

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290680 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.06.06

(22) Дата подачи заявки
2020.08.24

(51) Int. Cl. A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРОИЗВОДНЫМИ
ТЕТРАГИДРОНАФТАЛИНА В КАЧЕСТВЕ СРЕДСТВ, РАЗРУШАЮЩИХ
ЭСТРОГЕНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

(31) 62/891,648; 62/924,653; 62/942,663;
63/023,067

(32) 2019.08.26; 2019.10.22; 2019.12.02;
2020.05.11

(33) US

(86) PCT/US2020/047693

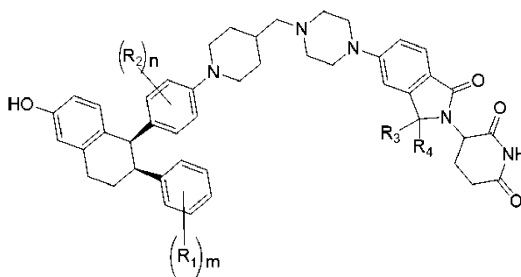
(87) WO 2021/041348 2021.03.04

(71) Заявитель:
АРВИНАС ОПЕРЭЙШНЗ, ИНК. (US)

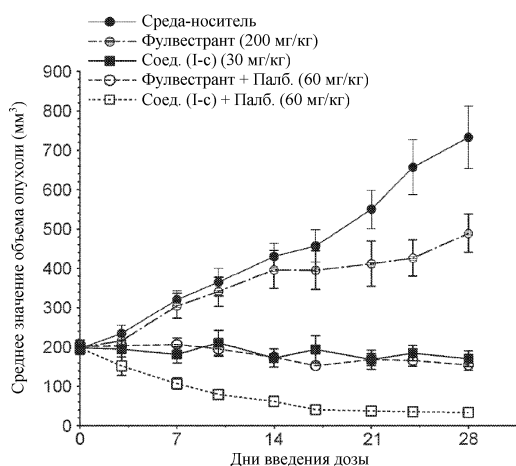
(72) Изобретатель:
Крю Эндрю П., Флэнэган Джон, Гоф
Черил Максин, Хаскелл Роял Дж. III,
Мур Марсия Дуган, Циань Иминь,
Тэйлор Ян Чарльз Энтони, Ван Цзин,
Чэнь Синь (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Данная заявка относится к лечению и/или предупреждению рака молочной железы, в том числе местнораспространенного или метастатического ER+, HER2- рака молочной железы, у субъекта, нуждающегося в лечении, включающему введение соединения формулы (I)



или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомера, стереоизомера, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства, где R₁, R₂, R₃, R₄, m и n определены в данном документе.



202290680

A1

A1

202290680

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-573257EA/071

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРОИЗВОДНЫМИ ТЕТРАГИДРОНАФТАЛИНА В КАЧЕСТВЕ СРЕДСТВ, РАЗРУШАЮЩИХ ЭСТРОГЕНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

Перекрестная ссылка на родственные заявки

[0001] Данная заявка испрашивает приоритет и преимущество согласно заявке на патент США № 63/023067, поданной 11 мая 2020 года, заявке на патент США № 62/942663, поданной 2 декабря 2019 года, заявке на патент США № 62/924653, поданной 22 октября 2019 года, и заявке на патент США № 62/891648, поданной 26 августа 2019 года, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Область техники, к которой относится изобретение

[0002] Данная заявка относится к лечению рака молочной железы, в том числе местнораспространенного или метастатического ER+, HER2- рака молочной железы, включающему введение соединения формулы (I) субъекту, нуждающемуся в лечении.

Предпосылки изобретения

[0003] В Соединенных Штатах Америки (США) рак молочной железы является второй по значимости причиной смерти от рака у женщин, при этом ожидается, что примерно 41000 женщин умрут от рака молочной железы в 2018 году. Рак молочной железы у мужчин встречается менее часто, однако на долю мужчин приходится примерно 1% всех впервые выявленных случаев, и согласно прогнозам почти 500 мужчин умрут от указанного заболевания в 2018 году (Seigel R. L. et al. Cancer Statistics, CA Cancer J Clin. 2018, 68(1);7-30.).

[0004] Согласно подсчетам по состоянию на январь 2017 года примерно 155000 женщин с метастатическим раком молочной железы (mBC) проживали в США. Также сообщалось, что численность женщин, живущих с mBC, увеличивается преимущественно по причине улучшений в лечении и старения населения США. Согласно оценкам численность женщин, живущих с mBC, увеличилась на 17% с 2000 по 2010 год, и по прогнозам она увеличится на 31% с 2010 по 2020 год (Mariotto A. B. et al. «Estimation of the Number of Women Living with Metastatic Breast Cancer in the United States» Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2017, 26(6):809-815.).

[0005] Способы лечения распространенного рака молочной железы или mBC зависят от многих различных факторов, в том числе от того, экспрессируют ли опухоли рецепторы гормонов, т. е. эстрогеновый рецептор (ER), и/или прогестероновый рецептор, или рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2 типа (HER2). Стандарт оказания медицинской помощи женщинам с mBC представляет собой эндокринную терапию, химиотерапию и/или таргетную терапию по отдельности или в комбинации. Пациентов с ER-положительным (ER+) и HER2-отрицательным (HER2-) mBC лечат с применением эндокринной терапии, иногда в комбинации с лекарственным препаратом

направленного действия, таким как ингибиторы CDK4/6 (CDKi). Пациентам с агрессивной формой заболевания или пациентам, у которых заболевание продолжает прогрессировать при применении эндокринной терапии, может быть назначена химиотерапия.

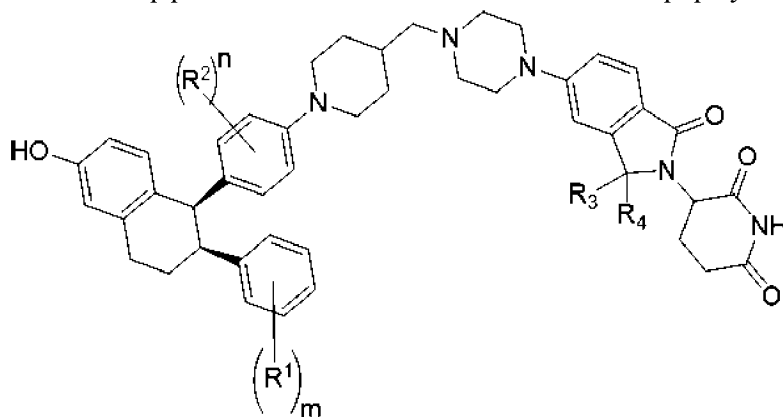
[0006] В настоящее время стандарт оказания медицинской помощи женщинам с ER+, HER2- mBC представляет собой эндокринную терапию +/- CDKi или ингибитор mTOR. Виды эндокринной терапии включают прекращение или подавление функции яичников (для женщин в пременопаузе), тамоксифен (селективный модулятор ER), ингибиторы ароматазы и фулвестрант (SERD). Метастатический рак молочной железы остается неизлечимым, и последовательное применение видов эндокринной терапии является рекомендованным подходом к лечению ER+ рака молочной железы. Добавление средств направленного действия, в том числе ингибиторов CDKi и mTOR, к основе в виде эндокринной терапии дополнительно улучшает результаты лечения для пациентов.

[0007] Фулвестрант считается ключевым компонентом направленных на ER схем эндокринной терапии в условиях распространенного заболевания и действует посредством непрямого механизма разрушения белка, что приводит к дестабилизации ER. При монотерапии фулвестрант вводят в дозе 500 мг IM в дни 1, 15 и 29 и затем один раз в месяц. Эффективность фулвестранта устанавливали посредством сравнения с селективным ингибитором ароматазы анастрозолом в ходе 2 рандомизированных контролируемых клинических испытаний с участием женщин в пременопаузе с местнораспространенным или mBC (инструкция по медицинскому применению препарата Faslodex от Astra Zeneca, дополненная версия от 03/2019). У всех пациентов наблюдалось прогрессирование после предыдущей терапии с применением антиэстрогена или прогестина по поводу рака молочной железы в рамках адъювантной терапии или в условиях распространенного заболевания. В ходе обоих испытаний соответствующих критериям участия пациентов с поддающимся измерению и/или оценке заболеванием рандомизировали для получения либо дозы фулвестранта 250 мг IM один раз в месяц (28 дней+3 дня), либо дозы анастрозола 1 мг перорально один раз в день. Согласно результатам испытаний по прошествии минимального периода последующего наблюдения, составлявшего 14,6 месяца, было доказано отсутствие превосходства анастрозола по отношению к фулвестранту. Между 2 группами лечения не наблюдалось статистически значимой разницы в отношении общей выживаемости (OS) по прошествии периода последующего наблюдения, составлявшего 2 года или больше. В ходе третьего испытания сравнивали дозу фулвестранта 500 мг с дозой фулвестранта 250 мг. Результаты данного испытания по прошествии минимального периода последующего наблюдения, составлявшего 18 месяцев, показали, что выживаемость без прогрессирования (PFS) была статистически значительно более превосходящей для дозы фулвестранта 500 мг по сравнению с дозой фулвестранта 250 мг (6,5 месяца по сравнению с 5,4 месяца соответственно). Между 2 группами лечения не наблюдалось статистически значимой разницы в отношении OS (25,1 месяца для дозы фулвестранта 500 мг и 22,8 месяца для дозы фулвестранта 250 мг). Показатели общей частоты объективного ответа были

схожими; частота объективного ответа для дозы 500 мг составляла 13,8% (95% доверительные интервалы [CI] 9,7-18,8%), и для дозы 250 мг она составляла 14,6% (CI 10,5-19,4%) (инструкция по медицинскому применению препарата Faslodex от Astra Zeneca, дополненная версия от 03/2019).

Сущность изобретения

[0008] В одном аспекте данная заявка относится к способу лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I)



(I) или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомера, стереоизомера, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства, где

каждый R^1 и каждый R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, OR_5 , $N(R_5)(R_6)$, NO_2 , CN , $SO_2(R_5)$, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

R_3 и R_4 или одновременно представляют собой водород, или, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонил;

каждый R_5 и каждый R_6 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

m равняется 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4.

[0009] В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой ER+, HER2- рак молочной железы.

[0010] В одном варианте осуществления рак молочной железы является метастатическим или местнораспространенным.

[0011] В одном варианте осуществления каждый R^1 и каждый R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из галогена и OR_5 .

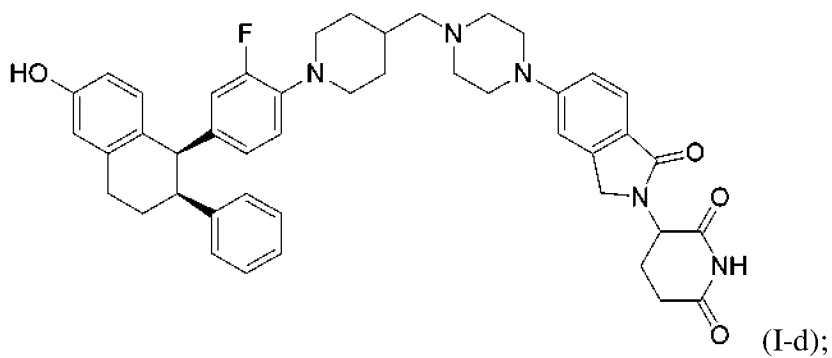
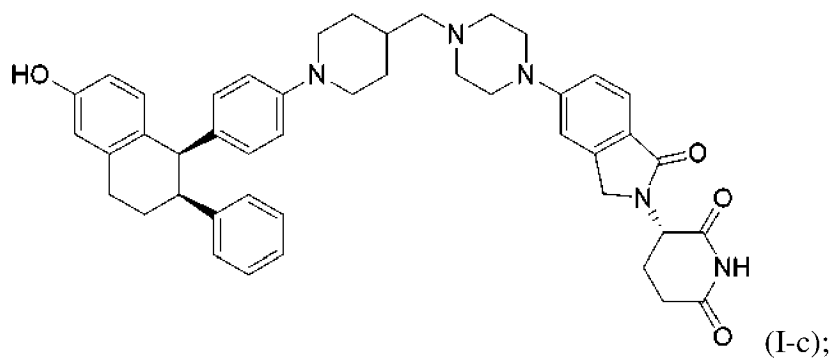
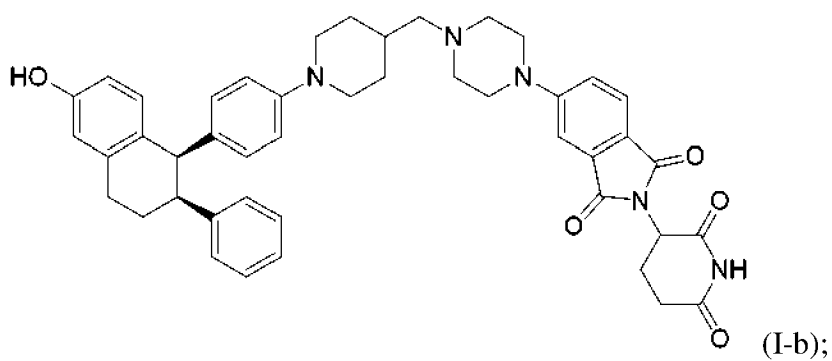
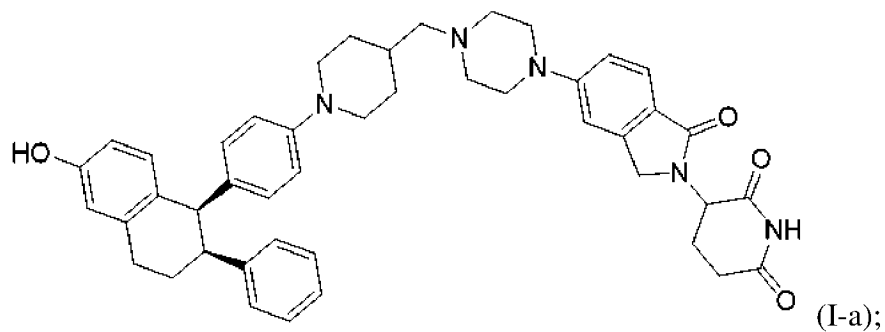
[0012] В одном варианте осуществления R_3 и R_4 одновременно представляют собой водород.

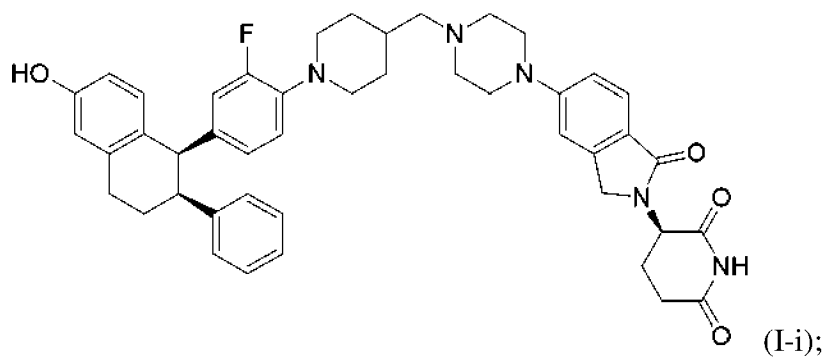
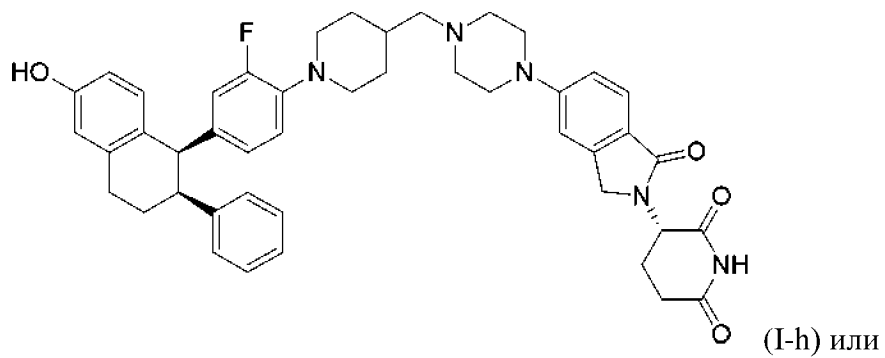
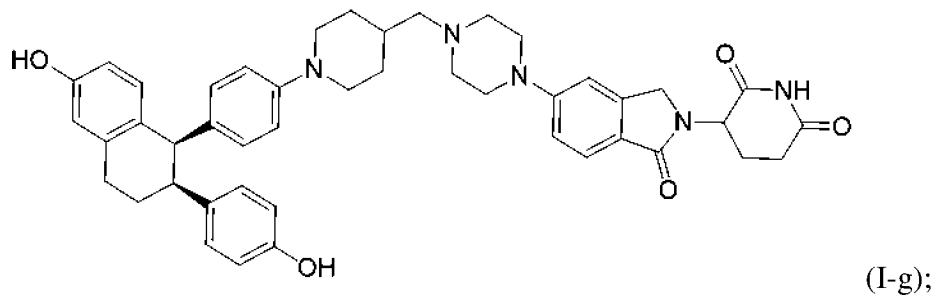
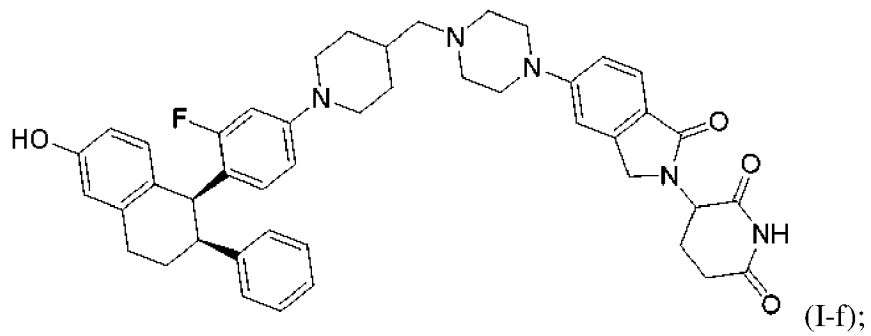
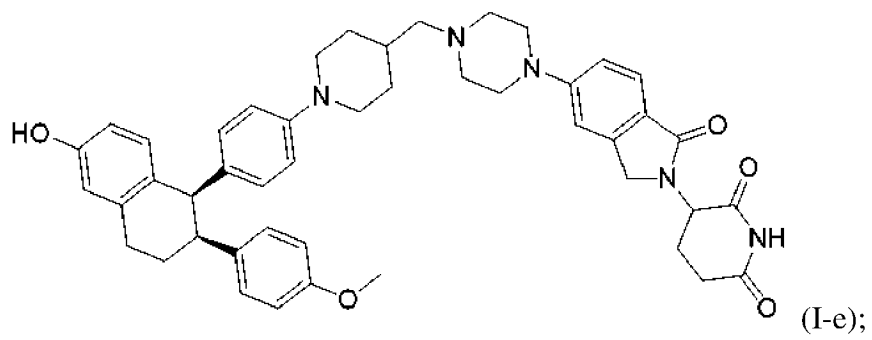
[0013] В одном варианте осуществления R_3 и R_4 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонил.

[0014] В одном варианте осуществления каждый из m и n равняется 0. В одном варианте осуществления каждый из m и n равняется 1. В одном варианте осуществления

один из m и n равняется 0 и другой равняется 1. Например, в одном варианте осуществления m равняется 0 и n равняется 1. В другом варианте осуществления m равняется 0 и n равняется 1.

[0015] В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой





или фармацевтически приемлемую соль, энантиомер, стереоизомер, сольват, полиморф, изотопное производное или пролекарство любого из вышеуказанных.

[0016] В одном варианте осуществления способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомера, стереоизомера, сольвата, полиморфа или изотопного производного.

[0017] В одном варианте осуществления соединение формулы (I) вводят субъекту перорально.

[0018] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) вводят субъекту один раз в день, два раза в день, три раза в день или четыре раза в день. В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) вводят субъекту один раз в день. В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) вводят субъекту за один раз или вводят в виде двух, трех или четырех частей.

[0019] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет приблизительно 3 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг или 30 мг.

[0020] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 1000 мг.

[0021] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет от приблизительно 20 мг до приблизительно 700 мг.

[0022] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет от приблизительно 30 мг до приблизительно 500 мг.

[0023] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет от приблизительно 30 мг до приблизительно 120 мг.

[0024] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 40 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 40 мг до приблизительно 70 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 60 мг до приблизительно 90 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 80 мг до приблизительно 110 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 120 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 130 мг, от приблизительно 110 мг до приблизительно 140 мг, от приблизительно 120 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 130 мг до приблизительно 160 мг, от приблизительно 140 мг до приблизительно 170 мг, от приблизительно 150 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 160 мг до приблизительно 190 мг, от приблизительно 170 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 180 мг до приблизительно 210 мг, от приблизительно 190 мг до приблизительно 220 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 230 мг, от приблизительно 210 мг до приблизительно 240 мг, от приблизительно 220 мг до приблизительно 250 мг, от приблизительно 230 мг до приблизительно 260 мг, от приблизительно 240 мг до

составляющего от более чем приблизительно 3600 нг*ч./мл до менее чем приблизительно 4600 нг*ч./мл.

