



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2019127350, 01.02.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

03.02.2017 US 62/454,113;

27.09.2017 US 62/563,991;

17.11.2017 US 62/587,886

(43) Дата публикации заявки: 03.03.2021 Бюл. № 7

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 03.09.2019

(86) Заявка РСТ:

US 2018/016361 (01.02.2018)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2018/144680 (09.08.2018)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б.Спаская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

ЭйАй ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):

БИХАРРИ, Нил (US),

ЭРНАНДЕС, Мариленс (US),

ЛАНДРЕТТЕ, Шон (US),

СЮЙ, Тянь (US),

РОТБЕРГ, Джонатан, М. (US),

ЛИХЕНШТЕЙН, Хенри (US)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНГИБИТОРОВ HSP90

(57) Формула изобретения

1. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту количества ингибитора HSP90 и ингибитора пути BCL-2.

2. Способ по п. 1, где рак характеризуется как положительный в отношении экспрессии BCL-2 на основании экспрессии BCL-2 в биологическом образце рака.

3. Способ по п.2, где характеризующийся как положительный в отношении экспрессии BCL-2, представляет собой рак, при котором биологический образец рака экспрессирует BCL-2 на уровне, который по меньшей мере в два раза выше по сравнению с экспрессией BCL-2 в контрольном образце незлокачественных тканей.

4. Способ по п. 3, где экспрессия BCL-2 представляет собой экспрессию белка или экспрессию гена.

5. Способ по любому из пп.1-4, где субтерапевтическое количество ингибитора HSP90 составляет менее 90%, менее 75%, менее 50% или менее 25% рекомендуемой дозы 2 фазы ингибитора HSP90.

6. Способ по любому из пп.1-5, где рак представляет собой гематопозитический рак или рак лимфатической системы, выбранный из лейкоза, лимфомы и миеломы.

7. Способ по п. 6, где рак представляет собой лейкоз, выбранный из острого лимфобластного лейкоза (ALL), острого миелогенного лейкоза (AML), хронического

лимфолейкоза (CLL), хронического миелогенного лейкоза (СМL) и острого моноцитарного лейкоза.

8. Способ по п. 7, где рак представляет собой АМL.

9. Способ по п. 8, где рак представляет собой лимфому, выбранную из лимфомы Ходжкина и неходжкинской лимфомы.

10. Способ по п. 9, где рак представляет собой В-клеточную неходжкинскую лимфому, предпочтительно выбранную из диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), лимфомы Беркитта, лимфобластной лимфомы и лимфомы из клеток мантийной зоны и наиболее предпочтительно выбранную из диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL) и лимфомы из клеток мантийной зоны.

11. Способ по п. 6, где рак представляет собой миелому.

12. Способ по любому из пп. 1-11, где ингибитор HSP90 выбран из пурин-подобного ингибитора, производного резорцинола, производного гелданамицина, производного пиразолопиридина, производного дигидроиндазолонa и производного тропана.

13. Способ по п. 12, где ингибитор HSP90 выбран из MPC-0767, AT-13387, танеспимицина, TAS-116, SNX-5422 и XL-888, и их фармацевтически приемлемых солей.

14. Способ по п. 13, где ингибитор HSP90 представляет собой MPC-0767 или танеспимицин, и их фармацевтически приемлемые соли.

15. Способ по любому из пп. 1-11, где ингибитор HSP90 выбран из группы, состоящей из HSP-990, CNF-2024, PF0498473, танеспимицина, STA-9090, MPC-3100, CUDC-305, XL-888, TAS-116, и их фармацевтически приемлемых солей.

16. Способ по любому из пп. 1-11, где ингибитор HSP90 выбран из группы, состоящей из танеспимицина, алвеспимицина, IPI-504, AUY922, AT13387, ганетеспиба, KW-2478, CNF2024, MPC3100, ВПВ028, SNX5422, PU-H71, MPC-0767, и их фармацевтически приемлемых солей.

