

一种 EZH2 抑制剂用于制备治疗 T 细胞淋巴瘤的药物的用途

本申请要求申请日为 2021 年 8 月 30 日的中国专利申请 2021110016631 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本公开涉及一种 EZH2 抑制剂用于制备治疗 T 细胞淋巴瘤的药物的用途，属于医药领域。

背景技术

EZH2 (enhancer of zeste homolog 2) 是组蛋白甲基化转移酶 PRC2 (polycomb repressive complex 2) 的核心成分，其通过催化组蛋白 H3 氨基末端第 27 位赖氨酸发生三甲基化 (H3K27Me3) 而触发和维持染色体的转录抑制状态，抑制靶基因表达。这些靶基因大部分具有抑制细胞增殖和促进细胞分化的作用，从而在维持胚胎发育、抗细胞衰老的过程中发挥重要作用。

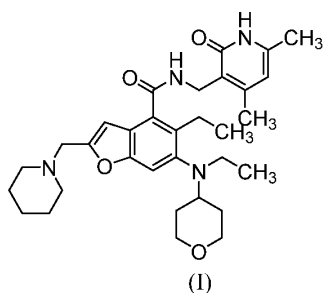
外周 T 细胞性淋巴瘤 (PTCL) 又称成熟 T 细胞淋巴瘤，是一组起源于成熟 T 淋巴细胞的具有明显异质性的恶性增殖性疾病，由于 NK 细胞的免疫表现及功能与 T 细胞相似，因此常将 NK 细胞淋巴瘤和成熟 T 细胞淋巴瘤归为一类。

目前 PTCL 尚无标准治疗方案，常用一线治疗为 CHOP 或 CHOP 样方案、5 年生存率仅约 30%。对于复发或难治性 PTCL (rrPTCL)，国内外推荐首先临床试验，其他 I 级专家推荐治疗包括新药单药及联合化疗，但传统化疗疗效不理想。国内现有西达本胺、普拉曲沙获批用于 rrPTCL 的治疗，ORR 27-52%、PFS 2.1-4.8 个月。经新药治疗后复发或难治的患者、无可治疗。

总之,传统化疗在复发难治 PTCL 的疗效不理想,组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂及叶酸抑制剂获批用于此类患者,但疗效提高有限。目前仍需要研发更多新型、有效的药物上市,以改善复发难治 PTCL 患者的预后。

发明内容

本公开提供一种式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗 T 细胞淋巴瘤的药物中的用途,



一些实施方案中,本公开所述的 T 细胞淋巴瘤为外周 T 细胞淋巴瘤(成熟 T 和 NK 细胞淋巴瘤)。

一些实施方案中,本公开所述的 T 细胞淋巴瘤为血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤(AITL)、间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)、外周 T 淋巴瘤-非特指型(PTCL-NOS)或 NK/T 细胞淋巴瘤(NKTCL)。

一些实施方案中,本公开所述的 T 细胞淋巴瘤为血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤或外周 T 淋巴瘤-非特指型。

一些实施方案中,本公开所述的 T 细胞淋巴瘤为血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤。

一些实施方案中,本公开所述的 T 细胞淋巴瘤为外周 T 淋巴瘤-非特指型。

一些实施方案中,本公开所述的 T 细胞淋巴瘤为复发/难治外周 T 细胞淋巴瘤。

一些实施方案中，本公开所述的 T 细胞淋巴瘤为接受过一线化疗的外周 T 细胞淋巴瘤。

一些实施方案中，本公开所述的 T 细胞淋巴瘤为接受过至少一种选自组蛋白去乙酰化酶抑制剂、叶酸代谢抑制剂、或抗 CD30 单抗治疗的外周 T 细胞淋巴瘤。

一些实施方案中，本公开所述的 T 细胞淋巴瘤为接受过一线化疗和至少一种选自组蛋白去乙酰化酶抑制剂、叶酸代谢抑制剂、或抗 CD30 单抗治疗的外周 T 细胞淋巴瘤。

一些实施方案中，式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐的给药剂量选自 1mg-800mg，给药频次为一日一次或一日两次。

