



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2017120977, 09.03.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

11.03.2011 US 61/451,995;

28.04.2011 US 61/480,272

(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки,
из которой данная заявка выделена:

2013145524 10.10.2013

(43) Дата публикации заявки: 15.11.2018 Бюл. №
32

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Большая Спасская, д. 25,
строение 3, ООО "Юридическая фирма
Городиский 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),

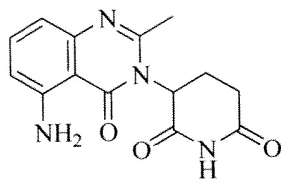
ГАНДХИ Анита (US),

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. Способ лечения или ведения страдающего раком пациента, включающий введение нуждающемуся в таком лечении пациенту 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, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфа.

2. Способ 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 олигодендроглиому, нейроэндокринную опухоль, аденокарциному прямой кишки, колоректальный рак стадии С и D по Дьюксу, неоперабельную колоректальную карциному, метастатическую гепатоцеллюлярную карциному, саркому Капоши, каротипический острый миелобластный лейкоз, лимфому Ходжкина, неходжкинскую

лимфому, кожную Т-клеточную лимфому, кожную В-клеточную лимфому, диффузную корупноклеточную 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 гепатоцеллюлярную карциному, макроглобулинемию Вальденстрема, вялотекущую миелому, медленно развивающуюся миелому, рак фаллопиевых 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. Способ по п.1, где рак представляет собой гематологическую опухоль.

4. Способ по п.1, где рак представляет собой миелому или лимфому.

5. Способ по п.1, где рак представляет собой солидную опухоль.

6. Способ по п.1, где рак представляет собой рак молочной железы, колоректальный рак, рак яичников, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы или рак почек.

7. Способ по п.1, где рак представляет собой гепатоцеллюлярную карциному, рак предстательной железы, рак яичников или глиобластому.

8. Способ по п.1, где рак представляет собой неходжкинскую лимфому.

9. Способ по п.8, где неходжкинская лимфома представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому.

10. Способ по п.9, где диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома относится к активированному В-клеточному фенотипу.

11. Способ 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. Способ по любому из пп.1-11, где рак является рецидивирующим или рефракторным.

13. Способ по любому из пп.1-12, где рак является устойчивым к медикаментозной терапии.

14. Способ лечения или ведения пациента, страдающего неходжкинской лимфомой, включающий:

(i) идентификацию пациента, имеющего неходжкинскую лимфому, чувствительную к лечению 3-(5-амино-2-метил-4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил)пиперидин-2,6-дионом, и

(ii) введение пациенту терапевтически эффективного количества 3-(5-амино-2-метил-4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил)пиперидин-2,6-диона или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата.

15. Способ по п.14, где неходжкинская лимфома представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому.

16. Способ по п.14, где неходжкинская лимфома относится к активированному В-клеточному фенотипу.

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

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

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

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

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

24. Способ 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. Способ 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. Способ по п.14, 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-κB в биологическом образце, полученном у пациента.

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

28. Способ 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 гематопоеза 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 Blimp1, т.е., PRDM1;

(v) более высокая конститутивная экспрессия гена CARD11; и

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

29. Способ по любому из пп.1-28, 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.

30. Способ по любому из пп.1-29, дополнительно включающий введение терапевтически эффективного количества одного или нескольких дополнительных активных средств.

31. Способ по п.30, где дополнительное активное средство выбрано из группы, состоящей из алкилирующего агента, аналога денозина, глюкокортикоида, ингибитора киназы, ингибитора SYK, ингибитора PDE3, ингибитора PDE7, доксорубина, хлорамбуцила, винкристина, бендамустина, форсколина и ритуксимаба.

32. Способ по п.31, где дополнительное активное средство представляет собой ритуксимаб.

33. Способ по любому из пп.1-32, где 3-(5-амино-2-метил-4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил)пиперидин-2,6-дион или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат вводится в количестве от примерно 0,5 до примерно 50 мг в день.

34. Способ по п.33, где соединение вводится в количестве от примерно 0,5 до примерно 5 мг в день.

35. Способ по п.33, где соединение вводится в количестве от примерно 0,5, 1, 2, 4, 5, 10, 15, 20, 25 или 50 мг в день.

36. Способ по п. 33, где соединение вводится перорально.

37. Способ по п. 33, где соединение вводится в капсуле или таблетке.

38. Способ по п.37, где соединение вводится в капсуле в количестве 10 мг или 25 мг.

39. Способ по любому из пп.1-38, где диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома является рецидивирующей, рефракторной или устойчивой к обычному лечению.

40. Способ по любому из пп.1-39, где соединение вводится в течение 21 дня с последующим семидневным перерывом в 28-дневном цикле.

41. Способ прогнозирования эффективности лечения опухоли у пациента с неходжкинской лимфомой, включающий:

(i) получение биологического образца у пациента;

(ii) измерение уровня активности NF-κB в биологическом образце; и

(iii) сравнение уровня активности NF-κB в биологическом образце с уровнем активности NF-κB биологического образца не активированного В-клеточного подтипа лимфомы;

где повышенный уровень активности NF-κB относительно клеток не активированного В-клеточного подтипа лимфомы указывает на вероятность эффективного лечения пациента 3-(5-амино-2-метил-4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил)пиперидин-2,6-дионом.

