



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2014101070/04, 15.06.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
15.06.2011 US 61/497,215

(43) Дата публикации заявки: 20.07.2015 Бюл. № 20

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 15.01.2014(86) Заявка РСТ:  
EP 2012/061485 (15.06.2012)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2012/172069 (20.12.2012)

Адрес для переписки:

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

(71) Заявитель(и):

ЛАЙФ ЭНД БРЭЙН ГМБХ (DE),  
РАЙНИШЕ ФРИДРИХ-ВИЛЬХЕЛЬМС-  
УНИВЕРЗИТЕТ БОНН (DE)

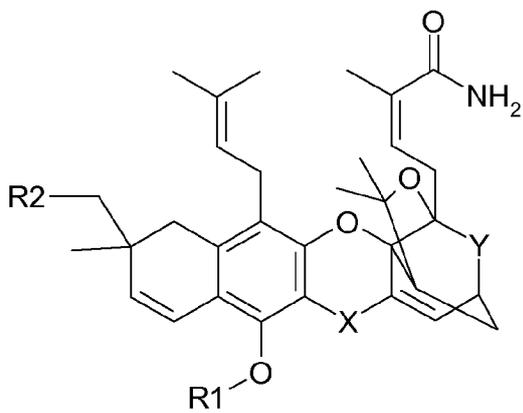
(72) Автор(ы):

ШЕФФЛЕР Бьерн (DE),  
ГЛАС Мартин (DE),  
ЗИМОН Маттиас (DE),  
ГОГОЛОК Забине (DE),  
ТРАГЕЗЕР Даниэль (DE),  
РАЙНАРТЦ Роман (DE),  
ВИЛАНД Аня (DE)(54) **ИНГИБИРУЮЩИЕ ГЛИОБЛАСТОМУ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

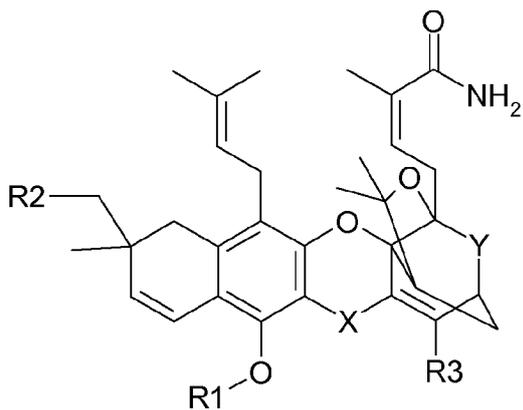
(57) Формула изобретения

1. Соединение в соответствии с формулой I, II или III

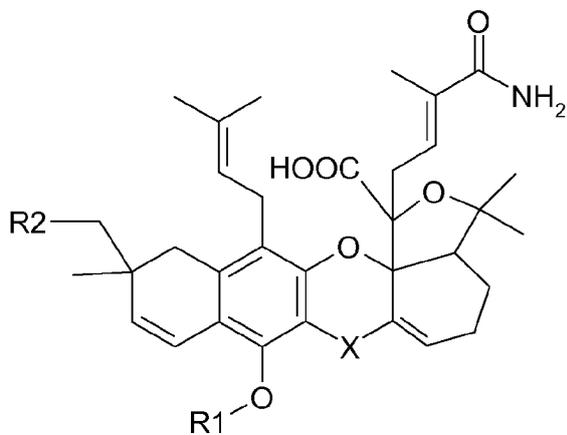
A  
0  
2  
R  
U  
2  
0  
1  
4  
1  
0  
1  
0  
7  
0R  
U  
2  
0  
1  
4  
1  
0  
1  
0  
7  
0  
A



(I)



(II)



(III)

для применения в лечении глиобластомы, где

X представляет собой карбонил, метилен, гидроксиметинил, алкоксиметинил, аминометинил, оксим, гидразон, арилгидразон или семикарбазон;

Y представляет собой карбонил, метилен, гидроксиметинил, алкоксиметинил, аминометинил, оксим, гидразон, арилгидразон или семикарбазон;

R<sub>1</sub> представляет собой водород, замещенный алкил, ацил (R<sub>a</sub>CO-) или карбамил (R<sub>b</sub>R<sub>c</sub>NCO-); где R<sub>a</sub> представляет собой водород, замещенную низшую алкильную, замещенную арильную, замещенную низшую аралкильную группу или N-сукцинимидил; R<sub>b</sub> и R<sub>c</sub> независимо представляют собой водород, замещенную гетероалкильную, замещенную низшую алкильную, замещенную арильную, замещенную гетероарильную или замещенную низшую аралкильную группы;

R<sub>2</sub> представляет собой пренил или водород; и

R<sub>3</sub>, если присутствует, представляет собой водород, галоген, гидроксил, замещенный алкил, циклоалкил, алкокси, алкилтио или амино или его соли.

