

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2013145524/15, 09.03.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
11.03.2011 US 61/451,995;
28.04.2011 US 61/480,272

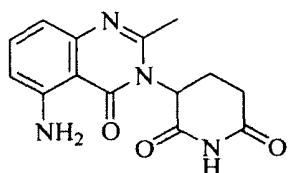
(43) Дата публикации заявки: 20.04.2015 Бюл. № 11

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 11.10.2013(86) Заявка РСТ:
US 2012/028498 (09.03.2012)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2012/125459 (20.09.2012)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"(71) Заявитель(и):
СЕЛДЖИН КОРПОРЕЙШН (US)(72) Автор(ы):
МЮЛЛЕР Джордж В. (US),
ШЕФЕР Питер Х. (US),
МАН Хон-Вах (US),
ЧЖАН Лин-Хуа (US),
ГАНДХИ Анита (US),
ЧОПРА Раджеш (US)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ РАКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ 3-(5-АМИНО-2-МЕТИЛ-4-ОКСО-4Н-ХИНАЗОЛИН-3-ИЛ)ПИПЕРИДИН-2,6-ДИОНА

(57) Формула изобретения

1. Применение терапевтически эффективного количества 3-(5-амино-2-метил-4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил)пиперидин-2,6-диона, который имеет следующую структуру:



или его энантиомера, или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольваты, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфа для изготовления лекарственного средства для лечения или ведения страдающего раком пациента, где лекарственное средство пригодно для введения нуждающемуся в таком лечении или ведении пациенту.

2. Применение по п.1, где рак представляет собой запущенное злокачественное заболевание, амилоидоз, нейробластому, менингиому, гемангиоперицитому, множественные метастазы в мозг, мультиформную глиобластому, глиобластому, глиому ствола мозга, злокачественную опухоль мозга с неблагоприятным прогнозом, злокачественную глиому, анапластическую астроцитому, анапластическую

R U 2 0 1 3 1 4 5 5 2 4 A

R U 2 0 1 3 1 4 5 5 2 4 A

олигодендроглиому, нейроэндокринную опухоль, аденокарциному прямой кишки, колоректальный рак стадии С и D по Дьюксу, неоперабельную колоректальную карциному, метастатическую гепатоцеллюлярную карциному, саркому Калоши, каротипический острый миелобластный лейкоз, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, кожную Т-клеточную лимфому, кожную В-клеточную лимфому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, низкодифференцированную фолликулярную лимфому, злокачественную меланому, злокачественную мезотелиому, синдром злокачественной мезотелиомы с плевральным выпотом, карциному брюшины, папиллярную серозную карциному, гинекологическую саркому, саркому мягких тканей, склеродермию, кожный васкулит, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, лейомиосаркому, прогрессирующую оссифицирующую фибродисплазию, рак предстательной железы, рефракторный к гормонам, резецированную саркому мягких тканей с высоким риском, неоперабельную печеночно-клеточную карциному, макроглобулинемию Вальденстрема, вялотекущую миелому, медленно развивающуюся миелому, рак фалlopиевых труб, андроген-независимый рак предстательной железы, андроген-зависимый не метастатический рак предстательной железы IV стадии, нечувствительный к гормональной терапии рак предстательной железы, нечувствительный к химиотерапии рак предстательной железы, папиллярную карциному щитовидной железы, фолликулярную карциному щитовидной железы, медуллярную карциному щитовидной железы и лейомиому.

3. Применение по п.2, где рак представляет собой гематологическую опухоль.
4. Применение по п.2, где рак представляет собой миелому или лимфому.
5. Применение по п.2, где рак представляет собой солидную опухоль.
6. Применение по п.2, где рак представляет собой рак молочной железы, колоректальный рак, рак яичников, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы или рак почек.
7. Применение по п.2, где рак представляет собой гепатоцеллюлярную карциному, рак предстательной железы, рак яичников или глиобластому.
8. Применение по п.2, где рак представляет собой неходжкинскую лимфому.
9. Применение по п.8, где неходжкинская лимфома представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому.
10. Применение по п.9, где диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома относится к активированному В-клеточному фенотипу.
11. Применение по п.10, где диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома характеризуется экспрессией одного или нескольких биомаркеров, сверхэкспрессированных в клеточных линиях RIVA, U2932, TMD8 или OCI-Ly10.
12. Применение по любому из пп.2-11, где рак является рецидивирующим или рефракторным.
13. Применение по любому из пп.2-11, где рак является устойчивым к медикаментозной терапии.
14. Применение терапевтически эффективного количества 3-(5-амино-2-метил-4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил)пиперидин-2,6-диона или его фармацевтически приемлемой соли, сольваты или гидрата для изготовления лекарственного средства для лечения или ведения пациента с неходжкинской лимфомой, где лекарственное средство пригодно для введения пациенту, и где пациент идентифицирован как страдающий неходжкинской лимфомой, чувствительной к лечению 3-(5-амино-2-метил-4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил)пиперидин-2,6-дионом.
15. Применение по п.14, где неходжкинская лимфома представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому.
16. Применение по п.14, где неходжкинская лимфома относится к активированному

A
4
5
5
2
4
3
1
2
0
1
3
R
U

R
U
2
0
1
3
1
4
5
5
2
4
A

В-клеточному фенотипу.