[0028] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) приводит к получению среднего значения $C_{\max}$ в день 15, составляющего более чем приблизительно 200 нг/мл, приблизительно 205 нг/мл, приблизительно 210 нг/мл, приблизительно 215 нг/мл, приблизительно 220 нг/мл, приблизительно 225 нг/мл, приблизительно 230 нг/мл, приблизительно 235 нг/мл, приблизительно 240 нг/мл, приблизительно 245 нг/мл или приблизительно 250 нг/мл.

[illegible]

[0031] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) приводит к получению среднего значения $C_{\max}$ в день 15, составляющего от более чем приблизительно 223 нг/мл до менее чем приблизительно 225 нг/мл. В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) приводит к получению среднего значения $C_{\max}$ в день 15, составляющего от более чем приблизительно 222 нг/мл до менее чем приблизительно 226 нг/мл. В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) приводит к получению среднего значения $C_{\max}$ в день 15, составляющего от более чем приблизительно 221 нг/мл до менее чем приблизительно 227 нг/мл. В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) приводит к получению среднего значения $C_{\max}$ в день 15, составляющего от более чем приблизительно 220 нг/мл до менее чем приблизительно 228 нг/мл. В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) приводит к получению среднего значения $C_{\max}$ в день 15, составляющего от более чем приблизительно 219 нг/мл до менее чем приблизительно 229 нг/мл. В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество

соединения формулы (I) приводит к получению среднего значения $C_{\max}$ в день 15, составляющего от более чем приблизительно 218 нг/мл до менее чем приблизительно 230 нг/мл. В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) приводит к получению среднего значения $C_{\max}$ в день 15, составляющего от более чем приблизительно 217 нг/мл до менее чем приблизительно 231 нг/мл. В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) приводит к получению среднего значения $C_{\max}$ в день 15, составляющего от более чем приблизительно 216 нг/мл до менее чем приблизительно 232 нг/мл. В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) приводит к получению среднего значения $C_{\max}$ в день 15, составляющего от более чем приблизительно 215 нг/мл до менее чем приблизительно 233 нг/мл. В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) приводит к получению среднего значения $C_{\max}$ в день 15, составляющего от более чем приблизительно 214 нг/мл до менее чем приблизительно 234 нг/мл.

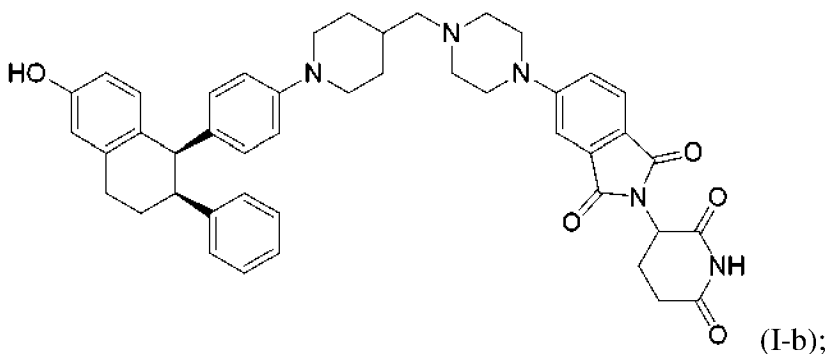
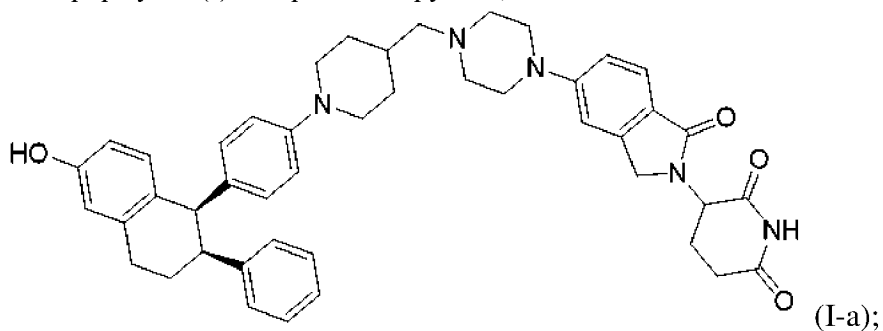
[0032] В одном варианте осуществления соединение формулы (I) составлено в виде таблетки. В одном варианте осуществления таблетка содержит соединение формулы (I) и необязательно одно или более из следующего: эмульгатор; поверхностно-активное вещество; связующее вещество; разрыхлитель; вещество, способствующее скольжению; и смазывающее средство. В одном варианте осуществления эмульгатор представляет собой гипромеллозу. В одном варианте осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой полиэтиленгликольсукцинат витамина Е. В одном варианте осуществления связующее вещество представляет собой микрокристаллическую целлюлозу или моногидрат лактозы. В одном варианте осуществления разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия. В одном варианте осуществления вещество, способствующее скольжению, представляет собой диоксид кремния. В одном варианте осуществления смазывающее средство представляет собой стеарилфумарат натрия. В одном варианте осуществления субъект, нуждающийся в лечении, находится в состоянии не натошак. В одном варианте осуществления субъект, нуждающийся в лечении, находится в состоянии натошак.

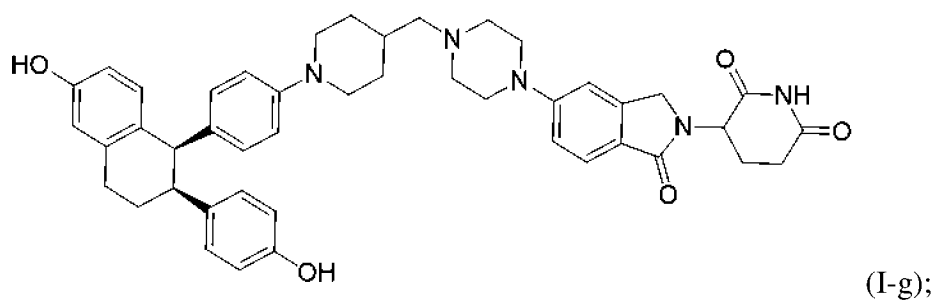
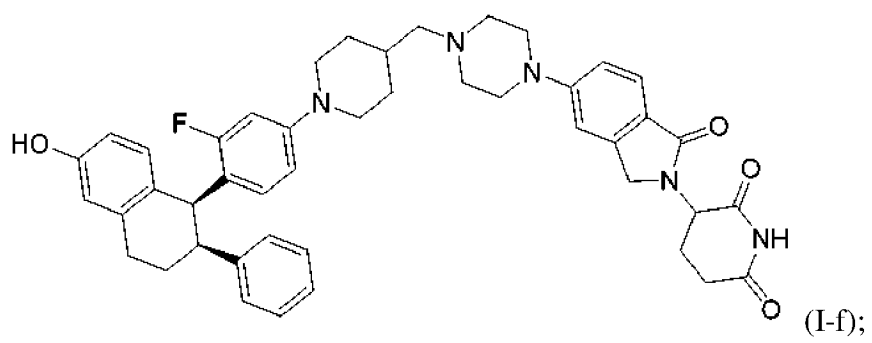
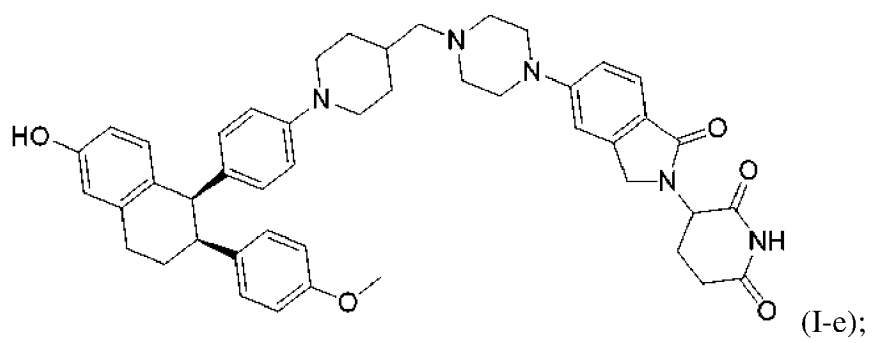
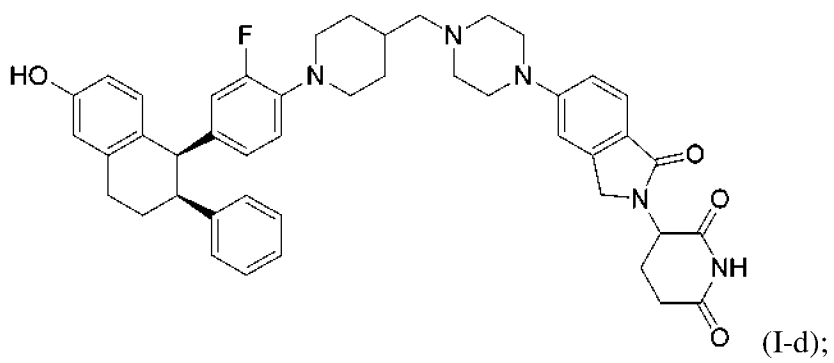
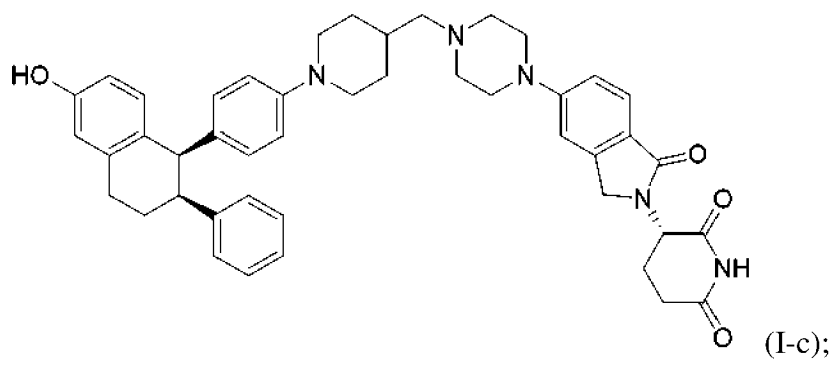
[0033] В одном аспекте данная заявка относится к способу лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), как определено в данном документе, дополнительно включающему введение терапевтически эффективного количества ингибитора CDK4/6 субъекту, нуждающемуся в этом. В одном варианте осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой SHR6390, трилациклиб, лероциклиб, АТ7519М, динациклиб, рибоциклиб, абемациклиб или палбоциклиб. В одном варианте осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой палбоциклиб.

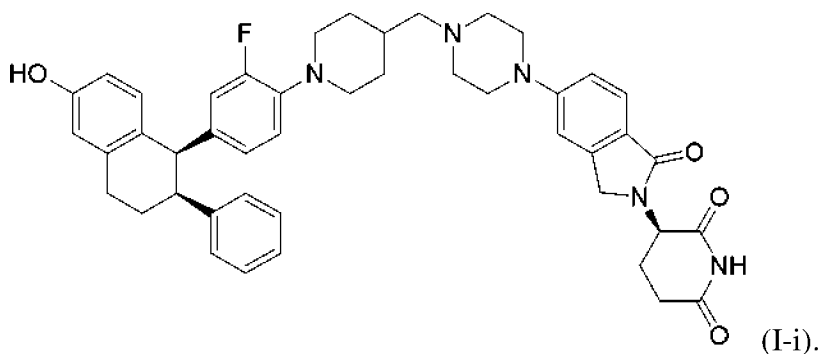
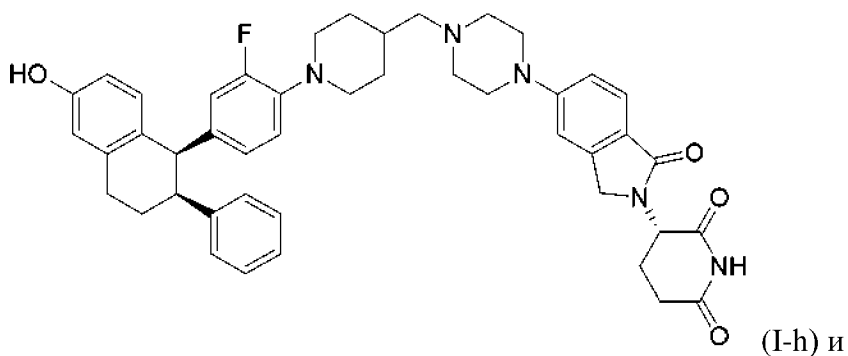
[0034] В одном варианте осуществления способа лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающего введение субъекту терапевтически

эффективного количества соединения формулы (I) и дополнительно включающего введение терапевтически эффективного количества палбоциклиба, терапевтически эффективное количество палбоциклиба вводят субъекту один раз в день. В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество палбоциклиба составляет 60 мг, 75 мг, 100 мг или 125 мг. В одном варианте осуществления палбоциклиб вводят один раз в день в течение не более 21 последовательного дня, за которыми следуют не более 7 последовательных дней без лечения, при этом курс лечения палбоциклибом, за которым следует период без лечения, повторяют один, два, три, четыре, пять или более раз. В одном варианте осуществления соединение формулы (I) вводят один раз в день в течение не более 21 последовательного дня, за которыми следуют не более 7 последовательных дней без лечения, при этом курс лечения соединением формулы (I), за которым следует период без лечения, повторяют один, два, три, четыре, пять или более раз. В одном варианте осуществления введение соединения формулы (I) и палбоциклиба субъекту, нуждающемуся в этом, осуществляют, если субъект находится в состоянии не натошак. В одном варианте осуществления введение соединения формулы (I) и палбоциклиба субъекту, нуждающемуся в этом, осуществляют, если субъект находится в состоянии натошак.

[0035] В одном аспекте данная заявка относится к способу лечения метастатического рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающему пероральное введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомера, стереоизомера, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства один раз в день, при этом соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из







[0036] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) вводят субъекту за один раз или вводят в виде двух, трех или четырех частей.

[0037] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет от приблизительно 30 мг до приблизительно 1000 мг.

[0038] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 40 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 40 мг до приблизительно 70 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 60 мг до приблизительно 90 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 80 мг до приблизительно 110 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 120 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 130 мг, от приблизительно 110 мг до приблизительно 140 мг, от приблизительно 120 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 130 мг до приблизительно 160 мг, от приблизительно 140 мг до приблизительно 170 мг, от приблизительно 150 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 160 мг до приблизительно 190 мг, от приблизительно 170 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 180 мг до приблизительно 210 мг, от приблизительно 190 мг до приблизительно 220 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 230 мг, от приблизительно 210 мг до приблизительно 240 мг, от приблизительно 220 мг до приблизительно 250 мг, от приблизительно 230 мг до приблизительно 260 мг, от приблизительно 240 мг до приблизительно 270 мг, от приблизительно 250 мг до приблизительно 280 мг, от приблизительно 260 мг до приблизительно 290 мг, от приблизительно 270 мг до

приблизительно 300 мг, от приблизительно 280 мг до приблизительно 310 мг, от приблизительно 290 мг до приблизительно 320 мг, от приблизительно 300 мг до приблизительно 330 мг, от приблизительно 310 мг до приблизительно 340 мг, от приблизительно 320 мг до приблизительно 350 мг, от приблизительно 330 мг до приблизительно 360 мг, от приблизительно 340 мг до приблизительно 370 мг, от приблизительно 350 мг до приблизительно 380 мг, от приблизительно 360 мг до приблизительно 390 мг или от приблизительно 370 мг до приблизительно 400 мг.

[0039] В одном варианте осуществления соединение формулы (I) составлено в виде таблетки.

[0040] В одном аспекте данная заявка относится к способу лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-a), формулы (I-b), формулы (I-c), формулы (I-d), формулы (I-e), формулы (I-f), формулы (I-g), формулы (I-h), формулы (I-i), или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомера, стереоизомера, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства, дополнительно включающему введение терапевтически эффективного количества ингибитора CDK4/6 субъекту, нуждающемуся в этом. В одном варианте осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой SHR6390, трилациклиб, лероциклиб, AT7519M, динациклиб, рибоциклиб, абемациклиб или палбоциклиб. В одном варианте осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой палбоциклиб.

[0041] В одном варианте осуществления способа лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающего введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I-a), формулы (I-b), формулы (I-c), формулы (I-d), формулы (I-e), формулы (I-f), формулы (I-g), формулы (I-h) или формулы (I-i) и дополнительно включающего введение терапевтически эффективного количества палбоциклиба, терапевтически эффективное количество палбоциклиба вводят одновременно с введением соединения формулы (I-a), формулы (I-b), формулы (I-c), формулы (I-d), формулы (I-e), формулы (I-f), формулы (I-g), формулы (I-h) или формулы (I-i). В одном варианте осуществления способа лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающего введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I-a), формулы (I-b), формулы (I-c), формулы (I-d), формулы (I-e), формулы (I-f), формулы (I-g), формулы (I-h) или формулы (I-i) и дополнительно включающего введение терапевтически эффективного количества палбоциклиба, терапевтически эффективное количество палбоциклиба вводят до введения соединения формулы (I-a), формулы (I-b), формулы (I-c), формулы (I-d), формулы (I-e), формулы (I-f), формулы (I-g), формулы (I-h) или формулы (I-i). В одном варианте осуществления способа лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающего введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I-a), формулы (I-b), формулы (I-c), формулы (I-d), формулы (I-e), формулы (I-f),

формулы (I-g), формулы (I-h) или формулы (I-i) и дополнительно включающего введение терапевтически эффективного количества палбоциклиба, терапевтически эффективное количество палбоциклиба вводят после введения соединения формулы (I-a), формулы (I-b), формулы (I-c), формулы (I-d), формулы (I-e), формулы (I-f), формулы (I-g), формулы (I-h) или формулы (I-i). В некоторых вариантах осуществления способа лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающего введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I-a), формулы (I-b), формулы (I-c), формулы (I-d), формулы (I-e), формулы (I-f), формулы (I-g), формулы (I-h) или формулы (I-i) и дополнительно включающего введение терапевтически эффективного количества палбоциклиба, введение соединения формулы (I-a), формулы (I-b), формулы (I-c), формулы (I-d), формулы (I-e), формулы (I-f), формулы (I-g), формулы (I-h) или формулы (I-i) и введение палбоциклиба разграничены по времени таким образом, что два соединения и их соответствующие вспомогательные вещества (при наличии) не смешиваются в желудке субъекта.

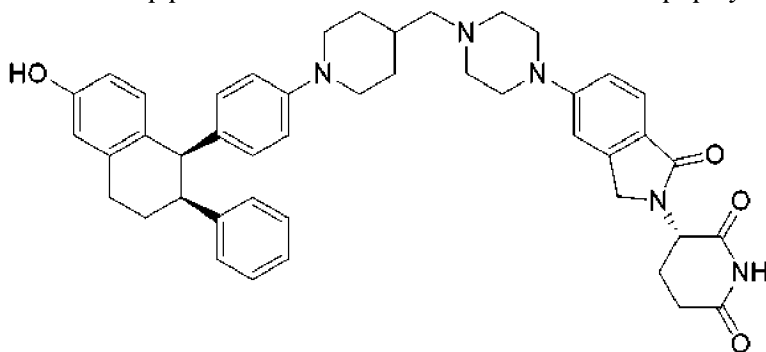
[0042] В одном варианте осуществления способа лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающего введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I-a), формулы (I-b), формулы (I-c), формулы (I-d), формулы (I-e), формулы (I-f), формулы (I-g), формулы (I-h) или формулы (I-i) и дополнительно включающего введение терапевтически эффективного количества палбоциклиба, терапевтически эффективное количество палбоциклиба вводят за по меньшей мере 5 минут, по меньшей мере 10 минут, по меньшей мере 15 минут, по меньшей мере 20 минут, по меньшей мере 25 минут или по меньшей мере 30 минут до введения соединения формулы (I-a), формулы (I-b), формулы (I-c), формулы (I-d), формулы (I-e), формулы (I-f), формулы (I-g), формулы (I-h) или формулы (I-i). В одном варианте осуществления способа лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающего введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I-a), формулы (I-b), формулы (I-c), формулы (I-d), формулы (I-e), формулы (I-f), формулы (I-g), формулы (I-h) или формулы (I-i) и дополнительно включающего введение терапевтически эффективного количества палбоциклиба, терапевтически эффективное количество палбоциклиба вводят за по меньшей мере 30 минут до введения соединения формулы (I-a), формулы (I-b), формулы (I-c), формулы (I-d), формулы (I-e), формулы (I-f), формулы (I-g), формулы (I-h) или формулы (I-i). В одном варианте осуществления способа лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающего введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I-a), формулы (I-b), формулы (I-c), формулы (I-d), формулы (I-e), формулы (I-f), формулы (I-g), формулы (I-h) или формулы (I-i) и дополнительно включающего введение терапевтически эффективного количества палбоциклиба, терапевтически эффективное количество палбоциклиба вводят за 30-60 минут до введения соединения формулы (I-a), формулы (I-b), формулы (I-c), формулы (I-d), формулы (I-e), формулы (I-f), формулы (I-g), формулы (I-h) или формулы (I-i).