一些实施方案中，式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐的给药剂量选自 2.5mg、5.0mg、7.5mg、10.0mg、12.5mg、15.0mg、17.5mg、20.0mg、22.5mg、25.0mg、27.5mg、30.0mg、32.5mg、35.0mg、37.5mg、40.0mg、42.5mg、45.0mg、47.5mg、50.0mg、52.5mg、55.0mg、57.5mg、60.0mg、62.5mg、65.0mg、67.5mg、70.0mg、72.5mg、75.0mg、77.5mg、80.0mg、82.5mg、85.0mg、87.5mg、90.0mg、92.5mg、95.0mg、97.5mg、100.0mg、102.5mg、105.0mg、107.5mg、110.0mg、112.5mg、115.0mg、117.5mg、120.0mg、122.5mg、125.0mg、127.5mg、130.0mg、132.5mg、135.0mg、137.5mg、140.0mg、142.5mg、145.0mg、147.5mg、150.0mg、152.5mg、155.0mg、157.5mg、160.0mg、162.5mg、165.0mg、167.5mg、170.0mg、172.5mg、175.0mg、177.5mg、180.0mg、182.5mg、185.0mg、187.5mg、190.0mg、192.5mg、195.0mg、197.5mg、200.0mg、202.5mg、205.0mg、207.5mg、210.0mg、212.5mg、215.0mg、217.5mg、220.0mg、222.5mg、225.0mg、227.5mg、230.0mg、232.5mg、235.0mg、237.5mg、240.0mg、242.5mg、245.0mg、247.5mg、250.0mg、252.5mg、255.0mg、

257.5mg、260.0mg、262.5mg、265.0mg、267.5mg、270.0mg、272.5mg、
275.0mg、277.5mg、280.0mg、282.5mg、285.0mg、287.5mg、290.0mg、
292.5mg、295.0mg、297.5mg、300.0mg、302.5mg、305.0mg、307.5mg、
310.0mg、312.5mg、315.0mg、317.5mg、320.0mg、322.5mg、325.0mg、
327.5mg、330.0mg、332.5mg、335.0mg、337.5mg、340.0mg、342.5mg、
345.0mg、347.5mg、350.0mg、352.5mg、355.0mg、357.5mg、360.0mg、
362.5mg、365.0mg、367.5mg、370.0mg、372.5mg、375.0mg、377.5mg、
380.0mg、382.5mg、385.0mg、387.5mg、390.0mg、392.5mg、395.0mg、
397.5mg、400.0mg、402.5mg、405.0mg、407.5mg、410.0mg、412.5mg、
415.0mg、417.5mg、420.0mg、422.5mg、425.0mg、427.5mg、430.0mg、
432.5mg、435.0mg、437.5mg、440.0mg、442.5mg、445.0mg、447.5mg、
450.0mg、452.5mg、455.0mg、457.5mg、460.0mg、462.5mg、465.0mg、
467.5mg、470.0mg、472.5mg、475.0mg、477.5mg、480.0mg、482.5mg、
485.0mg、487.5mg、490.0mg、492.5mg、495.0mg、497.5mg、500.0mg、
502.5mg、505.0mg、507.5mg、510.0mg、512.5mg、515.0mg、517.5mg、
520.0mg、522.5mg、525.0mg、527.5mg、530.0mg、532.5mg、535.0mg、
537.5mg、540.0mg、542.5mg、545.0mg、547.5mg、550.0mg、552.5mg、
555.0mg、557.5mg、560.0mg、562.5mg、565.0mg、567.5mg、570.0mg、
572.5mg、575.0mg、577.5mg、580.0mg、582.5mg、585.0mg、587.5mg、
590.0mg、592.5mg、595.0mg、597.5mg、600.0mg、602.5mg、605.0mg、
607.5mg、610.0mg、612.5mg、615.0mg、617.5mg、620.0mg、622.5mg、
625.0mg、627.5mg、630.0mg、632.5mg、635.0mg、637.5mg、640.0mg、
642.5mg、645.0mg、647.5mg、650.0mg、652.5mg、655.0mg、657.5mg、
660.0mg、662.5mg、665.0mg、667.5mg、670.0mg、672.5mg、675.0mg、
677.5mg、680.0mg、682.5mg、685.0mg、687.5mg、690.0mg、692.5mg、

695.0mg、697.5mg、700.0mg、702.5mg、705.0mg、707.5mg、710.0mg、712.5mg、715.0mg、717.5mg、720.0mg、722.5mg、725.0mg、727.5mg、730.0mg、732.5mg、735.0mg、737.5mg、740.0mg、742.5mg、745.0mg、747.5mg、750.0mg、752.5mg、755.0mg、757.5mg、760.0mg、762.5mg、765.0mg、767.5mg、770.0mg、772.5mg、775.0mg、777.5mg、780.0mg、782.5mg、785.0mg、787.5mg、790.0mg、792.5mg、795.0mg、797.5mg 或 800.0mg，给药频次为一日一次或一日两次。

一些实施方案中，式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐的给药剂量选自 50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、525mg、550mg、575mg 或 600mg，给药频次一日一次或一日两次。

