en las reivindicaciones y/o la memoria puede significar “uno”, pero también es consistente con el significado de “uno o más”, “al menos uno”, y “uno o más de uno”. El uso del término “o” en las reivindicaciones se usa para significar “y/o” a menos que se indique explícitamente para referirse a alternativas solamente, o las alternativas son mutuamente excluyentes, aunque la divulgación sostiene una definición que se refiere a alternativas solamente y a “y/o”. En toda esta solicitud, el término “aproximadamente” se usa para indicar que un valor incluye la variación inherente de error para el dispositivo, empleándose el método para determinar el valor, o la variación que existe entre los sujetos del estudio.

15

Como se usa en esta memoria y en las reivindicaciones, las palabras “que comprende” (y cualquier forma de comprender, tal como “comprenden” y “comprende”), “que tiene” (y cualquier forma de tener, tal como “tienen” y “tiene”), “que incluye” (y cualquier forma de incluir, tal como “incluye” y “incluyen”) o “que contiene” (y cualquier forma de contener, tal como “contiene” y “contienen”) son inclusivas o de extremos abiertos y no excluyen elementos o pasos del método adicionales, no mencionados. La expresión “o combinaciones de éste”, como se usa en la presente, se refiere a todas las permutaciones y combinaciones de los ítems indicados que preceden a la expresión. Por ejemplo, “A, B, C, o combinaciones de estos, pretende incluir al menos uno de: A, B, C, AB, AC, BC o ABC, y si el orden es importante en un contexto particular, también BA, CA, CB, CBA, BCA, ACB, BAC o CAB. Continuando con este ejemplo, se incluyen expresamente las combinaciones que contienen repeticiones de uno o más ítems o términos, tales como BB, AAA, AB, BBC, AAABCCCC, CBBAAA, CABABB, etc. El experto en el arte comprenderá que típicamente no hay límite en el número de ítems o términos en cualquier combinación, a menos que resulte evidente de otro modo por el contexto.

30

Como se usa en la presente, las palabras de aproximación tales como, sin limitación, “aproximadamente”, “sustancial” o “sustancialmente” se refieren a una condición que cuando se modifica así, se entiende que no necesariamente es absoluto o perfecto, pero sería considerado suficientemente aproximado para los expertos en el arte para garantizar la

35

denominación de la condición como si estuviera presente. La medida en la que la descripción puede variar dependerá de cuán grande sea el cambio que se realice y que aún uno de los expertos en el arte reconozca la característica modificada como teniendo aún las características y capacidades requeridas de la característica no modificada. En general, pero

5 sujeto a los comentarios precedentes, un valor numérico en la presente que es modificado por una palabra de aproximación tal como “aproximadamente” puede variar del valor establecido por al menos  $\pm 1$ , 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 12 ó 15%. Todas las composiciones y/o métodos divulgados y reivindicados en la presente pueden ser realizados y ejecutados sin experimentación excesiva a la luz de la presente divulgación. Si bien las composiciones y los

10 métodos de esta invención han sido descritos en términos de formas de realización preferidas, será evidente para los expertos en el arte que se podrán aplicar variaciones a las composiciones y/o métodos y en los pasos o en la secuencia de pasos del método descrito en la presente.

## 15 Referencias

- Drexler, HG et al. Expression of FLT3 receptor and response to FLT3 ligand by leukemic cells. *Leukemia*. 1996; 10:588-599.
- Gilliland, DG y JD Griffin. The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. *Blood*. 2002; 100: 1532-1542.
- 20 Stirewalt, DL y JP Radich. The role of FLT3 in hematopoietic malignancies. *Nat Rev Cáncer*. 2003;3 :650-665.
- Nakao M, S Yokota y T Iwai. Internal tandem duplication of the FLT3 gene found in acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 1996; 10: 1911-1918.
- 25 H Kiyoi, M Towatari y S Yokota. Internal Tandem duplication of the FLT3 gene is a novel modality of elongation mutation which causes constitutive activation of the product. *Leukemia*. 1998; 12: 1333-1337.
- PD Kottaridis, RE Gale, et al. The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk
- 30 group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 y 12 trials. *Blood*. 2001;98: 1742-1759.
- Yamamoto Y, Kiyoi H, Nakano Y. Activating mutation of D835 within the activation loop of FLT3 in human hematologic malignancies. *Blood*. 2001;97:2434-2439.
- Thiede C, C Steudel, Mohr B. Analysis de FLT3 -activating mutations in 979 patients with acute
- 35 mielogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with