[0043] В одном варианте осуществления способа лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающего введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I-a), формулы (I-b), формулы (I-c), формулы (I-d), формулы (I-e), формулы (I-f), формулы (I-g), формулы (I-h) или формулы (I-i) и дополнительно включающего введение терапевтически эффективного количества палбоциклиба, терапевтически эффективное количество палбоциклиба вводят через по меньшей мере 5 минут, по меньшей мере 10 минут, по меньшей мере 15 минут, по меньшей мере 20 минут, по меньшей мере 25 минут или по меньшей мере 30 минут после введения соединения формулы (I-a), формулы (I-b), формулы (I-c), формулы (I-d), формулы (I-e), формулы (I-f), формулы (I-g), формулы (I-h) или формулы (I-i). В одном варианте осуществления способа лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающего введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I-a), формулы (I-b), формулы (I-c), формулы (I-d), формулы (I-e), формулы (I-f), формулы (I-g), формулы (I-h) или формулы (I-i) и дополнительно включающего введение терапевтически эффективного количества палбоциклиба, терапевтически эффективное количество палбоциклиба вводят через по меньшей мере 30 минут после введения соединения формулы (I-a), формулы (I-b), формулы (I-c), формулы (I-d), формулы (I-e), формулы (I-f), формулы (I-g), формулы (I-h) или формулы (I-i). В одном варианте осуществления способа лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающего введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I-a), формулы (I-b), формулы (I-c), формулы (I-d), формулы (I-e), формулы (I-f), формулы (I-g), формулы (I-h) или формулы (I-i) и дополнительно включающего введение терапевтически эффективного количества палбоциклиба, терапевтически эффективное количество палбоциклиба вводят через 30-60 минут после введения соединения формулы (I-a), формулы (I-b), формулы (I-c), формулы (I-d), формулы (I-e), формулы (I-f), формулы (I-g), формулы (I-h) или формулы (I-i).

[0044] В одном варианте осуществления способа лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающего введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I-a), формулы (I-b), формулы (I-c), формулы (I-d), формулы (I-e), формулы (I-f), формулы (I-g), формулы (I-h) или формулы (I-i) и дополнительно включающего введение терапевтически эффективного количества палбоциклиба, терапевтически эффективное количество палбоциклиба вводят субъекту один раз в день. В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество палбоциклиба составляет 60 мг, 75 мг, 100 мг или 125 мг. В одном варианте осуществления палбоциклиб вводят один раз в день в течение не более 21 последовательного дня, за которыми следуют не более 7 последовательных дней без лечения, при этом курс лечения палбоциклибом, за которым следует период без лечения, повторяют один, два, три, четыре, пять или более раз. В одном варианте осуществления соединение формулы (I-a), формулы (I-b), формулы (I-c), формулы (I-d), формулы (I-e),

формулы (I-f), формулы (I-g), формулы (I-h) или формулы (I-i) вводят один раз в день в течение не более 21 последовательного дня, за которыми следуют не более 7 последовательных дней без лечения, при этом курс лечения соединением формулы (I-a), формулы (I-b), формулы (I-c), формулы (I-d), формулы (I-e), формулы (I-f), формулы (I-g), формулы (I-h) или формулы (I-i), за которым следует период без лечения, повторяют один, два, три, четыре, пять или более раз. В одном варианте осуществления введение соединения формулы (I-a), формулы (I-b), формулы (I-c), формулы (I-d), формулы (I-e), формулы (I-f), формулы (I-g), формулы (I-h) или формулы (I-i) и палбоциклиба субъекту, нуждающемуся в этом, осуществляют, если субъект находится в состоянии не натошак. В одном варианте осуществления введение соединения формулы (I-a), формулы (I-b), формулы (I-c), формулы (I-d), формулы (I-e), формулы (I-f), формулы (I-g), формулы (I-h) или формулы (I-i) и палбоциклиба субъекту, нуждающемуся в этом, осуществляют, если субъект находится в состоянии натошак.

[0045] В одном аспекте данная заявка относится к способу лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающему (i) пероральное введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I-c),



или его фармацевтически

приемлемой соли, энантиомера, стереоизомера, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства один раз в день и (ii) пероральное введение палбоциклиба один раз в день. В одном аспекте данная заявка относится к способу лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающему (i) пероральное введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I-c) один раз в день и (ii) пероральное введение палбоциклиба один раз в день. В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I-c) составляет от приблизительно 30 мг до приблизительно 1000 мг. В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество палбоциклиба составляет 60 мг, 75 мг, 100 мг или 125 мг. В одном варианте осуществления палбоциклиб вводят один раз в день в течение не более 21 последовательного дня, за которыми следуют не более 7 последовательных дней без лечения, при этом курс лечения палбоциклибом, за которым следует период без лечения, повторяют один, два, три, четыре, пять или более раз. В одном варианте осуществления соединение формулы (I-c) вводят один раз в день в

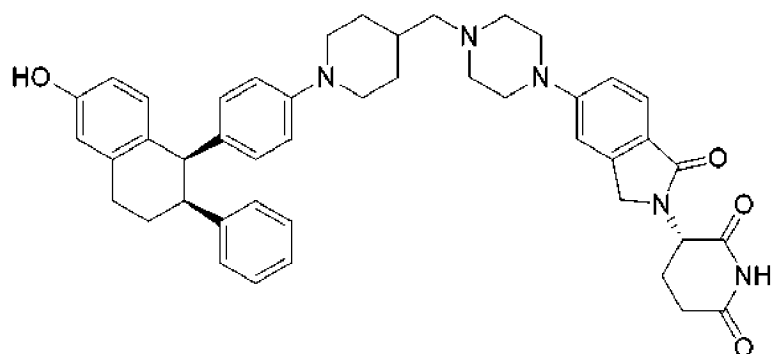
течение не более 21 последовательного дня, за которыми следуют не более 7 последовательных дней без лечения, при этом курс лечения соединением формулы (I-c), за которым следует период без лечения, повторяют один, два, три, четыре, пять или более раз. В одном варианте осуществления введение соединения формулы (I-c) и палбоциклиба субъекту, нуждающемуся в этом, осуществляют, если субъект находится в состоянии натошак. В одном варианте осуществления введение соединения формулы (I-c) и палбоциклиба субъекту, нуждающемуся в этом, осуществляют, если субъект находится в состоянии натошак.

[0046] В одном варианте осуществления способа лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающего пероральное введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I-c) один раз в день и дополнительное пероральное введение палбоциклиба один раз в день, введение соединения формулы (I-c) и введение палбоциклиба разграничены по времени таким образом, что два соединения и их соответствующие вспомогательные вещества (при наличии) не смешиваются в желудке субъекта. В одном варианте осуществления способа лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающего пероральное введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I-c) один раз в день и дополнительное пероральное введение палбоциклиба один раз в день, палбоциклиб вводят до введения соединения формулы (I-c). В одном варианте осуществления способа лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающего пероральное введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I-c) один раз в день и дополнительное пероральное введение палбоциклиба один раз в день, палбоциклиб вводят за по меньшей мере 5 минут, по меньшей мере 10 минут, по меньшей мере 15 минут, по меньшей мере 20 минут, по меньшей мере 25 минут или по меньшей мере 30 минут до введения соединения формулы (I-c). В одном варианте осуществления способа лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающего пероральное введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I-c) один раз в день и дополнительное пероральное введение палбоциклиба один раз в день, палбоциклиб вводят за по меньшей мере 30 минут до введения соединения формулы (I-c). В одном варианте осуществления способа лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающего пероральное введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I-c) один раз в день и дополнительное пероральное введение палбоциклиба один раз в день, палбоциклиб вводят за 30-60 минут до введения соединения формулы (I-c).

[0047] В одном варианте осуществления способа лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающего пероральное введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I-c) один раз в день и дополнительное пероральное введение палбоциклиба один раз в день, палбоциклиб вводят после введения соединения формулы (I-c). В одном варианте осуществления способа лечения рака

молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающего пероральное введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I-с) один раз в день и дополнительное пероральное введение палбоциклиба один раз в день, палбоциклиб вводят через по меньшей мере 5 минут, по меньшей мере 10 минут, по меньшей мере 15 минут, по меньшей мере 20 минут, по меньшей мере 25 минут или по меньшей мере 30 минут после введения соединения формулы (I-с). В одном варианте осуществления способа лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающего пероральное введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I-с) один раз в день и дополнительное пероральное введение палбоциклиба один раз в день, палбоциклиб вводят через по меньшей мере 30 минут после введения соединения формулы (I-с). В одном варианте осуществления способа лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающего пероральное введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I-с) один раз в день и дополнительное пероральное введение палбоциклиба один раз в день, палбоциклиб вводят через 30-60 минут после введения соединения формулы (I-с).

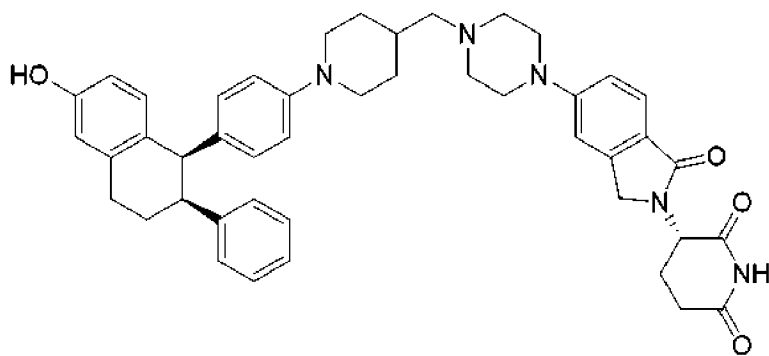
[0048] В одном аспекте данная заявка относится к способу селективного разрушения эстрогеновых рецепторов у пациента, включающему (i) пероральное введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I-с)



, или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомера, стереоизомера, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства один раз в день и

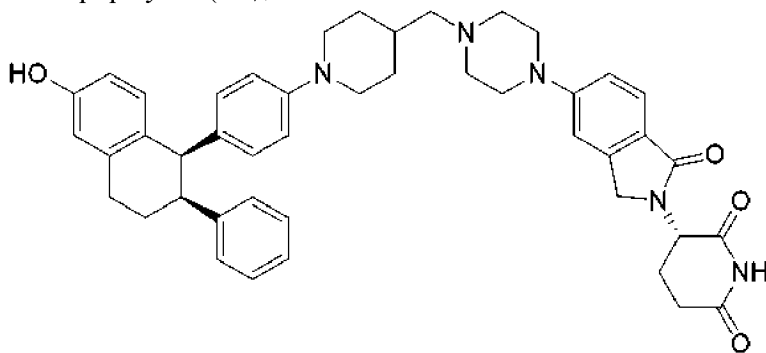
(ii) пероральное введение палбоциклиба один раз в день.

[0049] В одном аспекте данная заявка относится к способу ингибирования циклинзависимой киназы у субъекта, нуждающегося в этом, включающему (i) пероральное введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I-



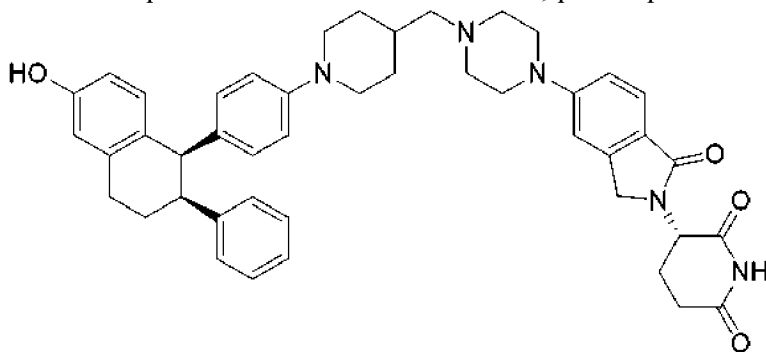
с) , или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомера, стереоизомера, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства один раз в день и (ii) пероральное введение палбоциклиба один раз в день.

[0050] В одном аспекте данная заявка относится к набору, содержащему соединение формулы (I-с),



, палбоциклиб и инструкции по применению.

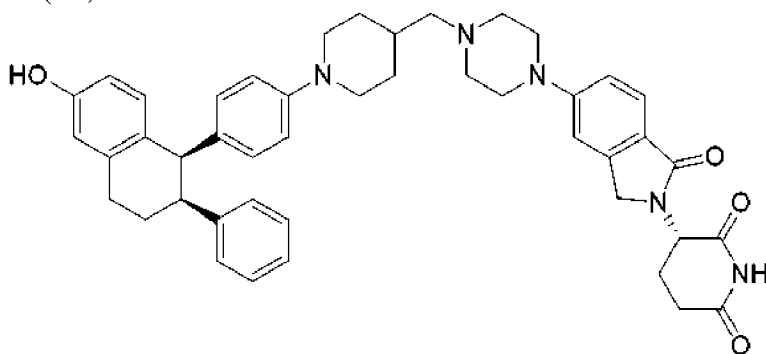
[0051] В одном аспекте данная заявка относится к жидкой композиции, содержащей поверхностно-активное вещество, растворитель и соединение формулы (I-с),



. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой производное сорбитана. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой Tween 80. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой низкомолекулярный полиэтиленгликоль (PEG). В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой полиэтиленгликоль (PEG)-400.

[0052] В одном аспекте данная заявка относится к способу получения жидкой

композиции, содержащей поверхностно-активное вещество, растворитель и соединение формулы (I-с)



включающему стадию добавления растворителя к предварительно разделенному на аликвоты объему поверхностно-активного вещества. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает стадию добавления соединения формулы (I-с) к смеси растворителя и поверхностно-активного вещества. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой производное сорбитана. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой Tween 80. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой низкомолекулярный полиэтиленгликоль (PEG). В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой полиэтиленгликоль (PEG)-400.

Краткое описание графических материалов

[0053] На фиг. 1 показаны результаты экспериментов с подавлением роста опухоли (среднее значение объема опухоли (мм^3) по отношению ко времени), связанных с пероральным введением соединения (I-с) в дозах, составляющих 3 мг/кг, 10 мг/кг и 30 мг/кг, один раз в день по сравнению со средой-носителем. На ксенотрансплантатной модели MCF7 при дозах 3 мг/кг, 10 мг/кг и 30 мг/кг соединения (I-с) наблюдали подавление роста опухоли (TGI), составляющее 85%, 98% и 124% соответственно по сравнению с контрольной группой.

[0054] На фиг. 2 представлен эксперимент на основе вестерн-блоттинга, который показывает снижение ER в ксенотрансплантатных опухолях MCF7 в ответ на введение доз соединения (I-с), составляющих 3 мг/кг, 10 мг/кг и 30 мг/кг (перорально один раз в день).

[0055] На фиг. 3 представлена пара линейных графиков, которые показывают среднее значение концентрации соединения формулы (I-с) (нг/мл) в течение 24 часов после введения дозы как в день 1, так и в день 15 в ходе клинического испытания фазы I.

[0056] На фиг. 4 представлен линейный график, на котором изображены средние значения остаточной концентрации соединения (I-с) (нг/мл) на протяжении клинического испытания фазы I.

[0057] На фиг. 5 представлен график и эксперимент на основе вестерн-блоттинга, где показана активность соединения (I-с) в отношении разрушения ER α после 3 ежедневных пероральных введений в дозе 10 мг/кг.

[0058] На фиг. 6 показаны результаты экспериментов с подавлением роста опухоли (среднее значение объема опухоли (мм^3) по отношению ко времени), связанных с пероральным введением соединения (I-с) в дозах, составляющих 3 мг/кг, 10 мг/кг и 30 мг/кг, один раз в день в течение 28 дней по сравнению со средой-носителем. На ксенотрансплантатной модели MCF7 при дозах 3 мг/кг, 10 мг/кг и 30 мг/кг соединения (I-с) наблюдали подавление роста опухоли (TGI), составляющее 85%, 98% и 124% соответственно по сравнению с контрольной группой.

[0059] На фиг. 7 представлены графики, на которых показано, что ежедневное пероральное введение соединения (I-с) в дозах, составляющих 3 мг/кг, 10 мг/кг и 30 мг/кг, в течение 28 дней снижает уровни ER α на >94% по сравнению с мышами, которым вводили только среду-носитель.

[0060] На фиг. 8 показаны результаты экспериментов с подавлением роста опухоли (среднее значение объема опухоли (мм^3) по отношению ко времени), связанных с пероральным введением соединения (I-с) один раз в день в дозе, составляющей 30 мг/кг, в течение 28 дней, соединения (I-с) (30 мг/кг перорально один раз в день в течение 28 дней) с палбоциклибом (пероральное введение в дозе 60 мг/кг один раз в день в течение 28 дней), фулвестранта (200 мг/кг подкожно два раза в неделю в течение 2 недель) и фулвестранта (200 мг/кг подкожно два раза в неделю в течение 2 недель) с палбоциклибом (пероральное введение в дозе 60 мг/кг один раз в день в течение 28 дней) по сравнению со средой-носителем. При сравнении с активностью монотерапии с применением соединения (I-с) на данной модели (105% TGI) комбинация соединения (I-с) и палбоциклиба обеспечивала получение значительных показателей регресса опухоли (131% TGI). С другой стороны монотерапия с применением фулвестранта, дозу которого вводили подкожно, приводила лишь к незначительному подавлению роста опухоли (46% TGI), в то время как комбинация фулвестранта и палбоциклиба приводила к улучшению показателей подавления роста опухоли (108% TGI), однако не на тех уровнях, которые достигались с применением соединения (I-с) и палбоциклиба.

[0061] На фиг. 9 показаны результаты экспериментов с подавлением роста ксенотрансплантата MCF7, устойчивого к тамоксифену (среднее значение объема опухоли (мм^3) по отношению ко времени), связанных с пероральным введением соединения (I-с) один раз в день в дозе, составляющей 30 мг/кг, один раз в день в течение 28 дней по сравнению с палбоциклибом (60 мг/кг перорально один раз в день в течение 28 дней), соединением (I-с) (30 мг/кг перорально один раз в день в течение 28 дней) с палбоциклибом (60 мг/кг перорально один раз в день в течение 28 дней) и средой-носителем. Когда соединение (I-с) комбинировали с палбоциклибом в дозе 60 мг/кг/сутки, схема с применением комбинации обуславливала более высокий показатель подавления роста опухоли (113% TGI) при сравнении с группой монотерапии с применением палбоциклиба (91% TGI).

[0062] На фиг. 10, фиг. 11 и фиг. 12 представлены графики, на которых показаны эффекты доз соединения (I-с) (30 мг/кг перорально один раз в день в течение 28 дней, фиг.

10), палбоциклиба (60 мг/кг перорально один раз в день в течение 28 дней, фиг. 12) и соединения (I-с) (30 мг/кг перорально один раз в день в течение 28 дней) с палбоциклибом (60 мг/кг перорально один раз в день в течение 28 дней) (фиг. 11) в отношении уровней ER α *in vivo* в ходе экспериментов с применением ксенотрансплантатов MCF7, устойчивых к тамоксифену.

[0063] На фиг. 13 представлены результаты нескольких экспериментов на основе вестерн-блоттинга, где сравнивается активность фулвестранта и соединения (I-с) в отношении разрушения ER α *in vitro* при различных концентрациях с использованием нескольких линий клеток ER-положительного рака молочной железы.

[0064] На фиг. 14 представлен график, на котором показано, что полумаксимальная концентрация (DC₅₀) соединения (I-с), приводящая к разрушению, составляет 0,9 нМ в клетках MCF7.

[0065] На фиг. 15 представлены результаты нескольких экспериментов на основе вестерн-блоттинга, где сравнивается активность фулвестранта и соединения (I-с) в отношении разрушения ER α *in vitro* при различных концентрациях, с использованием клинически значимых в отношении ESR1 вариантов линий клеток Y537S и D538G.

[0066] На фиг. 16 представлен график, на котором показана относительная экспрессия GREB1 и PR в ходе экспериментов с применением фулвестранта и соединения (I-с) по сравнению со средой-носителем (DMSO).

[0067] На фиг. 17 представлен график, на котором показан эффект фулвестранта (100 мг/кг один раз в день, подкожное введение) и соединения (I-с) (30 мг/кг один раз в день, пероральное введение) в отношении веса матки по сравнению со средой-носителем.

[0068] На фиг. 18 представлены результаты вестерн-блоттинга, где сравнивается активность соединения (I-с) (пероральное введение в дозе 10 мг/кг в течение 3 дней) в отношении разрушения ER α *in vivo* с таковой для среды-носителя на ксенотрансплантатной модели MCF7/E2.

[0069] На фиг. 19 показаны результаты экспериментов с подавлением роста опухоли (среднее значение объема опухоли (мм³) по отношению ко времени), связанных с пероральным введением соединения (I-с) в дозах, составляющих 3 мг/кг, 10 мг/кг и 30 мг/кг, один раз в день в течение 28 дней по сравнению со средой-носителем. На ксенотрансплантатной модели MCF7/эстрадиол при дозах 3 мг/кг, 10 мг/кг и 30 мг/кг соединения (I-с) наблюдали подавление роста опухоли (TGI), составляющее 85%, 98% и 124% соответственно, по сравнению с контрольной группой.

