

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202490584 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.06.19

(22) Дата подачи заявки  
2022.09.27

(51) Int. Cl. *A61K 31/4439* (2006.01)  
*A61K 45/06* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)  
*A61K 47/00* (2006.01)  
*C12Q 1/6886* (2018.01)

(54) ИНГИБИТОР СYP11A1 ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА  
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

(31) 20217146

(32) 2021.09.28

(33) FI

(86) PCT/FI2022/050646

(87) WO 2023/052682 2023.04.06

(71) Заявитель:  
ОРИОН КОРПОРЕЙШН (FI)

(72) Изобретатель:

Иконен Тарья, Вуорела Аннамари (FI)

(74) Представитель:

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

(57) Настоящее изобретение относится к применению активирующего изменения гена AR в качестве биомаркера для идентификации пациентов с раком предстательной железы, которые характеризуются более высокой вероятностью ответа на лечение ингибитором СYP11A1. Настоящее изобретение также относится к способу лечения рака предстательной железы, включающему: а) получение или применение уже полученного от пациента образца; б) проведение анализа или получение результатов анализа образца для определения наличия у пациента активирующего изменения гена AR; и с) если у пациента имеется активирующее изменение гена AR, лечение пациента терапевтически эффективным количеством ингибитора СYP11A1.

A1

202490584

202490584

A1

# ИНГИБИТОР СУР11А1 ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

## Область техники

Настоящее изобретение относится к способу лечения рака предстательной железы с использованием ингибитора СУР11А1 в качестве активного ингредиента. В настоящем изобретении представлено применение активирующего изменения гена андрогенного рецептора (AR) в качестве биомаркера для идентификации пациентов, которые характеризуются более высокой вероятностью ответа на лечение ингибитором СУР11А1.

## Уровень техники изобретения

Рак предстательной железы является вторым по распространенности раком у мужчин. Большинство смертей от рака предстательной железы связано с развитием метастатического заболевания, не поддающегося обычной андрогенной депривационной терапии (ADT). Андрогенная депривация с использованием хирургических или медикаментозных подходов является стандартной терапией прогрессирующего и метастатического рака предстательной железы на протяжении многих десятилетий. Стало ясно, что рак предстательной железы, возникающий после андрогенной депривационной терапии, по-прежнему зависит от передачи сигнала андрогенного рецептора. Клетки рака предстательной железы, которые выжили или не реагируют на ADT, часто приобретают или демонстрируют способность импортировать низкие уровни циркулирующих андрогенов (экспрессированных надпочечниками), становятся гораздо более чувствительными к этим низким уровням тестостерона и фактически синтезируют тестостерон внутри самой клетки рака предстательной железы. Эта стадия рака предстательной железы называется «кастрационно-резистентным раком предстательной железы» или CRPC.

Андрогенный рецептор (AR) представляет собой лиганд-индуцибельный рецептор стероидных гормонов, который широко распространен по всему организму и участвует в различных активностях, но его основные и доминирующие функции связаны с развитием и дифференцировкой мужского пола. Он является представителем суперсемейства ядерных рецепторов, с которыми имеет структурное и функциональное сходство. Он содержит три основных домена: (i) гипервариабельный N-концевой домен, регулирующий транскрипционную активность, (ii) центральный высококонсервативный ДНК-связывающий домен и (iii) большой C-концевой лиганд-связывающий домен (AR-LBD), а также короткий линкер между ДНК-связывающим доменом и AR-LBD. AR является главным внутриклеточным регуляторным фактором транскрипции генов, участвующих в пролиферации и дифференцировке предстательной железы.

Ось передачи сигнала AR имеет решающее значение на всех стадиях рака предстательной железы. На стадии CRPC заболевание характеризуется высокой экспрессией AR, амплификацией AR и постоянной активацией оси передачи сигнала AR остаточными андрогенами ткани/опухоли, а также другими стероидными гормонами и промежуточными соединениями биосинтеза стероидов. Таким образом, в настоящее время лечение CRPC включает ингибиторы оси передачи сигнала рецепторов андрогенов (ARSi), такие как антагонисты AR (например, флутамид, нилутамид, бикалутамид, энзалутамид, апалутамид и даролутамид) и ингибиторы синтеза андрогенов (например, ингибиторы CYP17A1, включая абиратерона ацетат).

Хотя на начальном этапе терапевтические средства могут привести к регрессии заболевания, в конечном итоге у большинства пациентов развивается заболевание, которое не поддается имеющимся доступным терапевтическим средствам. Повышение уровней прогестерона у пациентов, получающих лечение абиратерона ацетатом, предположительно является одним из механизмов устойчивости. В ряде неклинических и клинических исследований была показана повышающая регуляция ферментов, катализирующих биосинтез стероидов на поздней стадии CRPC. Кроме того, было отмечено, что устойчивость рака предстательной железы к ингибированию CYP17A1 может оставаться стероидозависимой и реагировать на терапевтические средства, которые могут дополнительно подавлять внутриопухолевый синтез стероидов *de novo* выше CYP17A1, например, путем терапии ингибированием CYP11A1 (Cai, C. et al, *Cancer Res.*, 71(20), 6503-6513, 2011).

Цитохром P450 монооксигеназа 11A1 (CYP11A1), также называемая ферментом расщепления боковой цепи холестерина, является митохондриальной монооксигеназой, катализирующей превращение холестерина в прегненолон, предшественник всех стероидных гормонов. Путем ингибирования CYP11A1, ключевого фермента биосинтеза стероидов выше CYP17A1, можно достичь полной блокировки всего биосинтеза стероидов. Поэтому ингибиторы CYP11A1 могут иметь большой потенциал для лечения стероидных гормонозависимых раковых заболеваний, таких как рак предстательной железы, даже на поздних стадиях заболевания, и особенно у тех пациентов, которые, по-видимому, являются гормонорефрактерными. Недавно два селективных ингибитора CYP11A1 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (1A) и 5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-2-((5-(трифторметил)изоиндолин-2-ил)метил)-4Н-пиран-4-он (1B) поступили в клинические испытания для лечения пациентов с раком предстательной железы.

Активирующие изменения гена AR, такие как амплификация гена AR и активирующие мутации лиганд-связывающего домена (LBD) AR, являются другими

механизмами устойчивости к антиандрогенному лечению. Амплификация гена AR может привести к сверхэкспрессии AR, что позволяет опухолевым клеткам продолжать AR-зависимый рост, несмотря на низкие концентрации андрогенов в сыворотке крови. Мутации AR-LBD могут приводить к функциональным изменениям в LBD, вызывая приобретение функции AR. Было показано, что различные точечные мутации в AR-LBD могут приводить к активации AR слабыми андрогенами надпочечников, стероидными и нестероидными лигандами, а также к вызванному мутацией превращению ингибиторов AR в агонисты. Например, как в доклинических моделях, так и в клинических исследованиях сообщалось, что точечная мутация F877L в AR-LBD связана с устойчивостью к энзалутамиду. Мутация F877L также выявляется у клинически значимого числа пациентов, устойчивых к энзалутамиду.

Таким образом, существует потребность в улучшенной терапии рака предстательной железы и способе идентификации пациентов, которые с наибольшей вероятностью ответят на терапию.

#### Краткое описание сущности изобретения

Выяснили, что ингибиторы CYP11A1, такие как 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4H-пиран-4-он (1A) и 5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-2-((5-(трифторметил)изоиндолин-2-ил)метил)-4H-пиран-4-он (1B), особенно эффективны в лечении пациентов с раком предстательной железы с активирующим изменением гена AR, например, амплификацией гена AR или активирующей мутацией AR-LBD. Выяснили, что пациент, имеющий такое активирующее изменение гена AR, с большей вероятностью будет отвечать на лечение ингибиторами CYP11A1, такими как соединение (1A) или (1B), чем пациент, не имеющий активирующего изменения гена AR. Таким образом, такое активирующее изменение гена AR также применимо в качестве биомаркера для отбора пациентов с раком предстательной железы, которые с большей вероятностью получают пользу от лечения ингибиторами CYP11A1.

