РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2020 133 020**(13) **A**

(51) МПК
A61K 31/4745 (2006.01)

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: **2020133020, 13.03.2019**

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
14.03.2018 EP 18161849.7

(43) Дата публикации заявки: **14.04.2022** Бюл. № 11

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **14.10.2020**

(86) Заявка PCT:
EP 2019/056287 (13.03.2019)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2019/175243 (19.09.2019)

Адрес для переписки:
105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1, секция 1, этаж 3, "ЕВРОМАРКПАТ", Веселицкий Максим Борисович

(71) Заявитель(и):
МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ (DE),
ПФАЙЗЕР,ИНК. (US)

(72) Автор(ы):
ЦИММЕРМАН Астрид (DE),
ОРТИС РУИС Мария Хесус (DE),
ДАМЕН Хайке (DE),
ГРОМБАХЕР Томас (DE)

(54) СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ У СУБЪЕКТА

(57) Формула изобретения

1. Ингибитор топоизомеразы, ингибитор ATM и средство, стимулирующее иммунную систему, предназначенные для применения в способе лечения опухоли, предпочтительно рака, у субъекта, причем ингибитор топоизомеразы, ингибитор ATM и средство, стимулирующее иммунную систему, вводят субъекту одновременно или последовательно.

2. Соединения, предназначенные для применения, по п. 1, причем ингибитор топоизомеразы представляет собой ингибитор топоизомеразы I, предпочтительно иринотекан, или его фармацевтически приемлемую соль.

3. Соединения, предназначенные для применения, по п. 1 или 2, причем ингибитор ATM представляет собой производное имидазо[4,5-c]хинолина, предпочтительно 3-фтор-4-[7-метокси-3-метил-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидроимидазо [4,5-c]-хинолин-1-ил]бензонитрил, или его фармацевтически приемлемую соль.

4. Соединения, предназначенные для применения, по одному из пп. 1-3, причем средство, стимулирующее иммунную систему, представляет собой ингибитор контрольных точек иммунного ответа, предпочтительно антагонист PD-1, более предпочтительно анти-PD-L1 антитело.

5. Соединения, предназначенные для применения, по одному из пп. 1-4, причем ингибитор топоизомеразы представляет собой иринотекан, или его фармацевтически приемлемую соль, ингибитор ATM представляет собой 3-фтор-4-[7-метокси-3-метил-

RU 2020133020 A

RU 2020133020 A

8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидроимидазо[4,5-c]-хинолин-1-ил] бензонитрил, или его фармацевтически приемлемую соль, и средство, стимулирующее иммунную систему, представляет собой антагонист PD-1.

6. Соединения, предназначенные для применения, по одному из пп. 1-5, причем опухоль или рак выбирают из группы, состоящей из рака толстой кишки, рака груди, яичников, поджелудочной железы, желудка, предстательной железы, почки, шейки матки, миеломы, лимфомы, лейкоза, рака щитовидной железы, рака эндометрия, рака матки, мочевого пузыря, нейроэндокринного рака, рака головы и шеи, печени, носоглотки, яичка, мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, меланомы, базально-клеточного рака кожи, плоскоклеточного рака кожи, выбухающей дерматофибросаркомы, карциномы из клеток Меркеля, глиобластомы, глиомы, саркомы, мезотелиомы, и миелодиспластических синдромов.

7. Соединения, предназначенные для применения, по одному из пп. 1-6, причем опухоль или рак экспрессирует ATM.

8. Набор или фармацевтически приемлемая композиция, содержащие:

(а) ингибитор топоизомеразы;

(б) ингибитор ATM; и

(в) средство, стимулирующее иммунную систему.

9. Набор или композиция по п. 8, причем ингибитор топоизомеразы представляет собой ингибитор топоизомеразы I, предпочтительно иринотекан, или его фармацевтически приемлемую соль.

10. Набор или композиция по п. 8 или 9, причем ингибитор ATM представляет собой производное имидазо[4,5-c]хинолина, предпочтительно 3-фтор-4-[7-метокси-3-метил-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидроимидазо[4,5-c]-хинолин-1-ил] бензонитрил, его фармацевтически приемлемую соль.

11. Набор или композиция по одному из пп. 8-10, причем средство, стимулирующее иммунную систему, представляет собой ингибитор контрольных точек иммунного ответа, предпочтительно антагонист PD-1, более предпочтительно анти-PD-L1 антитело.

12. Набор или композиция по одному из пп. 8-11, причем ингибитор топоизомеразы представляет собой иринотекан, или его фармацевтически приемлемую соль, ингибитор ATM представляет собой 3-фтор-4-[7-метокси-3-метил-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидроимидазо[4,5-c]-хинолин-1-ил]бензонитрил, или его фармацевтически приемлемую соль, и средство, стимулирующее иммунную систему, представляет собой антагонист PD-1.

13. Набор или композиция по одному из пп. 8-12, предназначенные для применения в качестве лекарственного средства.

14. Ингибитор топоизомеразы, предназначенный для применения при лечении опухоли, предпочтительно рака, посредством индуцирования иммуногенной гибели клеток.

15. Ингибитор топоизомеразы, предназначенный для применения при индуцировании иммуногенной гибели клеток.

RU 2020133020 A

RU 2020133020 A