[0070] На фиг. 20 показаны результаты экспериментов с подавлением роста опухоли (среднее значение объема опухоли (мм³) по отношению ко времени) на модели MCF7/эстрадиол, связанных с введением соединения (I-с) в дозе 30 мг/кг перорально один раз в день в течение 28 дней, фулвестранта (200 мг/кг подкожно два раза в неделю в течение 2 недель), соединения (I-с) (в дозе 30 мг/кг перорально один раз в день в течение 28 дней) с палбоциклибом (в дозе 60 мг/кг перорально один раз в день в течение 28 дней) и фулвестранта (200 мг/кг подкожно два раза в неделю в течение 2 недель) с

палбоциклибом (в дозе 60 мг/кг перорально один раз в день в течение 28 дней) по сравнению со средой-носителем. При сравнении с активностью монотерапии с применением соединения (I-с) на данной модели (105% TGI) комбинация соединения (I-с) и палбоциклиба обеспечивала получение значительных показателей регресса опухоли (131% TGI). С другой стороны монотерапия с применением фулвестранта, дозу которого вводили подкожно, приводила лишь к незначительному подавлению роста опухоли (46% TGI), в то время как комбинация фулвестранта и палбоциклиба приводила к улучшению показателей подавления роста опухоли (108% TGI), однако не на тех уровнях, которые достигались с применением соединения (I-с) и палбоциклиба (131% TGI).

[0071] На фиг. 21 показаны результаты экспериментов с подавлением роста опухоли (среднее значение объема опухоли (мм³) по отношению ко времени) на устойчивой к тамоксифену модели MCF7, связанных с введением соединения (I-с) в дозе 30 мг/кг перорально один раз в день в течение 28 дней, палбоциклиба (в дозе 60 мг/кг перорально один раз в день в течение 28 дней) и соединения (I-с) (в дозе 30 мг/кг перорально один раз в день в течение 28 дней) с палбоциклибом (в дозе 60 мг/кг перорально один раз в день в течение 28 дней) по сравнению со средой-носителем. В то время как соединение (I-с) отдельно снижало рост опухоли, комбинация соединения (I-с) и палбоциклиба приводила к улучшению показателя подавления роста опухоли по сравнению с соединением (I-с) отдельно (113% по сравнению с 65%).

[0072] На фиг. 22 показаны результаты экспериментов с подавлением роста опухоли (среднее значение объема опухоли (мм³) по отношению ко времени) на модели PDX ESR1 (Y537S), связанных с введением соединения (I-с) в дозе 10 мг/кг или 30 мг/кг перорально один раз в день в течение 28 дней или фулвестранта (200 мг/кг подкожно два раза в неделю в течение 2 недель). В дозе либо 10 мг/кг, либо 30 мг/кг соединение (I-с) снижало уровни ERα опухоли в больших количествах по сравнению с фулвестрантом (79/88% по сравнению с 63%) и приводило к улучшению подавления роста опухоли по сравнению с фулвестрантом (99/106% по сравнению с 62%).

Подробное описание

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[0073] «Н» относится к водороду.

[0074] Термин «галоген» или «галогено» относится к фтору (F), хлору (Cl), бром (Br) или йоду (I).

[0075] Термин «C₁-C₆алкил» относится к насыщенному углеводороду с прямой или разветвленной цепью, содержащему 1-6 атомов углерода. Примеры (C₁-C₆)алкильной группы включают без ограничения метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, изопропил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, изопентил, неопентил и изогексил.

[0076] Термин «C₃-C₆циклоалкил» означает моноциклические насыщенные углеродные кольца, содержащие 3-6 атомов углерода, т. е. циклопропиловый, циклобутиловый, цикlopентиловый или циклогексиловый фрагмент.

[0077] Выражение «фармацевтически приемлемая соль», используемое в данном

документе в отношении соединения формулы (I), означает солевую форму соединения формулы (I), а также гидраты солевой формы при наличии одной или более молекул воды. Такие солевые и гидратированные формы сохраняют биологическую активность соединения формулы (I) и не являются нежелательными с биологической или иной точки зрения, т. е. демонстрируют минимальное количество либо отсутствие токсикологических эффектов. Иллюстративные «фармацевтически приемлемые соли» включают, например, водорастворимые и водонерастворимые соли, такие как ацетатные, амсонатные (4,4-диаминостильбен-2,2-дисульфат), бензолсульфонатные, бензонатные, бикарбонатные, бисульфатные, битартратные, боратные, бромидные, бутиратные, кальциевые, кальция эдетат, камзилатные, карбонатные, хлоридные, цитратные, клавулариятные, дигидрохлоридные, эдетатные, эдизилатные, эстолатные, эзилатные, фумаратные, глюцептатные, глюконатные, глутаматные, гликоллиларсанилатные, гексафторфосфатные, гексилрезорцинатные, гидрабаминовые, гидробромидные, гидрохлоридные, гидроксинафтоатные, йодидные, изотионатные, лактатные, лактобионатные, лауратные, магниевые, малатные, малеатные, манделатные, мезилатные, метилбромидные, метилнитратные, метилсульфатные, мукатные, напсилатные, нитратные, N-метилглюкаминаммониевую соль, 3-гидрокси-2-нафтоат, олеатные, оксалатные, пальмитатные, памоатные (1,1-метен-бис-2-гидрокси-3-нафтоат, эйнбонат), пантотенатные, фосфатные/дифосфатные, пикратные, полигалактуронатные, пропионатные, п-толуолсульфонатные, салицилатные, стеаратные, субацетатные, сукцинатные, сульфатные, сульфосалицилатные, сураматные, таннатные, тартратные, теоклатные, тозилатные, триэтидийодидные и валератные соли.

[0078] Термин «изомер» относится к солям и/или соединениям, которые имеют одинаковый состав и молекулярную массу, однако отличаются по физическим и/или химическим свойствам. Структурные различия могут заключаться в строении (геометрические изомеры) или в способности вращать плоскость поляризованного света (стереоизомеры). Что касается стереоизомеров, соли соединения формулы (I) могут содержать один или более асимметричных атомов углерода и могут встречаться в виде рацематов, рацемических смесей и отдельных энантиомеров или диастереомеров.

[0079] Соединения формулы (I) могут существовать как в несольватированных, так и в сольватированных формах, таких как, например, гидраты.

[0080] Термин «сольват» означает форму присоединения растворителя, которая содержит либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя. Некоторые соединения имеют тенденцию удерживать молекулы растворителя в кристаллическом твердом состоянии при фиксированном молярном соотношении, тем самым образуя сольват. Если растворитель представляет собой воду, образованный сольват представляет собой гидрат, если растворитель представляет собой спирт, образованный сольват представляет собой алкоголь. Гидраты образуются посредством сочетания одной или более молекул воды с одним из веществ, где вода сохраняет свое молекулярное состояние в виде H_2O , при этом в результате такого сочетания способны

образовываться один или более гидратов. В гидратах молекулы воды присоединены через вторичные валентности посредством сил межмолекулярного взаимодействия, в частности, водородных мостиков. Твердые гидраты содержат воду в виде так называемой кристаллической воды в стехиометрических соотношениях, при этом молекулы воды не должны являться эквивалентными с точки зрения их связывающего состояния. Примеры гидратов представляют собой сесквигидраты, моногидраты, дигидраты или тригидраты. Гидраты солей соединения по настоящему изобретению являются в равной степени подходящими.

[0081] Если соединение подвергается кристаллизации из раствора или суспензии, оно может кристаллизоваться в виде решетки с различным пространственным строением (данное свойство называется «полиморфизм») с образованием кристаллов с различными кристаллическими формами, каждый из которых известен под названием «полиморф». Используемый в данном документе термин «полиморф» относится к кристаллической форме соединения формулы (I), где молекулы располагаются в узлах трехмерной пространственной решетки. Различные полиморфы соединения формулы (I) могут отличаться друг от друга по одному или более физическим свойствам, таким как растворимость и скорость растворения, истинный удельный вес, форма кристалла, режим накопления, текучесть, и/или стабильность в твердом состоянии, и т. д.

[0082] Упомянутый в данном документе термин «изотопное производное» относится к соединению формулы (I), которое является изотопно обогащенным или меченным (в отношении одного или более атомов соединения) с помощью одного или более стабильных изотопов. Таким образом, в данной заявке соединения формулы (I) включают, например, соединения, которые являются изотопно обогащенными или мечеными с помощью одного или более атомов, таких как дейтерий (^2H или D) или углерод-13 (^{13}C).

[0083] Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемые пролекарства» относится к тем пролекарствам соединений формулы (I), которые с медицинской точки зрения являются подходящими для применения в контакте с тканями людей и низших животных без излишней токсичности, раздражения, аллергической реакции и т. п., соразмерными с приемлемым соотношением польза/риск и эффективными в отношении их предполагаемого применения, а также, где это возможно, к цвиттер-ионным формам соединения по настоящему изобретению.

[0084] Используемый в данном документе термин «пролекарство» означает соединение, которое обладает способностью к превращению *in vivo* метаболическим путем (например, посредством гидролиза) с получением какого-либо соединения, определенного формулами по настоящему изобретению. Различные формы пролекарств известны из уровня техники, например, как описано в Bundgaard, (ed.), *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985); Widder, et al. (ed.), *Methods in Enzymology*, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, et al., (ed). «Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development», Chapter 5, 1 13-191 (1991); Bundgaard, et al., *Journal of Drug Delivery*

Reviews, 8:1 -38(1992); Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences, 77:285 et seq. (1988); Higuchi и Stella (eds.) Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, American Chemical Society (1975); и Bernard Testa и Joachim Mayer, «Hydrolysis In Drug And Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry And Enzymology», John Wiley and Sons, Ltd. (2002).

[0085] Настоящее изобретение также охватывает фармацевтические композиции, содержащие фармацевтически приемлемые пролекарства соединений по настоящему изобретению, и способы лечения нарушений посредством их введения. Например, соединения по настоящему изобретению, имеющие свободные аминогруппы, амидогруппы, гидроксигруппы или карбоксильные группы, можно превращать в пролекарства. Пролекарства включают соединения, где аминокислотный остаток или полипептидная цепь из двух или более (например, двух, трех или четырех) аминокислотных остатков ковалентно присоединены через амидную или сложноэфирную связь к свободной аминогруппе, гидроксигруппе или группе карбоновой кислоты соединений по настоящему изобретению. Аминокислотные остатки включают без ограничения 20 встречающихся в природе аминокислот, обычно обозначаемых трехбуквенными символами, а также включают 4-гидроксипролин, гидроксизин, демозин, изодемозин, 3-метилгистидин, норвалин, бета-аланин, гамма-аминомасляную кислоту, цитруллин, гомоцистеин, гомосерин, орнитин и метионинсульфон. Также охвачены дополнительные типы пролекарств. Например, свободные карбоксильные группы могут быть дериватизированы в виде амидов или сложных алкиловых эфиров. Свободные гидроксигруппы могут быть дериватизированы с применением групп, включающих без исключения гемисукцинатные, фосфатэфирные, диметиламиноацетатные или фосфорилоксиметилоксикарбонильные группы, как изложено в Advanced Drug Delivery Reviews, 1996, 19, 1 15. Также включены карбаматные пролекарства гидрокси- и аминогрупп, а также карбонатные пролекарства, сложные сульфонатные эфиры и сложные сульфатные эфиры гидроксигрупп. Также охвачена дериватизация гидроксигрупп в виде (ацилокси)метиловых и (ацилокси)этиловых простых эфиров, где ацильная группа может представлять собой сложный алкиловый эфир, необязательно замещенный группами, включая без ограничения функциональные группы в виде простого эфира, амина и карбоновой кислоты, или где ацильная группа представляет собой сложный эфир аминокислоты, как описано выше. Пролекарства данного типа описаны в J. Med. Chem. 1996, 39, 10. Свободные амины также могут быть дериватизированы в виде амидов, сульфонамидов или фосфонамидов. Все данные фрагменты, представляющие собой пролекарство, могут включать группы, в том числе без ограничения функциональные группы в виде простого эфира, амина и карбоновой кислоты. Комбинации заместителей и переменных, предусмотренные настоящим изобретением, представляют собой только таковые, которые приводят к образованию стабильных соединений.

[0086] Метастатический рак молочной железы или метастазы относятся к раку молочной железы, который распространился за пределы молочной железы и близлежащих

лимфатических узлов в другие части тела, например, кости, печень, легкие, головной мозг. (<https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer>.)

[0087] Местнораспространенный рак молочной железы (LABC) определен Национальной сетью многопрофильных онкологических учреждений США как подгруппа видов рака молочной железы, характеризующаяся наиболее распространенными опухолями молочной железы при отсутствии отдаленных метастазов, при этом размеры опухолей превышают 5 см и имеется региональная лимфаденопатия; опухолями любого размера с непосредственным распространением в стенку грудной клетки, или в кожу, или и тем, и другим (включая изъязвление или сателлитные узелки), вне зависимости от наличия региональной лимфаденопатии; наличием региональной лимфаденопатии (клинически фиксированные или спаянные подмышечные лимфатические узлы или лимфаденопатия любых из подключичных, надключичных лимфатических узлов или внутренних лимфатических узлов молочной железы) вне зависимости от стадии опухолевого процесса. (Garg et al. Curr Oncol. 2015 Oct; 22(5): e409-e410; National Comprehensive Cancer Network NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Fort Washington, PA: NCCN; 2015. Ver. 2.2015.)

[0088] Используемый в данном документе термин «ER+», «положительный в отношении эстрогеновых рецепторов», относится к клеткам рака молочной железы, которые имеют рецепторный белок, который связывает гормон эстроген. Раковые клетки, которые являются клетками с ER+, могут нуждаться в эстрогене для роста, и могут прекращать рост или погибать при обработке веществами, которые блокируют связывание эстрогена и виды его действия. (<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/44404>.)

[0089] Используемый в данном документе термин «HER2-», «рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2 типа», относится к клеткам рака молочной железы, которые не содержат большое количество белка, называемого HER2, на своей поверхности. В нормальных клетках HER2 помогает контролировать рост клеток. Раковые клетки, которые являются клетками с HER2-, могут расти более медленно и характеризуются более низкой вероятностью рецидива или распространения в другие части тела, чем клетки рака, которые содержат большое количество HER2 на своей поверхности. (<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/her2-negative>.)

[0090] Используемый в данном документе термин «лечение» описывает ведение и уход за субъектом с целью борьбы с заболеванием, состоянием или нарушением и включает снижение или облегчение симптомов или осложнений, или устранение заболевания, состояния или нарушения.

[0091] Используемый в данном документе термин «предупреждение» описывает остановку начала симптомов или осложнений заболевания, состояния или нарушения.

[0092] Термин «введение» относится к внесению средства, такого как соединение формулы (I), в организм субъекта. Связанные с ним термины «осуществлять введение» и

«введение чего-либо» (и грамматические эквиваленты) относятся как к непосредственному введению, которое может представлять собой введение субъекту специалистом в области медицины или самостоятельное введение субъектом, так и/или к опосредованному введению, которое может представлять собой действие по назначению лекарственного средства. Например, лечащий врач, который дает указания пациенту в отношении самостоятельного введения лекарственного средства и/или выписывает пациенту рецепт на лекарственное средство, осуществляет введение лекарственного средства пациенту.

[0093] Используемый в данном документе термин «терапевтически эффективное количество» означает количество свободного основания соединения формулы (I), достаточное для лечения, облегчения или предупреждения указанного заболевания (например, рака молочной железы), симптома заболевания, нарушения или состояния, или для демонстрации выявляемого терапевтического или ингибирующего эффекта. Эффект можно выявлять посредством любого способа анализа, известного из уровня техники. Эффективное количество для конкретного субъекта может зависеть от веса тела, размера и состояния здоровья субъекта; природы и распространенности состояния, а также от необходимости введения субъекту дополнительных терапевтических средств. Терапевтически эффективные количества для заданной ситуации можно определять посредством стандартных экспериментов, находящихся в рамках навыков и мнения клинициста.

[0094] Используемый в данном документе термин « $C_{\max}$ » относится к наблюдаемой максимальной (пиковой) концентрации указанного соединения в плазме крови у субъекта после введения дозы данного соединения субъекту.

[0095] Используемый в данном документе термин «AUC» относится к общей площади под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени, которая представляет собой меру воздействия соединения, представляющего интерес, и представляет собой интеграл от кривой зависимости концентрации от времени после введения однократной дозы или в состоянии равновесия. AUC выражают в единицах, представляющих собой $\text{нг} \cdot \text{ч} / \text{мл}$ ($\text{нг} \times \text{ч} / \text{мл}$).

[0096] Используемый в данном документе термин « AUC_{tau} » относится к AUC от 0 часов до конца интервала введения доз.

[0097] Термин «контролируемое высвобождение» или «CR», используемый в данном документе в отношении лекарственной формы для перорального применения по настоящему изобретению, означает, что соединение формулы (I) высвобождается из лекарственной формы в соответствии с предварительно определенным профилем, который может предусматривать время и место осуществления высвобождения после перорального введения и/или указанную скорость высвобождения в течение указанного промежутка времени. Контролируемое высвобождение можно противопоставить неконтролируемому или немедленному высвобождению.

[0098] Термин «средство, обеспечивающее контролируемое высвобождение»,

используемый в данном документе в отношении лекарственной формы для перорального применения по настоящему изобретению, относится к одному или более веществам или материалам, которые модулируют высвобождение соединения формулы (I) из лекарственной формы. Средства, обеспечивающие контролируемое высвобождение, могут представлять собой материалы, которые являются органическими или неорганическими, встречающимися в природе или синтетическими, такие как полимерные материалы, триглицериды, производные триглицеридов, жирные кислоты и соли жирных кислот, тальк, борная кислота и коллоидный диоксид кремния.

[0099] Используемый в данном документе термин «лекарственная форма для перорального применения» относится к продукту в виде лекарственного препарата, который содержит указанное количество (дозу) соединения формулы (I) в качестве активного ингредиента или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват и неактивные компоненты (вспомогательные вещества), составленные в конкретную конфигурацию, которая является подходящей для перорального введения и доставки лекарственного средства, такую как таблетка, капсула или жидкий состав для перорального применения. В одном варианте осуществления композиции представлены в форме таблетки, которая может иметь риск.

[00100] Используемый в настоящем изобретении термин «носитель» охватывает носители, вспомогательные вещества и разбавители и означает материал, композицию или среду-носитель, как, например, жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или материал для инкапсуляции, участвующий в переносе или транспортировке фармацевтического средства из одного органа или части тела в другой орган или часть тела субъекта.

[00101] Термин «приблизительно» как часть количественного выражения, такого как «приблизительно X», включает любое значение, которое на 10% выше или ниже чем X, а также включает любое численное значение, которое находится в диапазоне от X-10% до X+10%. Таким образом, например, вес, составляющий приблизительно 40 г, включает вес, составляющий от 36 г до 44 г.

[00102] Термин «предусматривающий» или «предусматривает» применительно к конкретной лекарственной форме, композиции, применению, способу или процессу, описанному или заявляемому в данном документе, означает, что лекарственная форма, композиция, применение, способ или процесс включают все перечисленные элементы в конкретном описании или пункте формулы изобретения, но не исключают другие элементы. Выражение «по сути состоит из» и «по сути состоящий из» означает, что описываемая или заявляемая композиция, лекарственная форма, способ, применение или процесс не исключают другие материалы или стадии, которые существенно не влияют на перечисленные физические, фармакологические, фармакокинетические свойства или терапевтические эффекты композиции, лекарственную форму, способ, применение или процесс. Выражение «состоит из» и «состоящий из» означает исключение более чем следовых элементов других ингредиентов и существенных стадий способа или процесса.

[00103] Выражение «в условиях натошак» или «состояние натошак», используемое для описания субъекта, означает, что субъект не принимал пищу в течение по меньшей мере 4 часов до момента времени, представляющего интерес, такого как время введения соединения формулы (I). В варианте осуществления субъект, находящийся в состоянии натошак, не принимал пищу в течение по меньшей мере любых из 6, 8, 10 или 12 часов до введения соединения формулы (I).

[00104] Выражение «в условиях не натошак» или «состояние не натошак», используемое в данном документе для описания субъекта, означает, что субъект принимал пищу менее чем за 4 часа до момента времени, представляющего интерес, такого как время введения соединения формулы (I). В варианте осуществления субъект, находящийся в состоянии не натошак, не принимал пищу в течение не более чем любых из 4, 3, 2, 1 или 0,5 часа до введения соединения формулы (I).

[00105] Используемый в данном документе термин «Tween 80» относится к полисорбату 80, также известному как полиоксиэтилен(20)-сорбитанмоноолеат, и сорбитан, моно-9-октадеценоат, поли(окси-1,2-этандинил)произв., (Z)-.

[00106] Используемый в данном документе термин «низкомолекулярный полиэтиленгликоль» или «низкомолекулярный PEG» обычно относится к полимерам на основе полиэтиленгликоля (PEG), имеющим молекулярную массу, составляющую менее чем 1500 дальтон, 1400 дальтон, 1300 дальтон, 1200 дальтон, 1100 дальтон, 1000 дальтон, 900 дальтон, 800 дальтон, 700 дальтон, 600 дальтон, 500 дальтон, 400 дальтон или 300 дальтон. Примеры низкомолекулярных PEG включают PEG-200, PEG-400 и PEG-600.

[00107] Используемый в данном документе термин «ингибитор CDK4/6» относится к соединению, которое ингибирует ферменты у людей, называемые циклинзависимыми киназами (CDK) 4 и 6. Примеры ингибитора CDK4/6 включают без ограничения SHR6390, трилациклиб, лероциклиб, AT7519M, динациклиб, рибоциклиб, абемациклиб, палбоциклиб или любую их фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой палбоциклиб или его фармацевтически приемлемую соль.

[00108] Формы единственного числа используются в данном описании для обозначения одного или более чем одного (т. е. по меньшей мере одного) грамматического объекта данной формы единственного числа. В качестве примера «элемент» означает один элемент или более одного элемента.

[00109] Термин «и/или» используется в данном описании для обозначения либо «и», либо «или», если не указано иное.

