

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391388** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.07.13

(22) Дата подачи заявки
2021.11.18

(51) Int. Cl. *A61K 31/4433* (2006.01)
A61K 31/4166 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)

(54) **ИНГИБИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ EZH2 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МУТАЦИЕЙ РЕЦЕПТОРОВ АНДРОГЕНОВ**

(31) 63/115,165

(32) 2020.11.18

(33) US

(86) PCT/US2021/059847

(87) WO 2022/109106 2022.05.27

(71) Заявитель:

**КОНСТЕЛЛЕЙШЕН
ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:

**Брэдли Уилльям Д., Цуй Джике, Сан
Кайминг, Тройер Патрик, Ван Цзин,
Ву Рентиян (US)**

(74) Представитель:

**Костюшенкова М.Ю., Гизатуллин
Ш.Ф., Гизатуллина Е.М., Угрюмов
В.М., Строкова О.В., Джермакян Р.В.
(RU)**

(57) В изобретении предложены способы лечения рака предстательной железы, имеющего по меньшей мере одну патогенную мутацию AR, с использованием 7-хлор-2-(4-(3-метоксиазетидин-1-ил)циклогексил)-2,4-диметил-N-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамиды или его фармацевтически приемлемой соли, отдельно или в комбинации с терапевтически эффективным количеством ингибитора передачи сигналов рецептора андрогенов (ARSI), такого как энзалутамид.

A1

202391388

202391388

A1

ИНГИБИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ EZH2 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МУТАЦИЕЙ РЕЦЕПТОРОВ АНДРОГЕНОВ

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Данная заявка заявляет приоритет по предварительной заявке США № 63/115165, поданной 18 ноября 2020 г., содержание которой включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] По данным Американского онкологического общества (ACS), рак предстательной железы является вторым наиболее распространенным типом рака среди мужчин в США и второй ведущей причиной смерти от рака в этой популяции. Рост и выживание клеток рака предстательной железы зависят в первую очередь от сигнального пути рецептора андрогенов. Раковые клетки могут использовать связывание андрогенов с андрогеновыми рецепторами, чтобы вызвать аномальный рост клеток и прогрессирование опухоли. Стандартом лечения запущенного рака предстательной железы является андрогенная депривационная терапия (АДТ), которая предусматривает медикаментозную кастрацию или хирургическую кастрацию для снижения уровня тестостерона. Медикаментозная кастрация предусматривает использование антагонистов гонадотропин-высвобождающего гормона, отдельно или в сочетании с антиандрогенной терапией первого поколения. Большинство мужчин с раком предстательной железы, получающих АДТ, реагируют на лечение, что определяется по результатам измерений регрессии опухоли, облегчению симптомов и снижению уровня простатспецифического антигена, или ПСА, в сыворотке, и считается, что у них гормоночувствительный рак предстательной железы.

[0003] Однако, несмотря на АДТ, почти у всех пациентов с раком предстательной железы в конечном итоге наблюдается рецидив роста опухоли. У этих пациентов диагностируется кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРРПЖ), который представляет собой прогрессирующий, несмотря на АДТ, рак предстательной железы, и характеризуется низким уровнем тестостерона в сыворотке. Развитие КРРПЖ после АДТ частично связано с опухолевыми клетками, которые адаптируются к лишенной гормонов среде предстательной железы.

[0004] Кастрационно-резистентный рак предстательной железы, который распространяется или метастазирует в другие части организма, диагностируется как мКРРПЖ и может характеризоваться повышением уровня ПСА, повышенным количеством циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) и заболеванием мягких тканей.

Было показано, что повышенное количество ЦОК является плохим прогностическим фактором общей выживаемости у пациентов с мКРРПЖ. См., например, Int. J. Mol. Sci. 2016, 17(9), 1580. ЦОК представляют собой клетки, которые отделились от первичной опухоли, разносятся по организму с кровью и могут приводить к метастазам. Снижение количества ЦОК на 30% уже через четыре недели после начала лечения свидетельствует о том, что лечение пациентов с запущенным раком предстательной железы может принести пользу.

[0005] Пациенты с мКРРПЖ имеют среднюю выживаемость около 30 месяцев и испытывают ухудшение качества жизни, несмотря на доступные терапевтические варианты лечения. В настоящее время стандартом лечения мКРРПЖ является ингибитор передачи сигнала рецептора андрогенов (ARS) второго поколения, такой как абиратерона ацетат или энзалутамид. Такие продукты одобрены в США в качестве терапии первой линии для пациентов с мКРРПЖ, ранее не получавших химиотерапию, а также в качестве терапии второй линии для пациентов, ранее получавших химиотерапию.

[0006] Проблема с таким лечением заключается в том, что у подавляющего большинства пациентов, реагирующих на ПСА, со временем развивается устойчивость к ингибиторам ARS. Если у пациентов с мКРРПЖ наблюдается прогрессирование заболевания после лечения ингибитором ARS второго поколения, их можно лечить либо химиотерапией, либо другим ингибитором ARS второго поколения. Однако, по оценкам экспертов, занимающихся лечением пациентов с мКРРПЖ, только 10-30% пациентов реагируют на лечение второй линии другим ингибитором ARS, и достигнутый ответ обычно является более чем в два раза менее устойчивым, с выживаемостью без прогрессирования ПСА от трех до шести месяцев, по сравнению с ответом, наблюдаемым при лечении ингибитором ARS первой линии. Помимо этого, пациенты с мКРРПЖ имеют очень ограниченные возможности лечения, кроме устранения боли и других вариантов паллиативной помощи.

[0007] Несмотря на эти достижения, сохраняется потребность в улучшении лечения рака предстательной железы.

ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] Передача сигналов рецептора андрогенов (AR) тесно связана с развитием и ростом рака предстательной железы, а также с трансформацией в кастрационно-резистентный рак предстательной железы, и является мишенью для гормональной терапии, такой как абиратерона ацетат и энзалутамид. Однако aberrации AR, такие как вариации числа копий (CNV) AR, варианты альтернативного сплайсинга и точечные

мутации AR, являются одними из основных причин резистентности к антиандрогенной терапии. См., например, Martignano et al., *Transl Cancer Res* 2016;5(Suppl 4):S803-S808 и Anantharaman et al., *Urol Oncol* 2016;34:356-67. Это может привести к снижению эффективности препарата и, в конечном итоге, повлиять на результаты лечения пациентов. Действительно, мы определили, что субъекты с раком предстательной железы, имеющие мутации патогенного рецептора андрогенов (AR), которые получали лечение энзалутамидом, имеют более низкую среднюю выживаемость без прогрессирования во время лечения, чем получавшие лечение пациенты с соответствующими рецепторами дикого типа.

[0009] Однако, было обнаружено, что введение ингибитора EZH2 R-N-((4-метокси-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-метил-1-(1-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)этил)-1H-индол-3-карбоксамид с энзалутамидом увеличивает выживаемость без прогрессирования у аналогичных субъектов почти в 2,5 раза. См. **Фиг. 1**.

[0010] Также было обнаружено, что ингибитор EZH2 (R)-7-хлор-2-((1r,4R)-4-(3-метоксиазетидин-1-ил)циклогексил)-2,4-диметил-N-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамид более эффективен, чем R-N-((4-метокси-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-метил-1-(1-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)этил)-1H-индол-3-карбоксамид, по показателю уменьшения объема опухоли в моделях рака предстательной железы с патогенными мутациями AR. См., например, **Фиг. 2**.

[0011] Таким образом, в данном документе предложены способы лечения рака предстательной железы, имеющего по меньшей мере одну мутацию AR, с использованием комбинации терапевтически эффективного количества 7-хлор-2-(4-(3-метоксиазетидин-1-ил)циклогексил)-2,4-диметил-N-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамид, или его фармацевтически приемлемой соли; и терапевтически эффективного количества ингибитора передачи сигналов рецептора андрогенов (ARSI), такого как энзалутамид.

[0012] Также предложено применение терапевтически эффективного количества 7-хлор-2-(4-(3-метоксиазетидин-1-ил)циклогексил)-2,4-диметил-N-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамид или его фармацевтически приемлемой соли; и терапевтически эффективного количества ARSI, такого как энзалутамид, для лечения рака предстательной железы, характеризующегося наличием по меньшей мере одной мутации AR.

[0013] Также предложено использование терапевтически эффективного количества 7-хлор-2-(4-(3-метоксиазетидин-1-ил)циклогексил)-2,4-диметил-N-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамид, или его фармацевтически приемлемой соли; и терапевтически эффективного количества ARSI, такого как энзалутамид, в производстве лекарственного средства для лечения рака предстательной железы, характеризующегося наличием по меньшей мере одной мутации AR.

[0014] В данном документе также предложены фармацевтические композиции, содержащие 7-хлор-2-(4-(3-метоксиазетидин-1-ил)циклогексил)-2,4-диметил-N-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамид; или его фармацевтически приемлемую соль; и второй агент, выбранный из ингибитора топоизомеразы, ДНК-алкилирующего агента и ARSI; и, необязательно, фармацевтически приемлемый носитель, а также их применение для лечения рака предстательной железы, характеризующегося наличием по меньшей мере одной мутации AR.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0015] **Фиг. 1** представляет собой график, показывающий сравнение клинических эффектов лечения пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ) дикого типа и пациентов с мКРРПЖ с патогенным мутантным AR комбинацией R-N-((4-метокси-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-метил-1-(1-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)этил)-1H-индол-3-карбоксамид и энзалутамида.

[0016] **На Фиг. 2** показано сравнение торможения роста опухоли (ТРО), измеренного по относительному уменьшению объема опухоли в %, между (R)-7-хлор-2-((1r,4R)-4-(3-метоксиазетидин-1-ил)циклогексил)-2,4-диметил-N-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамидом и R-N-((4-метокси-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-метил-1-(1-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)этил)-1H-индол-3-карбоксамидом в модели рака предстательной железы LNCaP с мутациями AR.

[0017] **На Фиг. 3** показано ингибирование роста опухоли (ТРО), измеренное по относительному уменьшению объема опухоли в %, в модели рака предстательной железы LNCaP с мутациями AR с использованием комбинации (R)-7-хлор-2-((1r,4R)-4-(3-метоксиазетидин-1-ил)циклогексил)-2,4-диметил-N-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамид и энзалутамида.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0018] В первом варианте осуществления предложены способы лечения рака предстательной железы у субъекта, при этом рак предстательной железы включает по меньшей мере одну мутацию рецептора андрогенов (AR), причем указанный способ включает введение субъекту эффективного количества 7-хлор-2-(4-(3-метоксиазетидин-1-ил)циклогексил)-2,4-диметил-N-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамиды или его фармацевтически приемлемой соли. Также в качестве части первого варианта осуществления предложено применение эффективного количества 7-хлор-2-(4-(3-метоксиазетидин-1-ил)циклогексил)-2,4-диметил-N-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамиды или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения рака предстательной железы с по меньшей мере одной мутацией рецептора андрогенов (AR). Также в качестве части первого варианта осуществления предложено применение эффективного количества 7-хлор-2-(4-(3-метоксиазетидин-1-ил)циклогексил)-2,4-диметил-N-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамиды или его фармацевтически приемлемой соли для лечения рака предстательной железы с по меньшей мере одной мутацией рецептора андрогенов (AR). Также в качестве части первого варианта осуществления предложены фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество 7-хлор-2-(4-(3-метоксиазетидин-1-ил)циклогексил)-2,4-диметил-N-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамиды или его фармацевтически приемлемой соли для лечения рака предстательной железы с по меньшей мере одной мутацией рецептора андрогенов (AR).