一些实施方案中，式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐的给药剂量选自 50mg、100mg、200mg、300mg、350mg 或 400mg，给药频次为一日一次或一日两次。

一些实施方案中，式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐的给药剂量选自 200mg、300mg 或 350mg，给药频次为一日一次或一日两次。

一些实施方案中，式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐的给药剂量为 200mg，给药频次为一日一次或一日两次。

一些实施方案中，式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐的给药剂量为 300mg，给药频次为一日一次或一日两次。

一些实施方案中，式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐的给药剂量为 350mg，给药频次为一日一次或一日两次。

一些实施方案中，式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐的给药剂量选自 200mg、300mg 或 350mg，给药频次为一日两次。

一些实施方案中，式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐的给药剂量为 200mg，给药频次为一日两次。

一些实施方案中，式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐的给药剂量为 300mg，给药频次为一日两次。

一些实施方案中，式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐的给药剂量为 350mg，给药频次为一日两次。

本公开另一方面提供一种治疗 T 细胞淋巴瘤的方法，给与患者治疗有效量的式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐。

本公开另一方面提供一种治疗 T 细胞淋巴瘤的方法，给与患者 1mg-800mg 的式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐，给药频次为一日一次或一日两次。

一些实施方案中，本公开提供的治疗 T 细胞淋巴瘤的方法，28 天为一个给药周期。

本公开另一方面提供一种用于治疗的 T 细胞淋巴瘤的式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐。

本公开中所使用的术语“患者”意指人类。

本公开中所述的乙酰化酶抑制剂包括但不限于西达本胺、贝利司他或罗米地辛；所述的叶酸代谢抑制剂包括但不限于普拉曲沙；所述的抗 CD30 抗体，包括但不限于维布妥昔单抗。

本公开另一方面提供一种药物组合物，其含有式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐与一或多种药学上可接受的载体。该药物组合物可特别被配制成用于口服施用的固体或液体形式，或用于局部施用。

本公开进一步提供一种含有式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐与一或多种药学上可接受的载体的组合物在制备治疗 T 细胞淋巴瘤的药物中的用途。

本公开中所述的“药学上可接受的载体”意指任何类型的无毒的惰性固体、半固体或液体填充剂、稀释剂、封装材料或配制辅料。一些可作为药学上可接受的载体的物质的实例为糖类，例如：乳糖或纤维素及其衍生物，诸如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素及醋酸纤维素。

可选的实施方案中，本公开中的患者接受过一线化疗和至少一种新药（西达本胺、普拉曲沙、维布妥昔单抗）治疗，其中：

- CD30 系统型 ALCL，接受过维布妥昔单抗治疗；
- NKTCL：接受过门冬酰胺酶/培门冬酶方案的治疗；
- 其他亚型：接受过 CHOP 或 CHOP 样方案（包括但不限于 CHOEP、BV+CHP）治疗。

本公开中所述复发难治，复发为末线治疗缓解后出现疾病进展，难治为末次治疗未达到缓解。

ORR：定义自首次给药开始到发生 PD 或开始后续新的抗肿瘤治疗，以先出现者为准，最佳疗效达到 CR 或 PR 的受试者比例。

PFS：定义为从首次给药开始到首次记录 PD 或任何原因导致死亡的日期，以先出现者为准。如果在数据截止日期受试者仍没有发生 PD 或死亡，截止日期为受试者最后一次疗效评估的日期。如果受试者未接受肿瘤评估，截止日期为首次服药日期，PFS 持续 1 天。

DoR：定义为从第一次评估为 CR 或 PR 开始到第一次评估为 PD 或任何原因导致死亡的时间，以先出现者为准。如果在数据截止日期受试者仍没有发生 PD 或死亡，截尾日期为受试者最后一次疗效评估的日期。只适用于取得 CR 或 PR 的受试者。

疾病进展定义为研究的适应症引起的受试者情况恶化。包括影像学进展、检验结果进展和临床症状、体征的进展。出现新病灶，或原有病灶的进展均认为是疾病进展。因疾病进展的症状和体征而引起的危及生命，需

要住院治疗或延长住院时间，或导致永久性或严重残疾/功能不全/影响工作能力，先天异常或出生缺陷的事件不作为 SAE 进行报告。因疾病进展的症状和体征而引起的死亡作为 SAE 进行报告。

本公开中所述“有效量”或“有效治疗量”包含足以改善或预防医学病症的症状或病症的量。有效量还意指足以允许或促进诊断的量。用于特定患者或兽医学受试者的有效量可依据以下因素而变化：如待治疗的病症、患者的总体健康情况、给药的方法途径和剂量以及副作用严重性。有效量可以是避免显著副作用或毒性作用的最大剂量或给药方案。