[00110] Термины «пациент» и «субъект» используются в данном документе взаимозаменяемо и относятся к млекопитающему, например, к человеку, мышь, крысе, морской свинке, собаке, кошке, лошади, корове, свинье или примату, отличному от человека, такому как обезьяна, шимпанзе, бабуин или резус.

[00111] В одном варианте осуществления субъект представляет собой человека.

[00112] В одном варианте осуществления субъект представляет собой человека, у

которого был диагностирован рак молочной железы.

[00113] В одном варианте осуществления субъект представляет собой человека, у которого был диагностирован метастатический рак молочной железы.

[00114] В одном варианте осуществления субъект представляет собой человека, у которого был диагностирован ER+, HER2- рак молочной железы.

[00115] В одном варианте осуществления субъект представляет собой человека, у которого был диагностирован метастатический ER+, HER2- рак молочной железы.

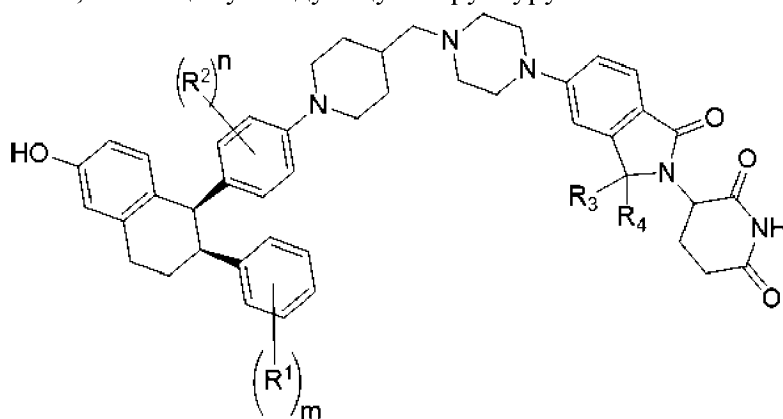
СОЕДИНЕНИЯ ФОРМУЛЫ (I)

[00116] В одном аспекте данная заявка относится к способам лечения и/или предупреждения рака, включающим введение соединения формулы (I) субъекту, нуждающемуся в этом.

[00117] В одном аспекте данная заявка относится к применению соединения формулы (I) в лечении и/или предупреждении рака молочной железы.

[00118] В одном аспекте данная заявка относится к применению соединения формулы (I) в изготовлении лекарственного препарата для лечения и/или предупреждения рака молочной железы.

[00119] Как упоминается в данном документе, соединение формулы (I) относится к соединению, имеющему следующую структуру:



(I) или его

фармацевтически приемлемой соли, энантиомеру, стереоизомеру, сольвату, полиморфу, изотопному производному или пролекарству, где

каждый R^1 и каждый R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, OR_5 , $N(R_5)(R_6)$, NO_2 , CN , $SO_2(R_5)$, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

R_3 и R_4 или одновременно представляют собой водород, или, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонил;

каждый R_5 и каждый R_6 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

m равняется 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4.

[00120] В одном варианте осуществления каждый R^1 и каждый R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, OR_5 и C_1 - C_6 алкила.

[00121] В одном варианте осуществления R^1 представляет собой водород, галоген, OR_5 , $N(R_5)(R_6)$ или C_1 - C_6 алкил. В одном варианте осуществления R^1 представляет собой водород. В одном варианте осуществления R^1 представляет собой галоген. В одном варианте осуществления R^1 представляет собой OR_5 . В одном варианте осуществления R^1 представляет собой $N(R_5)(R_6)$. В одном варианте осуществления R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил.

[00122] В одном варианте осуществления R^2 представляет собой водород, галоген, OR_5 , $N(R_5)(R_6)$ или C_1 - C_6 алкил. В одном варианте осуществления R^2 представляет собой водород. В одном варианте осуществления R^2 представляет собой галоген. В одном варианте осуществления R^2 представляет собой OR_5 . В одном варианте осуществления R^2 представляет собой $N(R_5)(R_6)$. В одном варианте осуществления R^2 представляет собой C_1 - C_6 алкил.

[00123] В одном варианте осуществления R_3 и R_4 одновременно представляют собой водород.

[00124] В одном варианте осуществления R_3 и R_4 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонил.

[00125] В одном варианте осуществления каждый R_5 и каждый R_6 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила. В одном варианте осуществления каждый из R_5 и R_6 представляет собой водород.

[00126] В одном варианте осуществления m равняется 0.

[00127] В одном варианте осуществления m равняется 1.

[00128] В одном варианте осуществления m равняется 2.

[00129] В одном варианте осуществления m равняется 3.

[00130] В одном варианте осуществления m равняется 4.

[00131] В одном варианте осуществления m равняется 5.

[00132] В одном варианте осуществления n равняется 0.

[00133] В одном варианте осуществления n равняется 1.

[00134] В одном варианте осуществления n равняется 2.

[00135] В одном варианте осуществления n равняется 3.

[00136] В одном варианте осуществления n равняется 4.

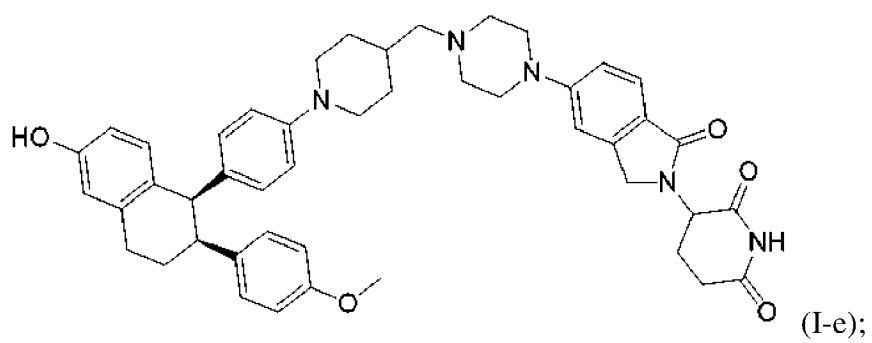
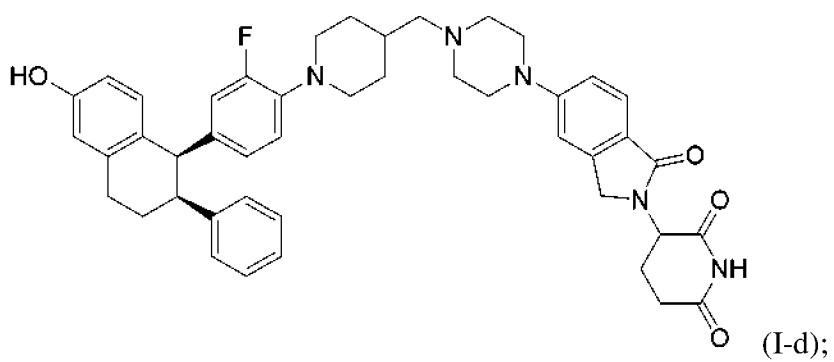
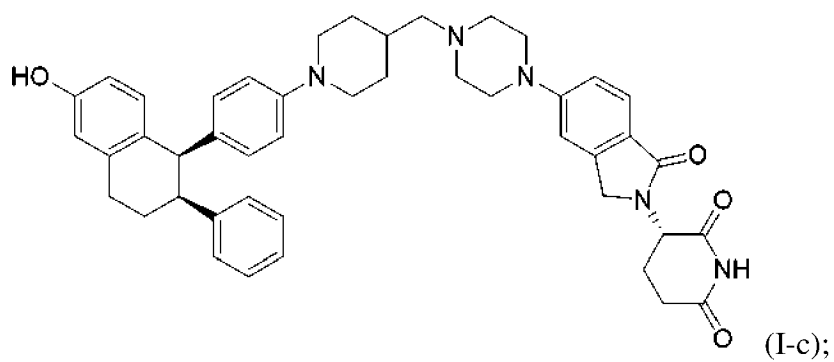
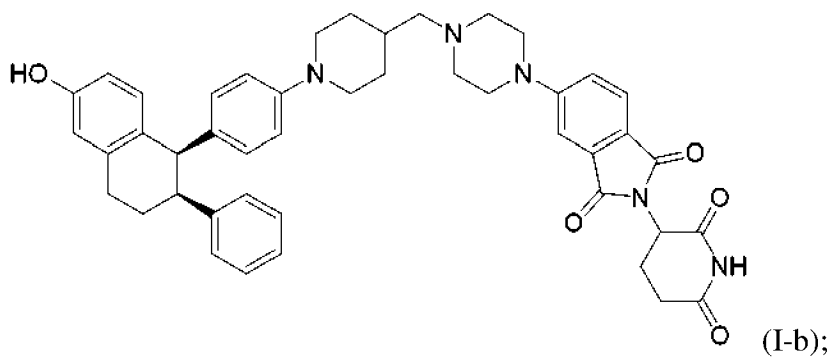
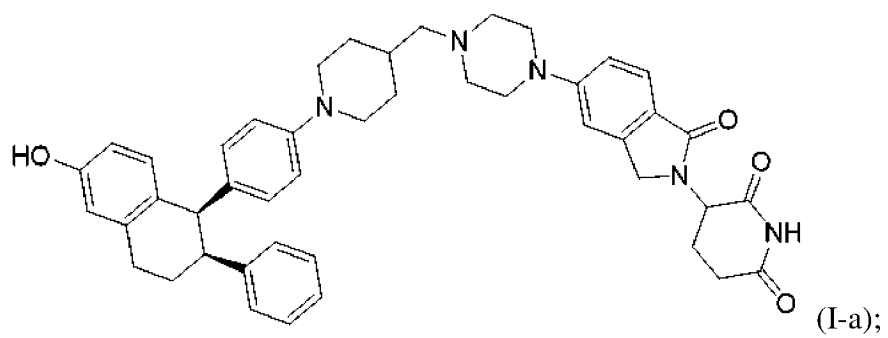
[00137] В одном варианте осуществления каждый из m и n равняется 0.

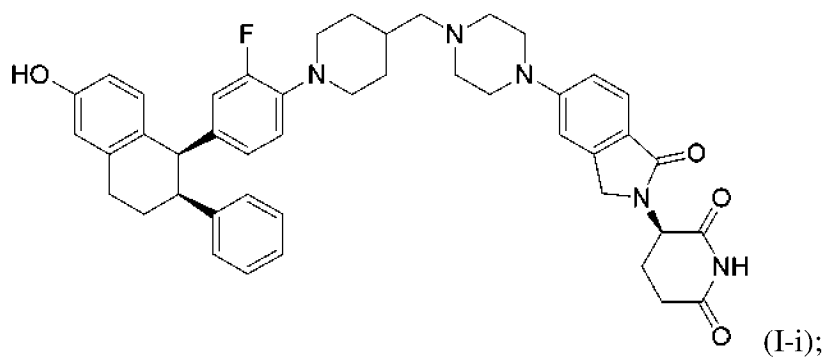
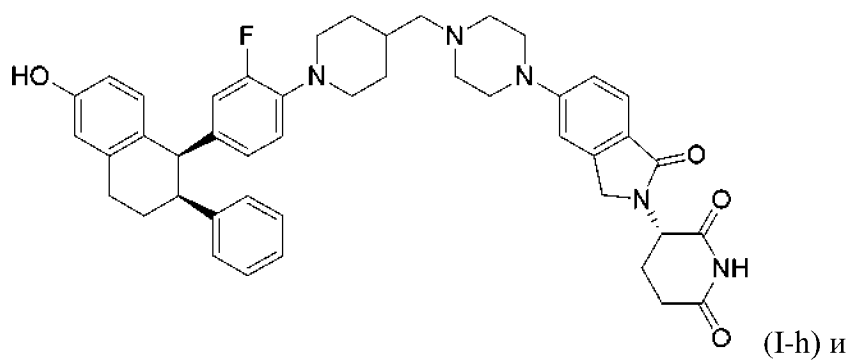
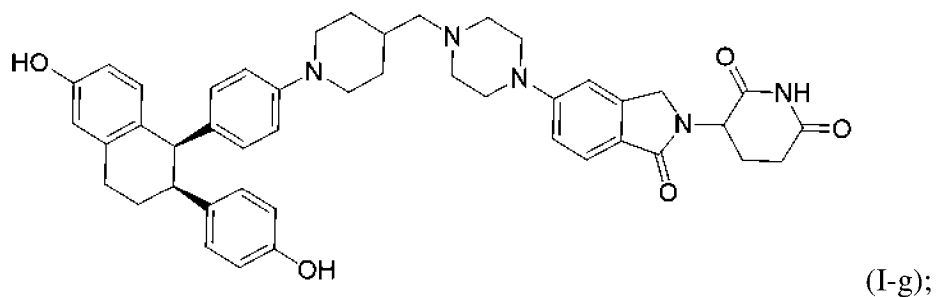
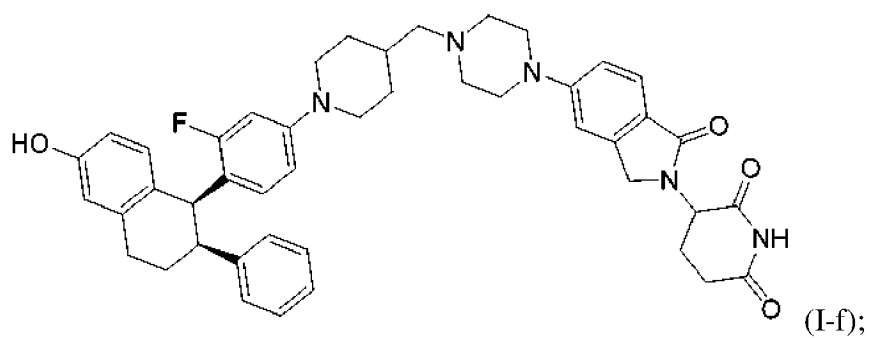
[00138] В одном варианте осуществления m равняется 0 и n равняется 1.

[00139] В одном варианте осуществления m равняется 1 и n равняется 0.

[00140] В одном варианте осуществления m равняется 1 и n равняется 1.

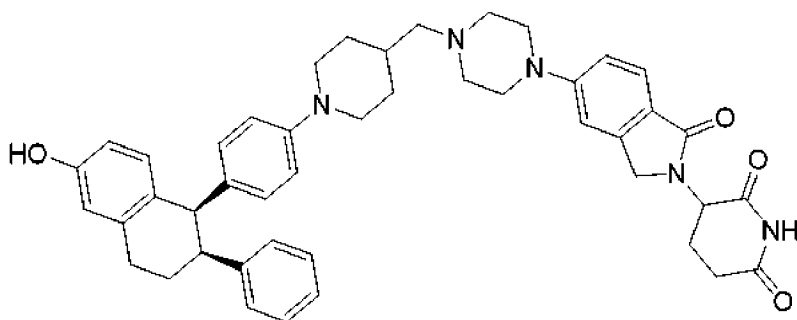
[00141] В одном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из





или их фармацевтически приемлемой соли, энантиомера, стереоизомера, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства

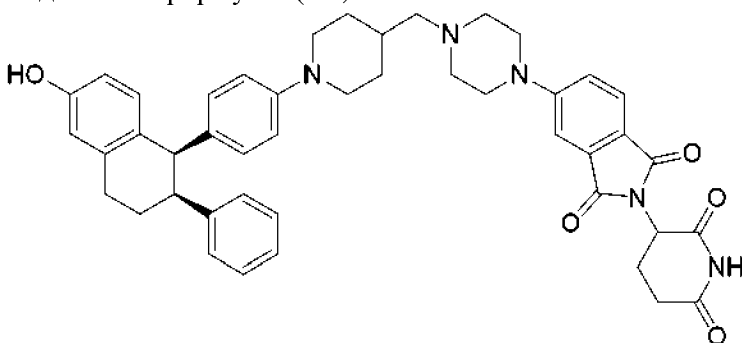
[00142] В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-a)



(I-a) или его

фармацевтически приемлемую соль, энантиомер, стереоизомер, сольват, полиморф, изотопное производное или пролекарство.

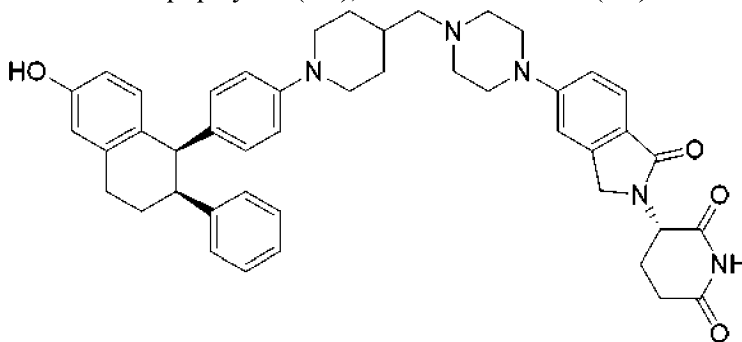
[00143] В одном варианте осуществления соединения формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-b)



(I-b) или его

фармацевтически приемлемую соль, энантиомер, стереоизомер, сольват, полиморф, изотопное производное или пролекарство.

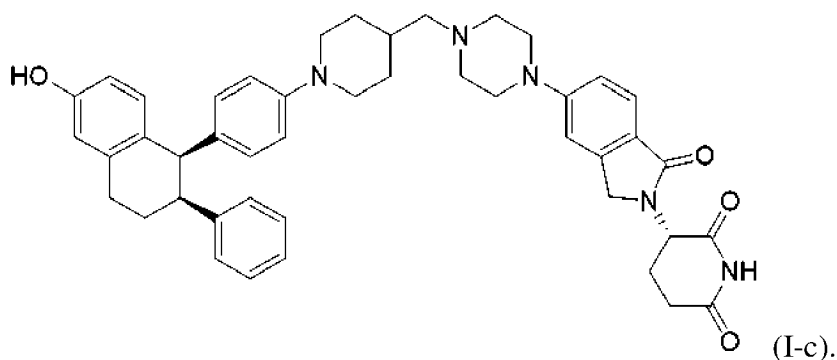
[00144] В одном варианте осуществления соединения формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-c), т. е. соединение (I-c) или соед. (I-c)



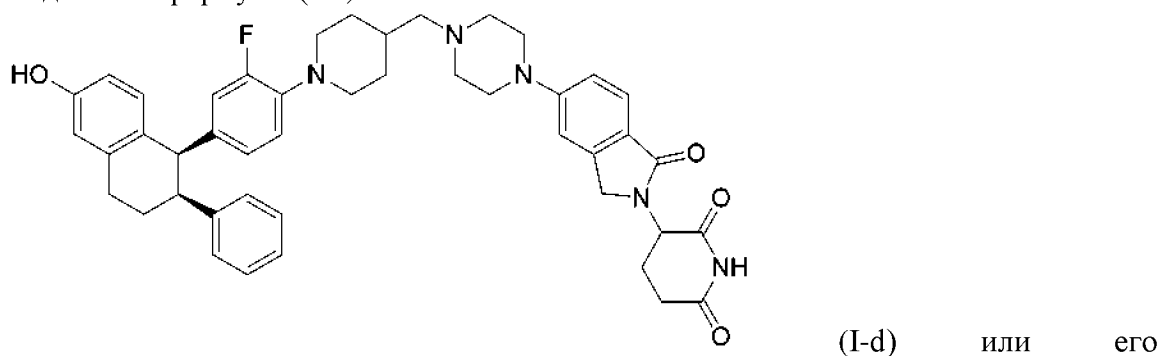
(I-c) или его

фармацевтически приемлемую соль, энантиомер, стереоизомер, сольват, полиморф, изотопное производное или пролекарство.

[00145] В одном варианте осуществления соединения формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-c), т. е. соединение (I-c) или соед. (I-c)

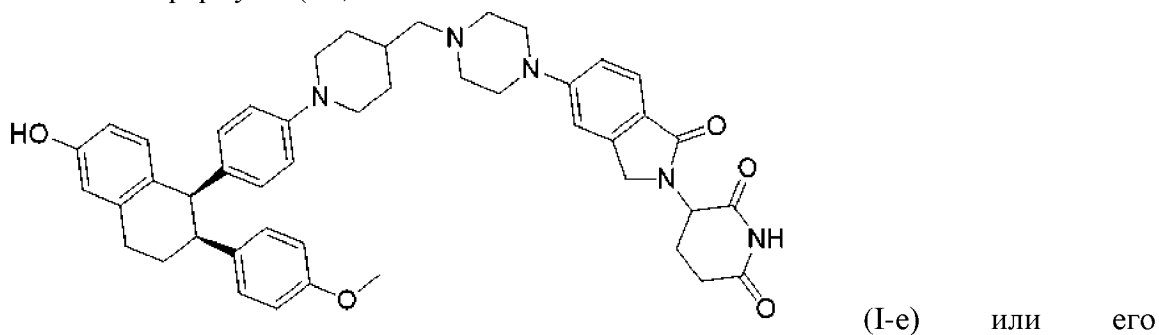


[00146] В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-d)



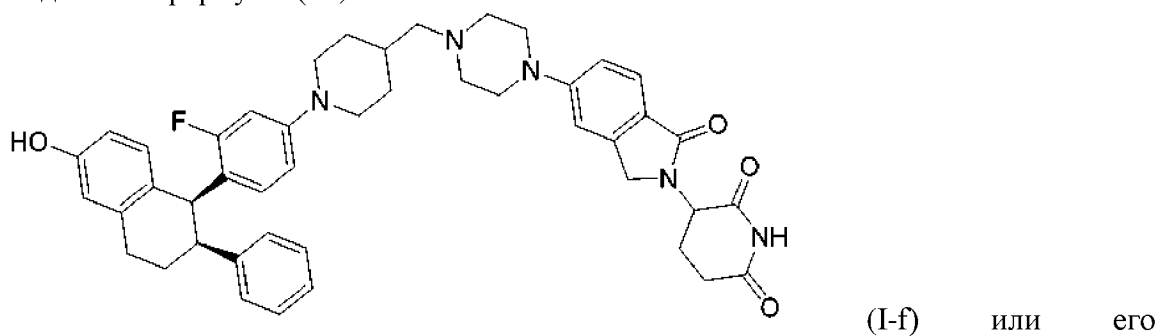
фармацевтически приемлемую соль, энантиомер, стереоизомер, сольват, полиморф, изотопное производное или пролекарство.

