

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

(21)(22) Заявка: 2018123524, 30.11.2016

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
03.12.2015 US 62/262,620

(43) Дата публикации заявки: 09.01.2020 Бюл. № 1

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 03.07.2018(86) Заявка РСТ:
IB 2016/057208 (30.11.2016)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2017/093905 (08.06.2017)

Адрес для переписки:

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

(71) Заявитель(и):

НОВАРТИС АГ (CH)

(72) Автор(ы):

ДИ ТОМАЗО, Эммануэль (US)(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА**

(57) Формула изобретения

1. Способ лечения пациента со злокачественным новообразованием, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества ингибитора PI3K, выбранного из группы, состоящей из 5-(2,6-ди-морфолин-4-ил-пиримидин-4-ил)-4-трифторметил-пиридин-2-иламина и его гидрохлоридной соли и 2-амида 1-({4-метил-5-[2-(2,2,2-трифтор-1,1-диметил-этил)-пиридин-4-ил]-тиазол-2-ил}-амида) (S)-пирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты на основании того, что у пациента определено наличие в его циркулирующей опухолевой ДНК (ctDNA) мутации PIK3CA.

2. Способ лечения пациента со злокачественным новообразованием, включающий: введение пациенту терапевтически эффективного количества ингибитора PI3K, выбранного из группы, состоящей из 5-(2,6-ди-морфолин-4-ил-пиримидин-4-ил)-4-трифторметил-пиридин-2-иламина и его гидрохлоридной соли и 2-амида 1-({4-метил-5-[2-(2,2,2-трифтор-1,1-диметил-этил)-пиридин-4-ил]-тиазол-2-ил}-амида) (S)-пирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты на основании того, что у пациента определено наличие в его ctDNA мутации PIK3CA; или

введение пациенту терапевтически эффективного количества терапевтического средства, иного, чем ингибитор PI3K, выбранный из группы, состоящей из 5-(2,6-ди-морфолин-4-ил-пиримидин-4-ил)-4-трифторметил-пиридин-2-иламина и его гидрохлоридной соли и 2-амида 1-({4-метил-5-[2-(2,2,2-трифтор-1,1-диметил-этил)-пиридин-4-ил]-тиазол-2-ил}-амида) (S)-пирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты на

основании того, что у пациента определено наличие в его ctDNA мутации PIK3CA.

3. Способ по любому из предшествующих пунктов, где терапевтическое средство, иное, чем ингибитор PI3K, выбранный из группы, состоящей из 5-(2,6-ди-морфолин-4-ил-пиримидин-4-ил)-4-трифторметил-пиридин-2-иламина и его гидрохлоридной соли и 2-амида 1-({4-метил-5-[2-(2,2,2-трифтор-1,1-диметил-этил)-пиридин-4-ил]-тиазол-2-ил}-амида) (S)-пирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты, выбрано из группы, состоящей из фулвестранта, трастузумаба, лапатиниба, гефитиниба, эрлотиниба, паклитаксела, эверолимуса, метотрексата, фторурацила, анастрозола, экземестана, капецитабина, циклофосфамида, летрозолола, торемифена, гемцитабина гидрохлорида, гозерелина ацетата, палбоциклиба, мегестрола ацетата, тамоксифена, палбоциклиба, пертузумаба или винбластина и их комбинаций.

4. Способ по любому из пп. 1-3, где ингибитор PI3K является 5-(2,6-ди-морфолин-4-ил-пиримидин-4-ил)-4-трифторметил-пиридин-2-иламином или его гидрохлоридной солью.