Согласно одному аспекту в настоящем изобретении представлен способ лечения рака предстательной железы у пациентов с активирующим изменением гена AR, включающий введение указанным пациентам терапевтически эффективного количества ингибитора CYP11A1.

Согласно другому аспекту в настоящем изобретении представлен ингибитор CYP11A1 для применения в способе лечения рака предстательной железы у пациентов с активирующим изменением гена AR.

Согласно другому аспекту в настоящем изобретении представлен способ лечения рака предстательной железы, включающий

- a) получение или применение уже полученного от пациента образца;
- b) проведение анализа или получение результатов анализа образца для определения наличия у пациента активирующего изменения гена AR; и
- c) если у пациента имеется активирующее изменение гена AR, лечение пациента терапевтически эффективным количеством ингибитора CYP11A1.

Согласно одному варианту осуществления активирующее изменение гена AR представляет собой активирующую мутацию AR-LBD. Согласно другому варианту осуществления активирующее изменение гена AR представляет собой амплификацию гена AR.

Согласно еще одному аспекту в настоящем изобретении представлен способ отбора пациента, страдающего раком предстательной железы, для лечения ингибитором CYP11A1, включающий

- a) получение или применение уже полученного от пациента образца;
- b) проведение анализа или получение результатов анализа образца для определения наличия у пациента активирующего изменения гена AR; и
- c) если у пациента имеется активирующее изменение гена AR, отбор пациента для лечения ингибитором CYP11A1.

Согласно одному варианту осуществления активирующее изменение гена AR представляет собой активирующую мутацию AR-LBD. Согласно другому варианту осуществления активирующее изменение гена AR представляет собой амплификацию гена AR. В по меньшей мере одном варианте осуществления пациенту, отобранному для лечения ингибитором CYP11A1, вводят терапевтически эффективное количество ингибитора CYP11A1.

Согласно другому аспекту в настоящем изобретении представлен способ идентификации пациента, страдающего раком предстательной железы, который с большей вероятностью ответит на лечение, включающее ингибитор CYP11A1, при этом способ включает проведение анализа или получение результатов анализа образца, полученного от пациента, для определения наличия у пациента активирующего изменения гена AR, при этом такое изменение указывает на то, что пациент с большей вероятностью ответит на лечение. В по меньшей мере одном варианте осуществления пациенту, отобранному для лечения ингибитором CYP11A1, вводят терапевтически эффективное количество ингибитора CYP11A1.

### Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 показано изменение уровня специфического в отношении предстательной железы антигена (PSA) по сравнению с исходным уровнем (%) с идентифицированным(ыми) активирующим(ими) изменением(ями) гена AR или без такового(таковых) у 37 пациентов с раком предстательной железы, ранее получавших лечение с помощью ARSi.

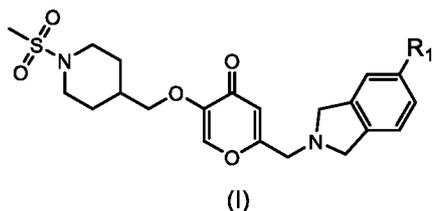
На фиг. 2 показано изменение уровня PSA по сравнению с исходным уровнем (%) у 16 пациентов с активирующей мутацией AR-LBD с указанием идентичности мутации(ий) у каждого пациента.

На фиг. 3 показано изменение уровня PSA по сравнению с исходным уровнем (%) с идентифицированным(ыми) активирующим(ими) изменением(ями) гена AR или без такового(таковых) у 25 пациентов с раком предстательной железы, ранее получавших лечение с помощью ARSi.

На фиг. 4 показано изменение уровня PSA по сравнению с исходным уровнем (%) у 15 пациентов с активирующей мутацией AR-LBD с указанием идентичности мутации(ий) у каждого пациента.

### Подробное описание сущности изобретения

В настоящем изобретении представлен способ лечения рака предстательной железы у пациента с активирующим изменением гена AR, при этом способ включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества ингибитора CYP11A1. Согласно одному аспекту ингибитор CYP11A1 представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль,



где R<sub>1</sub> представляет собой водород или -CF<sub>3</sub>.

Согласно другому аспекту ингибитор CYP11A1 представляет собой 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4H-пиран-4-он (1A) или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно еще одному аспекту ингибитор CYP11A1 представляет собой 5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-2-((5-(трифторметил)изоиндолин-2-ил)метил)-4H-пиран-4-он (1B). Эти соединения недавно прошли клинические испытания по лечению пациентов с раком предстательной железы.

Результаты клинических исследований показали, что пациент с активирующим изменением гена AR с большей вероятностью будет отвечать на лечение ингибитором CYP11A1, чем пациент без активирующего изменения гена AR.

Термин «селективный ингибитор CYP11A1», используемый в данном документе, относится к соединению, которое селективно связывается с ферментом CYP11A1 и подавляет его активность. Согласно одному варианту осуществления селективный ингибитор CYP11A1 ингибирует CYP11A1 по меньшей мере в 100 раз, например, по меньшей мере в 500 раз, эффективнее, чем другие метаболизирующие лекарственные средства ингибиторы CYP, включая CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4.

Термин «активирующее изменение гена AR», используемый в данном документе, относится к изменению андрогенного рецептора (AR), которое расширяет лигандную специфичность андрогенного рецептора (AR), вызывает активацию AR альтернативными лигандами и/или сенсibiliзирует AR в отношении низких уровней эндогенных андрогенов, например, дигидротестостерона. Примеры активирующего изменения гена AR включают без ограничения амплификации гена AR и активирующие мутации AR-LBD.

Термин «амплификация гена AR» или «амплификация AR», используемый в данном документе, относится к образованию дополнительных или множественных копий гена AR. Примеры амплификаций гена AR включают по меньшей мере 2 копии, по меньшей мере 3 копии, по меньшей мере 5 копий, по меньшей мере 8 копий, по меньшей мере 10 копий, по меньшей мере 15 копий и по меньшей мере 20 копий гена AR.

Термин «активирующая мутация AR-LBD», используемый в данном документе, относится к мутации с приобретением функции в лигандсвязывающем домене (LBD) андрогенного рецептора (AR), что расширяет лигандную специфичность андрогенного рецептора (AR), вызывает активацию AR альтернативными лигандами и/или

сенсibiliзирует AR в отношении низких уровней эндогенных андрогенов, например, дигидротестостерона. Активирующая мутация AR-LBD может включать, например, активирующую точечную мутацию AR-LBD, активирующую инсерционную мутацию AR-LBD или активирующую делеционную мутацию AR-LBD. В одном аспекте настоящего изобретения активирующая мутация AR-LBD представляет собой активирующую точечную мутацию AR-LBD.

Термин «активирующая точечная мутация AR-LBD», используемый в данном документе, относится к активирующей мутации AR-LBD, которая представляет собой мутацию одной аминокислоты, такую как замена аминокислоты дикого типа на другую аминокислоту в аминокислотной последовательности AR-LBD.

Нумерация аминокислот андрогенного рецептора человека, используемая в данном документе, относится к нумерации UniProt ID: P10275.1, обновленной 16 марта 2016 года. Лигандсвязывающий домен (LBD) андрогенного рецептора (AR) охватывает аминокислотные остатки с 663 по 919 (Wang et al., *Acta Cryst.*, F62, 1067-1071, 2006).

Номенклатура точечных мутаций AR-LBD, используемая в данном документе, соответствует стандарту изображения аминокислоты дикого типа с последующим указанием положения аминокислоты и аминокислотной замены в мутировавшем варианте. Например, точечная мутация «L702H» означает, что аминокислота лейцин (L) заменена на аминокислоту гистидин (H) в положении 702 AR-LBD.

