



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2018110770, 24.08.2016

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

28.08.2015 US 62/211,080;

19.10.2015 US 62/243,337;

04.11.2015 US 62/250,574

(43) Дата публикации заявки: 30.09.2019 Бюл. № 28

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 28.03.2018

(86) Заявка РСТ:

IB 2016/055050 (24.08.2016)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2017/037579 (09.03.2017)

Адрес для переписки:

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

"Юридическая фирма Городиский и

Партнеры"

(71) Заявитель(и):

НОВАРТИС АГ (СН)

(72) Автор(ы):

ХЕЛАЙЛОВИК Энсар (US),

КАПОНИГРО Джордано (US),

ХОРН-СПЕРОН Томас (US),

ЛЕХАР Джозеф (US)

(54) **ИНГИБИТОРЫ MDM2 И ИХ КОМБИНАЦИИ**

(57) Формула изобретения

1. Фармацевтическая комбинация для лечения рака, содержащая

(a) ингибитор MDM2, выбранный из (6S)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-(пропан-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он или его фармацевтически приемлемую соль, и (S)-1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-2-(4-{метил-[4-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)-транс-циклогексилметил]-амино}-фенил)-1,4-дигидро-2H-изохинолин-3-он или его фармацевтически приемлемую соль; и

(b)

(iii) ингибитор MEK, выбранный из группы, состоящей из траметиниба, (2-гидроксиэтокси)амида 6-(4-бром-2-фторфениламино)-7-фтор-3-метил-3H-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты, (S)-5-фтор-2-(2-фтор-4-(метилтио)фениламино)-N-(2-гидроксипропокси)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксоамида, PD0325901, PD-184352, RDEA119, XL518, AS-701255, AS-701173, AS703026, RDEA436, E6201, RO4987655, RG7167 и RG7420 или их фармацевтически приемлемой соли; и/или

(iv) ингибитор Vcl2, выбранный из группы, состоящей из АВТ-737, АВТ-263 (навитоклак) и АВТ-199 или их фармацевтически приемлемой соли.

2. Фармацевтическая комбинация по п.1, содержащая

(а) ингибитор MDM2, выбранный из (6S)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-(пропан-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она или его фармацевтически приемлемой соли, и (S)-1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-2-(4-{метил-[4-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)-транс-циклогексилметил]-амино}-фенил)-1,4-дигидро-2H-изохинолин-3-она или его фармацевтически приемлемой соли; и

б) ингибитор MEK.

3. Фармацевтическая комбинация по п.1, где ингибитор MEK представляет собой траметиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

4. Фармацевтическая комбинация по п.1, содержащая

(а) ингибитор MDM2, выбранный из (6S)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-(пропан-2-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-она или его фармацевтически приемлемой соли, и (S)-1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-2-(4-{метил-[4-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)-транс-циклогексилметил]-амино}-фенил)-1,4-дигидро-2H-изохинолин-3-она или его фармацевтически приемлемой соли; и

(б) ингибитор Bcl2.

5. Фармацевтическая комбинация по п.1, где ингибитор Bcl2 представляет собой навитоклакс или его фармацевтически приемлемую соль.

6. Фармацевтическая комбинация по п.1, содержащая ингибитор MEK и ингибитор Bcl2.

7. Фармацевтическая комбинация по п.1, где комбинация дополнительно содержит ингибитор EGFR.

8. Фармацевтическая комбинация по п.7, где ингибитор EGFR выбран из группы, состоящей из эрлотиниба, gefитиниба, лапатиниба, канертиниба, пелитиниба, нератиниба, (R,E)-N-(7-хлор-1-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)азепан-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамида, панитумумаба, матузумаба, пертузумаба, нимотузумаба, залутумумаба, икотиниба, афатиниба и цетуксимаба, и их фармацевтически приемлемой соли.

9. Фармацевтическая комбинация по п.7, где ингибитор EGFR представляет собой эрлотиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

10. Фармацевтическая комбинация по п.1, где комбинация дополнительно содержит ингибитор PI3K.

11. Фармацевтическая комбинация по п.10, где ингибитор PI3K выбран из группы, состоящей из 2-метил-2-[4-(3-метил-2-оксо-8-хинолин-3-ил)-2,3-дигидро-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил]-фенил]-пропионитрила, 5-(2,6-диморфолин-4-ил-пиримидин-4-ил)-4-трифторметил-пиридин-2-иламина и 1-({4-метил-5-[2-(2,2,2-трифтор-1,1-диметил-этил)-пиридин-4-ил]-тиазол-2-ил}-амида) 2-амида (S)-пирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты или их фармацевтически приемлемой соли.

12. Фармацевтическая комбинация по п.10, где ингибитор PI3K представляет собой специфичный к альфа-изоформе ингибитор фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) 1-({4-метил-5-[2-(2,2,2-трифтор-1,1-диметил-этил)-пиридин-4-ил]-тиазол-2-ил}-амид) 2-амида (S)-пирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты или любую его фармацевтически приемлемую соль.