2. Соединение по п.1, где глиобластома, подлежащая лечению, выбрана из группы, включающей первичную глиобластома, рецидивирующую глиобластома, глиобластома с повышенным метилированием промотора гена Об-Метилгуанин-Метилтрансферазы (MGMT), глиобластома без повышенного метилирования промотора MGMT, глиобластома с мутацией p53, глиобластома без мутации p53, глиобластома с изменениями гена, кодирующего ген-усилитель каппа легкой цепи полипептида в ингибиторе В-клеток (NFKBIA), глиобластома без изменений гена, кодирующего NFKBIA, глиобластома с изменениями гена, кодирующего рецептор эпидермального ростового фактора (EGFR), глиобластома без изменений гена, кодирующего EGFR, глиобластома с изменениями гена, кодирующего рецептор ростового фактора тромбоцитов (PDGFRA), глиобластома без изменений гена, кодирующего PDGFRA, глиобластома с изменениями гена, кодирующего изоцитратдегидрогеназу 1 (IDHI), глиобластома без изменений гена, кодирующего IDHI, глиобластома с изменениями гена, кодирующего нейрофиброматоз 1 типа (NF1), и глиобластома без изменений гена, кодирующего NF1.

3. Соединение по п.1, где глиобластома включает клетки, чрезмерно экспрессирующие или экспрессирующие ген, выбранный из группы, включающей CD133, член 2 АТФ-связывающего каскадного субсемейства G (ABCG2), альдегиддегидрогеназу 1 (ALDH1A1), musashi гомолог 1 (MSI-1), Нестин и Y-бокс 2 определяющей пол области (SOX-2).

4. Соединение по п.1,

где (i) соединение определено формулой I, и R<sub>1</sub> представляет собой водород, R<sub>2</sub> представляет собой пренил, X представляет собой карбонил, и Y представляет собой карбонил, или

(ii) соединение определено формулой II, и R<sub>1</sub> представляет собой водород, R<sub>2</sub> представляет собой пренил, R<sub>3</sub> представляет собой водород, X и Y представляет собой гидроксиметинил; или

(iii) соединение определено формулой I, и R<sub>1</sub> представляет собой водород, R<sub>2</sub> представляет собой пренил, X представляет собой карбонил, и Y представляет собой гидроксиметинил; или

(iv) соединение определено формулой I, и R<sub>1</sub> представляет собой ацетил, R<sub>2</sub> представляет собой пренил, X представляет собой карбонил, и Y представляет собой карбонил; или

(v) соединение определено формулой III, и R<sub>1</sub> представляет собой водород, R<sub>2</sub> представляет собой пренил, и X представляет собой карбонил.

5. Соединение по п.4, где глиобластома, подлежащая лечению, выбрана из группы, включающей первичную глиобластома, рецидивирующую глиобластома, глиобластома с повышенным метилированием промотора гена Об-Метилгуанин-Метилтрансферазы (MGMT), глиобластома без повышенного метилирования промотора MGMT, глиобластома с мутацией p53, глиобластома без мутации p53, глиобластома с изменениями гена, кодирующего ген-усилитель каппа легкой цепи полипептида в ингибиторе В-клеток (NFKBIA), глиобластома без изменений гена, кодирующего NFKBIA, глиобластома с изменениями гена, кодирующего рецептор эпидермального ростового фактора (EGFR), глиобластома без изменений гена, кодирующего EGFR, глиобластома с изменениями гена, кодирующего рецептор ростового фактора тромбоцитов (PDGFRA), глиобластома без изменений гена, кодирующего PDGFRA,

глиобластоме с изменениями гена, кодирующего изоцитратдегидрогеназу 1 (IDH1), глиобластоме без изменений гена, кодирующего IDH1, глиобластоме с изменениями гена, кодирующего нейрофиброматоз 1 типа (NF1), и глиобластоме без изменений гена, кодирующего NF1.

6. Соединение по п.4, где глиобластома включает клетки, чрезмерно экспрессирующие или экспрессирующие ген, выбранный из группы, включающей CD133, член 2 АТФ-связывающего кассетного субсемейства G (ABCG2), альдегиддегидрогеназу 1 (ALDH1A1), musashi гомолог 1 (MSI-1), Нестин и Y-бокс 2 определяющей пол области (SOX-2).

7. Соединение по любому из пп.1-6, где указанная глиобластома включает субпопуляцию стволово-подобных клеток.

8. Соединение по любому из пп.1-6, где указанное соединение задерживает клеточный рост указанных клеток глиобластомы вплоть до 10 дней после введения.

9. Фармацевтическая композиция, включающая соединение в соответствии с формулой I, II или III, где X, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> имеют значения, определенные в п.1, для лечения глиобластомы.