Различные активирующие мутации AR-LBD были описаны, например, в

Shi, X-B. et al., “Functional Analysis of 44 Mutant Androgen Receptors from Human Prostate Cancer”, *Cancer Research*, 62, 1496-1502, 2002 (точечные мутации AR-LBD Q671R, I673T, L702H, V716M, K718E, R727L, V731M, A749T, A749V, G751S, V758A, S783N, Q799E, R847G, H875Y, T878A, D891N, A897T, K911R, Q920R);

Lallous, N. et al., “Functional analysis of androgen receptor mutations that confer anti-androgen resistance identified in circulating cell-free DNA from prostate cancer patients”, *Genome Biology*, 17:10, 1-15, 2016 (точечные мутации AR-LBD L702H, V716M, V731M, W742C, W742L, H875Y, H875Q, F877L, T878A, T878S, D880E, L882I, S889G, D891H, E894K, M896T, M896V, E898G, T919S);

Chen, G. et al., “Androgen Receptor Mutants Detected in Recurrent Prostate Cancer Exhibit Diverse Functional Characteristics”, *The Prostate*, 63, 395-406, 2005 (точечная мутация AR-LBD E873Q); и

Buchanan, G. et al., "Mutations at the Boundary of the Hinge and Ligand Binding Domain of the Androgen Receptor Confer Increased Transactivation Function", *Molecular Endocrinology*, 15(1), 46-56, 2001 (точечные мутации AR-LBD Q671R и I673T).

В одном аспекте способа по настоящему изобретению пациент имеет одну или несколько из точечных мутаций AR-LBD, выбранных из группы, состоящей из Q671R, I673T, L702H, V716M, V716L, K718E, R727L, V731M, W742L, W742C, A749T, A749V, M750I, G751S, V758A, S783N, Q799E, R847G, E873Q, H875Y, H875Q, F877L, T878A, T878S, D880E, L882I, S889G, D891N, D891H, D891Y, E894K, M896T, M896V, A897T, E898G, K911R, T919S и Q920R.

В другом аспекте способа по настоящему изобретению пациент имеет одну или несколько точечных мутаций AR-LBD, выбранных из группы, состоящей из L702H, V716M, V716L, W742L, W742C, H875Y, F877L, T878A, T878S, D891Y, M896T и M896V.

В другом аспекте способа по настоящему изобретению, пациент имеет одну или несколько из точечных мутаций AR-LBD, выбранных из группы, состоящей из L702H, V716M, V716L, W742C, H875Y, F877L, T878A, D891Y и M896T.

В другом аспекте способа по настоящему изобретению пациент, подлежащий лечению, ранее получал лечение ингибиторами передачи сигнала андрогенного рецептора (ARSi), такими как антагонисты андрогенного рецептора и ингибиторы CYP17A1, и/или химиотерапевтическими средствами. Типичный антагонист андрогенного рецептора включает без ограничения энзалутамид, апалутамид, даролутамид, бикалутамид, флутамид, нилутамид и их фармацевтически приемлемые соли. Типичные ингибиторы CYP17A1 включают без ограничения абиратерона ацетат и севитеронел. Типичные химиотерапевтические средства включают без ограничения доцетаксел, паклитаксел и кабазитаксел.

В другом аспекте способа по настоящему изобретению пациент, подлежащий лечению, ранее получал лечение энзалутамидом, апалутамидом, даролутамидом и/или абиратерона ацетатом или их фармацевтически приемлемой солью. В другом аспекте пациент, подлежащий лечению, ранее получал лечение энзалутамидом и/или абиратерона ацетатом или их фармацевтически приемлемой солью.

В другом аспекте способа по настоящему изобретению пациент, подлежащий лечению, является устойчивым к терапии антагонистом андрогенного рецептора или терапии ингибитором CYP17A1. В другом аспекте пациент, подлежащий лечению,

является устойчивым к лечению энзалутамидом, апалутамидом, даролутамидом и/или абиратерона ацетатом или их фармацевтически приемлемой солью. В другом аспекте пациент, подлежащий лечению, является устойчивым к лечению энзалутамидом и/или абиратерона ацетатом или их фармацевтически приемлемой солью.

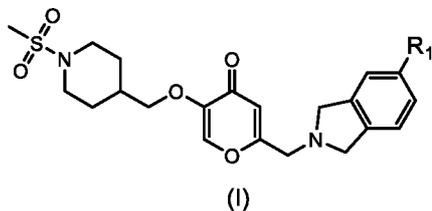
Кроме того, настоящее изобретение представляет способ лечения рака предстательной железы, включающий

- a) получение или применение уже полученного от пациента образца;
- b) проведение анализа или получение результатов анализа образца для определения наличия у пациента активирующего изменения гена AR; и
- c) если у пациента имеется активирующее изменение гена AR, лечение пациента терапевтически эффективным количеством ингибитора CYP11A1.

Согласно одному варианту осуществления активирующее изменение гена AR представляет собой активирующую мутацию AR-LBD. Согласно другому варианту осуществления активирующее изменение гена AR представляет собой амплификацию гена AR.

Образец может быть, например, образцом крови или образцом ткани. Образец соответственно содержит полипептид AR или полинуклеотид, кодирующий полипептид AR пациента. В одном варианте осуществления образец содержит полипептид AR-LBD или полинуклеотид, кодирующий полипептид AR-LBD, пациента. В одном аспекте способ может включать определение последовательности полинуклеотида AR (например AR-LBD) или его части с последующим сравнением последовательности полинуклеотида или полипептида AR (например, AR-LBD) или его части пациента с последовательностью дикого типа полинуклеотида или полипептида AR (например, AR-LBD) или его части для определения наличия у пациента активирующего изменения гена AR (например, активирующей мутации AR-LBD или амплификации AR). В качестве альтернативы, образец может быть подвергнут подходящему анализу панели генов, направленному на область AR и предназначенному для гибридного захвата известных мутационных изменений AR. Было установлено, что пациент с активирующим изменением гена AR (например, активирующей мутацией AR-LBD или амплификацией AR) с большей вероятностью будет отвечать на лечение ингибитором CYP11A1, чем пациент, не имеющий активирующего изменения гена AR (например, активирующей мутации AR-LBD или амплификации AR).

Согласно одному аспекту настоящего изобретения ингибитор CYP11A1 представляет собой селективный ингибитор CYP11A1. Согласно другому аспекту настоящего изобретения ингибитор CYP11A1 представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль,



где R<sub>1</sub> представляет собой водород или -CF<sub>3</sub>.

В частности, соединение формулы (I) представляет собой 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4H-пиран-4-он (1A) или 5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-2-((5-(трифторметил)изоиндолин-2-ил)метил)-4H-пиран-4-он (1B) или его фармацевтически приемлемую соль.

Кроме того, в настоящем изобретении представлен способ отбора пациента, страдающего раком предстательной железы, для лечения ингибитором CYP11A1, включающий

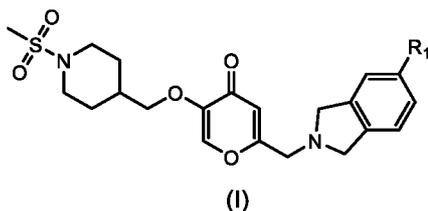
- a) проведение анализа или получение результатов анализа образца, полученного от пациента, для определения наличия у пациента активирующего изменения гена AR; и
- b) если у пациента имеется активирующее изменение гена AR, отбор пациента для лечения ингибитором CYP11A1.

Согласно одному варианту осуществления активирующее изменение гена AR представляет собой активирующую мутацию AR-LBD. Согласно другому варианту осуществления активирующее изменение гена AR представляет собой амплификацию AR. В по меньшей мере одном варианте осуществления пациенту, отобранному для лечения ингибитором CYP11A1, вводят терапевтически эффективное количество ингибитора CYP11A1.

Кроме того, в настоящем изобретении представлен способ идентификации пациента, страдающего раком предстательной железы, который с большей вероятностью ответит на лечение, включающее ингибитор CYP11A1, при этом способ включает определение наличия у пациента активирующего изменения гена AR, при этом такое изменение указывает на то, что пациент с большей вероятностью ответит на лечение.