17. Способ по любому из пп. 1-16, где ингибитор пути BCL-2 выбран из АВТ-737, АТ-101 (Госсипол), АРG-1252, А1155463, А1210477, навитоклакса, обатоклакса, сабутоклакса, венетоклакса, S 55746, WENI-539, АМG-176, МIК665 и S641315.

18. Способ по п. 17, где ингибитор пути BCL-2 представляет собой ингибитор BCL2, BCLXL или MCL1.

19. Способ по п. 17, где ингибитор пути BCL-2 выбран из АМG-176, МIК665 и S641315.

20. Способ по п. 17, где ингибитор пути BCL-2 выбран из АВТ-737, навитоклакса и венетоклакса.

21. Способ по п. 17, где ингибитор пути BCL-2 представляет собой венетоклакс.

22. Способ лечения гематопоэтического рака или рака лимфатической системы с экспрессией BCL-2 у субъекта, нуждающегося в этом, включающего введение субъекту количества ингибитора HSP90 и ингибитора пути BCL-2.

23. Способ по п. 22, где ингибитор пути BCL-2 выбран из АВТ-737, АТ-101 (Госсипол), АРG-1252, А1155463, А1210477, навитоклакса, обатоклакса, сабутоклакса, венетоклакса, S 55746, WENI-539, АМG-176, МIК665, и S641315.

24. Способ по п. 23, где ингибитор пути BCL-2 представляет собой венетоклакс.

25. Способ по любому из пп. 22-24, где ингибитор HSP90 выбран из пурин-подобного ингибитора, производного резорцинола, производного гелданамицина, производного пиразолопиридина, производного дигидроиндазолонa и производного тропана.

26. Способ по п. 25, где ингибитор HSP90 выбран из MPC-0767, AT-13387, танеспимицина, TAS-116, SNX-5422 и XL-888.

27. Способ по п. 26, где ингибитор HSP90 представляет собой MPC-0767 или танеспимицин.

28. Способ по п. 26 или 27, где количество ингибитора HSP90 представляет собой субтерапевтическое количество.

RU 2019127350 A

RU 2019127350 A

29. Способ по любому из пп. 22-28, где рак представляет собой гематопозитический рак или рак лимфатической системы, выбранный из лейкоза, лимфомы и миеломы.

30. Способ по п. 29, где рак представляет собой лейкоз, выбранный из острого лимфобластного лейкоза (ALL), острого миелогенного лейкоза (AML), хронического лимфолейкоза (CLL), хронического миелогенного лейкоза (CML) и острого моноцитарного лейкоза.

31. Способ по п. 30, где рак представляет собой AML.

32. Способ по п. 29, где рак представляет собой лимфому, выбранную из лимфомы Ходжкина и неходжкинской лимфомы.

33. Способ по п. 32, где рак представляет собой В-клеточную неходжкинскую лимфому, предпочтительно выбранную из диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), лимфомы Беркитта, лимфобластной лимфомы и лимфомы из клеток мантийной зоны и наиболее предпочтительно выбранную из диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL) и лимфомы из клеток мантийной зоны.

34. Способ по п. 29, где рак представляет собой миелому.

35. Способ по любому из пп. 22-34, дополнительно включающий определение количества BCL-2, экспрессированного в биологическом образце рака.

36. Способ по любому из предыдущих пунктов, где субъект представляет собой человека.

37. Фармацевтическая композиция, включающая количество ингибитора HSP90 и ингибитора пути BCL-2, и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент, для лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, необязательно, где количество ингибитора HSP90 представляет собой субтерапевтическое количество.

38. Фармацевтическая композиция, включающая количество ингибитора HSP90 для применения в комбинации со второй фармацевтической композицией, включающей ингибитор пути BCL-2, для лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, необязательно, где количество ингибитора HSP90 представляет собой субтерапевтическое количество.