10. Фармацевтическая композиция по п.9, где глиобластома, подлежащая лечению, выбрана из группы, включающей первичную глиобластома, рецидивирующую глиобластома, глиобластома с повышенным метилированием промотора гена Об-Метилгуанин-Метилтрансферазы (MGMT), глиобластома без повышенного метилирования промотора MGMT, глиобластома с мутацией p53, глиобластома без мутации p53, глиобластома с изменениями гена, кодирующего ген-усилитель каппа легкой цепи полипептида в ингибиторе В-клеток (NFKBIA), глиобластома без изменений гена, кодирующего NFKBIA, глиобластома с изменениями гена, кодирующего рецептор эпидермального ростового фактора (EGFR), глиобластома без изменений гена, кодирующего EGFR, глиобластома с изменениями гена, кодирующего рецептор ростового фактора тромбоцитов (PDGFRA), глиобластома без изменений гена, кодирующего PDGFRA, глиобластома с изменениями гена, кодирующего изоцитратдегидрогеназу 1 (IDH1), глиобластома без изменений гена, кодирующего IDH1, глиобластома с изменениями гена, кодирующего нейрофиброматоз 1 типа (NF1), и глиобластома без изменений гена, кодирующего NF1.

11. Фармацевтическая композиция по п.9, где глиобластома включает клетки, чрезмерно экспрессирующие или экспрессирующие ген, выбранный из группы, включающей CD133, член 2 АТФ-связывающего кассетного субсемейства G (ABCG2), альдегиддегидрогеназу 1 (ALDH1A1), musashi гомолог 1 (MSI-1), Нестин и Y-бокс 2 определяющей пол области (SOX-2).

12. Фармацевтическая композиция по п.9, где

(i) соединение определено формулой I, и R<sub>1</sub> представляет собой водород, R<sub>2</sub> представляет собой пренил, X представляет собой карбонил, и Y представляет собой карбонил, или

(ii) соединение определено формулой II, и R<sub>1</sub> представляет собой водород, R<sub>2</sub> представляет собой пренил, R<sub>3</sub> представляет собой водород, X и Y представляет собой гидроксиметинил; или

(iii) соединение определено формулой I, и R<sub>1</sub> представляет собой водород, R<sub>2</sub> представляет собой пренил, X представляет собой карбонил, и Y представляет собой гидроксиметинил; или

(iv) соединение определено формулой I, и R<sub>1</sub> представляет собой ацетил, R<sub>2</sub> представляет собой пренил, X представляет собой карбонил, и Y представляет собой карбонил; или

(v) соединение определено формулой III, и  $R_1$  представляет собой водород,  $R_2$  представляет собой пренил, и X представляет собой карбонил.

13. Фармацевтическая композиция по п.12, где глиобластома, подлежащая лечению, выбрана из группы, включающей первичную глиобластому, рецидивирующую глиобластому, глиобластому с повышенным метилированием промотора гена Об-Метилгуанин-Метилтрансферазы (MGMT), глиобластому без повышенного метилирования промотора MGMT, глиобластому с мутацией p53, глиобластому без мутации p53, глиобластому с изменениями гена, кодирующего ген-усилитель каппа легкой цепи полипептида в ингибиторе В-клеток (NFKBIA), глиобластому без изменений гена, кодирующего NFKBIA, глиобластому с изменениями гена, кодирующего рецептор эпидермального ростового фактора (EGFR), глиобластому без изменений гена, кодирующего EGFR, глиобластому с изменениями гена, кодирующего рецептор ростового фактора тромбоцитов (PDGFRA), глиобластому без изменений гена, кодирующего PDGFRA, глиобластому с изменениями гена, кодирующего изоцитратдегидрогеназу 1 (IDH1), глиобластому без изменений гена, кодирующего IDH1, глиобластому с изменениями гена, кодирующего нейрофиброматоз 1 типа (NF1), и глиобластому без изменений гена, кодирующего NF1.

14. Фармацевтическая композиция по п.12, где глиобластома включает клетки, чрезмерно экспрессирующие или экспрессирующие ген, выбранный из группы, включающей CD133, член 2 АТФ-связывающего кассетного субсемейства G (ABCG2), альдегиддегидрогеназу 1 (ALDH1A1), musashi гомолог 1 (MSI-1), Нестин и Y-бокс 2 определяющей пол области (SOX-2).

15. Фармацевтическая композиция по любому из пп.9-14, дополнительно включающая по меньшей мере одно дополнительное соединение с противораковой активностью.

16. Фармацевтическая композиция по п.15, где по меньшей мере одно дополнительное соединение представляет собой темозоломид или его соль.

17. Способ определения, является ли лечение соединением в соответствии с формулой I, II или III, где X, Y,  $R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$  имеют значения, определенные в п.1, подходящим для пациента, включающий следующие стадии

а) определение уровня экспрессии CD133 в образце опухолевой ткани или в опухолевых клетках пациента;

б) сравнение уровня экспрессии, определенного на стадии а), с контрольным значением; и

с) определение, является ли лечение соединением в соответствии с формулой I, II или III подходящим для пациента, на основании результата сравнения, полученного на стадии б), где чрезмерная экспрессия показывает, что указанное лечение является подходящим для пациента.

А  
0  
2  
0  
1  
0  
1  
0  
1  
4  
1  
0  
7  
0  
А  
R  
U

RU  
2  
0  
1  
4  
1  
0  
1  
0  
7  
0  
А