[0019] Во втором варианте осуществления предложены способы лечения рака предстательной железы у субъекта, при этом рак предстательной железы включает по меньшей мере одну мутацию рецептора андрогенов (AR), причем указанный способ включает введение субъекту эффективного количества 7-хлор-2-(4-(3-метоксиазетидин-1-ил)циклогексил)-2,4-диметил-N-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамиды или его фармацевтически приемлемой соли; и эффективного количества ARSI. Также в качестве части второго варианта осуществления предложено применение эффективного количества 7-хлор-2-(4-(3-метоксиазетидин-1-ил)циклогексил)-2,4-диметил-N-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамиды или его фармацевтически приемлемой соли; и эффективного количества ARSI для производства

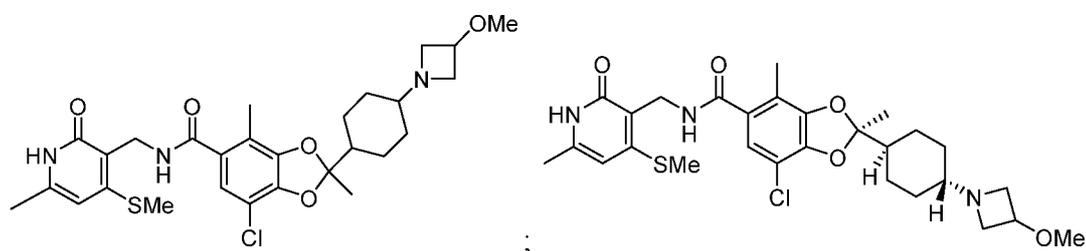
лекарственного средства для лечения рака предстательной железы с по меньшей мере одной мутацией рецептора андрогенов (AR). Также в качестве части второго варианта осуществления предложено применение эффективного количества 7-хлор-2-(4-(3-метоксиазетидин-1-ил)циклогексил)-2,4-диметил-N-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамид или его фармацевтически приемлемой соли; и эффективного количества ARSI для лечения рака предстательной железы с по меньшей мере одной мутацией рецептора андрогенов (AR). Также в качестве части второго варианта осуществления предложены фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество 7-хлор-2-(4-(3-метоксиазетидин-1-ил)циклогексил)-2,4-диметил-N-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамид или его фармацевтически приемлемой соли; и эффективного количества ARSI для лечения рака предстательной железы с по меньшей мере одной мутацией рецептора андрогенов (AR).

[0020] В третьем варианте осуществления по меньшей мере одна мутация AR в соответствии со способами по настоящему изобретению (например, как в первом или втором варианте осуществления) присутствует в лиганд-связывающем домене или домене трансактивации рецептора AR, или в обоих доменах. Альтернативно, как часть третьего варианта осуществления, по меньшей мере одна мутация AR в способах по настоящему изобретению (например, как в первом или втором варианте осуществления) присутствует в лиганд-связывающем домене. В другом варианте, как часть третьего варианта осуществления, по меньшей мере одна мутация AR в способах по настоящему изобретению (например, как в первом или втором варианте осуществления) выбрана из W742L, A491R fs, S522R, L638V, L702H, H875Y, T878A и F877L. В другом варианте, как часть третьего варианта осуществления, по меньшей мере одна мутация AR в способах по настоящему изобретению (например, как в первом или втором варианте осуществления) выбрана из W742L, A491R fs, S522R, L638V, L702H, H875Y и T878A. В другом варианте, как часть третьего варианта осуществления, по меньшей мере одна мутация AR в способах по настоящему изобретению (например, как в первом или втором варианте осуществления) представляет собой патогенную мутацию AR. Патогенные мутации рецептора андрогенов (AR) включают те мутации, которые повышают восприимчивость или предрасположенность субъекта к этому типу рака предстательной железы, или которые снижают восприимчивость, предрасположенность или ответ субъекта на гормональную терапию, такую как лечение с помощью ARSI. Патогенные мутации AR могут присутствовать в лиганд-связывающем домене или домене трансактивации, или в обоих доменах рецептора AR. В другом варианте, как часть третьего варианта

осуществления, по меньшей мере одна мутация AR в способах по настоящему изобретению (например, как в первом или втором варианте осуществления) выбрана из L702H, H875Y и T878A.

[0021] В другом варианте, как часть третьего варианта осуществления, по меньшей мере одна мутация AR в способах по настоящему изобретению (например, как в первом или втором варианте осуществления) представляет собой H875Y.

[0022] 7-Хлор-2-(4-(3-метоксиазетидин-1-ил)циклогексил)-2,4-диметил-N-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамид и (R)-7-хлор-2-((1r,4R)-4-(3-метоксиазетидин-1-ил)циклогексил)-2,4-диметил-N-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамид имеют следующие химические формулы, соответственно:



и раскрыты в международной заявке № PCT/US2019/027932, содержание которой включено в данный документ посредством ссылки. 7-Хлор-2-(4-(3-метоксиазетидин-1-ил)циклогексил)-2,4-диметил-N-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамид включает стереоизомерные и геометрические формы. (R)-7-Хлор-2-((1r,4R)-4-(3-метоксиазетидин-1-ил)циклогексил)-2,4-диметил-N-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамид, как он назван и изображен, представляет собой одиночный энантиомер, одиночный геометрический изомер, стереохимически обогащенный R-формой на хиральном углероде диоксоланила (например, с молярным избытком по меньшей мере 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9%) и геометрически обогащенный транс-циклогексолом (например, с молярным избытком по меньшей мере 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9%).