42. Способ мониторинга эффективности лечения опухоли у пациента с неходжкинской лимфомой, включающий:

(i) получение биологического образца у пациента;

(ii) измерение уровня активности NF-κB в биологическом образце;

(iii) введение пациенту терапевтически эффективного количества 3-(5-амино-2-метил-4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил)пиперидин-2,6-диона или его соли, сольвата или гидрата;

(iv) получение второго биологического образца у пациента;

(v) измерение уровня активности NF-κB во втором биологическом образце; и

(vi) сравнение уровня активности NF-κB в первом биологическом образце с уровнем активности NF-κB во втором биологическом образце;

причем сниженный уровень активности NF-κB во втором биологическом образце относительно первого биологического образца указывает на вероятность эффективного лечения опухоли у пациента.

43. Способ мониторинга соблюдения пациентом с неходжкинской лимфомой протокола медикаментозной терапии, включающий:

(i) получение биологического образца у пациента;

(ii) измерение уровня активности NF-κB в биологическом образце; и

(iii) сравнение уровня активности NF-κB в биологическом образце с контрольным необработанным образцом;

причем сниженный уровень активности NF-κB в биологическом образце относительно

контроля указывает на соблюдение пациентом протокола медикаментозной терапии.

44. Способ по любому из пп.41-43, где неходжкинская лимфома представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому.

45. Способ по любому из пп.41-44, где уровень активности NF-κB измеряется ферментным иммуносорбентным анализом.

46. Способ прогнозирования эффективности лечения пациента с неходжкинской лимфомой, включающий:

(i) получение биологического образца у пациента;

(ii) очистку белка или РНК из образца; и

(iii) идентификацию увеличенной экспрессии гена, связанного с активированным В-клеточным фенотипом неходжкинской лимфомы относительно контрольного не активированного В-клеточного фенотипа неходжкинской лимфомы;

причем увеличенная экспрессия гена, связанного с активированным В-клеточным фенотипом неходжкинской лимфомы, указывает на вероятность эффективного лечения опухоли 3-(5-амино-2-метил-4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил)пиперидин-2,6-дионом.

47. Способ по п.46, где биологический образец представляет собой опухолевую ткань.

48. Способ по п.46, где повышенная экспрессия представляет собой увеличение примерно в 1,5, 2,0, 3, 5 или более раз.

49. Способ по любому из пп.41-46, где ген, связанный с активированным В-клеточным фенотипом, выбран из группы, состоящей из IRF4/MUM1, FOXP1, SPIB, CARD11 и BLIMP/PDRM1.

50. Способ по любому из пп.41-46, где идентификация экспрессии гена, связанного с активированным В-клеточным фенотипом неходжкинской лимфомы, выполняется количественной ПЦР в реальном времени.

51. Набор для прогнозирования эффективности лечения опухоли 3-(5-амино-2-метил-4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил)пиперидин-2,6-дионом, его солью, сольватом или гидратом у страдающего неходжкинской лимфомой пациента, включающий:

(i) твердую подложку и

(ii) средство для выявления экспрессии биомаркера активированного В-клеточного фенотипа неходжкинской лимфомы в биологическом образце.

52. Набор по п.51, где биомаркер представляет собой NF-κB.

53. Набор по п. 51, где биомаркер представляет собой ген, связанный с активированным В-клеточным фенотипом, и выбран из группы, состоящей из IRF4/MUM1, FOXP1, SPIB, CARD11 и BLIMP/PDRM1.

54. Способ отбора группы пациентов, страдающих раком, на основании уровня экспрессии CRBN или уровней экспрессии DDB1, DDB2, IRF4 или NFκB в пределах данной формы рака, в целях прогнозирования клинической эффективности лечения, мониторинга клинической эффективности лечения или мониторинга соблюдения пациентом схемы введения 3-(5-амино-2-метил-4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил)пиперидин-2,6-диола, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфа; причем пациенты, страдающие раком, выбраны из пациентов с множественной миеломой, неходжкинской лимфомой, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой, меланомой и солидными опухолями.

55. Способ по п.54, где страдающие раком пациенты представляют собой пациентов с множественной миеломой.

56. Способ по п.54, где страдающие раком пациенты представляют собой пациентов с неходжкинской лимфомой.

57. Способ по п. 54, где способ отбора группы страдающих раком пациентов основан на уровне экспрессии DDB1 в пределах данной формы рака.

58. Способ по п. 54, где способ отбора группы страдающих раком пациентов основан на уровне экспрессии DDB2 в пределах данной формы рака.

59. Способ по п.54, где способ отбора группы страдающих раком пациентов основан на уровне экспрессии IRF4 в пределах данной формы рака.

60. Способ по п.54, где способ отбора группы страдающих раком пациентов основан на уровне экспрессии NFκB в пределах данной формы рака.

61. 61. Способ отбора группы страдающих раком пациентов с лечебным эффектом применения 3-(5-амино-2-метил-4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил)пиперидин-2,6-диона, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфа на основании уровня экспрессии CRBN или уровней экспрессии DDB1, DDB2, IRF4 или NFκB внутри Т-клеток, В-клеток или плазматических клеток пациента в целях прогнозирования клинической эффективности лечения, мониторинга клинической эффективности лечения или мониторинга соблюдения пациентом схемы введения 3-(5-амино-2-метил-4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил)пиперидин-2,6-диона, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфа.

62. Способ по п.61, где страдающие раком пациенты выбраны из пациентов с множественной миеломой, неходжкинской лимфомой, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой, меланомой и солидными опухолями.

А 2 0 1 7 1 2 0 9 7 7 А
R U

RU 2 0 1 7 1 2 0 9 7 7 А