17. Применение по п.15, где диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома относится к активированному В-клеточному фенотипу.

18. Применение по п.17, где диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома характеризуется экспрессией одного или нескольких биомаркеров, сверхэкспрессированных в клеточных линиях RIVA, U2932, TMD8 или OCI-Ly10.

19. Применение по п.14, где идентификация пациента, имеющего неходжкинскую лимфому, чувствительную к лечению 3-(5-амино-2-метил-4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил) пиперидин-2,6-дионом или его солью, сольватом или гидратом, включает характеристику фенотипа неходжкинской лимфомы пациента как активированного В-клеточного подтипа.

20. Применение по п.19, где фенотип неходжкинской лимфомы характеризуется как активированный В-клеточный подтип диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы.

21. Применение по п.19, где фенотип неходжкинской лимфомы характеризуется экспрессией одного или нескольких биомаркеров, сверхэкспрессированных в клеточных линиях RIVA, U2932, TMD8 или OCI-Ly10.

22. Применение по п.14, где идентификация фенотипа неходжкинской лимфомы включает получение биологического образца у пациента, имеющего лимфому.

23. Применение по п.22, где биологический образец представляет собой биоптат лимфоузла, биоптат костного мозга или образец опухолевых клеток периферической крови.

24. Применение по п.14, где идентификация пациента, имеющего неходжкинскую лимфому, чувствительную к лечению 3-(5-амино-2-метил-4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил) пиперидин-2,6-дионом или его солью, сольватом или гидратом, включает идентификацию гена, связанного с активированным В-клеточным фенотипом.

25. Применение по п.24, где ген, связанный с активированным В-клеточным фенотипом, выбран из группы, состоящей из IRF4/MUM1, FOXP1, SPIB, CARD11 и BLIMP/PDRM1.

26. Применение по п.14, где идентификация пациента, имеющего неходжкинскую лимфому, чувствительную к лечению 3-(5-амино-2-метил-4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил) пиперидин-2,6-дионом или его солью, сольватом или гидратом, включает измерение уровня активности NF-кВ в биологическом образце, полученном у пациента.

27. Применение по п.26, где биологический образец представляет собой биоптат лимфоузла, биоптат костного мозга или образец опухолевых клеток периферической крови.

28. Применение по п.19, где характеристика фенотипа неходжкинской лимфомы пациента как активированного В-клеточного подтипа, включает измерение одного или нескольких из следующих показателей:

(i) сверхэкспрессия SPIB, специфического для гематопоэза семейства факторов транскрипции Ets, требуемых для выживания клеток активированного В-клеточного подтипа;

(ii) более высокая конститутивная экспрессия IRF4/MUM1, чем в клетках подтипа GCB;

(iii) более высокая конститутивная экспрессия FOXP1, стимулированная трисомией 3;

(iv) более высокая конститутивная экспрессия Blimpl, т.е., PRDM1;

(v) более высокая конститутивная экспрессия гена CARD11 и

(vi) повышенный уровень активности NF-кВ относительно клеток DLBCL не активированного В-клеточного подтипа.

