

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2016146102, 01.05.2015

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

02.05.2014 US 61/987,813;

08.05.2014 US 61/990,459;

08.05.2014 US 61/990,469

(43) Дата публикации заявки: 05.06.2018 Бюл. № 16

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 02.12.2016

(86) Заявка РСТ:

US 2015/028798 (01.05.2015)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2015/168555 (05.11.2015)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО

"Юридическая фирма Городисский и Партнеры"

(71) Заявитель(и):

**ОНКОЭТИКС ГМБХ (СН)**

(72) Автор(ы):

**НОУЭЛ Кэй (US)**(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОЙ НЕХОДЖКИНСКОЙ ЛИМФОМЫ,  
МЕДУЛЛОБЛАСТОМЫ И/ИЛИ ALK+ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО С  
ПРИМЕНЕНИЕМ ТИЕНОТРИАЗОЛОДИАЗЕПИНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ

## (57) Формула изобретения

1. Способ лечения резистентной неходжкинской лимфомы, медуллобластомы и/или ALK+ немелкоклеточного рака легкого у млекопитающего, включающий в себя этап введения пациенту фармацевтически приемлемого количества химического соединения, которое представляет собой (S)-2-[4-(4-хлорфенил)-2,3,9-триметил-6Н-тиено[3,2-f][1,2,4]тризоло[4,3-а][1,4]дiazепин-6-ил]-N(4-гидроксифенил)ацетамид дигидрат или (S)-2-[4-(4-хлорфенил)-2,3,9-триметил-6Н-тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло-[4,3-а][1,4]дiazепин-6-ил]-N(4-гидроксифенил)ацетамид, или их фармацевтически приемлемую соль.

2. Способ по п.1, где химическое соединение представляет собой (S)-2-[4-(4-хлорфенил)-2,3,9-триметил-6Н-тиено[3,2-f][1,2,4]тризоло[4,3-а][1,4]дiazепин-6-ил]-N(4-гидроксифенил)ацетамид дигидрат.

3. Способ по п.1, где химическое соединение представляет собой (S)-2-[4-(4-хлорфенил)-2,3,9-триметил-6Н-тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло-[4,3-а][1,4]дiazепин-6-ил]-N(4-гидроксифенил)ацетамид.

4. Способ по любому из пп. 1-3, где химическое соединение получено в виде твердой дисперсии.

5. Способ по п.4, где твердая дисперсия имеет одну точку перегиба кривой

температуры стеклования (Tg) в диапазоне от примерно 130°C до примерно 140°C.

6. Способ по п.4, где твердая дисперсия имеет одну точку перегиба кривой температуры стеклования (Tg) в диапазоне от примерно 175°C до примерно 185°C.

7. Способ по п.4, где твердая дисперсия содержит аморфное химическое соединение (S)-2-[4-(4-хлорфенил)-2,3,9-триметил-6Н-тиено[3,2-f][1,2,4]тризоло[4,3-a][1,4]дiazепин-6-ил]-N(4-гидроксифенил)ацетамид дигидрат или его фармацевтически приемлемую соль или его гидрат; и фармацевтически приемлемый полимер.

8. Способ по п.7, где твердая дисперсия имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, практически не содержащую дифракционных линий, связанных с кристаллическим химическим соединением (S)-2-[4-(4-хлорфенил)-2,3,9-триметил-6Н-тиено[3,2-f][1,2,4]тризоло[4,3-a][1,4]дiazепин-6-ил]-N(4-гидроксифенил)ацетамид дигидрат.

9. Способ по п.8, где твердая дисперсия получена путем сушки распылением.

10. Способ по п.7, где фармацевтически приемлемый полимер представляет собой ПВП.

11. Способ по п.10, где твердая дисперсия имеет массовое отношение (S)-2-[4-(4-хлорфенил)-2,3,9-триметил-6Н-тиено[3,2-f][1,2,4]тризоло[4,3-a][1,4]дiazепин-6-ил]-N(4-гидроксифенил)ацетамид дигидрата к ПВП от 1:3 до 1:1.

12. Способ по п.7, где фармацевтически приемлемый полимер представляет собой ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦАС).

13. Способ по п.12, где твердая дисперсия имеет массовое отношение (S)-2-[4-(4-хлорфенил)-2,3,9-триметил-6Н-тиено[3,2-f][1,2,4]тризоло[4,3-a][1,4]дiazепин-6-ил]-N(4-гидроксифенил)ацетамид дигидрата к ГПМЦАС от 1:3 до 1:1.

14. Способ по любому из пп. 1-13, где медуллобластома представляет собой классическую медуллобластому, десмопластические нодулярные медуллобластомы, крупноклеточную медуллобластому, медуллобластому с нейробластной или нейрональной дифференцировкой, медуллобластому с глиальной дифференцировкой, медулломиобластому или меланотическую медуллобластому.