[0023] Ингибиторы передачи сигналов рецептора андрогенов в способах и композициях по настоящему изобретению относятся к химическим или биологическим агентам, которые блокируют рецептор андрогена (AR) и ингибируют или подавляют продукцию андрогенов. Как часть третьего варианта осуществления, ингибиторы передачи сигнала рецептора андрогенов в способах по настоящему изобретению (например, как во втором варианте осуществления) выбраны из бикалутамида, энзалутамида, апалутамида, флутамида, даролутамида и абиратерона ацетата

(причем абиратерона ацетат может быть включен отдельно или в комбинации с преднизолоном). Альтернативно, как часть третьего варианта осуществления, ингибиторы передачи сигналов рецептора андрогенов в способах по настоящему изобретению (например, как во втором варианте осуществления) представляют собой энзалутамид. В другом варианте, как часть третьего варианта осуществления, ингибиторы передачи сигналов рецептора андрогенов в способах по настоящему изобретению (например, как во втором варианте осуществления) представляют собой абиратерона ацетат (причем абиратерона ацетат может быть включен отдельно или в комбинации с преднизолоном).

[0024] Используемые в данном документе термины «лечение», «лечить» и «лечащий» относятся к обращению вспять, облегчению или торможению прогрессирования рака предстательной железы или одного или нескольких его симптомов, как описано в данном документе.

[0025] Раковые заболевания предстательной железы, лечение которых проводится раскрытыми способами (например, как в вариантах осуществления с первого по третий), включают, без ограничений, ацинарную аденокарциному, протоковую аденокарциному, переходно-клеточную карциному, нейроэндокринный рак предстательной железы, базальноклеточный рак предстательной железы, саркому предстательной железы и кастрационно-резистентный рак предстательной железы, такой как метастатический кастрационно-резистентный кастрации рак предстательной железы. Каждый из раскрытых видов рака предстательной железы может быть «запущенным», что означает, что указанный рак является нерезектабельным, т.е. рак считается таким, который не может быть полностью удален хирургическим путем, или рак является метастатическим, или и то, и другое. В одном аспекте «запущенный рак» означает, что рак является нерезектабельным. В другом аспекте рак предстательной железы, подлежащий лечению способами по настоящему изобретению (например, как в вариантах осуществления с первого по третий), представляет собой метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

[0026] Описанные в данном документе виды рака предстательной железы также могут быть «рецидивирующими» видами рака. Термин «рецидивирующий рак» относится к раку, который ранее был в стадии ремиссии и возобновился, или произошло возвращение признаков и симптомов рака. Ремиссия включает как частичную ремиссию (исчезновение некоторых или не всех признаков и симптомов рака), так и полную ремиссию (исчезновение всех признаков и симптомов рака, хотя рак все еще может оставаться в организме). По существу, рак предстательной железы, который является «запущенным

рецидивирующим», означает, что рак находился в стадии ремиссии, а затем возобновился и является нерезектабельным.

[0027] Конкретная доза и схема лечения для любого конкретного пациента будут зависеть от множества факторов, включая возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, скорость выведения, комбинацию препаратов, мнение лечащего врача и тяжесть конкретного заболевания, лечение которого проводится. Количество содержащегося в композиции соединения также будет зависеть от конкретного соединения в композиции.

[0028] Термины «субъект» и «пациент» могут использоваться взаимозаменяемо и означают млекопитающее, нуждающееся в лечении, *например*, домашних животных (*например*, собак, кошек и т.п.), сельскохозяйственных животных (*например*, коров, свиней, лошадей, овец, коз и т.п.) и лабораторных животных (*например*, крыс, мышей, морских свинок и т.п.). Как правило, субъектом является человек, нуждающийся в лечении.

[0029] Термин «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединения, описанного в данном документе, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ у субъекта, например, к дозе, составляющей от 0,01 до 100 мг/кг массы тела/день. В одном аспекте эффективное количество 7-хлор-2-(4-(3-метоксиазетидин-1-ил)циклогексил)-2,4-диметил-N-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамид или его фармацевтически приемлемой соли; и эффективное количество описанного здесь ингибитора передачи сигналов рецептора андрогенов таковы, что вместе они вызывают комбинаторный эффект для измеримого лечения одного или нескольких видов рака предстательной железы, описанных в данном документе.

[0030] Если не указано иное, описанные в данном документе способы введения включают введение 7-хлор-2-(4-(3-метоксиазетидин-1-ил)циклогексил)-2,4-диметил-N-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамид до, совместно с, или после введения раскрытого ингибитора передачи сигналов рецептора андрогенов, описанного в данном документе, для лечения указанного рака предстательной железы. Таким образом, одновременное введение не является необходимым для терапевтических целей. Однако, в одном аспекте 7-хлор-2-(4-(3-метоксиазетидин-1-ил)циклогексил)-2,4-диметил-N-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамид вводят совместно с раскрытым ингибитором передачи сигнала рецептора андрогенов.

[0031] Кроме того, предлагаются фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество 7-хлор-2-(4-(3-метоксиазетидин-1-ил)циклогексил)-2,4-диметил-N-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамиды или его фармацевтически приемлемой соли; и эффективное количество ингибитора передачи сигнала рецептора андрогенов; и, необязательно, фармацевтически приемлемый носитель.