5. Способ по любому из пп. 1-3, где ингибитор PI3K является 2-амидом 1-({4-метил-5-[2-(2,2,2-трифтор-1,1-диметил-этил)-пиридин-4-ил]-тиазол-2-ил}-амидом) (S)-пирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты

6. Способ по любому из предшествующих пунктов, где злокачественное новообразование выбрано из рака легких и бронхов; предстательной железы; молочной железы; поджелудочной железы; толстой и прямой кишки; щитовидной железы; печени и внутрипеченочных желчных протоков; печеночноклеточного рака; рака желудка; глиомы/глиобластомы; рака эндометрия; меланомы; рака почки и почечной лоханки; мочевого пузыря; тела матки; шейки матки; яичника; головы и шеи; множественной миеломы; рака пищевода; острого миелогенного лейкоза; хронического миелогенного лейкоза; лимфоцитарного лейкоза; миелолейкоза; злокачественного новообразования головного мозга; рака полости рта и глотки; гортани; тонкого кишечника; неходжкинской лимфомы; меланомы и ворсинчатой аденомы толстой кишки.

7. Способ по любому из предшествующих пунктов, где злокачественное новообразование выбрано из рака молочной железы и рака головы и шеи.

8. Способ по любому из предшествующих пунктов, где злокачественное новообразование является раком молочной железы.

9. Способ лечения пациента со злокачественным новообразованием ингибитором PI3K, выбранным из группы, состоящей из 5-(2,6-ди-морфолин-4-ил-пиримидин-4-ил)-4-трифторметил-пиридин-2-иламина и его гидрохлоридной соли и 2-амида 1-({4-метил-5-[2-(2,2,2-трифтор-1,1-диметил-этил)-пиридин-4-ил]-тиазол-2-ил}-амида) (S)-пирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты, включающий:

выбор пациента для лечения указанным ингибитором PI3K на основании того, что у пациента определено наличие в его циркулирующей опухолевой ДНК (ctDNA) мутации PIK3CA; и

затем введение пациенту терапевтически эффективного количества указанного ингибитора PI3K.

10. Способ лечения пациента со злокачественным новообразованием ингибитором PI3K, выбранным из группы, состоящей из 5-(2,6-ди-морфолин-4-ил-пиримидин-4-ил)-4-трифторметил-пиридин-2-иламина и его гидрохлоридной соли и 2-амида 1-({4-метил-5-[2-(2,2,2-трифтор-1,1-диметил-этил)-пиридин-4-ил]-тиазол-2-ил}-амида) (S)-пирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты, включающий:

а) анализ образца крови или плазмы, содержащего ctDNA, от пациента с раком молочной железы на наличие мутации PIK3CA в ctDNA; и

б) введение пациенту терапевтически эффективного количества указанного ингибитора PI3K на основании того, что у пациента определено наличие мутации

PIK3CA.

11. Способ по любому из предшествующих пунктов, где мутация PIK3CA включает мутацию в экзоне 1, 2, 5, 7, 9 и/или 20 в гене PIK3CA.

12. Способ по п.11, где мутация PIK3CA содержит одну или несколько из следующих мутаций R263Q, R277W, R278W, K331E, K333N, K333N, G353D, E1093K, C1258R, E1624K, E1633K, E1634G, Q1636K, H3140K, H3140R, H3140L и/или H3139Y.

13. Способ по любому из предшествующих пунктов, где наличие мутации PIK3CA в ctDNA определяют способом, выбранным из группы, состоящей из полимеразной цепной реакции (ПЦР), полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (RT-ПЦР), анализов TaqMan, прямого секвенирования или BEAMing.

14. Способ по любому из пп. 9-13, где ингибитор PI3K является 5-(2,6-ди-морфолин-4-ил-пиримидин-4-ил)-4-трифторметил-пиридин-2-иламином или его гидрохлоридной солью.

15. Способ по любому из пп. 9-13, где ингибитор PI3K является 2-амидом 1-({4-метил-5-[2-(2,2,2-трифтор-1,1-диметил-этил)-пиридин-4-ил]-тиазол-2-ил}-амидом) (S)-пирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты.

16. Способ по п.14, где стадия введения включает пероральное введение от приблизительно 60 мг до приблизительно 120 мг на указанного пациента.