[00147] В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-e)



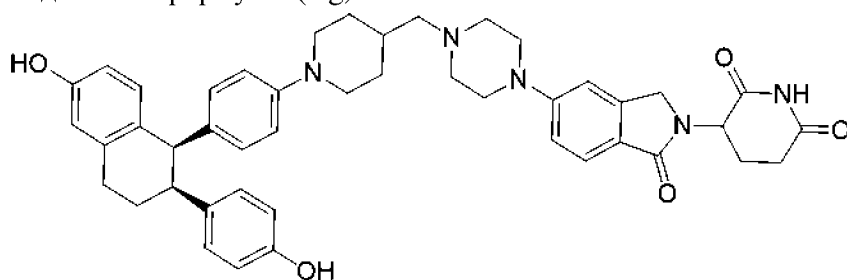
фармацевтически приемлемую соль, энантиомер, стереоизомер, сольват, полиморф, изотопное производное или пролекарство.

[00148] В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-f)



фармацевтически приемлемую соль, энантиомер, стереоизомер, сольват, полиморф, изотопное производное или пролекарство.

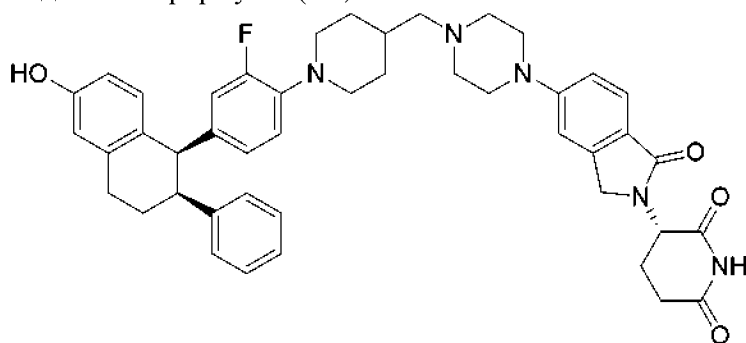
[00149] В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-g)



(I-g) или его

фармацевтически приемлемую соль, энантиомер, стереоизомер, сольват, полиморф, изотопное производное или пролекарство.

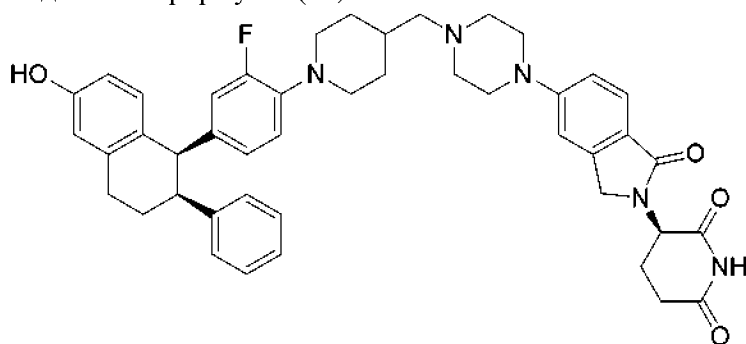
[00150] В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-h)



(I-h) или его

фармацевтически приемлемую соль, энантиомер, стереоизомер, сольват, полиморф, изотопное производное или пролекарство.

[00151] В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-i)



(I-i) или его

фармацевтически приемлемую соль, энантиомер, стереоизомер, сольват, полиморф, изотопное производное или пролекарство.

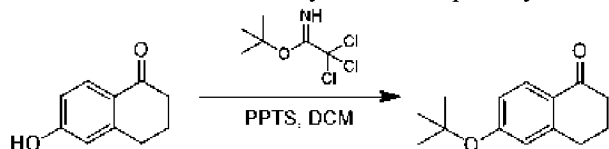
[00152] Соединение формулы (I) можно синтезировать с применением стандартных способов и процедур синтеза для получения органических молекул, а также превращений и манипуляций с участием функциональных групп, включающих применение защитных

групп, информацию о которых можно получить из соответствующей научной литературы или из стандартной справочной учебной литературы в указанной области в свете настоящего изобретения. Несмотря на отсутствие ограничения каким-либо одним или несколькими источниками, общепризнанные справочные учебные источники литературы в области органического синтеза включают Smith, M.B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5th ed.; John Wiley & Sons: New York, 2001; и Greene, T.W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd; John Wiley & Sons: New York, 1999. Способ получения соединения формулы (I) описано в публикации заявки на патент США № 2018/0155322, которая была опубликована в виде патента США №10647698, содержание которого включено в данный документ во всей своей полноте.

[00153] Например, соединения (I-b) и (I-c) можно получать в соответствии с процедурами, описанными ниже.

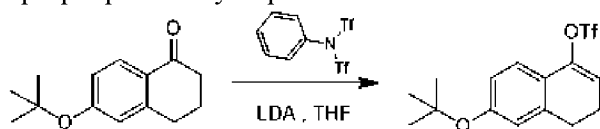
Синтез 3-[5-[4-[[1-[4-[(1R,2S)-6-гидрокси-2-фенилтетралин-1-ил]фенил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]-1-оксоизоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-диона (соединения (I-b))

[00154] Стадия 1. Получение 6-трет-бутокситетралин-1-она



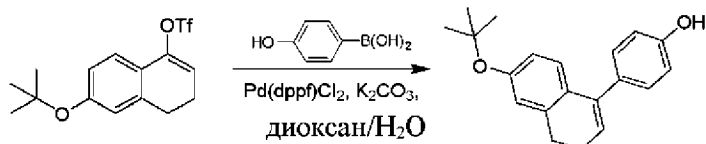
[00155] К перемешиваемому раствору 6-гидрокситетралин-1-она (50 г, 308,29 ммоль, 1 экв.) в безводном дихлорметане (2000 мл) при 0°C добавляли трет-бутил-2,2,2-трихлорэтанимидат (67,36 г, 308,29 ммоль, 55 мл, 1 экв.) и пара-толуолсульфонат пиридиния (7,75 г, 30,83 ммоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 3 часов. Добавляли дополнительную порцию трет-бутил-2,2,2-трихлорэтанимидата (67,36 г, 308,29 ммоль, 55 мл, 1 экв.) и пара-толуолсульфоната пиридиния (7,75 г, 30,83 ммоль, 0,1 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 15 часов. Данный процесс повторяли три раза. С помощью тонкослойной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат=3:1, $R_f=0,8$) показывали, что большая часть реагирующего вещества все еще оставалась, реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 72 часов. Реакционную смесь гасили посредством добавления раствора гидрокарбоната натрия (1500 мл) при 15°C и затем экстрагировали дихлорметаном (300 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (300 мл x 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=от 100:1 до 50:1) с получением 6-трет-бутокситетралин-1-она (21 г, 96,20 ммоль, выход 31%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,97 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,91 (dd, J=2,4, 8,8 Гц, 1H), 6,82 (d, J=2,0 Гц, 1H), 2,93-3,90 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,63-2,60 (m, t, J=6,0 Гц, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

[00156] Стадия 2. Получение (6-трет-бутокситетралин-1-ил) трифторметансульфоната



[00157] К раствору 6-трет-бутокситетралин-1-она (40 г, 183,24 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (500 мл) добавляли диизопропиламид лития (2 М, 137 мл, 1,5 экв.) при -70°C. Смесь перемешивали при -70°C в течение 1 часа, затем к смеси добавляли по каплям 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-(трифторметилсульфонил)-метансульфонамид (72,01 г, 201,56 ммоль, 1,1 экв.) в тетрагидрофуране (200 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. С помощью тонкослойной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат=5:1) показывали завершение реакции. К смеси добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (300 мл), органическую фазу отделяли. К смеси добавляли этилацетат (500 мл x 3), полученную смесь промывали солевым раствором (1000 мл x 2). Объединенную органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=от 1:0 до 50:1) с получением (6-трет-бутокситетралин-1-ил)трифторметансульфоната (52 г, 144,64 ммоль, выход 78%, чистота 97%) в виде желтого масла. LC-MS (ESI) *масса/заряд*: 294,9 [M+1-56]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ : 7,30 (d, J=6,4 Гц, 1H), 6,91 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 2,93-2,78 (m, 2H), 2,59-2,46 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

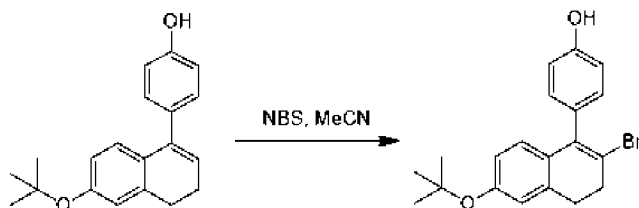
[00158] Стадия 3. Получение 4-(6-трет-бутокситетралин-1-ил)фенола



[00159] К раствору (6-трет-бутокситетралин-1-ил)трифторметансульфоната (52 г, 148,42 ммоль, 1 экв.), (4-гидроксифенил)бороновой кислоты (24,57 г, 178,11 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (800 мл) и воде (150 мл) добавляли карбонат калия (41,03 г, 296,84 ммоль, 2 экв.) и дихлорид (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладия(II) (10,86 г, 14,84 ммоль, 0,1 экв.) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 10 часов. С помощью тонкослойной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат=5:1) показывали завершение реакции. Остаток разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (500 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1000 мл x 2), высушивали с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: тетрагидрофуран=от 50:1 до 20:1) с получением 4-(6-трет-бутокситетралин-1-ил)фенола (43 г, 131,46 ммоль, выход 88%, чистота 90%) в виде желтого масла. LCMS (ESI) *масса/заряд*: 239,1 [M+1-56]⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ

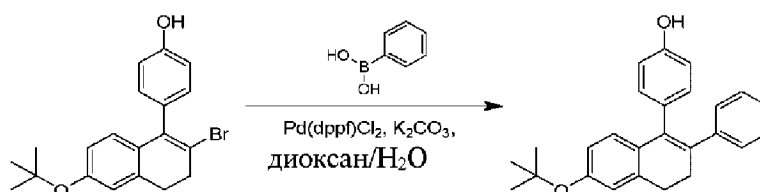
7,23 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 6,91 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,87-6,79 (m, 3H), 6,73 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,83-4,75 (m, 1H), 2,87-2,73 (m, 2H), 2,44-2,31 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

[00160] Стадия 4. Получение 4-(2-бром-6-*трет*-бутокси-3,4-дигидронафталин-1-ил)фенола



[00161] К раствору 4-(6-*трет*-бутокси-3,4-дигидронафталин-1-ил)фенола (1 г, 3,06 ммоль, 1 экв.) в ацетонитриле (20 мл) тремя порциями добавляли N-бромсукцинимид (489 мг, 2,75 ммоль, 0,9 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1,5 часа. LC-MS демонстрировала завершение реакции. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл x 2), высушивали с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=от 1:0 до 20:1) с получением 4-(2-бром-6-*трет*-бутокси-3,4-дигидронафталин-1-ил)фенола (1 г, 2,46 ммоль, выход 80%, чистота 91%) в виде желтого масла. LC-MS (ESI) *масса/заряд*: 316,9 $[M+1-56]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,12 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,90 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,69-6,62 (m, 1H), 6,60-6,53 (m, 1H), 4,86 (s, 1H), 2,96 (s, 4H), 1,35 (s, 9H).

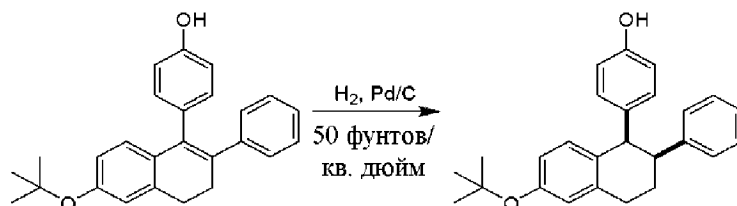
[00162] Стадия 5. Получение 4-(6-*трет*-бутокси-2-фенил-3,4-дигидронафталин-1-ил)фенола



[00163] К раствору 4-(2-бром-6-*трет*-бутокси-3,4-дигидронафталин-1-ил)фенола (1 г, 2,46 ммоль, 1 экв.), фенилбороновой кислоты (314 мг, 2,58 ммоль, 1,05 экв.) в диоксане (10 мл) и воде (2 мл) добавляли карбонат калия (678 мг, 4,91 ммоль, 2 экв.) и дихлорид (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладия(II) (179 мг, 0,24 ммоль, 0,1 экв.) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов. LC-MS демонстрировала завершение реакции. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл x 3), высушивали с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=от 1:0 до 10:1) с получением 4-(6-*трет*-бутокси-2-фенил-3,4-дигидронафталин-1-ил)фенола (930 мг, 2,35 ммоль, выход 95%, чистота 93%) в виде оранжевого масла. LCMS (ESI) *масса/заряд*: 314,1 $[M+1-56]^+$; 1H -

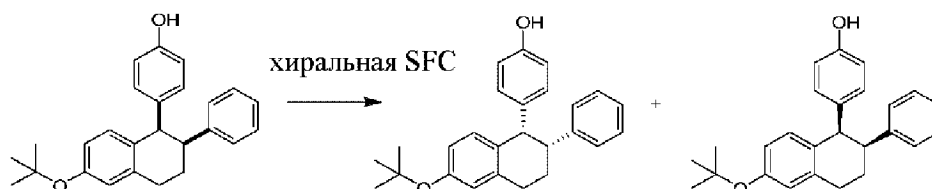
ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,16-7,09 (m, 2H), 7,08-6,99 (m, 3H), 6,97-6,89 (m, 2H), 6,86-6,82 (m, 1H), 6,74-6,66 (m, 4H), 4,70 (s, 1H), 2,99-2,89 (m, 2H), 2,84-2,75 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

[00164] Стадия 6. Получение 4-(6-*трет*-бутоксид-2-фенил-тетралин-1-ил)фенола



[00165] К раствору 4-(6-*трет*-бутоксид-2-фенил-3,4-дигидронафталин-1-ил)фенола (930 мг, 2,35 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (20 мл) и метаноле (4 мл) добавляли катализатор, представляющий собой палладий на активированном угле (100 мг, чистота 10%), в атмосфере азота. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували водородом три раза. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (50 фунтов/кв. дюйм) при 30°C в течение 36 часов. LC-MS демонстрировала завершение реакции. Реакционную смесь фильтровали и раствор концентрировали. Полученный материал непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки с получением *цис*-4-(6-*трет*-бутоксид-2-фенилтетралин-1-ил)фенола (870 мг, 2,14 ммоль, выход 91%, чистота 91%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI) *масса/заряд*: 317,0 [M+1-56]⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,22-7,12 (m, 3H), 6,89-6,78 (m, 4H), 6,74 (dd, J=2,0, 8,4 Гц, 1H), 6,45 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,27 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,51 (s, 1H), 4,25 (d, J=4,8 Гц, 1H), 3,38 (dd, J=3,2, 12,8 Гц, 1H), 3,08-2,99 (m, 2H), 2,27-2,08 (m, 1H), 1,87-1,76 (m, 1H), 1,37 (s, 9H).

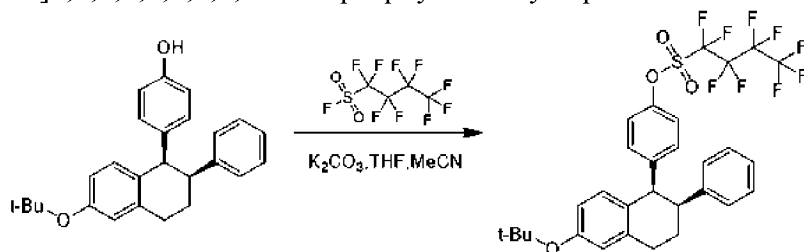
[00166] Стадия 7. Получение 4-[(1*S*,2*R*)-6-*трет*-бутоксид-2-фенилтетралин-1-ил]фенола



[00167] 4-(6-*трет*-Бутоксид-2-фенилтетралин-1-ил)фенол (870 мг, 2,13 ммоль, 1 экв.) подвергали сверхкритической флюидной хроматографии для хирального разделения (колонка: AD, 250 мм x 30 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 0,1% гидроксид аммония в метаноле, 20%-20%, 4,2 мин. для каждого прогона) с получением 4-[(1*S*,2*R*)-6-*трет*-бутоксид-2-фенилтетралин-1-ил]фенола (420 мг, 1,04 ммоль, выход 97%, чистота 92%) в виде первой фракции и 4-[(1*R*,2*S*)-6-*трет*-бутоксид-2-фенилтетралин-1-ил]фенола (420 мг, 1,04 ммоль, выход 97%, чистота 92%) в виде второй фракции. Фракция 1: $[\alpha]_D^{25} = +336,9$ (C=0,50 г/100 мл в этилацетате, 25°C), LC-MS (ESI) *масса/заряд*: 395,1 [M+23]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,02 (s, 1H), 7,20-7,07 (m, 3H), 6,87-6,79 (m, 3H), 6,79-6,72 (m, 1H), 6,71-6,64 (m, 1H), 6,36 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,15 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,19 (d, J=4,8 Гц, 1H), 3,31-3,26 (m, 1H), 3,09-2,89 (m, 2H), 2,17-2,04 (m, 1H), 1,79-1,65 (m, 1H), 1,29 (s, 9H). Фракция 2:

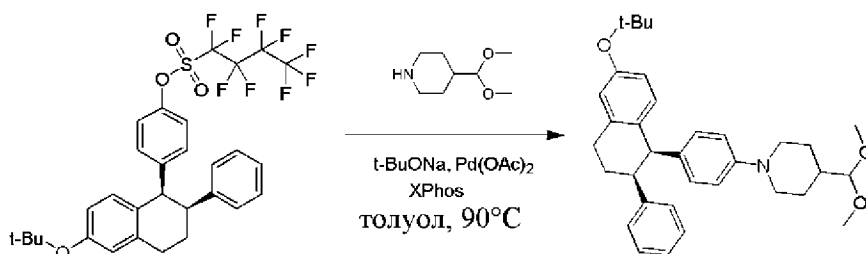
$[\alpha]_D = -334,1$ ($C=0,50$ г/100 мл в этилацетате, 25°C), LC-MS (ESI) *масса/заряд*: 395,2 $[M+23]^+$; ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,02 (s, 1H), 7,21-7,06 (m, 3H), 6,88-6,78 (m, 3H), 6,78-6,72 (m, 1H), 6,71-6,64 (m, 1H), 6,36 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,15 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,19 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 3,30-3,27 (m, 1H), 3,08-2,90 (m, 2H), 2,16-2,04 (m, 1H), 1,79-1,65 (m, 1H), 1,29 (s, 9H).

[00168] Стадия 8. Получение 4-(6-бензилокси-2-фенил-3,4-дигидронафталин-1-ил)фенил]1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфоната



[00169] К раствору 4-[(1R,2S)-6-трет-бутоксид-2-фенилтетралин-1-ил]фенола (1 г, 2,68 ммоль, 1 экв.) и 1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонилфторида (811 мг, 2,68 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (5 мл) и ацетонитриле (5 мл) добавляли карбонат калия (557 мг, 4,03 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. TLC (петролейный эфир:этилацетат=10:1) указывала на то, что исходное вещество было полностью израсходовано, и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=от 1:0 до 50:1). Получали необходимое соединение, 4-[(1R,2S)-6-трет-бутоксид-2-фенилтетралин-1-ил]фенил]1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонат (1,6 г, 2,44 ммоль, выход 91%), в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,21-7,11 (m, 3H), 6,94-6,86 (m, 3H), 6,84-6,73 (m, 4H), 6,46 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,33 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,16-2,95 (m, 2H), 2,20-2,02 (m, 1H), 1,91-1,79 (m, 1H), 1,38 (s, 9H).