[0032] Термин «фармацевтически приемлемый носитель» относится к нетоксичному носителю, адьюванту или наполнителю, который не оказывает неблагоприятного воздействия на фармакологическую активность соединения, в состав с которым он входит, и который также безопасен для использования человеком. Фармацевтически приемлемые носители, адьюванты или наполнители, которые можно использовать в композициях по настоящему изобретению, включают, без ограничений, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, стеарат магния, лецитин, белки сыворотки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как сульфат протамина, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы (например, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, моногидрат лактозы, лаурилсульфат натрия и кроскармеллозу натрия), полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлозу натрия, полиакрилаты, воски, блок-полимеры полиэтилена-полиоксипропилена, полиэтиленгликоль и ланолин.

[0033] Описанные в данном документе соединения могут присутствовать в форме фармацевтически приемлемых солей. Для использования в лекарственных средствах, соли соединений, описанных в данном документе, относятся к нетоксичным «фармацевтически приемлемым солям». Фармацевтически приемлемые солевые формы включают фармацевтически приемлемые кислые/анионные или основные/катионные соли, где это возможно.

[0034] Композиции и способы по настоящему изобретению могут быть предназначены для введения перорально, парентерально, с помощью ингаляционного спрея, местно, ректально, назально, трансбуккально, вагинально или через имплантированный резервуар. Термин «парентеральный», используемый в данном документе, включает методики подкожной, внутривенной, внутримышечной, внутрисуставной, интрасиновиальной, интрастеральной, подоболочечной, внутрипеченочной, внутриочаговой и внутричерепной инъекции или инфузии.

[0035] В одном аспекте 7-хлор-2-(4-(3-метоксиазетидин-1-ил)циклогексил)-2,4-диметил-N-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамид, используемый в раскрытых способах и/или композициях, представляет собой кристаллическую форму **1**, характеризующуюся по меньшей мере тремя пиками порошковой рентгеновской дифракции при углах 2Θ , выбранных из $10,0^\circ$, $13,3^\circ$, $14,9^\circ$, $20,2^\circ$, $20,8^\circ$, $22,2^\circ$ и $22,5^\circ$. Альтернативно, 7-хлор-2-(4-(3-метоксиазетидин-1-ил)циклогексил)-2,4-диметил-N-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамид, используемый в раскрытых способах и/или композициях, представляет собой кристаллическую форму **1**, характеризующуюся по меньшей мере четырьмя пиками порошковой рентгеновской дифракции при углах 2Θ , выбранных $10,0^\circ$, $13,3^\circ$, $14,9^\circ$, $20,2^\circ$, $20,8^\circ$, $22,2^\circ$ и $22,5^\circ$. В другом варианте, 7-хлор-2-(4-(3-метоксиазетидин-1-ил)циклогексил)-2,4-диметил-N-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамид, используемый в раскрытых способах и/или композициях, представляет собой кристаллическую форму **1**, характеризующуюся по меньшей мере пятью пиками порошковой рентгеновской дифракции при углах 2Θ , выбранных из $10,0^\circ$, $13,3^\circ$, $14,9^\circ$, $20,2^\circ$, $20,8^\circ$, $22,2^\circ$ и $22,5^\circ$. В другом варианте, 7-хлор-2-(4-(3-метоксиазетидин-1-ил)циклогексил)-2,4-диметил-N-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамид, используемый в раскрытых способах и/или композициях, представляет собой кристаллическую форму **1**, характеризующуюся по меньшей мере шестью пиками порошковой рентгеновской дифракции при углах 2Θ , выбранных из $10,0^\circ$, $13,3^\circ$, $14,9^\circ$, $20,2^\circ$, $20,8^\circ$, $22,2^\circ$ и $22,5^\circ$. В другом варианте, 7-хлор-2-(4-(3-метоксиазетидин-1-ил)циклогексил)-2,4-диметил-N-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамид, используемый в раскрытых способах и/или композициях, представляет собой кристаллическую форму **1**, характеризующуюся пиками порошковой рентгеновской дифракции при углах 2Θ , выбранных из $10,0^\circ$, $10,2^\circ$, $12,3^\circ$, $12,7^\circ$, $13,3^\circ$, $14,9^\circ$, $15,3^\circ$, $20,2^\circ$, $20,8^\circ$, $21,3^\circ$, $22,2^\circ$, $22,5^\circ$ и $23,8^\circ$. В другом варианте, 7-хлор-2-(4-(3-метоксиазетидин-1-ил)циклогексил)-2,4-диметил-N-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамид, используемый в раскрытых способах и/или композициях, представляет

собой кристаллическую форму 1, характеризующуюся пиками порошковой рентгеновской дифракции при углах 2Θ , выбранных из $10,0^\circ$, $10,2^\circ$, $11,0^\circ$, $11,4^\circ$, $11,8^\circ$, $12,3^\circ$, $12,7^\circ$, $13,3^\circ$, $14,9^\circ$, $15,3^\circ$, $16,1^\circ$, $17,4^\circ$, $20,2^\circ$, $20,8^\circ$, $21,3^\circ$, $22,2^\circ$, $22,5^\circ$ и $23,8^\circ$. В другом варианте, 7-хлор-2-(4-(3-метоксиазетидин-1-ил)циклогексил)-2,4-диметил-N-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамид, используемый в раскрытых способах и/или композициях, представляет собой кристаллическую форму 1, характеризующуюся пиками порошковой рентгеновской дифракции при углах 2Θ , выбранных из $14,9^\circ$, $20,2^\circ$ и $20,8^\circ$. В другом варианте, 7-хлор-2-(4-(3-метоксиазетидин-1-ил)циклогексил)-2,4-диметил-N-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамид, используемый в раскрытых способах и/или композициях, представляет собой кристаллическую форму 1, характеризующуюся пиками порошковой рентгеновской дифракции при углах 2Θ , выбранных из $10,0^\circ$, $14,9^\circ$, $20,2^\circ$ и $20,8^\circ$. В другом варианте, 7-хлор-2-(4-(3-метоксиазетидин-1-ил)циклогексил)-2,4-диметил-N-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамид, используемый в раскрытых способах и/или композициях, представляет собой кристаллическую форму 1, характеризующуюся пиками порошковой рентгеновской дифракции при углах 2Θ , выбранных из $10,0^\circ$, $14,9^\circ$, $20,2^\circ$, $20,8^\circ$ и $22,2^\circ$. В другом варианте, 7-хлор-2-(4-(3-метоксиазетидин-1-ил)циклогексил)-2,4-диметил-N-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамид представляет собой кристаллическую форму 1, характеризующуюся пиками порошковой рентгеновской дифракции при углах 2Θ , выбранных из $10,0^\circ$, $13,3^\circ$, $14,9^\circ$, $20,2^\circ$, $20,8^\circ$ и $22,2^\circ$. Полиморфные формы 7-хлор-2-(4-(3-метоксиазетидин-1-ил)циклогексил)-2,4-диметил-N-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамид и его соли описаны в документе РСТ/US2020/043178, содержание которого включено в данный документ в качестве ссылки.