17. 5-(2,6-ди-морфолин-4-ил-пиримидин-4-ил)-4-трифторметил-пиридин-2-иламин или его гидрохлоридная соль для применения в лечении злокачественного новообразования, отличающиеся тем, что терапевтически эффективное количество 5-(2,6-ди-морфолин-4-ил-пиримидин-4-ил)-4-трифторметил-пиридин-2-иламина или его гидрохлоридную соль вводят пациенту на основании того, что у пациента определено наличие в его циркулирующей опухолевой ДНК (ctDNA) мутации PIK3CA.

18. 5-(2,6-ди-морфолин-4-ил-пиримидин-4-ил)-4-трифторметил-пиридин-2-иламин или его гидрохлоридная соль по п.17, отличающиеся тем, что терапевтически эффективное количество 5-(2,6-ди-морфолин-4-ил-пиримидин-4-ил)-4-трифторметил-пиридин-2-иламина или его гидрохлоридной соли вводят пациенту на основании того, что у указанного пациента определено наличие одной или нескольких мутаций R263Q, R277W, R278W, K331E, K333N, K333N, G353D, E1093K, C1258R, E1624K, E1633K, E1634G, Q1636K, H3140K, H3140R, H3140L и/или H3139Y в гене PIK3CA.

19. Способ прогнозирования вероятности того, что пациент со злокачественным новообразованием будет отвечать на лечение ингибитором PI3K, выбранным из группы, состоящей из 5-(2,6-ди-морфолин-4-ил-пиримидин-4-ил)-4-трифторметил-пиридин-2-иламина и его гидрохлоридной соли и 2-амида 1-({4-метил-5-[2-(2,2,2-трифтор-1,1-диметил-этил)-пиридин-4-ил]-тиазол-2-ил}-амида) (S)-пирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты, включающий анализ образца крови или сыворотки, содержащего опухолевую клетку, полученную от пациента, на наличие мутации PIK3CA, где:

а) наличие мутации PIK3CA свидетельствует о повышенной вероятности того, что пациент будет отвечать на лечение указанным ингибитором PI3K; и

б) отсутствие мутации PIK3CA свидетельствует о сниженной вероятности того, что пациент будет отвечать на лечение указанным ингибитором PI3K.

20. Способ по п.19, где опухолевая клетка является циркулирующей опухолевой клеткой.

21. Способ по п.20, где образец содержит циркулирующую опухолевую ДНК (ctDNA).

22. Способ по любому из пп. 19-21, где ингибитор PI3K является 5-(2,6-ди-морфолин-4-ил-пиримидин-4-ил)-4-трифторметил-пиридин-2-иламином или его гидрохлоридной солью.

23. Способ по любому из пп. 19-21, где ингибитор PI3K является 2-амидом 1-({4-метил-5-[2-(2,2,2-трифтор-1,1-диметил-этил)-пиридин-4-ил]-тиазол-2-ил}-амидом) (S)-

пирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты

24. Способ по любому из пп. 9-16 и 19-23, где злокачественное новообразование выбрано из рака легких и бронхов; предстательной железы; молочной железы; поджелудочной железы; толстой и прямой кишки; щитовидной железы; печени и внутривенных желчных протоков; печеночноклеточного рака; рака желудка; глиомы/глиобластомы; рака эндометрия; меланомы; рака почки и почечной лоханки; мочевого пузыря; тела матки; шейки матки; яичника; головы и шеи; множественную миелому; рака пищевода; острого миелогенного лейкоза; хронического миелогенного лейкоза; лимфоцитарного лейкоза; миелолейкоза; злокачественного новообразования головного мозга; рака полости рта и глотки; гортани; тонкого кишечника; неходжкинской лимфомы; меланомы и ворсинчатой аденомы толстой кишки.

25. Способ по любому из пп. 9-16 и 19-23, где злокачественное новообразование выбрано из рака молочной железы и рака головы и шеи.

26. Способ по любому из пп. 9-16 и 19-23, где злокачественное новообразование является раком молочной железы.

27. Способ по любому из пп. 9-16 и 19-23, где рак молочной железы является HR+, HER2-отрицательным, местно распространенным или метастазирующим раком молочной железы.

RU 2018123524 A

RU 2018123524 A