29. Применение по любому из пп.1-11, где соединение представляет собой гидрохлорид 3-(5-амино-2-метил-4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил)-пиперидин-2,6-диона или его соль, сольват или гидрат.
30. Применение п.12, где соединение представляет собой гидрохлорид 3-(5-амино-2-метил-4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил)-пиперидин-2,6-диона или его соль, сольват или гидрат.
31. Применение п.13, где соединение представляет собой гидрохлорид 3-(5-амино-2-метил-4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил)-пиперидин-2,6-диона или его соль, сольват или гидрат.
32. Применение по любому из пп.14-28, где соединение представляет собой гидрохлорид 3-(5-амино-2-метил-4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил)-пиперидин-2,6-диона или его соль, сольват или гидрат.
33. Применение по любому из пп.1-11, дополнительно включающее введение терапевтически эффективного количества одного или нескольких дополнительных активных средств.
34. Применение по п.12, дополнительно включающее введение терапевтически эффективного количества одного или нескольких дополнительных активных средств.
35. Применение по п.13, дополнительно включающее введение терапевтически эффективного количества одного или нескольких дополнительных активных средств.
36. Применение по п.14, дополнительно включающее введение терапевтически эффективного количества одного или нескольких дополнительных активных средств.
37. Применение по п.33, где дополнительное активное средство выбрано из группы, состоящей из алкилирующего агента, аналога аденоцина, глюкокортикоида, ингибитора киназы, ингибитора SYK, ингибитора PDE3, ингибитора PDE7, доксорубицина, хлорамбуцила, винкристина, бендамустина, форсколина и ритуксимаба.
38. Применение по п.34, где дополнительное активное средство выбрано из группы, состоящей из алкилирующего агента, аналога аденоцина, глюкокортикоида, ингибитора киназы, ингибитора SYK, ингибитора PDE3, ингибитора PDE7, доксорубицина, хлорамбуцила, винкристина, бендамустина, форсколина и ритуксимаба.
39. Применение по п.35, где дополнительное активное средство выбрано из группы, состоящей из алкилирующего агента, аналога аденоцина, глюкокортикоида, ингибитора киназы, ингибитора SYK, ингибитора PDE3, ингибитора PDE7, доксорубицина, хлорамбуцила, винкристина, бендамустина, форсколина и ритуксимаба.
40. Применение по п.36, где дополнительное активное средство выбрано из группы, состоящей из алкилирующего агента, аналога аденоцина, глюкокортикоида, ингибитора киназы, ингибитора SYK, ингибитора PDE3, ингибитора PDE7, доксорубицина, хлорамбуцила, винкристина, бендамустина, форсколина и ритуксимаба.
41. Применение по любому из пп.1-11, где 3-(5-амино-2-метил-4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил)пиперидин-2,6-дион или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат предназначен для введения в количестве от примерно 0,5 до примерно 50 мг в день; или от примерно 0,5 до примерно 5 мг в день; или примерно 0,5, 1, 2, 4, 5, 10, 20, 25 или 50 мг в день.
42. Применение по п.12, где 3-(5-амино-2-метил-4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил)пиперидин-2,6-дион или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат предназначен для введения в количестве от примерно 0,5 до примерно 50 мг в день; или от примерно 0,5 до примерно 5 мг в день; или примерно 0,5, 1, 2, 4, 5, 10, 20, 25 или 50 мг в день.
43. Применение по п.13, где 3-(5-амино-2-метил-4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил)пиперидин-2,6-дион или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат предназначен для введения в количестве от примерно 0,5 до примерно 50 мг в день; или от примерно 0,5 до примерно 5 мг в день; или примерно 0,5, 1, 2, 4, 5, 10, 20, 25 или 50 мг в день.
44. Применение по любому из пп.14-28, где 3-(5-амино-2-метил-4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил)пиперидин-2,6-дион или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат

предназначен для введения в количестве от примерно 0,5 до примерно 50 мг в день; или от примерно 0,5 до примерно 5 мг в день; или примерно 0,5, 1, 2, 4, 5, 10, 20, 25 или 50 мг в день.

45. Применение по п.41, где соединение предназначено для перорального введения в капсуле или таблетке.

46. Применение по п.42, где соединение предназначено для перорального введения в капсуле или таблетке.

47. Применение по п.43, где соединение предназначено для перорального введения в капсуле или таблетке.

48. Применение по п.44, где соединение предназначено для перорального введения в капсуле или таблетке.

49. Применение по любому из пп.9, 10, 11, 15, 17 и 18, где диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома является рецидивирующей, рефракторной или устойчивой к обычному лечению.

50. Применение по любому из пп.1-11, 14-28, 30, 31, 34-40, 42, 43, 45-48, где соединение вводится в течение 21 дня с последующим семидневным перерывом в 28-дневном цикле.

51. Применение по п.12, где соединение вводится в течение 21 дня с последующим семидневным перерывом в 28-дневном цикле.

52. Применение по п.13, где соединение вводится в течение 21 дня с последующим семидневным перерывом в 28-дневном цикле.

53. Применение по п.29, где соединение вводится в течение 21 дня с последующим семидневным перерывом в 28-дневном цикле.

54. Применение по п.32, где соединение вводится в течение 21 дня с последующим семидневным перерывом в 28-дневном цикле.

55. Применение по п.33, где соединение вводится в течение 21 дня с последующим семидневным перерывом в 28-дневном цикле.

56. Применение по п.41, где соединение вводится в течение 21 дня с последующим семидневным перерывом в 28-дневном цикле.

57. Применение по п.44, где соединение вводится в течение 21 дня с последующим семидневным перерывом в 28-дневном цикле.

58. Применение по п.49, где соединение вводится в течение 21 дня с последующим семидневным перерывом в 28-дневном цикле.