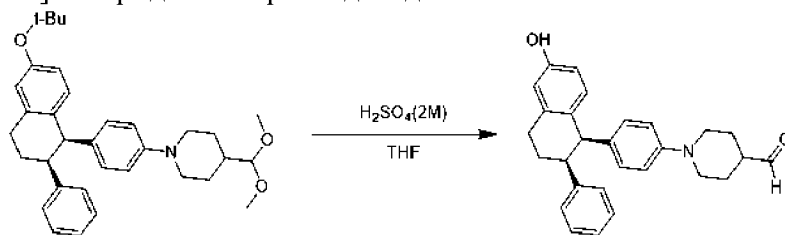
[00170] Стадия 9. Получение 1-[4-(6-бензилокси-2-фенил-3,4-дигидронафталин-1-ил)фенил]-4-(диметоксиметил)пиперидина



[00171] Смесь 4-[(1R,2S)-6-трет-бутоксид-2-фенилтетралин-1-ил]фенил]1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфоната (1,6 г, 2,44 ммоль, 1 экв.), 4-(диметоксиметил)пиперидина (584 мг, 3,67 ммоль, 1,5 экв.), трет-бутоксид натрия (705 мг, 7,33 ммоль, 3 экв.), ацетата палладия (82 мг, 0,37 ммоль, 0,15 экв.) и дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (233 мг, 0,49 ммоль, 0,2 экв.) в толуоле (30 мл) дегазировали и три раза продували азотом, и затем смесь перемешивали

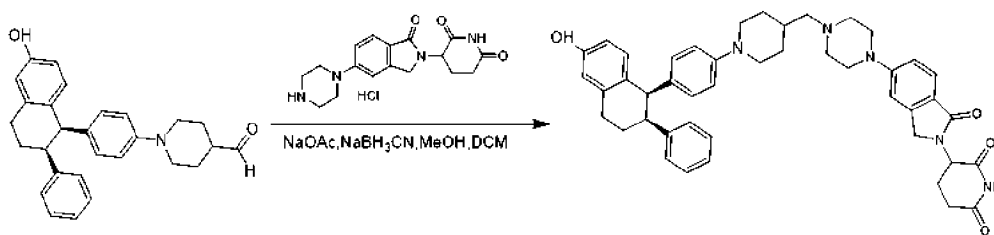
при 90°C в течение 16 часов в атмосфере азота. С помощью LC-MS показывали один основной пик с определенным необходимым значением MS. TLC (петролейный эфир:этилацетат=10:1) указала на то, что исходное вещество было полностью израсходовано, и образовалось одно новое пятно. Смесь охлаждали, разбавляли этилацетатом (50 мл), фильтровали через подушку из диатомовой земли, осадок на фильтре промывали этилацетатом (30 мл). Фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=от 100:1 до 10:1). Получали необходимое соединение, 1-[4-[(1R,2S)-6-трет-бутоксид-2-фенилтетралин-1-ил]фенил]-4-(диметоксиметил)пиперидин (1,1 г, 2,14 ммоль, выход 87%), в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI) *масса/заряд*: 514,3 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,21-7,11 (m, 3H), 6,88-6,78 (m, 4H), 6,73 (dd, J=2,4, 8,0 Гц, 1H), 6,57 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,27 (d, J=8,8 Гц, 2H), 4,23 (d, J=4,8 Гц, 1H), 4,06 (d, J=7,2 Гц, 1H), 3,63-3,52 (m, 2H), 3,41-3,30 (m, 7H), 3,13-2,96 (m, 2H), 2,54 (d, J=2,0, 12,0 Гц, 2H), 2,28-2,10 (m, 1H), 1,85-1,63 (m, 4H), 1,49-1,31 (m, 11H).

[00172] Стадия 10. Получение 1-[4-[(1R,2S)-6-гидрокси-2-фенилтетралин-1-ил]фенил]пиперидин-4-карбальдегида



[00173] К раствору 1-[4-[(1R,2S)-6-трет-бутоксид-2-фенилтетралин-1-ил]фенил]-4-(диметоксиметил)пиперидина (1,1 г, 2,14 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (45 мл) добавляли серную кислоту (2 М, 43 мл, 40 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 1 часа. LC (петролейный эфир:этилацетат=3:1) указала, что исходное вещество было полностью израсходовано, и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь гасили посредством добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия до pH=7~8 и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Получали необходимое соединение, 1-[4-[(1R,2S)-6-гидрокси-2-фенилтетралин-1-ил]фенил]пиперидин-4-карбальдегид (900 мг, 2,14 ммоль, выход 99%, чистота 97%), в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS MS (ESI) *масса/заряд*: 412,1 [M+1]⁺

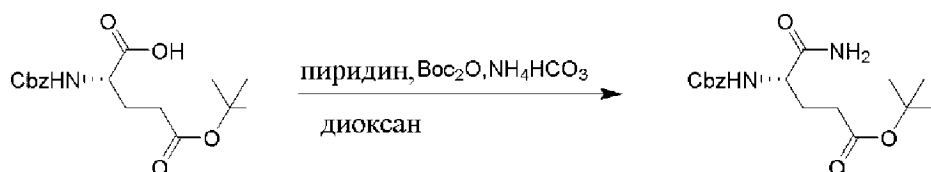
[00174] Стадия 11. Получение 3-[5-[4-[[1-[4-[(1R,2S)-6-гидрокси-2-фенилтетралин-1-ил]фенил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]-1-оксоизоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-диона (соединения (I-b))



[00175] К раствору гидрохлорида 3-(1-оксо-5-пиперазин-1-илизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (319 мг, 0,87 ммоль, полученный на стадии 17, описанной для иллюстративного соединения 62) в метаноле (4 мл) и дихлорметане (4 мл) добавляли ацетат натрия (120 мг, 1,46 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч., затем к смеси добавляли 1-[4-[(1R,2S)-6-гидрокси-2-фенилтетралин-1-ил]фенил]пиперидин-4-карбальдегид (300 мг, 0,73 ммоль, 1 экв.) и цианоборгидрид натрия (137 мг, 2,19 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. С помощью LC-MS показывали, что исходное вещество было полностью израсходовано, и определили один основной пик с необходимым значением MW. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка Phenomenex luna C18, 250×50 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ацетонитрил]; В%: ацетонитрил 10%-40% за 30 мин.). Получали необходимое соединение, 3-[5-[4-[[1-[4-[(1R,2S)-6-гидрокси-2-фенилтетралин-1-ил]фенил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]-1-оксоизоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-дион (288,4 мг, 0,37 ммоль, выход 51%), в виде белого твердого вещества, представляющего собой гидрохлоридную соль. LC-MS (ESI) *масса/заряд*: 724,4 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,97 (s, 1H), 10,83 (s, 0,9H, HCl), 7,60 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,40 (br s, 2H), 7,22-7,11 (m, 5H), 6,83 (d, J=6,0 Гц, 2H), 6,69-6,63 (m, 2H), 6,58-6,47 (m, 3H), 5,07 (dd, J=5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,41-4,30 (m, 2H), 4,28-4,21 (m, 1H), 4,00 (d, J=12,7 Гц, 2H), 3,61 (d, J=11,0 Гц, 2H), 3,54-3,36 (m, 6H), 3,16 (br s, 4H), 3,06-2,84 (m, 3H), 2,76-2,53 (m, 1H), 2,43-2,33 (m, 1H), 2,27 (br s, 1H), 2,16-2,04 (m, 3H), 2,02-1,69 (m, 5H).

[00176] Синтез (3S)-3-[5-[4-[[1-[4-[(1R, 2S)-6-гидрокси-2-фенилтетралин-1-ил]фенил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]-1-оксоизоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-диона (соединения (I-c))

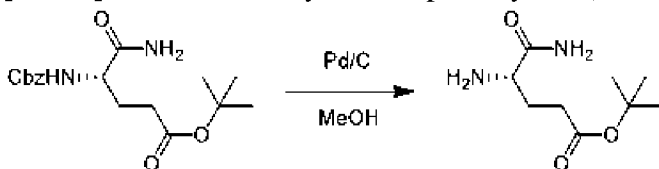
[00177] Стадия 1. Получение *трет*-бутил-(4S)-5-амино-4-(бензилоксикарбониламино)-5-оксопентаноата



Смесь (2S)-2-(бензилоксикарбониламино)-5-*трет*-бутокси-5-оксопентановой кислоты (20 г, 59,28 ммоль, 1,00 экв.), ди-*трет*-бутилдикарбоната (94,85 ммоль, 21,79 мл, 1,60 экв.) и пиридина (9,38 г, 118,57 ммоль, 9,57 мл, 2,00 экв.) в 1,4-диоксане (200 мл) дегазировали при 0°C и 3 раза продували азотом, и затем смесь перемешивали при 0°C в

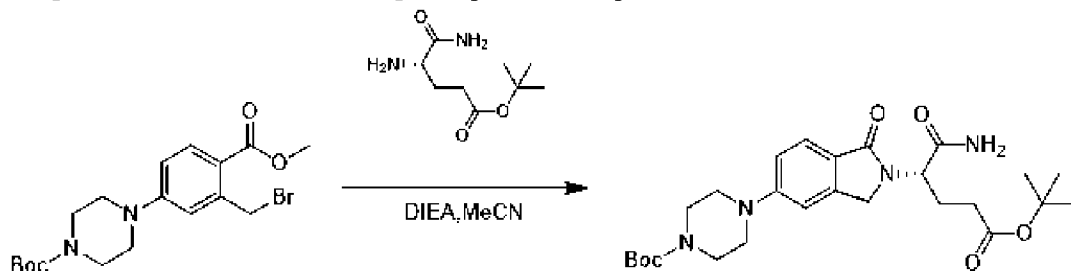
течение 0,5 часа в атмосфере азота. Добавляли бикарбонат аммония (14,06 г, 177,85 ммоль, 14,65 мл, 3,00 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. С помощью LC-MS показывали необходимую массу. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (300 мл x 1). Объединенную органическую фазу промывали водн. раствором хлористоводородной кислоты (0,5 М, 200 мл x 2), насыщенным раствором бикарбоната натрия (300 мл x 3) и соевым раствором (500 мл x 3), высушивали с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирали (петролейный эфир:этилацетат=10:1, 300 мл) с получением *трет*-бутил-(4S)-5-амино-4-(бензилоксикарбониламино)-5-оксопентаноата (19 г, 56,08 ммоль, выход 94%, чистота 99%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI) *масса/заряд*: 359,0 [M+23]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,39-7,29 (m, 5H), 6,38 (s, 1H), 5,74 (d, J=7,2 Гц, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,25 (d, J=5,6 Гц, 1H), 2,55-2,41 (m, 1H), 2,39-2,27 (m, 1H), 2,18-2,04 (m, 1H), 2,02-1,85 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

[00178] Стадия 2. Получение *трет*-бутил-(4S)-4,5-диамино-5-оксопентаноата



[00179] К раствору *трет*-бутил-(4S)-5-амино-4-(бензилоксикарбониламино)-5-оксопентаноата (19 г, 56,48 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (200 мл) добавляли палладий на угле (2 г, 10%) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали и 3 раза продували водородом. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (50 фунтов/кв. дюйм) при 25°C в течение 16 часов. С помощью тонкослойной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат=1:2) показывали завершение реакции. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Получали соединение, *трет*-бутил-(4S)-4,5-диамино-5-оксопентаноат (11 г, 54,39 ммоль, выход 96%), в виде светло-зеленого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,03 (br s, 1H), 5,55 (br s, 1H), 3,44 (br s, 1H), 2,49-2,31 (m, 2H), 2,11 (dd, J=6,0, 12,8 Гц, 1H), 1,92-1,76 (m, 1H), 1,66 (s, 2H), 1,45 (s, 9H).

[00180] Стадия 3. Получение *трет*-бутил-4-[2-[(1S)-4-*трет*-бутоксипиперазин-1-карбамоил-4-оксобутил]-1-оксоиндолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата



К раствору *трет*-бутил-4-[3-(бромметил)-4-метоксикарбонилфенил]пиперазин-1-карбоксилата (1,5 г, 3,63 ммоль, 1 экв., полученного на стадии 15 для иллюстративного соединения 62 в публикации заявки на патент США № 2018/0155322) в ацетонитриле (30

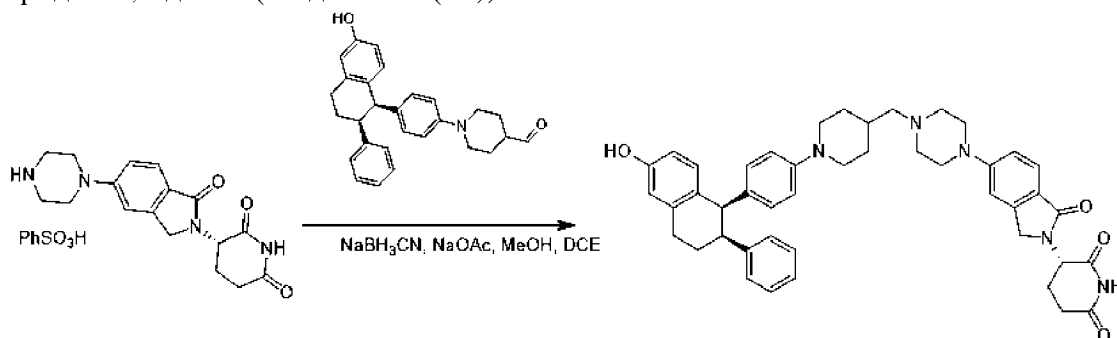
мл) добавляли трет-бутил-(4S)-4,5-диамино-5-оксопентаноат (1,10 г, 5,44 ммоль, 1,5 экв.) и диизопропилэтиламин (1,41 г, 10,89 ммоль, 1,90 мл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 часов. LC-MS демонстрировала завершение реакции. Смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (30 мл x 2), высушивали с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (колонка: Phenomenex Synergi Max-RP 250×50 мм, 10 микрон; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ацетонитрил]; В%: 40% ацетонитрила-70% ацетонитрила за 30 мин.) с получением *трет*-бутил-4-[2-[(1S)-4-трет-бутоксикарбамоил-4-оксобутил]-1-оксоизоиндолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (1,6 г, 2,94 ммоль, выход 81,05%, чистота 92%) в виде грязно-белого твердого вещества. LC-MS (ESI) *масса/заряд*: 503,2 [M+1]⁺.

[00181] Стадия 4. Получение (3S)-3-(1-оксо-5-пиперазин-1-ил-изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона



К раствору трет-бутил-4-[2-[(1S)-4-трет-бутоксикарбамоил-4-оксобутил]-1-оксоизоиндолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (700 мг, 1,39 ммоль, 1 экв.) в ацетонитриле (15 мл) добавляли бензолсульфоновую кислоту (440 мг, 2,79 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 85°C в течение 12 часов. С помощью LC-MS показывали завершение реакции. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток растирали с этилацетатом (30 мл x 3) с получением (3S)-3-(1-оксо-5-пиперазин-1-илизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (630 мг, неочищенный) в виде серого твердого вещества. LC-MS (ESI) *масса/заряд*: 329,1 [M+1]⁺; 100% ее из анализа посредством хиральной SFC.

[00182] Стадия 5. Получение (3S)-3-[5-[4-[[1-[4-[(1R, 2S)-6-гидрокси-2-фенилтетралин-1-ил]фенил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]-1-оксоизоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-диона (соединения (I-c))



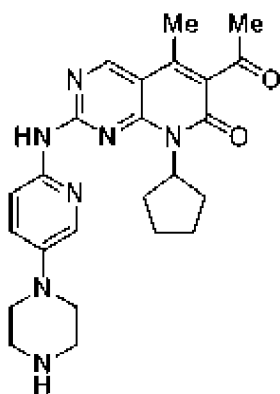
К смеси (3S)-3-(1-оксо-5-пиперазин-1-илизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (1,30 г, 3,47 ммоль, 1 экв., бензолсульфонат) в дихлорметане (8 мл) и метаноле (32 мл)

одной порцией добавляли ацетат натрия (854 мг, 10,41 ммоль, 3 экв.) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 10 минут. Затем добавляли 1-[4-[(1R,2S)-6-гидрокси-2-фенил-тетралин-1-ил]фенил]пиперидин-4-карбальдегид (1 г, 2,43 ммоль, 0,7 экв., полученный как описано выше для синтеза соединения (I-b)). Смесь перемешивали при 20°C в течение 10 минут. После этого одной порцией добавляли уксусную кислоту (0,2 мл) и цианоборгидрид натрия (436 мг, 6,94 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 40 минут. Смесь концентрировали в вакууме и добавляли 50 мл тетрагидрофурана и 20 мл воды. Смесь перемешивали в течение 20 минут. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия для регулирования pH до 8-9. Водную фазу экстрагировали этилацетатом и тетрагидрофураном (об.:об.=2:1, 60 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (60 мл x 1), высушивали с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (колонка: Phenomenex luna C18 250×50 мм, 10 микрон; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты) - ацетонитрил]; B%: 20%-50% за 30 мин.). Получали продукт, (3S)-3-[5-[4-[[1-[4-[(1R,2S)-6-гидрокси-2-фенилтетралин-1-ил]фенил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]-1-оксоизоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-дион (964 мг, 1,23 ммоль, выход 35%, чистота 98%, формиат), в виде белого твердого вещества, представляющего собой соль муравьиной кислоты после лиофилизации. Хиральную чистоту анализировали с помощью хиральной SFC (Chiralcel OJ-3 50 × 4,6 мм, 3 микрон; подвижная фаза: 50% этанол (0,05% DEA) в CO₂; расход: 3 мл/мин., длина волны: 220 нм) и наблюдаемый t_R=2,89 мин. с de более 95%. [α]_D=-267,5 (c=0,2 в DMF, 25°C). LC-MS (ESI) масса/заряд: 724,2 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,94 (s, 1H), 8,16 (s, 1H, формиат), 7,51 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,21-6,98 (m, 5H), 6,83 (d, J=6,4 Гц, 2H), 6,68-6,57 (m, 2H), 6,56-6,44 (m, 3H), 6,20 (d, J=8,8 Гц, 2H), 5,04 (dd, J=5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,32 (d, J=16,8 Гц, 1H), 4,19 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,12 (d, J=4,8 Гц, 1H), 3,51 (br d, J=10,0 Гц, 4H), 3,27 (br s, 8H), 3,03-2,82 (m, 3H), 2,63-2,54 (m, 1H), 2,43-2,28 (m, 2H), 2,19 (d, J=6,8 Гц, 2H), 2,15-2,02 (m, 1H), 2,01-1,89 (m, 1H), 1,83-1,51 (m, 4H), 1,28-1,04 (m, 2H).

[00183] ¹H-ЯМР свободной несольевой формы: (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,93 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 7,51 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,18-7,09 (m, 3H), 7,08-7,02 (m, 2H), 6,83 (d, J=6,4 Гц, 2H), 6,64 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,60 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,53 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,48 (dd, J=2,4, 8,4 Гц, 1H), 6,20 (d, J=8,8 Гц, 2H), 5,04 (dd, J=5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,39-4,27 (m, 1H), 4,24-4,15 (m, 1H), 4,12 (d, J=4,8 Гц, 1H), 3,51 (d, J=9,6 Гц, 2H), 3,29-3,24 (m, 5H), 3,03-2,83 (m, 3H), 2,62-2,54 (m, 4H), 2,52 (s, 3H), 2,41-2,36 (m, 1H), 2,19 (d, J=7,2 Гц, 2H), 2,15-2,08 (m, 1H), 2,00-1,89 (m, 1H), 1,81-1,58 (m, 4H), 1,22-1,06 (m, 2H).

ПАЛБОЦИКЛИБ

[00184] Палбоциклиб, также называемый 6-ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-{{[5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-оном, имеет следующую структурную формулу:



[00185] Палбоциклиб представляет собой ингибитор циклинзависимых киназ (CDK) 4 и 6. Циклин D1 и CDK4/6 находятся в нисходящем направлении сигнальных путей, которые ведут к пролиферации клеток. *In vitro* палбоциклиб снижал клеточную пролиферацию в линиях клеток рака молочной железы, положительных в отношении эстрогеновых рецепторов (ER), посредством блокирования перехода клеток из фазы G1 в фазу S клеточного цикла. Обработка линий клеток рака молочной железы комбинацией палбоциклиба и антиэстрогенов приводит к снижению уровня фосфорилирования белка ретинобластомы (Rb), приводящему в результате к снижению экспрессии E2F и передачи сигнала, и повышению уровня блокировки роста по сравнению с обработкой каждым лекарственным средством по отдельности. Обработка линий ER-положительных клеток рака молочной железы, комбинацией палбоциклиба и антиэстрогенов *in vitro* приводила к повышению уровня старения клеток по сравнению с каждым лекарственным средством по отдельности, что поддерживалось в течение не более 6 дней после удаления палбоциклиба и было более выраженным, если обработку антиэстрогенами продолжали. Исследования *in vivo* с применением полученной от пациента ксенотрансплантатной модели ER-положительного рака молочной железы демонстрировали, что комбинация палбоциклиба и летрозола повышала уровень подавления фосфорилирования Rb, передачи сигнала в нисходящем направлении и роста опухоли по сравнению с каждым лекарственным средством по отдельности.

[00186] Мононуклеарные клетки костного мозга человека, обработанные палбоциклибом в присутствии или при отсутствии антиэстрогена *in vitro*, не становились стареющими и продолжали пролиферацию после отмены палбоциклиба.

[00187] В одном варианте осуществления данная заявка относится к любому из способов лечения и/или предупреждения рака молочной железы, раскрытых в данном документе, при этом способ включает совместное введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и терапевтически эффективного количества ингибитора CDK4/6 или его фармацевтически приемлемой соли, или совместное введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества комбинации соединения формулы (I-с) или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора CDK4/6 или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления

соединение формулы (I-c) представляет собой свободное основание или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой свободное основание или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой палбоциклиб или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой дигидрохлоридную соль палбоциклиба. Дигидрохлоридную соль палбоциклиба можно получить, например, посредством осуществления реакции свободного основания палбоциклиба в эфирном растворе хлористого водорода. Палбоциклиб представляет собой коммерчески доступное лекарственное средство для лечения рака молочной железы, разработанного Pfizer и продающегося под торговым названием Ibrance®.