具体实施方式

以下结合实施例用于进一步描述本公开，但这些实施例并非限制本公开的范围。

实施例 1、式 (I) 所示化合物对外周 T 细胞淋巴瘤的有效性研究

1.1 药物：式 (I) 所示化合物(WO2017084494A)，规格：50 mg/片、200 mg/片；

1.2 给药方式：350mg，一日两次，28 天为一个周期。

1.3 入组标准，复发或难治的 T 淋巴细胞淋巴瘤。

350mg 组共入组 24 例复发难治的 PTCL 患者，其中 16 例接受过西达本胺，将所有患者按照不区分既往治疗及既往接受过西达本胺治疗进行效果数据分析，具体见表 1。

表 1.不同组的客观缓解率

剂量组/既往治疗		FAS			ES		
350mg 组	病理亚型	ALL	PTCL-NOS	AITL	ALL	PTCL-NOS	AITL
		(n=24)	(n=9)	(n=15)	(n=18)	(n=7)	(n=11)
	CR (n)	2	0	2	2	0	2
	PR (n)	10	4	6	10	4	6
	ORR	50%	44.4%	53.3%	66.7%	57.1%	72.7%

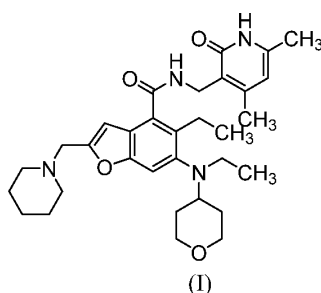
剂量组/既往治疗		FAS			ES		
350mg 组 用过西达本胺	病理亚型	ALL	PTCL - NOS	AITL	ALL	PTCL - NOS	AITL
		(n=16)	(n=6)	(n=10)	(n=14)	(n=6)	(n=8)
	CR (n)	1	0	1	1	0	1
	PR (n)	8	4	4	8	4	4
	ORR	56.3%	66.7%	50.0%	64.3%	66.7%	62.5%

24 例入组的 PTCL，总体 ORR 为 50%；其中 PTCL-NOS 9 例，AITL15 例，两组 ORR 分别为 44.4%与 53.3%。ES 集 18 例，ORR 为 66.7%；其中 PTCL-NOS 7 例，AITL11 例，两组的 ORR 分别为 57.1%与 72.7%。

24 例入组的 PTCL 中 16 例接受过西达苯胺，总体 ORR 为 56.3%；其中 PTCL-NOS 6 例，AITL10 例，两组的 ORR 分别为 66.7%与 50.0%。ES 集 14 例，ORR 为 64.3%；其中 PTCL-NOS 6 例，AITL8 例，两组的 ORR 分别为 66.7%与 62.5%。

权利要求

1. 一种式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗 T 细胞淋巴瘤的药物中的用途，



2. 根据权利要求 1 所述的用途，所述的 T 细胞淋巴瘤为外周 T 细胞淋巴瘤（成熟 T 和 NK 细胞淋巴瘤），优选血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤、外周 T 淋巴细胞瘤-非特指型或 NK/T 细胞淋巴瘤，最优选血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤或外周 T 淋巴细胞瘤-非特指型。

3. 据权利要求 2 所述的用途，所述外周 T 细胞淋巴瘤为复发/难治外周 T 细胞淋巴瘤。

4. 根据权利要求 2 所述的用途，所述的外周 T 细胞淋巴瘤为接受过一线化疗和/或至少一种选自组蛋白去乙酰化酶抑制剂、叶酸代谢抑制剂、或抗 CD30 单抗治疗的外周 T 细胞淋巴瘤治疗，优选地，所述的外周 T 细胞淋巴瘤为接受过一线化疗，或接受过一线化疗和至少一种选自组蛋白去乙酰化酶抑制剂、叶酸代谢抑制剂、或抗 CD30 单抗治疗的外周 T 细胞淋巴瘤。

5. 根据权利要求 1-4 任一项所述的用途，式 (I) 所示化合物或其药学

上可接受的盐的给药剂量选自 1mg-800mg，给药频次为一日一次或一日两次。

6. 根据权利要求 5 所述的用途，式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐的给药剂量选自 50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、525mg、550mg、575mg 或 600mg，给药频次一日一次或一日两次；优选地，式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐的给药剂量选自 50mg、100mg、200mg、300mg、350mg 或 400mg，给药频次为一日一次或一日两次；最优选地，式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐的给药剂量选自 200mg、300mg 或 350mg，给药频次为一日一次或一日两次。