[0036] В одном аспекте, в способах и композициях по настоящему изобретению используется (R)-7-хлор-2-((1r,4R)-4-(3-метоксиазетидин-1-ил)циклогексил)-2,4-диметил-N-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамид.

ПРИМЕРЫ

[0037] (R)-7-Хлор-2-((1r,4R)-4-(3-метоксиазетидин-1-ил)циклогексил)-2,4-диметил-N-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамид может быть получен в соответствии с процедурами, описанными в

документах PCT/US2019/027932 и PCT/US2020/043163, каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки.

Эффекты выживания без прогрессирования при совместном введении R-N-((4-метокси-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-метил-1-(1-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)этил)-1H-индол-3-карбоксамид и энзалутамида у субъектов с раком предстательной железы

[0038] Были проведены клинические исследования фазы 2 с использованием комбинации R-N-((4-метокси-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-метил-1-(1-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)этил)-1H-индол-3-карбоксамид/энзалутамида по сравнению с монотерапией энзалутамидом у пациентов с мКРПЖ, получающих лечение второй линии. См., например, ClinicalTrials.gov, Идентификатор: NCT03480646. Образцы опухолей у участников этого испытания исследовали после лечения. Из пролеченных субъектов 9,4% имели патогенные мутации L702H, 12,5% имели патогенные мутации T878A и 9,4% имели патогенные мутации H875Y.

[0039] Было обнаружено, что субъекты, которые получали в качестве лечения комбинацию R-N-((4-метокси-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-метил-1-(1-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)этил)-1H-индол-3-карбоксамид/энзалутамида и имели опухоли, характеризующиеся указанными выше патогенными мутациями, имели более высокую среднюю выживаемость без прогрессирования, чем субъекты с опухолями AR дикого типа, т.е. без патогенных мутаций в домене AR. Эти результаты показаны на **Фиг. 1**, где пациенты, обозначенные Биомаркер+, представляют собой пациентов с по меньшей мере одной патогенной мутацией, выбранной из L702H, T878A и H875Y. Обозначение Комбинация относится к использованию R-N-((4-метокси-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-метил-1-(1-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)этил)-1H-индол-3-карбоксамид с энзалутамидом.

(R)-7-Хлор-2-((1r,4R)-4-(3-метоксиазетидин-1-ил)циклогексил)-2,4-диметил-N-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамид демонстрирует более высокую эффективность в модели рака предстательной железы LNCaP с мутацией AR H875Y

[0040] Были исследованы (R)-7-хлор-2-((1r,4R)-4-(3-метоксиазетидин-1-ил)циклогексил)-2,4-диметил-N-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамид и R-N-((4-метокси-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-метил-1-(1-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)этил)-1H-индол-3-карбоксамид в модели рака предстательной железы LNCaP с мутацией AR H875Y.

[0041] Для обоих соединений использовали фиксированную дозу 75 мг/кг. Всем мышам инокулировали подкожно в правый бок опухолевые клетки LNCaP-FGC (10×10^6) в 0,1 мл фосфатно-солевого буфера (ФСБ), смешанного с RPMI-1640:Matrigel (50:50), для развития опухоли. Лечение начинали, когда средний объем опухоли достигал приблизительно 158 мм^3 . Испытуемые препараты вводили перорально один раз в день. Размер опухоли использовали для расчета ингибирования роста опухоли (ТРО) = $[1 - (T1 - T0)/(C1 - C0)] \times 100$, где $C1$ = средний объем опухоли у контрольных мышей в момент времени t , $T1$ = средний объем опухоли получающих лечение мышей в момент времени t , $C0$ = средний объем опухоли контрольных мышей в момент времени 0, и $T0$ = средний объем опухоли получающих лечение мышей в момент времени 0].

[0042] Как показывают данные, приведенные на **Фиг. 2**, (R)-7-хлор-2-((1r,4R)-4-(3-метоксиазетидин-1-ил)циклогексил)-2,4-диметил-N-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамид (обозначен как Соед. 1) был более эффективен в ингибировании роста опухоли, чем R-N-((4-метокси-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-метил-1-(1-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)этил)-1H-индол-3-карбоксамид (обозначен как Соед. 2). Таким образом, возможно его использование при лечении рака предстательной железы с мутациями AR в сочетании с ARSI, такими как энзалутамид.