Согласно одному варианту осуществления активирующее изменение гена AR представляет собой активирующую мутацию AR-LBD. Согласно другому варианту осуществления активирующее изменение гена AR представляет собой амплификацию AR.

Кроме того, настоящее изобретение представляет фармацевтическую композицию для применения в лечении рака предстательной железы у пациентов с активирующим изменением гена AR, при этом фармацевтическая композиция содержит ингибитор CYP11A1 в качестве активного ингредиента и фармацевтически приемлемый носитель. Пациент с активирующим изменением гена AR характеризуется большей вероятностью ответа на лечение указанной фармацевтической композицией, чем пациент без активирующего изменения гена AR. Согласно одному варианту осуществления активирующее изменение гена AR представляет собой активирующую мутацию AR-LBD. Согласно другому варианту осуществления активирующее изменение гена AR представляет собой амплификацию AR. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль,



где R<sub>1</sub> представляет собой водород или -CF<sub>3</sub>. В одном варианте осуществления R<sub>1</sub> представляет собой водород. В другом варианте осуществления R<sub>1</sub> представляет собой -CF<sub>3</sub>.

В одном аспекте рак предстательной железы, подлежащий лечению, представляет собой кастрационно-резистентный рак предстательной железы (CRPC). В другом аспекте рак предстательной железы, подлежащий лечению, представляет собой метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (mCRPC). В другом аспекте рак предстательной железы, подлежащий лечению, представляет собой неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (nmCRPC). В еще одном аспекте рак предстательной железы, подлежащий лечению, представляет собой кастрационно-чувствительный рак предстательной железы (CSPC).

В одном аспекте введение ингибитора CYP11A1, например, соединения формулы (I), пациенту с раком предстательной железы, например, пациенту, страдающему mCRPC,

с активирующим изменением гена AR (например, активирующей мутацией AR-LBD или амплификацией AR) обеспечивает повышение выживаемости без радиологических признаков прогрессирования заболевания (rPRS), общей выживаемости и/или снижение значения PSA. В другом аспекте введение ингибитора CYP11A1, например, соединения формулы (I), пациенту с раком предстательной железы, например, пациенту, страдающему mCRPC, с активирующим изменением гена AR (например, активирующей мутацией AR-LBD или амплификацией AR) обеспечивает более значительное повышение выживаемости без радиологических признаков прогрессирования заболевания (rPFS), более значительное повышение общей выживаемости и/или более значительное снижение значения PSA по сравнению с пациентом без активирующего изменения гена AR (например, активирующей мутации AR-LBD или амплификации AR).

#### Получение образца и геномное профилирование

Существует множество способов, позволяющих определить, содержит ли образец пациента AR с определенным изменением гена. Эти способы включают без ограничения секвенирование нуклеиновых кислот (например, способы секвенирования ДНК, секвенирования РНК, секвенирования белков, секвенирования всего транскриптома или другие способы, известные в уровне техники) или применение антител или нуклеиновых кислот, специфических в отношении рассматриваемой мутации. Различные ссылки, относящиеся к секвенированию, см. например, у Morin et al., Nature 476: 298-303 (2011); Kridel et al., Blood 119: 1963-1971 (2012); Ren et al., Cell Res. 22: 806-821 (2012).

Выявление соматических активирующих изменений гена AR может быть соответственно проведено путем сбора циркулирующей бесклеточной ДНК (cfDNA) из плазмы крови пациента. Сначала у пациента берут образцы цельной крови. Образцы обрабатывают для получения плазмы крови в соответствии с протоколом, подходящим для геномного профилирования cfDNA. cfDNA выделяют из плазмы крови и выявляют соматические активирующие изменения гена AR, происходящие из опухолевых клеток предстательной железы, например, с помощью соответствующего способа гибридного захвата, предпочтительно с использованием коммерчески доступных генных панелей, направленных на область AR. Примеры подходящих способов включают, например, цифровой анализ секвенирования следующего поколения (NGS) Guardant360 CDx, доступный от Guardant Health, Inc. (Odegaard, J. et al., Clin Cancer Res, 2018, 24(15), 3539-3549) (мутации AR-LBD и амплификации AR), способ цифровой ПЦР OncoBEAM®, доступный от Sysmex Inostics, Inc. (Мутации AR-LBD), а также FoundationOne Liquid CDx, доступный от Foundation Medicine, и Caris Assure™, доступный от Caris Life Sciences.

В качестве альтернативы получение образца для геномного профилирования клеток опухоли предстательной железы пациента может быть осуществлено с помощью обычной биопсии опухолевой ткани. Однако предпочтительными являются менее инвазивные способы, такие как описанные выше способы получения cfDNA на основе биологических жидкостей.

#### Функциональное тестирование мутаций AR-LBD in vitro

Является ли наблюдаемое изменение гена AR «активирующим изменением гена AR», как определено в данном документе, можно тестировать, например, следующим образом.

Андрогенный рецептор дикого типа (WT-AR) человека кодируется на подходящей плазмиде экспрессии, например, pcDNA3.1. Изменения AR (например, точечные мутации AR-LBD) могут быть созданы в cDNA AR с помощью системы сайт-направленного мутагенеза, известной в уровне техники. Затем мутагенные олигонуклеотидные праймеры конструируют индивидуально с желаемой мутацией AR, чтобы получить cDNA AR с мутацией, подлежащей тестированию. Затем плазида экспрессии мутировавшего AR может быть получена с помощью способов, известных в уровне техники.

Подходящие клетки, в которых отсутствует экспрессия AR, например, клетки PC-3 или CV-1, выращивают в среде с очищенной на активированном угле сывороткой (CSS). Клетки совместно трансфицируют плазмидами экспрессии wt-AR или измененного AR и управляемой AR репортерной плазмидой, например, люциферазы, с использованием реагента для трансфекции. Транзиентно трансфицированные клетки стимулируют возрастающими концентрациями тестируемых лигандов. Подлежащие тестированию лиганды включают эндогенные гормональные стероиды, а также антиандрогены и кортикостероиды, используемые для лечения больных раком предстательной железы. Подлежащие тестированию эндогенные гормональные стероиды включают без ограничения тестостерон, дигидротестостерон, прогестерон, андростендион, дегидроэпиандростерон (DHEA), эстрадиол, кортизол и кортизон. Подлежащие тестированию антиандрогены включают без ограничения бикалутамид, флутамид, гидроксифлутамид, энзалутамид, апалутамид и даролутамид. Подлежащие тестированию кортикостероиды включают без ограничения гидрокортизон, преднизон и дексаметазон.

Обычно через 24 часа после обработки лигандом среду отсасывают, клетки лизируют и измеряют активность люциферазы для определения активации AR лигандом. См., например, Samrana, C. et al, *Semin Reprod Med.* 2015 May; 33(3): 225–234.

Сравнивают индуцированную лигандом активацию AR дикого типа и измененного AR. Более высокая активация AR измененного AR лигандом указывает на то, что

тестируемое изменение гена AR было «активирующим изменением гена AR», как определено в данном документе.

### Способы лечения

Согласно одному аспекту настоящего изобретения ингибитор CYP11A1, например, соединение формулы (I), вводят пациенту, имеющему активирующее изменение гена AR (например, активирующую мутацию AR-LBD или амплификацию AR) и страдающему раком предстательной железы, таким как кастрационно-резистентный рак предстательной железы (CRPC), например, метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (mCRPC). Пациент с активирующим изменением гена AR (например, активирующей мутацией AR-LBD или амплификацией AR) с большей вероятностью будет отвечать на лечение ингибитором CYP11A1, чем пациент, не имеющий активирующего изменения гена AR (например, активирующей мутации AR-LBD или амплификации AR). Согласно одному аспекту пациент ранее получал ингибитор передачи сигнала андрогенного рецептора (ARSi), такой как антагонист андрогенного рецептора или ингибитор CYP17A1, и/или химиотерапию. Согласно другому аспекту пациент является устойчивым к терапии ингибитором передачи сигнала андрогенного рецептора (ARSi), например, терапии антагонистом андрогенного рецептора и/или терапии ингибитором CYP17A1.