- poor prognosis. *Blood*. 2002; 99:4326-4335.
- H Kiyoi, T Naoe y S Yokota. Internal tandem duplication of FLT3 associated with leukocytosis in acute promyelocytic leukemia. Leukemia Study Group of the Ministry of Health and Welfare (Kohseisho). *Leukemia*.1997; 1 1 : 1447-1452.
- 5 S Schnittger, C Schoch y M Duga. Analysis of FLT3 length mutations in 1003 patients with acute myeloid leukemia: correlation to cytogenetics, FAB subtype, and prognosis in the AMLCG study and usefulness as a marker for the detection of minimal residual disease. *Blood*. 2002; 100:59-66.
- FM Abu-Duhier, Goodeve AC, Wilson GA, et al. FLT3 internal tandem duplication mutations in  
10 adult acute myeloid leukemia define a high risk group. *British Journal of Haematology*. 2000; 111: 190-195.
- H Kiyoi, T Naoe, Y Nakano, et al. Prognostic implication of FLT3 y N-RAS gene mutations in acute myeloid leukemia. *Blood*. 1999;93 :3074-3080.
- U Bacher, Haferlach C, W Kern, et al. Prognostic relevance of FLT3-TKD mutations in AML:  
15 the combination matters-an analysis of 3082 patients. *Blood*. 2008; 11 1 :2527-2537.
- T Kindler, Lipka DB, y Fischer T. FLT3 as a therapeutic target in AML: still challenging after all these years. *Blood*.2010; 116:5089-102.
- M Levis M, KF Tse, et al. A FLT3 tyrosine kinase inhibitor is selectively cytotoxic to acute myeloid leukemia blasts harboring FLT3 internal tandem duplication mutations. *Blood*. 2001;  
20 98(3): 885-887.
- Tse K F, et al. Inhibition of FLT3 -mediated transformation by use of a tyrosine kinase inhibitor. *Leukemia*. Julio 2001; 15 (7): 1001-1010.
- Smith, B. Douglas et al. Single agent CEP-701, a novel FLT3 inhibitor, shows biologic and clinical activity in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood*. Mayo  
25 2004; 103: 3669-3676
- Griswold, Ian J. et al. Effects of MLN518, A Dual FLT3 and KIT Inhibitor, on Normal and Malignant Hematopoiesis. *Blood*. Nov. 2004; 104 (9): 2912-2918.
- Yee, Kevin W.H. et al. SU5416 and SU5614 inhibit kinase activity of wild-type and mutant FLT3 receptor tyrosine kinase. *Blood*. Oct. 2002; 100(8): 2941-2949.
- 30 O'Farrell, Anne-Marie et al. SU11248 is a novel FLT3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo. *Blood*. Mayo 2003; 101(9): 3597-3605.
- Stone, R. M et al. PKC-412 FLT3 inhibitor therapy in AML: results of a phase II trials. *Ann Hematol*. 2004; 83 Suppl I: S89-90.
- Murata, K. et al. Selective cytotoxic mechanism of GTP-14564, a novel tyrosine kinase inhibitor  
35 in leukemia cells expressing a constitutively active Fms-like tyrosine kinase 3 (FLT3). *J Biol*

Chem. 2003; 278 (35): 32892-32898 [publ. electr. 10 de junio de 2003].

Levis, Mark et al. Small Molecule FLT3 Tyrosine Kinase Inhibitors. *Current Pharmaceutical Design*. 2004, 10, 1 183-1 193.

5 Borthakur et al. Phase I study of sorafenib in patients with refractory or relapsed acute leukemias. *Haematologica*. Enero 2011; 96: 62-8. publ. electr. 15 de oct. de 2010.

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

10 HM Amin et al. Having a higher blast percentage in circulation than bone marrow: clinical implications in myelodysplastic syndrome and acute lymphoid and myeloid leukemias. *Leukemia*. 2005; 19: 1567-72.

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

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

N Lewis et al., *J Clin Oncol*. 2009; 27: p5262-5269.

20 A Mead et al. FLT3 tyrosine kinase domain mutations are biologically distinct from and have a significantly more favorable prognosis than FLT3 internal tandem duplications in patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2007; 110: 1262; R Schlenk et al. Mutations and Treatment Outcome in Cytogenetically Normal Acute Myeloid Leukemia. *NEJM*. 2008; 358: 1909.

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

25

30

35

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de crenolanib o una sal farmacéuticamente aceptable de éste para su uso en el tratamiento de una leucemia mieloide aguda (AML) con FLT3 mutado en un sujeto, en donde el sujeto es un sujeto humano.

2. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la cantidad terapéuticamente efectiva de crenolanib o una sal farmacéuticamente aceptable de éste es de aproximadamente 50 a 500 mg por día, 100 a 450 mg por día, 200 a 400 mg por día, 300 a 500 mg por día, 350 a 500 mg por día, o 400 a 500 mg por día.

3. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la cantidad terapéuticamente efectiva de crenolanib o una sal farmacéuticamente aceptable de éste es administrada en al menos una de las formas continua, intermitente, sistémica o local.

4. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el FLT3 mutado es definido además como un FLT3 mutante constitutivamente activo.

5. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la cantidad terapéuticamente efectiva de crenolanib o una sal farmacéuticamente aceptable de éste es administrada en forma oral, intravenosa o intraperitoneal.

6. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el crenolanib es besilato de crenolanib, fosfato de crenolanib, lactato de crenolanib, clorhidrato de crenolanib, citrato de crenolanib, acetato de crenolanib, toluensulfonato de crenolanib y succinato de crenolanib.

7. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el FLT3 es al menos uno de FLT3-ITD o FLT-TKD.

8. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la cantidad terapéuticamente efectiva de crenolanib o una sal farmacéuticamente aceptable de éste es administrada hasta tres veces o más por día durante el tiempo que el sujeto necesite el tratamiento por la leucemia mieloide aguda (AML).

9. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la cantidad terapéuticamente efectiva de crenolanib o una sal farmacéuticamente aceptable de éste es suministrada en al menos una de las formas secuencial o concomitante, con otro agente farmacéutico a un sujeto recién diagnosticado con leucemia mieloide aguda del adulto (AML), para mantener la remisión en un sujeto o en un sujeto con leucemia mieloide aguda (AML) o recidivante.

10. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la cantidad terapéuticamente efectiva de crenolanib o una sal farmacéuticamente aceptable de éste es suministrada a un sujeto con una leucemia mieloide aguda recién diagnosticada (AML), para mantener la remisión en un sujeto o en un sujeto con leucemia mieloide aguda (AML) recidivante o refractaria.

11. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la cantidad terapéuticamente efectiva de crenolanib o una sal farmacéuticamente aceptable de éste es suministrada como un agente único o en combinación con otro agente farmacéutico a un sujeto pediátrico con un trastorno proliferativo recién diagnosticado, para mantener la remisión, o a un sujeto pediátrico con un trastorno proliferativo recidivante o refractario.

12. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el sujeto ha tenido recidivas/es refractario a al menos otro inhibidor de FLT3 tirosina quinasa u otro agente quimioterapéutico.

13. Una composición que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de crenolanib o una sal de éste, para su uso en el tratamiento de un sujeto que sufre de una enfermedad hematológica, que comprende:

identificar al sujeto que necesita de terapia para una enfermedad hematológica; y administrar la composición al sujeto que necesita dicho tratamiento, en donde la enfermedad hematológica está **caracterizada por** actividad de quinada tirosina de receptor FLT3, en donde la enfermedad hematológica es leucemia mieloide aguda (AML) con FLT3 mutado y en donde el sujeto es un sujeto humano.

14. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 13, donde el crenolanib o una sal de éste es administrado en forma oral, intravenosa o intraperitoneal.

15. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 13, donde el crenolanib o una sal de éste es al menos uno de besilato de crenolanib, fosfato de crenolanib, lactato de crenolanib, clorhidrato de crenolanib, citrato de crenolanib, acetato de crenolanib, toluenosulfato de crenolanib y succinato de crenolanib.

5

16. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 13, donde el FLT3 es al menos uno de FLT3-ITD o FLT3-TKD.

10 17. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 13, donde el crenolanib o una sal de éste es suministrado en al menos una de las formas secuencial o concomitante, con otro agente quimioterapéutico en una leucemia mieloide aguda del adulto recién diagnosticada (AML), para mantener la remisión, o una leucemia mieloide aguda (AML) recidiva o refractaria.

15 18. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 13, donde el crenolanib o una sal de éste es suministrado como un agente único o en combinación con otro agente quimioterapéutico para el tratamiento de un sujeto pediátrico con una leucemia mieloide aguda (AML).

20 19. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 13, donde el crenolanib o una sal de éste es suministrado como un agente único en al menos una de la terapia de inducción post estándar o la terapia de inducción con altas dosis, en una leucemia mieloide aguda (AML) recién diagnosticada.

25 20. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 13, donde el crenolanib o una sal de éste es suministrado como un agente único en el tratamiento de sujetos con una leucemia mieloide aguda (AML) que es o bien refractaria o ha recidivado después del tratamiento previo con un agente quimioterapéutico.

30 21. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 13, donde el sujeto es refractario a por lo menos otro inhibidor de tirosina quinasa u otro agente quimioterapéutico.