15. Способ по любому из пп. 1-13, где медуллобластома представляет собой Wnt медуллобластому, Shh медуллобластому, медуллобластому группы 3 или медуллобластому группы 4.

16. Способ по п.15, где Wnt медуллобластома представляет собой Wnt  $\alpha$  медуллобластому или Wnt  $\beta$  медуллобластому.

17. Способ по п.15, где Shh медуллобластома представляет собой Shh  $\alpha$  медуллобластому, Shh  $\beta$  медуллобластому или Shh  $\gamma$  медуллобластому.

18. Способ по любому из пп. 1-13, где ALK+ немелкоклеточный рак легкого характеризуется опухолевыми клетками, обладающими более чем примерно 10% активности гена ALK.

19. Способ по любому из пп. 1-13, где ALK+ немелкоклеточный рак легкого характеризуется опухолевыми клетками, обладающими более чем примерно 15% активности гена ALK.

20. Способ по любому из пп. 18 и 19, где ALK+ немелкоклеточный рак легкого содержит опухолевые клетки, имеющие ген EML4, слитый с геном ALK.

21. Способ по любому из пп. 18 и 19, где ALK+ немелкоклеточный рак легкого содержит опухолевые клетки, имеющие ген KIF5B, ген TGF или ген KLCI, слитый с геном ALK.

22. Способ по любому из пп. 1-13, где резистентная неходжкинская лимфома представляет собой В-клеточную неходжкинскую лимфому или Т-клеточную неходжкинскую лимфому.

23. Способ по п.22, где резистентная неходжкинская лимфома выбрана из группы,

состоящей из лимфомы Беркитта, хронического лимфоцитарного лейкоза/ мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, иммунобластной крупноклеточной лимфомы, В-лимфобластного лейкоза из клеток-предшественников и лимфомы из клеток мантии.

24. Способ по п.22, где резистентная неходжкинская лимфома выбрана из группы, состоящей из фунгоидной гранулемы, анапластической крупноклеточной лимфомы и Т-лимфобластного лейкоза из клеток-предшественников.

25. Способ по п.22, где резистентная неходжкинская лимфома представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому или лимфому из клеток мантии.

26. Способ по любому из пп. 23-25, дополнительно включающий в себя введение второго агента, выбранного из группы, состоящей из ингибитора mTOR, ингибитора ВТК, ингибитора HDAC, анти-CD20 моноклонального антитела, ингибитора ДНК-метилтрансферазы, иммуномодулятора, или их комбинации.

27. (S)-2-[4-(4-хлорфенил)-2,3,9-триметил-6Н-тиено[3,2-f][1,2,4]тризоло[4,3-a][1,4]дiazепин-6-ил]-N(4-гидроксифенил)ацетамид дигидрат или (S)-2-[4-(4-хлорфенил)-2,3,9-триметил-6Н-тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло-[4,3-a][1,4]diazепин-6-ил]-N(4-гидроксифенил)ацетамид или их фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении резистентной неходжкинской лимфомы, медуллобластомы и/или ALK+ немелкоклеточного рака легкого.

28. (S)-2-[4-(4-хлорфенил)-2,3,9-триметил-6Н-тиено[3,2-f][1,2,4]тризоло[4,3-a][1,4]diazепин-6-ил]-N(4-гидроксифенил)ацетамид дигидрат для применения в лечении резистентной неходжкинской лимфомы, медуллобластомы и/или ALK+ немелкоклеточного рака легкого.

29. Твердая дисперсия (S)-2-[4-(4-хлорфенил)-2,3,9-триметил-6Н-тиено[3,2-f][1,2,4]тризоло[4,3-a][1,4]diazепин-6-ил]-N(4-гидроксифенил)ацетамид дигидрата или (S)-2-[4-(4-хлорфенил)-2,3,9-триметил-6Н-тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло-[4,3-a][1,4]diazепин-6-ил]-N(4-гидроксифенил)ацетамида или их фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого полимера для применения в лечении резистентной неходжкинской лимфомы, медуллобластомы и/или ALK+ немелкоклеточного рака легкого.

30. Твердая дисперсия (S)-2-[4-(4-хлорфенил)-2,3,9-триметил-6Н-тиено[3,2-f][1,2,4]тризоло[4,3-a][1,4]diazепин-6-ил]-N(4-гидроксифенил)ацетамид дигидрата и фармацевтически приемлемого полимера для применения в лечении резистентной неходжкинской лимфомы, медуллобластомы и/или ALK+ немелкоклеточного рака легкого.