13. Фармацевтическая комбинация по п.1, где комбинация дополнительно содержит ингибитор BRAF.

14. Фармацевтическая комбинация по п.13, где ингибитор BRAF выбран из группы, состоящей из RAF265, дабрафениба, (S)-метил-1-(4-(3-(5-хлор-2-фтор-3-(метилсульфонамидо)фенил)-1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-иламино)пропан-2-илкарбамата, метил N-[(2S)-1-({4-[3-(5-хлор-2-фтор-3-

метансульфонамидофенил)-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ил}амино) пропан-2-ил]карбамата и вемурафениба, или их фармацевтически приемлемой соли.

15. Фармацевтическая комбинация по п.13, где ингибитор BRAF представляет собой дабрафениб или его фармацевтически приемлемую соль.

16. Фармацевтическая комбинация по п.1, где комбинация дополнительно содержит ингибитор CD4/6.

17. Фармацевтическая комбинация по п.16, где ингибитор CD4/6 представляет собой 7-циклопентил-N,N-диметил-2-((5-(пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)амино)-7H-пирроло [2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль.

18. Фармацевтическая комбинация по п.1, где комбинация дополнительно содержит паклитаксел.

19. Фармацевтическая комбинация по п.13, где комбинация дополнительно содержит ингибитор сMET.

20. Фармацевтическая комбинация по п.19, где ингибитор сMET представляет собой PF-04217903.

21. Фармацевтическая комбинация по п.1 для одновременного или последовательного применения.

22. Фармацевтическая комбинация по любому из пп.1-21 в форме фиксированной комбинации.

23. Фармацевтическая комбинация по любому из пп.1-21 в форме нефиксированной комбинации.

24. Фармацевтическая композиция для лечения рака, содержащая фармацевтическую комбинацию по любому из пп.1-23 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

25. Применение фармацевтической комбинация по любому из пп.1-23 или фармацевтической композиции по п.24 для лечения рака.

26. Применение фармацевтической комбинации по любому из пп.1-23 для получения лекарственного средства для лечения рака.

27. Способ лечения рака у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества фармацевтической комбинации по любому из пп.1-23 или фармацевтической композиции по п.24.

28. Способ по п.27, где рак представляет собой солидную опухоль.

29. Способ по п.27, где рак выбран из группы, состоящей из доброкачественной или злокачественной опухоли легкого (включая мелкоклеточный рак легкого и немелкоклеточный рак легкого), бронха, предстательной железы, молочной железы (включая спорадические раки молочной железы и страдающих от болезни Каудена), поджелудочной железы, желудочно-кишечного тракта, толстой кишки, прямой кишки, карциномы толстого кишечника, рака ободочной и прямой кишки, щитовидной железы, печени, желчных путей, внутривенных желчных протоков, печеночно-клеточного рака, надпочечников, желудка, гастральной, глиомы, глиобластомы, эндометрия, почки, почечной лоханки, мочевого пузыря, матки, шейки матки, влагалища, яичника, множественной миеломы, пищевода, головы и шеи, головного мозга, полости рта и глотки, гортани, тонкого кишечника, меланомы, ворсинчатой аденомы толстого кишечника, саркомы, новообразования, новообразования эпителиального характера, карциномы молочной железы, базально-клеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, актинического кератоза, истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, лейкоза (включая острый миелогенный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, лимфоцитарный лейкоз и миелоидный лейкоз), лимфомы (включая неходжкинскую лимфому и лимфому Ходжкина), миелофиброза с миелоидной метаплазией, болезни Вальденстрема и аденокарциномы Баррета.

30. Способ по п.27, где рак представляет собой рак ободочной и прямой кишки, липосаркому, глиобластому, нейробластому, лимфому, лейкоз или меланому.
31. Способ по п.30, где рак представляет собой рак ободочной и прямой кишки.
32. Способ по п.31, где рак представляет собой метастазирующий рак ободочной и прямой кишки.
33. Способ по п.27, где рак включает функциональный p53 или TP53 дикого типа.
34. Способ по любому из пп.27-33, где рак содержит одну или несколько из мутации KRAS, и/или мутации BRAF, и/или мутации MEK1, и/или мутации PIK3CA, и/или сверхэкспрессии PIK3CA.
35. Способ по любому из пп.27-33, где рак содержит одну или несколько мутаций KRAS.
36. Способ по любому из пп.27-33, где рак содержит одну или несколько мутаций BRAF.
37. Способ по любому из пп.27-33, где рак содержит одну или несколько мутаций MEK1.
38. Способ по любому из пп.27-33, где рак имеет одно или несколько из мутации PIK3CA и/или сверхэкспрессии PIK3CA.
39. Способ по любому из пп.27-33, где рак является резистентной к лечению ингибитором EGFR.