Синергические эффекты совместного введения (R)-7-хлор-2-((1r,4R)-4-(3-метоксиазетидин-1-ил)циклогексил)-2,4-диметил-N-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамид и энзалутама в модели рака предстательной железы LNCaP с мутацией AR T878A

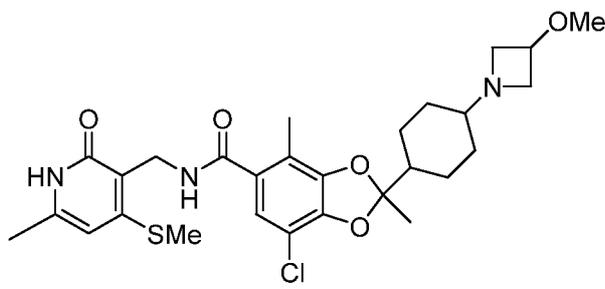
[0043] Была использована фиксированная доза 75 мг/кг для (R)-7-хлор-2-((1r,4R)-4-(3-метоксиазетидин-1-ил)циклогексил)-2,4-диметил-N-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамид (обозначен как Соед. 1) и доза 30 мг/кг - для энзалутама. Всем мышам инокулировали подкожно в правый бок опухолевые клетки LNCaP-FGC (10×10^6) в 0,1 мл фосфатно-солевого буфера (ФСБ), смешанного с RPMI-1640:Matrigel (50:50), для развития опухоли. Лечение начинали, когда средний объем опухоли достигал приблизительно 158 мм^3 . Испытуемые препараты вводили перорально один раз в день. Размер опухоли использовали для расчета ингибирования роста опухоли (ТРО) = $[1 - (T1 - T0)/(C1 - C0)] \times 100$, где $C1$ = средний объем опухоли у контрольных мышей в момент времени t , $T1$ = средний объем опухоли получающих лечение мышей в момент времени t , $C0$ = средний объем опухоли контрольных мышей в момент времени 0, и $T0$ = средний объем опухоли получающих лечение мышей в момент времени 0]. Как показывают данные, приведенные на **Фиг. 3**,

комбинированное лечение с использованием Соед. 1 и энзалутамида более эффективно подавляло рост опухоли, чем использование только Соед. 1 или энзалутамида.

[0044] Содержание всех ссылок (включая ссылки на литературу, выданные патенты, опубликованные патентные заявки и совместно находящиеся на рассмотрении патентные заявки), цитируемых в этой заявке, настоящим прямо включено в данный документ во всей своей полноте посредством ссылки. Если не указано иное, всем техническим и научным терминам, используемым в данном документе, придается значение, обычно известное специалистам в данной области техники.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака предстательной железы у субъекта, при этом рак предстательной железы включает по меньшей мере одну патогенную мутацию рецептора андрогенов, включающий введение субъекту эффективного количества соединения, имеющего формулу:



или его фармацевтически приемлемой соли.

2. Способ по п. 1, дополнительно включающий введение эффективного количества ингибитора передачи сигналов рецептора андрогенов.

3. Способ по п. 2, отличающийся тем, что ингибитор передачи сигналов рецептора андрогенов выбран из бикалутамида, энзалутамида, апалутамида, флутамида, нилутамида, даролутамида и абиратерона ацетата.

4. Способ по п. 2 или 3, отличающийся тем, что ингибитор передачи сигнала рецептора андрогенов представляет собой энзалутамид.

5. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что рак предстательной железы представляет собой метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (мКРРПЖ).

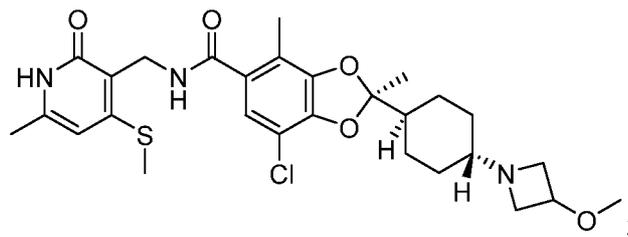
6. Способ по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что по меньшей мере одна патогенная мутация рецептора андрогенов присутствует в лиганд-связывающем домене или домене трансактивации рецептора андрогенов.

7. Способ по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что по меньшей мере одна патогенная мутация рецептора андрогенов присутствует в лиганд-связывающем домене.

8. Способ по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что по меньшей мере одна мутация рецептора андрогенов выбрана из L702H, H875Y и T878A.

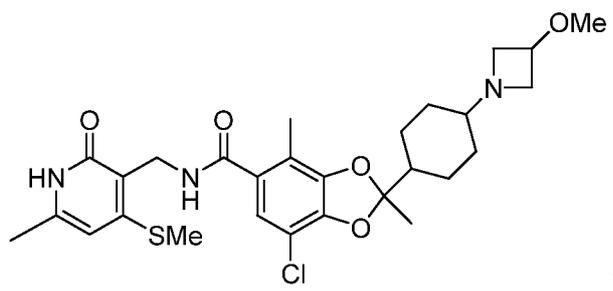
9. Способ по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что по меньшей мере одна патогенная мутация рецептора андрогенов представляет собой H875Y.

10. Способ по любому из пп. 1-9, отличающийся тем, что соединение имеет формулу



или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль.

11. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, имеющее формулу:

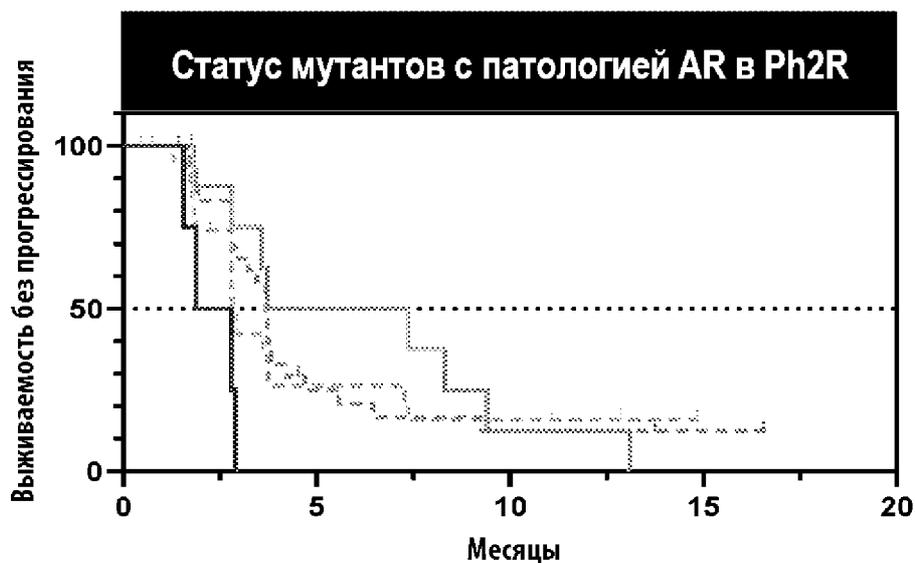


или его фармацевтически приемлемую соль; и эффективное количество ингибитора передачи сигнала рецептора андрогенов

ИНГИБИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ EZH2 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
 ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МУТАЦИЕЙ РЕЦЕПТОРОВ АНДРОГЕНОВ

1/3

Фиг. 1

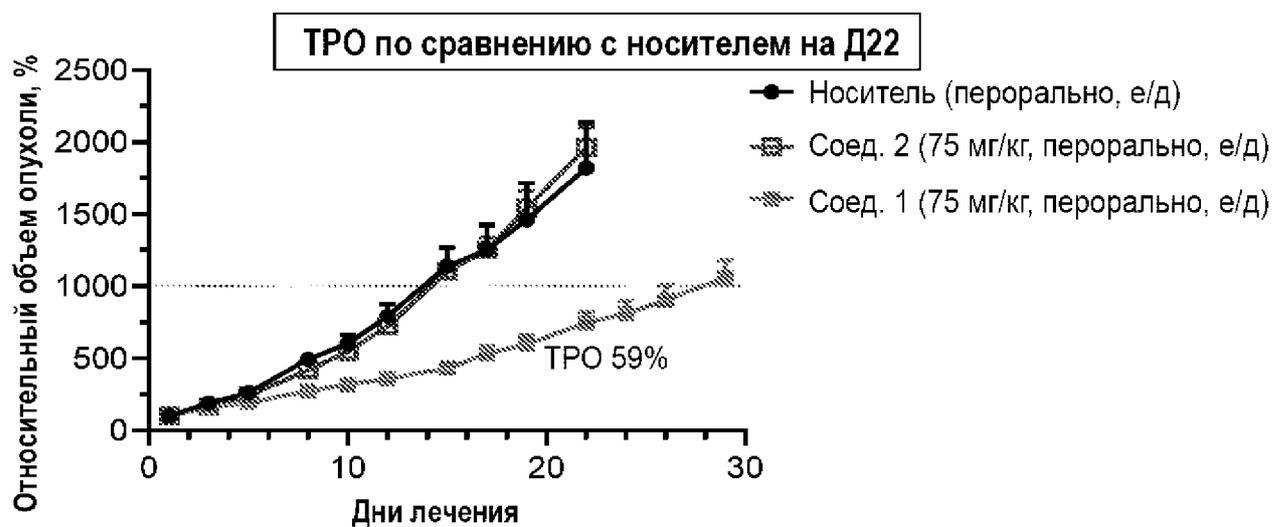


		<i>Медиана:</i>			
Биомаркер+	Комбинация (n=10)	3,5	месяцев	HR: 0,26 (0,044 to 1,5)	p-значение: 0,0094
	Энзалутамид (n= 4)	2,3	месяцев		
Биомаркер-	Комбинация (n= 25)	3,8	месяцев	HR: 1,1 (0,61 to 2,2)	p-значение: 0,6594
	Энзалутамид (n= 30)	3,7	месяцев		

ИНГИБИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ EZH2 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МУТАЦИЕЙ РЕЦЕПТОРОВ АНДРОГЕНОВ

2/3

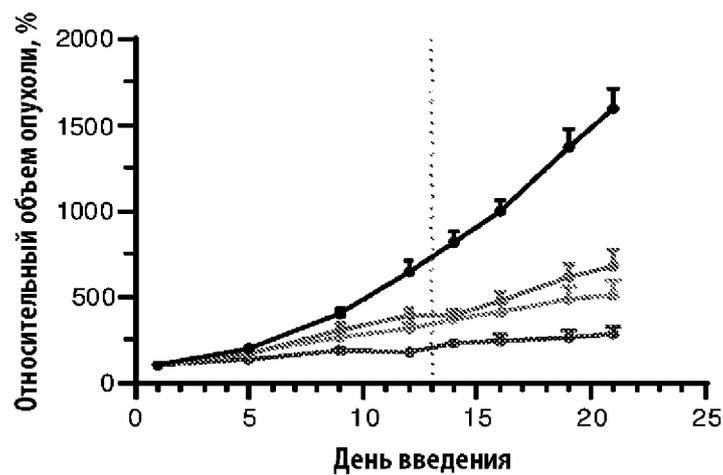
Фиг. 2



ИНГИБИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ EZH2 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МУТАЦИЕЙ РЕЦЕПТОРОВ АНДРОГЕНОВ

3/3

Фиг. 3



→ Носитель (перорально, е/д) ← Энзалутамид (30 мг/кг, перорально, е/д) ← Соед. 1 (75 мг/кг, перорально, е/д) ← Соед. 1 (75 мг/кг, перорально, е/д) + Энзалутамид (30 мг/кг перорально, е/д)