35 22. Una composición que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de crenolanib o una sal de éste para su uso en el tratamiento de leucemia mieloide aguda (AML) en un sujeto en donde dicho tratamiento comprende:

obtener una muestra del sujeto;

determinar de la muestra del sujeto que el sujeto tiene un receptor tirosina quinasa FLT3 desregulado; y

5 administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de crenolanib o una sal de éste, si la leucemia está **caracterizada por** una actividad desregulada del receptor tirosina quinasa FLT3, y en donde el sujeto es un sujeto humano.

23. Una composición que comprende crenolanib o una sal de éste para su uso en el tratamiento de un receptor tirosina quinasa desregulado que comprende:

10 obtener una muestra del sujeto;

determinar de la muestra del sujeto que el sujeto tiene un receptor tirosina quinasa FLT3 desregulado; y

15 administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de crenolanib o una sal de éste, si la leucemia está **caracterizada por** una actividad desregulada del receptor tirosina quinasa FLT3, y en donde el sujeto es un sujeto humano.

24. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 23, donde la cantidad terapéuticamente efectiva de crenolanib o una sal de éste es suministrada en una cantidad que disminuye el recuento de blastos circulantes en la sangre periférica del sujeto.

20

25. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 23, donde la cantidad terapéuticamente efectiva de crenolanib o una sal de éste es suministrada en una cantidad que disminuye el recuento de blastos en la médula ósea de un sujeto.

26. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 23, donde la cantidad terapéuticamente efectiva de crenolanib o una sal de éste también es suministrada profilácticamente en cantidades efectivas que son de aproximadamente 50 a 500 mg por día, 100 a 450 mg por día, 200 a 400 mg por día, 300 a 500 mg por día, 350 a 500 mg por día, o 400 a 500 mg por día.

30

27. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 23, donde la cantidad terapéuticamente efectiva de crenolanib o una sal de éste es administrada en al menos una de las formas continua, intermitente, sistémica o local.

35 28. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 23, donde el FLT3

desregulado es definido además como FLT3 mutado que es constitutivamente activo.

29. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 23, donde la cantidad terapéuticamente efectiva de crenolanib o una sal de éste es administrada en forma oral,  
5 intravenosa o intraperitoneal.

30. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 23, donde el crenolanib es al menos uno de besilato de crenolanib, fosfato de crenolanib, lactato de crenolanib, clorhidrato de crenolanib, citrato de crenolanib, acetato de crenolanib,  
10 toluenosulfato de crenolanib y succinato de crenolanib.

31. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 23, donde el FLT3 es al menos uno de FLT3-ITD o FLT3-TKD.

15 32. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 23, donde la cantidad terapéuticamente efectiva de crenolanib o una sal de éste es administrada hasta tres veces o más por día durante el tiempo que el sujeto necesite el tratamiento para la leucemia mieloide aguda (AML).

20 33. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 23, donde al sujeto se le suministra un tratamiento, y el método comprende además los pasos de obtener una o más muestras del sujeto para determinar el efecto del tratamiento, y continuar el tratamiento hasta que la leucemia mieloide aguda (AML) sea reducida o eliminada.

25 34. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 23, donde la cantidad terapéuticamente efectiva de crenolanib o una sal de éste es suministrada en al menos una de las formas secuencial o concomitante, con otro agente farmacéutico en un sujeto con leucemia mieloide aguda (AML) recién diagnosticada, para mantener la remisión, o un sujeto con leucemia mieloide aguda (AML) recidivante o refractaria.

30 35. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 23, donde la cantidad terapéuticamente efectiva de crenolanib o una sal de éste es suministrada como un agente único o en combinación con otro agente farmacéutico en un sujeto con leucemia mieloide aguda (AML) recién diagnosticada, para mantener la remisión, o en un sujeto con un sujeto  
35 con leucemia mieloide aguda (AML) recidivante o refractaria.

36. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 23, donde la cantidad terapéuticamente efectiva de crenolanib o una sal de éste es suministrada como un agente único o en combinación con otro agente farmacéutico a un sujeto pediátrico con leucemia mieloide aguda (AML) recién diagnosticada, para mantener la remisión, o un sujeto pediátrico con leucemia mieloide aguda (AML) recidivante o refractaria.

5

37. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 23, donde el sujeto tiene recidivas/es refractario a un inhibidor de tirosina quinasa previo o a otro agente quimioterapéutico.

10

38. Una composición que comprende crenolanib o una sal de éste para su uso en el tratamiento de una leucemia mieloide aguda (AML) con FLT3 mutado en un sujeto, en donde el sujeto es un sujeto humano que comprende:

obtener una muestra del sujeto;

15

determinar si el sujeto se ha vuelto resistente a los inhibidores de tirosina quinasa previos o a la quimioterapia; y

administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición al sujeto para superar la resistencia a los inhibidores de la proteína tirosina quinasa previos.