Ингибитор CYP11A1 можно вводить пациенту в терапевтически эффективных количествах, которые могут варьироваться от около 0,1 мг до около 500 мг или от около 1 мг до около 500 мг, более типично от около 2 мг до около 300 мг или от около 3 мг до около 150 мг, ежедневно, в зависимости от возраста, массы, состояния здоровья пациента, подлежащего лечению состояния, пути введения и используемого активного ингредиента. При использовании соединения формулы (I) для лечения рака предстательной железы его можно вводить пациенту в суточных дозах, которые могут варьироваться от около 0,1 мг до около 300 мг или от около 1 мг до около 300 мг, более типично от около 2 мг до около 150 мг или от около 3 мг до около 100 мг, например, от около 5 мг до около 100 мг, от около 5 мг до около 50 мг или от около 7 мг до около 20 мг.

Ингибитор CYP11A1 представляет собой предпочтительно вводят вместе с глюкокортикоидом и/или минералокортикоидом и необязательно с одним или несколькими противораковыми средствами. Примеры подходящих глюкокортикоидов включают без ограничения гидрокортизон, преднизон, преднизолон, метилпреднизолон и дексаметазон. Примеры подходящих минералокортикоидов включают без ограничения флудрокортизон, дезоксикортикостерон, 11-дезоксикортизон и дезоксикортикостерона

ацетат. Глюкокортикоиды можно вводить в дозах, рекомендованных для лечения хронической надпочечниковой недостаточности, например, от около 0,2 мг до около 50 мг в сутки, в зависимости от используемого глюкокортикоида. Минералокортикоиды можно вводить в дозах, рекомендованных для лечения хронической надпочечниковой недостаточности, например, от около 0,01 мг до около 0,5 мг или от около 0,05 мг до около 0,5 мг в сутки в зависимости от используемого минералокортикоида.

Ингибитор CYP11A1 может быть составлен в виде дозированных форм. Соединение можно давать пациенту как таковое или в комбинации с подходящими фармацевтическими вспомогательными веществами в форме таблеток, гранул, капсул, суппозитория, эмульсий, суспензий или растворов. Также могут быть использованы подходящие носители, растворители, гелеобразующие ингредиенты, диспергирующие ингредиенты, антиоксиданты, красители, подсластители, смачивающие соединения и другие ингредиенты, используемые для составления дозированных форм. Композиции, содержащие активное соединение, можно вводить энтерально или парентерально, при этом пероральный способ является предпочтительным. Содержание активного соединения в композиции составляет от около 0,5 до 100%, например, от около 0,5 до около 20%, в расчете на массу всей композиции.

Ингибитор CYP11A1, например, соединение формулы (I), можно вводить в комбинации с другими противораковыми видами лечения, применимыми для лечения рака предстательной железы, включая без ограничения андрогенную депривационную терапию (ADT), антагонисты AR, ингибиторы PARP (поли(АДФ-рибоза)полимеразы), химиотерапевтические средства (например, доцетаксел, паклитаксел и кабацитаксел) и лучевую терапию.

Далее настоящее изобретение иллюстрируется следующими неограничивающими примерами.

#### Примеры

Пример 1. Клиническое исследование лечения пациентов с раком предстательной железы ингибитором CYP11A1 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (1А)

#### Способы

Пациентов с прогрессирующим mCRPC включали в клиническое испытание для исследования эффекта ингибитора CYP11A1 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (1А). Пациенты получали

ADT терапию и ранее получали терапию ингибитором передачи сигнала андрогенного рецептора (ARSi) и химиотерапию или не подходили для химиотерапии. Пять разных уровней суточной дозы соединения (1A) с дексаметазоном и флудрокортизоном перорально получали 27 пациентов в части повышения/снижения дозы. Дозы кортикостероидов можно было корректировать в ходе испытания в зависимости от клинического состояния субъекта. Суточные дозы составляли 10 мг (5 мг два раза в сутки), 30 мг (15 мг два раза в сутки), 50 мг (25 мг два раза в сутки), 100 мг (50 мг два раза в сутки) и 150 мг (75 мг два раза в сутки). В отдельной части оценивания введения дозы у 14 пациентов оценивали однократное ежесуточное введение дозы 25 мг соединения (1A) и две разные заместительные глюкокортикоидные терапии, гидрокортизон и преднизон. Субъектам разрешали продолжать терапию до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Противоопухолевую активность определяли путем измерения изменения значения PSA (специфического в отношении предстательной железы антигена) в популяции пациентов, поддающихся оценке PSA (n = 37, доступно по меньшей мере 4-недельное значение). Снижение значения PSA указывает на противоопухолевую активность. Ответ на PSA у пациента определяли как снижение значения PSA на по меньшей мере 50% по сравнению с исходным значением.

Наличие активирующих соматических точечных мутаций AR-LBD и амплификацию гена AR анализировали в образцах cfDNA плазмы крови, полученных от пациентов, с использованием панели цифрового анализа ПЦР OncoBEAM® рака предстательной железы (Sysmex Inostics, Inc.) и панели анализа Guardant360 CDx (Guardant Health, Inc). Панели анализов использовали для тестирования наличия активирующих точечных мутаций AR-LBD, включая L702H, V716M, V716L, W742C, W742L, H875Y, F877L, T878A, T878S, D891Y, M896T и M896V.

## Результаты

Множественные активирующие точечные мутации AR-LBD (от 2 до 4) выявляли у 9 субъектов, а одиночную активирующую точечную мутацию AR-LBD выявляли у 7 субъектов. Амплификацию AR (> 5 копий) выявляли у 2 субъектов. Мутация L702H в AR-LBD произошла у 11 субъектов, мутация T878A произошла у 9 субъектов, H875Y произошла у 6 субъектов, F877L произошла у одного субъекта, и T878S произошла у одного субъекта. Противоопухолевая активность была значительно выше у субъектов с активирующим изменением гена AR (n = 17) по сравнению с субъектами, не имеющими активирующего изменения гена AR (n = 20). Снижение PSA на  $\geq 50\%$  наблюдали у 70,6%

субъектов (12 из 17 субъектов) с активирующим изменением гена AR по сравнению с 5,0% субъектов (1 из 20) без активирующего изменения гена AR. В целом 92,3% субъектов с ответом на PSA (снижение  $\geq 50\%$ ) были положительными по активирующему изменению гена AR (12 из 13 субъектов). Ответа на PSA также наблюдали у пациентов, получавших ингибиторы передачи сигнала андрогенного рецептора (ARSi), такие как энзалутамид, абиратерона ацетат или оба. Результаты обобщены на фигурах 1 и 2. На фигуре 1 показано изменение PSA у 37 оцениваемых пациентов. Пациенты с активирующей мутацией AR-LBD (16 пациентов) представлены сплошной линией в середине столбика. Пациенты с амплификацией AR > 5 копий (2 пациента) представлены точкой под столбиком. Также показаны ранее принимаемые лекарственные препараты. На фиг. 2 показано изменение уровня PSA у пациентов с активирующей мутацией AR-LBD с указанием идентичности мутации(ий) у каждого пациента.

Пример 2. Клиническое исследование лечения пациентов с раком предстательной железы ингибитором CYP11A1 5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-2-((5-(трифторметил)изоиндолин-2-ил)метил)-4H-пиран-4-он (1B)

#### Способы

Пациентов с прогрессирующим mCRPC включали в клиническое испытание для исследования эффекта ингибитора CYP11A1 2-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-2-((5-(трифторметил)изоиндолин-2-ил)метил)-4H-пиран-4-он (1B). Пациенты получали ADT терапию и ранее получали терапию ингибитором передачи сигнала андрогенного рецептора (ARSi) и химиотерапию или не подходили для химиотерапии. Три разных уровня суточной дозы соединения (1B) с гидрокортизоном и флудрокортизоном перорально получали 13 субъектов в части повышения дозы. Дозы кортикостероидов можно было корректировать в ходе испытания в зависимости от клинического состояния субъекта. Суточные дозы составляли 10 мг (10 мг один раз в сутки), 15 мг (15 мг один раз в сутки) и 20 мг (20 мг один раз в сутки). В отдельной части оценивания введения дозы у 16 пациентов оценивали введение дозы два раза в сутки 5 мг и 10 мг соединения (1B) и разные заместительные глюкокортикоидные терапии, дексаметазон и разный режим введения дозы гидрокортизона. Субъектам разрешали продолжать терапию до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Противоопухолевую активность определяли путем измерения изменения значения PSA (специфического в отношении предстательной железы антигена). Снижение значения PSA указывает на противоопухолевую активность. Ответ на PSA у пациента определяли как снижение значения PSA на по меньшей мере 50% по сравнению с исходным значением.

Наличие активирующих соматических точечных мутаций AR-LBD и амплификацию гена AR анализировали в образцах cfDNA плазмы крови, полученных от пациентов, с использованием панели цифрового анализа ПЦР OncoBEAM® рака предстательной железы (Sysmex Inostics, Inc.) и панели анализа Guardant360 CDx (Guardant Health, Inc). Панели анализов использовали для тестирования наличия активирующих мутаций AR-LBD, включая L702H, V716M, V716L, W742C, W742L, H875Y, F877L, T878A, T878S, D891Y, M896T и M896V.

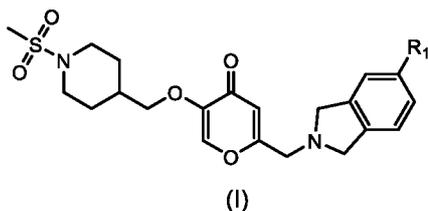
## Результаты

Множественные активирующие точечные мутации AR-LBD (от 2 до 4) выявляли у 5 субъектов, а одиночную активирующую точечную мутацию AR-LBD выявляли у 10 субъектов. Амплификацию AR ( $> 5$  копий) выявляли у 3 субъектов. Мутация L702H в AR-LBD произошла у 6 субъектов, мутация T878A произошла у 7 субъектов, H875Y произошла у 5 субъектов, и каждая из F877L, V716M, M896T, D891Y и V716L произошла у одного субъекта. Противоопухолевая активность была значительно выше у субъектов с активирующим изменением гена AR ( $n = 17$ ) по сравнению с субъектами без активирующего изменения гена AR ( $n = 8$ ). Снижение PSA на  $\geq 50\%$  наблюдали у 35,3% субъектов (6 из 17 субъектов) с активирующим изменением гена AR по сравнению с 0% субъектов (0 из 8) без активирующего изменения гена AR. В целом 100% субъектов с ответом на PSA (снижение  $\geq 50\%$ ) были положительными по активирующему изменению гена AR (6 из 6 субъектов). Ответа на PSA также наблюдали у пациентов, получавших ингибиторы передачи сигнала андрогенного рецептора (ARSi), такие как энзалутамид, абиратерона ацетат или оба. Результаты обобщены на фигурах 3 и 4. На фигуре 3 показано изменение PSA у 25 оцениваемых пациентов. Пациенты с активирующей мутацией AR-LBD (15 пациентов) представлены сплошной линией в середине столбика. Пациенты с амплификацией AR  $> 5$  копий (3 пациента) представлены точкой под столбиком. Также показаны ранее принимаемые лекарственные препараты. На фиг. 4 показано изменение уровня PSA у пациентов с активирующей мутацией AR-LBD с указанием идентичности мутации(ий) у каждого пациента.

## Формула изобретения

1. Способ лечения рака предстательной железы у пациента с активирующим изменением гена андрогенного рецептора (AR), включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества ингибитора CYP11A1.

2. Способ по п. 1, в котором ингибитор CYP11A1 представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль,



где R<sub>1</sub> представляет собой водород или -CF<sub>3</sub>.

3. Способ по п. 2, в котором R<sub>1</sub> представляет собой водород.

4. Способ по любому из пп. 1-3, в котором пациент с активирующим изменением гена AR характеризуется большей вероятностью ответа на лечение, чем пациент без активирующего изменения гена AR.

5. Способ по любому из пп. 1-4, в котором активирующее изменение гена AR представляет собой амплификацию гена AR.

6. Способ по любому из пп. 1-4, в котором активирующее изменение гена AR представляет собой активирующую мутацию AR-LBD.

7. Способ по п. 6, в котором активирующая мутация AR-LBD представляет собой активирующую точечную мутацию AR-LBD.

8. Способ по п. 7, в котором пациент имеет одну или несколько из активирующих точечных мутаций AR-LBD, выбранных из группы, состоящей из Q671R, I673T, L702H, V716M, V716L, K718E, R727L, V731M, W742L, W742C, A749T, A749V, M750I, G751S, V758A, S783N, Q799E, R847G, E873Q, H875Y, H875Q, F877L, T878A, T878S, D880E, L882I, S889G, D891N, D891H, D891Y, E894K, M896T, M896V, A897T, E898G, K911R, T919S и Q920R.

9. Способ по п. 8, в котором пациент имеет одну или несколько из активирующих точечных мутаций AR-LBD, выбранных из группы, состоящей из L702H, V716M, V716L, W742L, W742C, H875Y, F877L, T878A, T878S, D891Y, M896T и M896V.

10. Способ по п. 9, в котором пациент имеет одну или несколько из активирующих точечных мутаций AR-LBD, выбранных из группы, состоящей из L702H, V716M, V716L, W742C, H875Y, F877L, T878A, D891Y и M896T.

11. Способ по любому из пп. 1-10, в котором пациент ранее получал терапию антагонистом андрогенного рецептора или ингибитором CYP17A1.

12. Способ по п. 11, в котором пациент ранее получал терапию энзалутамидом или абиратерона ацетатом или их фармацевтически приемлемой солью.

13. Способ по любому из пп. 1-12, в котором пациент является устойчивым к терапии антагонистом андрогенного рецептора или терапии ингибитором CYP17A1.

14. Способ по п. 13, в котором пациент является устойчивым к лечению энзалутамидом или абиратерона ацетатом или их фармацевтически приемлемой солью.

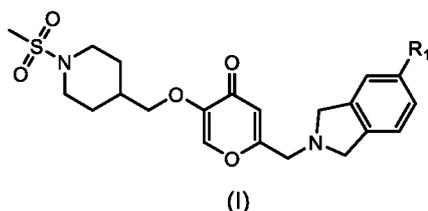
15. Способ по любому из пп. 1-14, в котором рак предстательной железы, подлежащий лечению, представляет собой кастрационно-резистентный рак предстательной железы (CRPC).

16. Способ по п. 15, в котором рак предстательной железы, подлежащий лечению, представляет собой метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (mCRPC).

17. Способ лечения рака предстательной железы у пациента, включающий

- a) получение или применение уже полученного от пациента образца;
- b) проведение анализа или получение результатов анализа образца для определения наличия у пациента активирующего изменения гена AR; и
- c) если у пациента имеется активирующее изменение гена AR, лечение пациента терапевтически эффективным количеством ингибитора CYP11A1.

18. Способ по п. 17, в котором ингибитор СYP11A1 представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль,



где R<sub>1</sub> представляет собой водород или -CF<sub>3</sub>.

19. Способ по п. 18, в котором R<sub>1</sub> представляет собой водород.

20. Способ по любому из пп. 17-19, в котором пациент с активирующим изменением гена AR характеризуется большей вероятностью ответа на лечение, чем пациент без активирующего изменения гена AR.

21. Способ по любому из пп. 17-20, в котором активирующее изменение гена AR представляет собой амплификацию гена AR.

22. Способ по любому из пп. 17-20, в котором активирующее изменение гена AR представляет собой активирующую мутацию AR-LBD.

23. Способ по любому из пп. 17-22, в котором образец, полученный от пациента, содержит AR или его часть.

24. Способ по любому из пп. 17-22, в котором образец, полученный от пациента, содержит полинуклеотид, кодирующий AR или его часть.

25. Способ по п. 24, включающий определение последовательности полинуклеотида AR-LBD или его части у пациента.

26. Способ по п. 24, включающий подвергание образца анализу панели генов, направленному на область AR-LBD и предназначенному для гибридного захвата известных изменений AR-LBD.

27. Способ по любому из пп. 17-26, в котором рак предстательной железы, подлежащий лечению, представляет собой кастрационно-резистентный рак предстательной железы (CRPC).

28. Способ по п. 27, в котором рак предстательной железы, подлежащий лечению, представляет собой метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (mCRPC).

29. Способ по любому из пп. 17-26, в котором рак предстательной железы, подлежащий лечению, представляет собой кастрационно-чувствительный рак предстательной железы (CSPC).

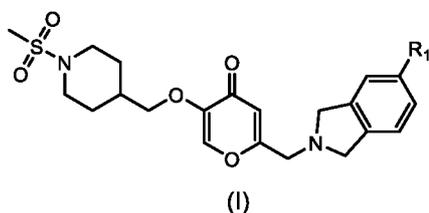
30. Способ по п. 29, в котором рак предстательной железы, подлежащий лечению, представляет собой метастатический кастрационно-чувствительный рак предстательной железы (mCSPC).

31. Способ отбора пациента, страдающего раком предстательной железы, для лечения ингибитором CYP11A1, включающий

а) проведение анализа или обеспечение анализируемого образца для определения наличия у пациента активирующего изменения гена AR; и

б) если у пациента имеется активирующее изменение гена AR-LBD, отбор пациента для лечения ингибитором CYP11A1.

32. Способ по п. 31, в котором ингибитор CYP11A1 представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль,



где R<sub>1</sub> представляет собой водород или -CF<sub>3</sub>.

33. Способ по п. 32, в котором R<sub>1</sub> представляет собой водород.

34. Способ по любому из пп. 31-33, в котором пациент с активирующим изменением гена AR характеризуется большей вероятностью ответа на лечение, чем пациент без активирующего изменения гена AR.

35. Способ по любому из пп. 31-34, в котором пациент страдает кастрационно-резистентным раком предстательной железы (CRPC).

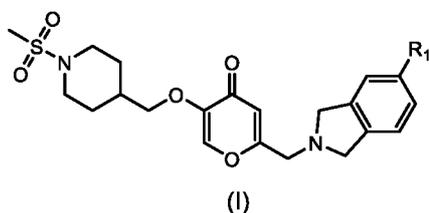
36. Способ по п. 35, в котором пациент страдает метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (mCRPC).

37. Способ по любому из пп. 31-34, в котором пациент страдает кастрационно-чувствительным раком предстательной железы (CSPC).

38. Способ по п. 37, в котором пациент страдает метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы (mCSPC).

39. Способ идентификации пациента, страдающего раком предстательной железы, который с большей вероятностью ответит на лечение, включающее ингибитор CYP11A1, при этом способ включает проведение анализа или обеспечение анализируемого образца, полученного от пациента, для определения наличия у пациента активирующего изменения гена AR, при этом такое изменение указывает на то, что пациент с большей вероятностью ответит на лечение.

40. Способ по п. 39, в котором ингибитор CYP11A1 представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль,



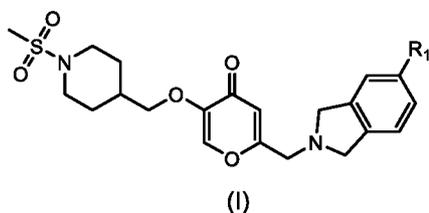
где R<sub>1</sub> представляет собой водород или -CF<sub>3</sub>.

41. Способ по п. 40, в котором R<sub>1</sub> представляет собой водород.

42. Фармацевтическая композиция для применения в лечении рака предстательной железы у пациентов с активирующим изменением гена AR, при этом фармацевтическая

композиция содержит ингибитор CYP11A1 в качестве активного ингредиента и фармацевтически приемлемый носитель.

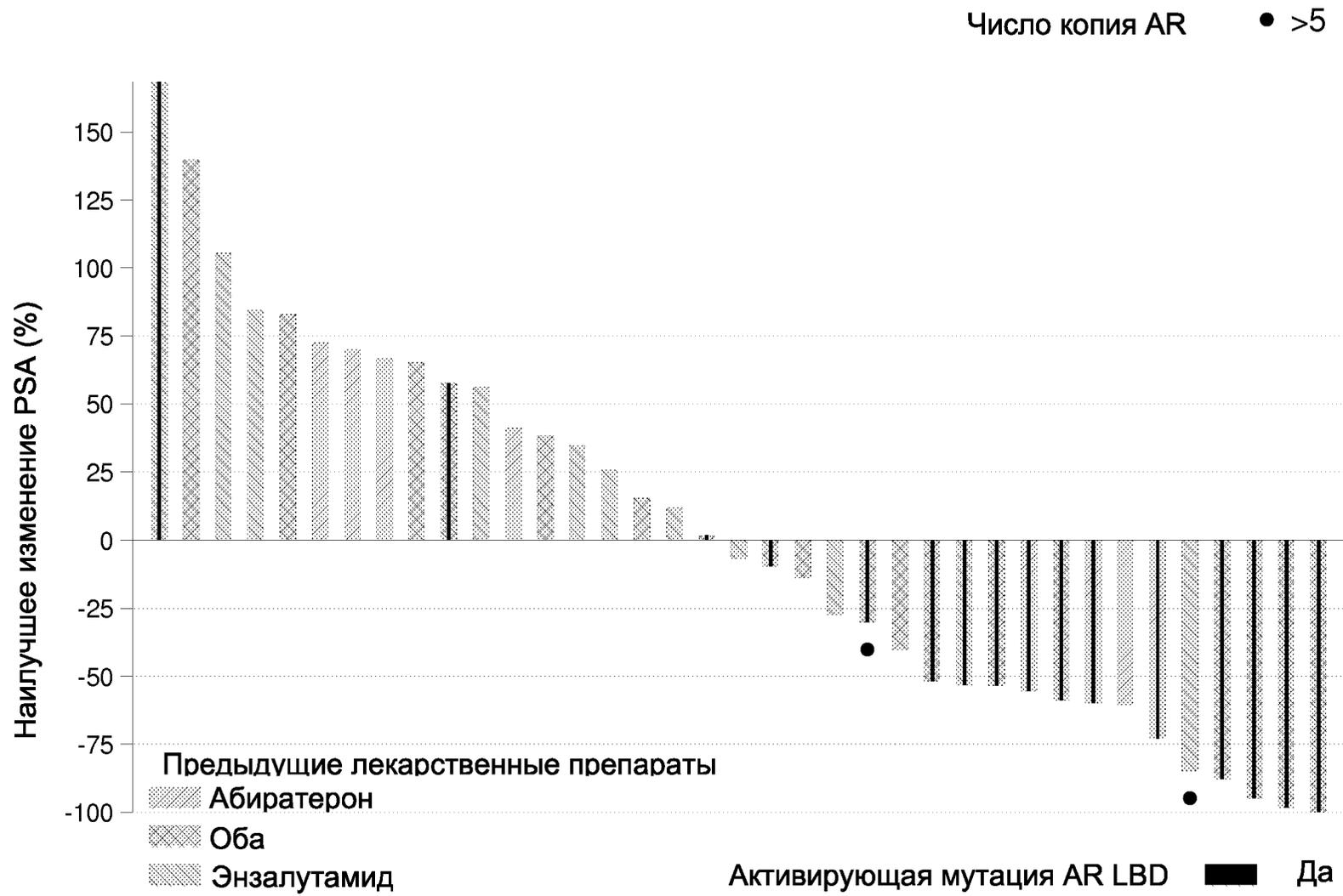
43. Композиция по п. 42, где ингибитор CYP11A1 представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль



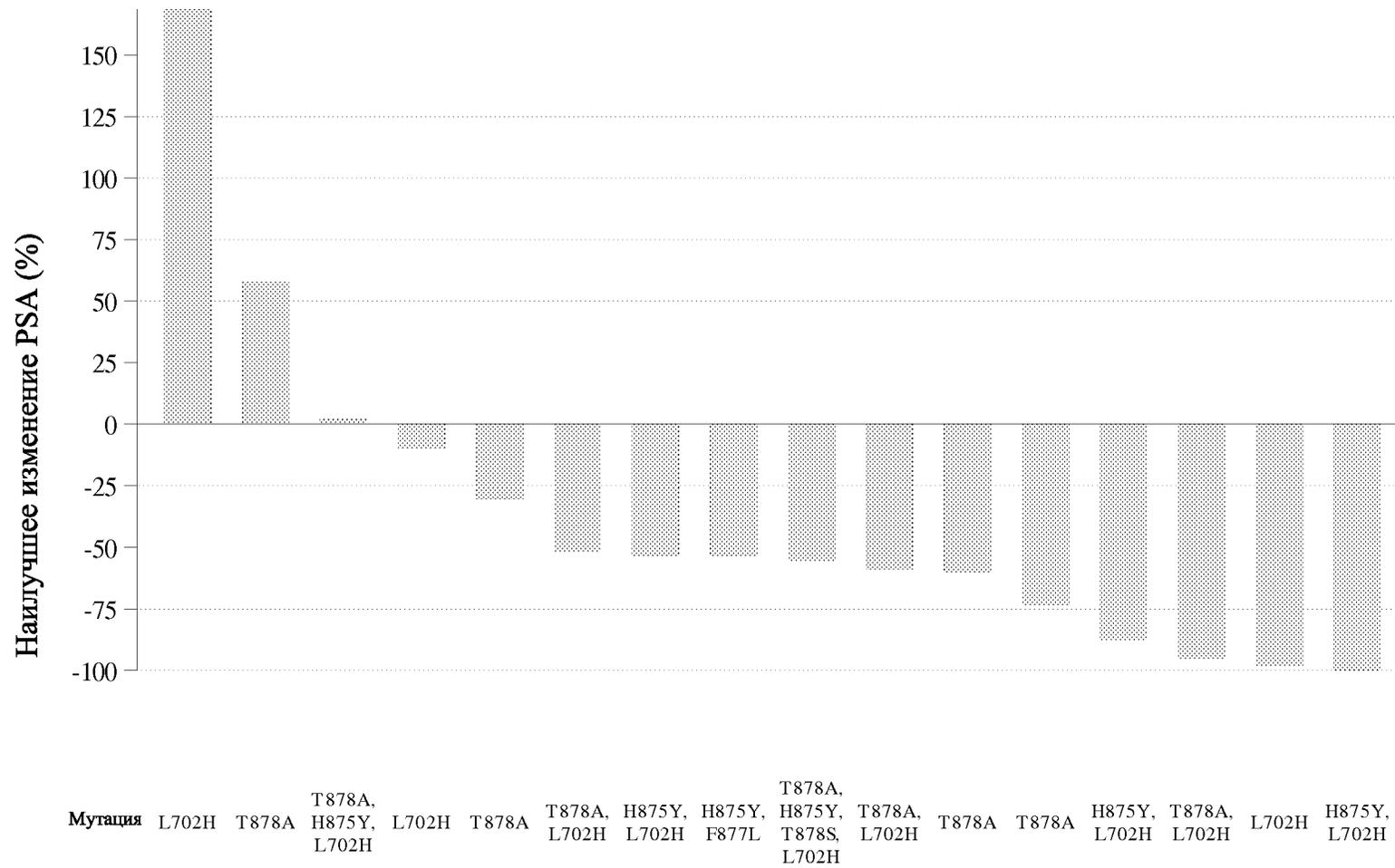
где R<sub>1</sub> представляет собой водород или -CF<sub>3</sub>.

44. Композиция по п. 43, где R<sub>1</sub> представляет собой водород.

45. Композиция по любому из пп. 42-44, при этом пациент с активирующим изменением гена AR характеризуется большей вероятностью ответа на лечение ингибитором CYP11A1, чем пациент без активирующего изменения гена AR.

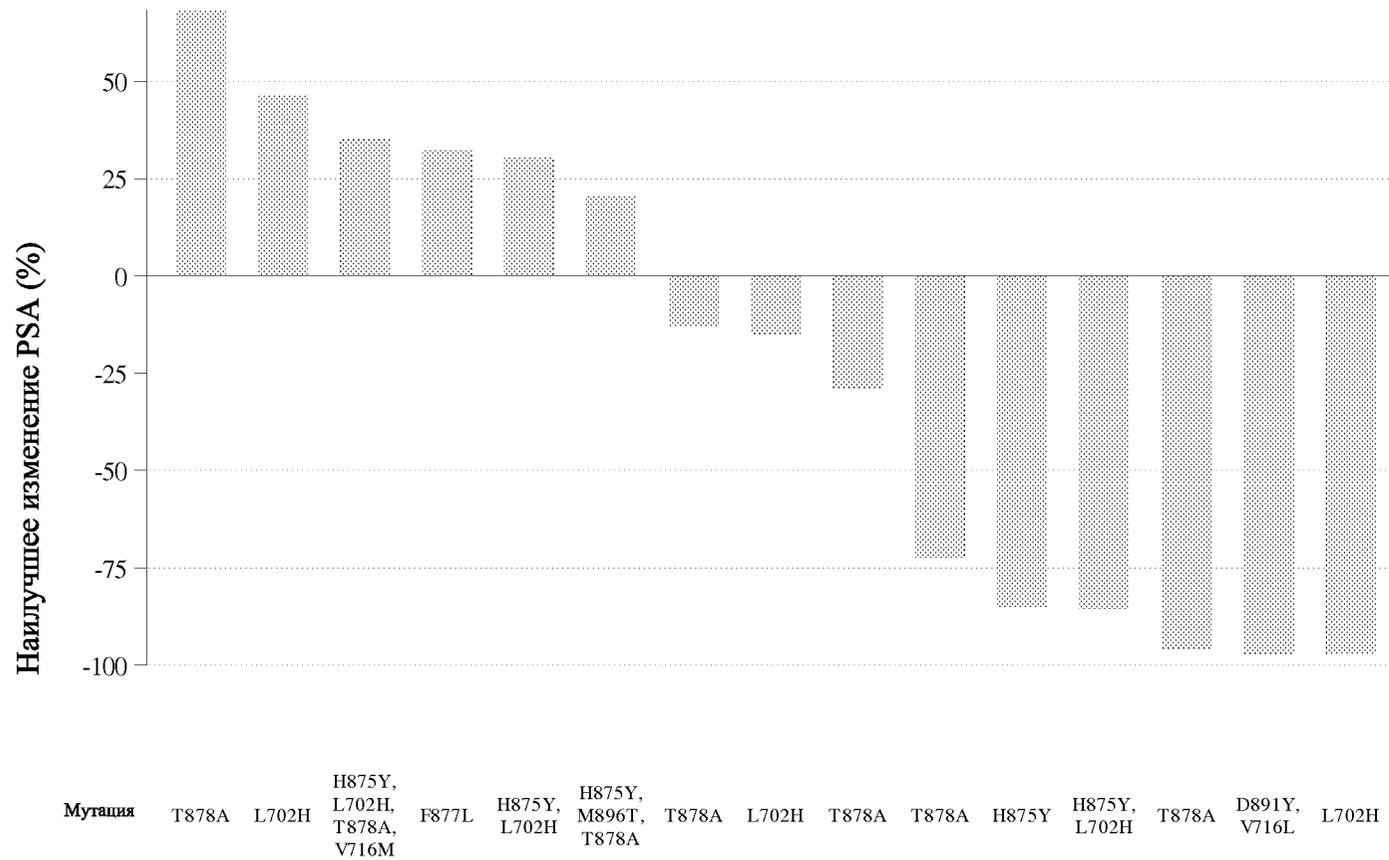


ФИГ. 1



ФИГ. 2





ФИГ. 4