СПОСОБЫ УБИКВИТИНИРОВАНИЯ/РАЗРУШЕНИЯ БЕЛКА-МИШЕНИ В КЛЕТКЕ

[00188] Настоящее изобретение предусматривает способ убиквитинирования/разрушения белка-мишени (например, внутриклеточного белка-мишени) в клетке. Способ включает введение бифункционального соединения, содержащего фрагмент, связывающий убиквитинлигазу E3, и фрагмент, целенаправленно воздействующий на белок, предпочтительно соединенные посредством линкерного фрагмента, при этом фрагмент, связывающий убиквитинлигазу E3, распознает белок убиквитинового пути (например, убиквитинлигазу, предпочтительно убиквитинлигазу E3) и фрагмент, целенаправленно воздействующий на белок, распознает белок-мишень (например, внутриклеточный белок-мишень) таким образом, что убиквитинирование белка-мишени происходит, если белок-мишень помещают в непосредственной близости от убиквитинлигазы E3, что приводит к разрушению белка-мишени посредством протеасомного пути и осуществлению контроля (например, снижению) уровня белка-мишени. В варианте осуществления фрагмент, целенаправленно воздействующий на белок, связывается с ядерным гормональным рецептором. В определенных вариантах осуществления фрагмент, целенаправленно воздействующий на белок, связывается с эстрогеновым рецептором или рецептором, связанным с эстрогеном. В варианте осуществления внутриклеточный белок-мишень представляет собой эстрогеновый рецептор или рецептор, связанный с эстрогеном. В варианте осуществления линкерный фрагмент представляет собой связь или химическую группу, ковалентно связывающую фрагмент, целенаправленно воздействующий на белок, с фрагментом, связывающим убиквитинлигазу E3. В определенном варианте осуществления линкер может содержать один или более алканов и один или более гетероциклических фрагментов. В определенном варианте осуществления алкан представляет собой C₁-C₆алкильную группу, и гетероциклический фрагмент представляет собой пирролидин, имидазолидин, пиперидин или пиперазин. В варианте осуществления убиквитинлигаза E3 представляет собой церблон. В определенном варианте осуществления фрагмент, связывающий церблон, представляет собой талидомид, леналидомид, помалидомид, их аналог, их

изостер или их производное. Контроль (например, снижение) уровней белка, предоставляемый настоящим изобретением, обеспечивает лечение болезненного состояния или состояния, которые модулируются за счет целевого белка посредством снижения уровня этого белка в клетках пациента.

[00189] В одном варианте осуществления настоящее изобретение направлено на способ лечения пациента, нуждающегося в этом, от болезненного состояния или состояния, имеющих причинно-следственную связь с белком, где разрушение данного белка будет оказывать терапевтический эффект на данного пациента, при этом способ предусматривает введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения в соответствии с настоящим изобретением, необязательно в комбинации с другим биологически активным средством. Болезненное состояние или состояние может представлять собой болезненное состояние или состояние, имеющие причинно-следственную связь с экспрессией или сверхэкспрессией белка.

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

[00190] В одном аспекте данная заявка относится к способу лечения и/или предупреждения рака, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомера, стереоизомера, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства.

[00191] Способы лечения рака, описанные в данном документе, включают уменьшение размера опухоли. В качестве альтернативы или дополнительно рак представляет собой метастатический рак, и данный способ лечения включает подавление инвазии метастатических раковых клеток.

[00192] В одном варианте осуществления рак представляет собой рак молочной железы.

[00193] В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический рак молочной железы.

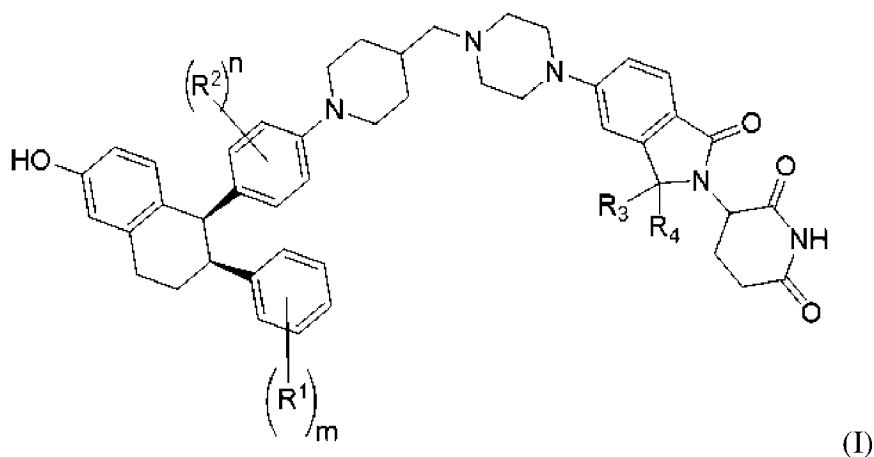
[00194] В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой местнораспространенный рак молочной железы.

[00195] В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой ER+, HER2- рак молочной железы.

[00196] В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический ER+, HER2- рак молочной железы.

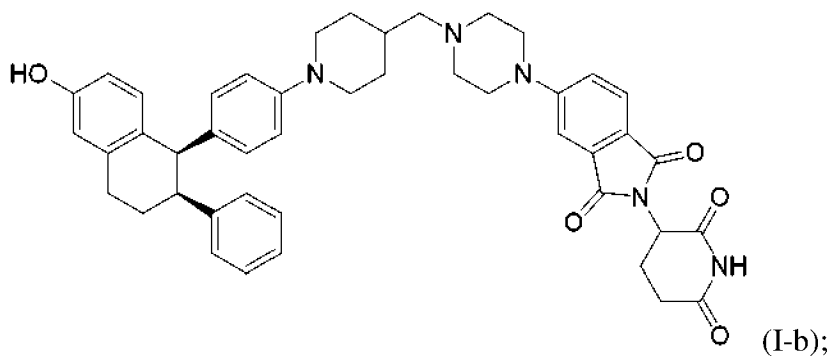
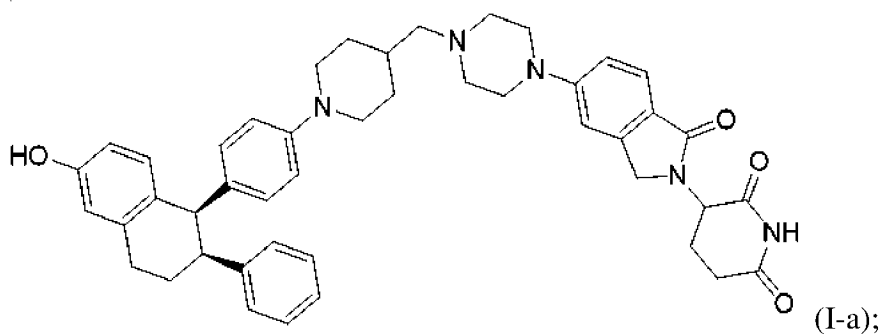
[00197] В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический ER+, HER2- рак молочной железы, который также является местнораспространенным.

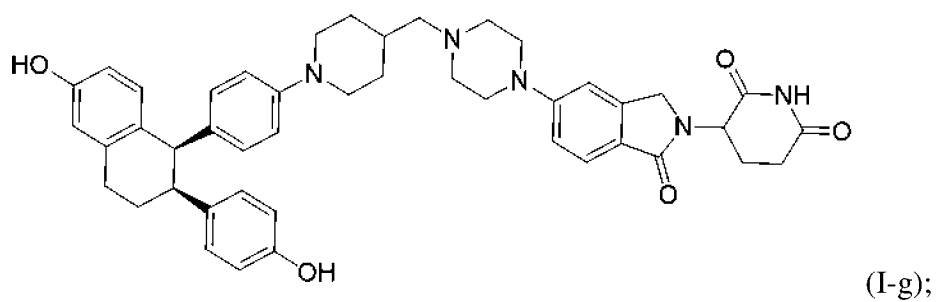
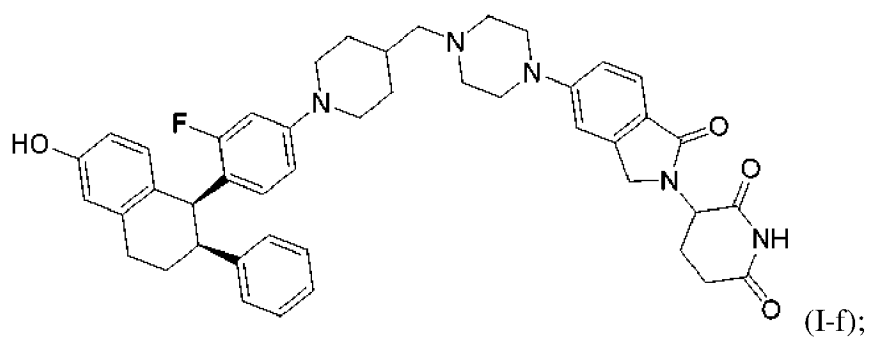
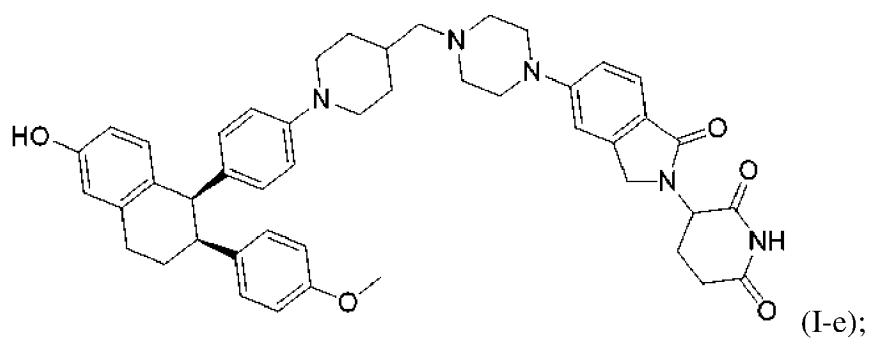
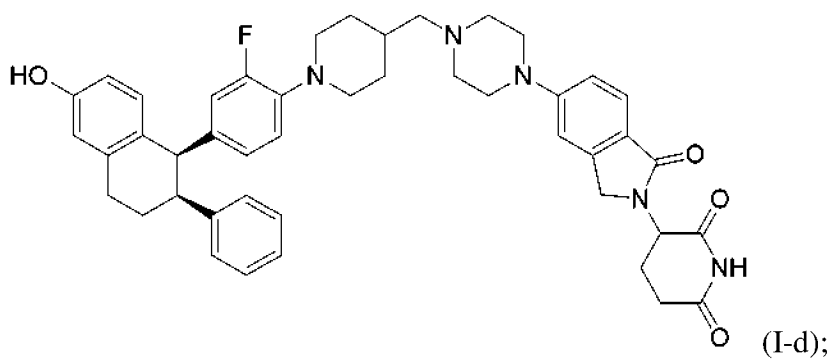
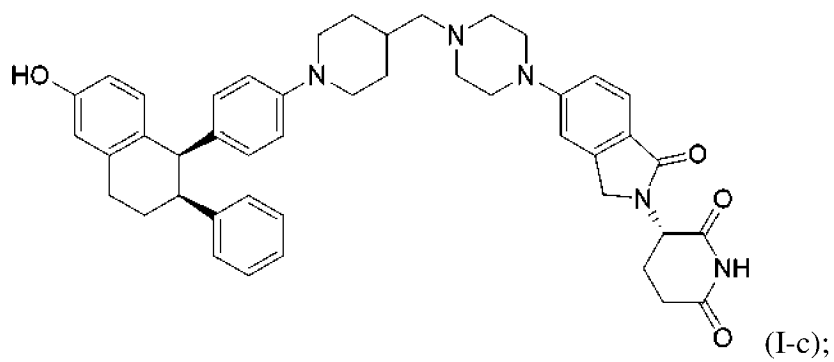
[00198] В одном аспекте данная заявка относится к лечению рака молочной железы с применением соединения формулы (I), где соединение формулы (I) относится к соединению со следующей структурой:

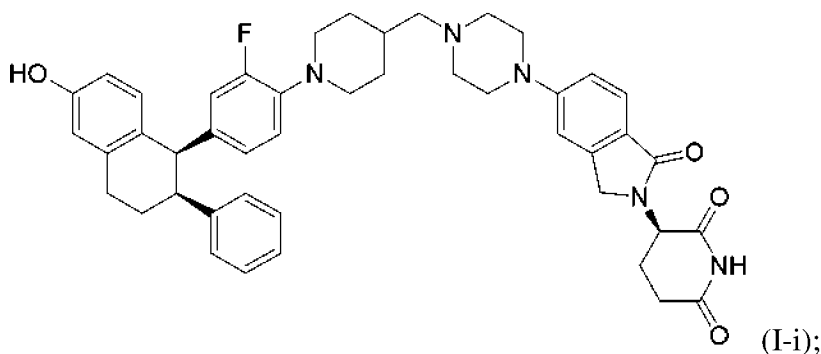
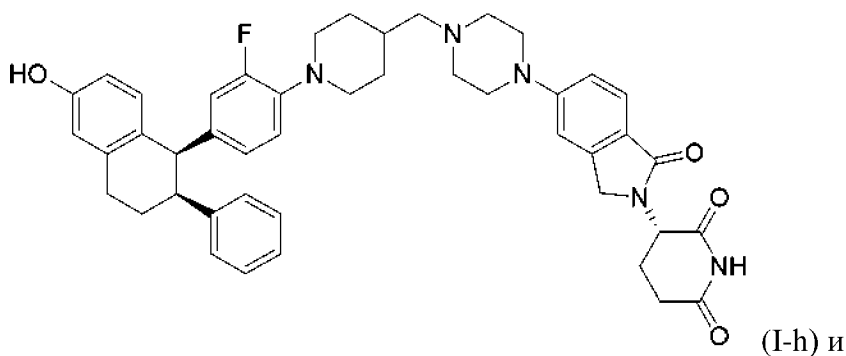


или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомеру, стереоизомеру, сольвату, полиморфу, изотопному производному или пролекарству, где R^1 , R^2 , R_3 , R_4 , m и p определены в данном документе. В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический рак молочной железы. В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой местнораспространенный рак молочной железы. В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой ER^+ , $HER2^-$ рак молочной железы. В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический ER^+ , $HER2^-$ рак молочной железы. В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический ER^+ , $HER2^-$ рак молочной железы, который является местнораспространенным.

[00199] В одном аспекте данная заявка относится к лечению рака молочной железы с применением соединения формулы (I), где соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из







или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомера, стереоизомера, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства. В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-с). В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический рак молочной железы. В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой местнораспространенный рак молочной железы. В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой ER⁺, HER2⁻ рак молочной железы. В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический ER⁺, HER2⁻ рак молочной железы. В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический ER⁺, HER2⁻ рак молочной железы, который является местнораспространенным.

[00200] В одном аспекте лечение рака приводит к уменьшению размера опухоли. Уменьшение размера опухоли также может называться «регресс опухоли». Предпочтительно после лечения размер опухоли уменьшается на 5% или больше по сравнению с ее размером до лечения; более предпочтительно размер опухоли уменьшается на 10% или больше; более предпочтительно уменьшается на 20% или больше; более предпочтительно уменьшается на 30% или больше; более предпочтительно уменьшается на 40% или больше; еще более предпочтительно уменьшается на 50% или больше и наиболее предпочтительно уменьшается на более чем 75% или больше. Размер опухоли можно измерять посредством любых воспроизводимых способов измерения. В предпочтительном аспекте размер опухоли можно измерять в виде диаметра опухоли.

[00201] В другом аспекте лечение рака приводит к уменьшению объема опухоли. Предпочтительно после лечения объем опухоли уменьшается на 5% или больше по сравнению с ее размером до лечения; более предпочтительно объем опухоли уменьшается

на 10% или больше; более предпочтительно уменьшается на 20% или больше; более предпочтительно уменьшается на 30% или больше; более предпочтительно уменьшается на 40% или больше; еще более предпочтительно уменьшается на 50% или больше и наиболее предпочтительно уменьшается на более чем 75% или больше. Объем опухоли можно измерять посредством любых воспроизводимых способов измерения.

[00202] В другом аспекте лечение рака приводит к уменьшению числа опухолей. Предпочтительно после лечения число опухолей уменьшается на 5% или больше по сравнению с числом до лечения; более предпочтительно число опухолей уменьшается на 10% или больше; более предпочтительно уменьшается на 20% или больше; более предпочтительно уменьшается на 30% или больше; более предпочтительно уменьшается на 40% или больше; еще более предпочтительно уменьшается на 50% или больше и наиболее предпочтительно уменьшается на более чем 75%. Число опухолей можно измерять посредством любых воспроизводимых способов измерения. В предпочтительном аспекте число опухолей можно измерять посредством подсчета опухолей, видимых невооруженным глазом или при указанном увеличении. В предпочтительном аспекте указанное увеличение составляет 2х, 3х, 4х, 5х, 10х или 50х.

[00203] В другом аспекте лечение рака приводит к уменьшению числа метастатических очагов в других тканях или органах, отдаленных от места первичной опухоли. Предпочтительно после лечения число метастатических очагов уменьшается на 5% или больше по сравнению с числом до лечения; более предпочтительно число метастатических очагов уменьшается на 10% или больше; более предпочтительно уменьшается на 20% или больше; более предпочтительно уменьшается на 30% или больше; более предпочтительно уменьшается на 40% или больше; еще более предпочтительно уменьшается на 50% или больше и наиболее предпочтительно уменьшается на более чем 75%. Число метастатических очагов можно измерять посредством любых воспроизводимых способов измерения. В предпочтительном аспекте число метастатических очагов можно измерять посредством подсчета метастатических очагов, видимых невооруженным глазом или при указанном увеличении. В предпочтительном аспекте указанное увеличение составляет 2х, 3х, 4х, 5х, 10х или 50х.

[00204] В другом аспекте лечение рака приводит к увеличению средней продолжительности выживания популяции получивших лечение субъектов по сравнению с популяцией, получающей только носитель. Предпочтительно средняя продолжительности выживания увеличивается на более чем 30 дней; более предпочтительно на более чем 60 дней; более предпочтительно на более чем 90 дней и наиболее предпочтительно на более чем 120 дней. Увеличение средней продолжительности выживания популяции можно измерять посредством любых воспроизводимых способов. В предпочтительном аспекте увеличение средней продолжительности выживания популяции можно измерять, например, посредством подсчета для популяции средней длительности периода выживания после начала лечения с применением активного средства или соединения. В другом предпочтительном аспекте

увеличение средней продолжительности выживания популяции можно измерять, например, посредством подсчета для популяции средней длительности периода выживания после завершения первого курса лечения с применением активного средства или соединения.

[00205] В другом аспекте лечение рака приводит к увеличению средней продолжительности выживания популяции получивших лечение субъектов по сравнению с популяцией субъектов, не получавших лечение. Предпочтительно средняя продолжительности выживания увеличивается на более чем 30 дней; более предпочтительно на более чем 60 дней; более предпочтительно на более чем 90 дней и наиболее предпочтительно на более чем 120 дней. Увеличение средней продолжительности выживания популяции можно измерять посредством любых воспроизводимых способов. В предпочтительном аспекте увеличение средней продолжительности выживания популяции можно измерять, например, посредством подсчета для популяции средней длительности периода выживания после начала лечения с применением активного средства или соединения. В другом предпочтительном аспекте увеличение средней продолжительности выживания популяции можно измерять, например, посредством подсчета для популяции средней длительности периода выживания после завершения первого курса лечения с применением соединения формулы (I).

[00206] В другом аспекте лечение рака приводит к снижению скорости роста опухоли. Предпочтительно после лечения скорость роста опухоли снижается на по меньшей мере 5% по сравнению с числом до лечения; более предпочтительно скорость роста опухоли снижается на по меньшей мере 10%; более предпочтительно снижается на по меньшей мере 20%; более предпочтительно снижается на по меньшей мере 30%; более предпочтительно снижается на по меньшей мере 40%; более предпочтительно снижается на по меньшей мере 50%; даже более предпочтительно снижается на по меньшей мере 50% и наиболее предпочтительно снижается на по меньшей мере 75%. Скорость роста опухоли можно измерять посредством любых воспроизводимых способов измерения. В предпочтительном аспекте скорость роста опухоли измеряют в соответствии с изменением диаметра опухоли на единицу времени.

[00207] В другом аспекте лечение рака приводит к уменьшению повторного роста опухоли. Предпочтительно после лечения показатель повторного роста опухоли составляет менее чем 5%; более предпочтительно показатель повторного роста опухоли составляет менее чем 10%; более предпочтительно менее чем 20%; более предпочтительно менее чем 30%; более предпочтительно менее чем 40%; более предпочтительно менее чем 50%; даже более предпочтительно менее чем 50% и наиболее предпочтительно менее чем 75%. Повторный рост опухоли можно измерять посредством любых воспроизводимых способов измерения. В предпочтительном аспекте повторный рост опухоли измеряют, например, посредством измерения увеличения диаметра опухоли после предыдущего уменьшения размера опухоли, которое последовало за лечением. В

другом предпочтительном аспекте на уменьшение повторного роста опухоли указывает неспособность опухолей рецидивировать после остановки лечения.

[00208] Дозировки соединения формулы (I) для любого из способов и путей применения, описанных в данном документе, варьируют в зависимости от средства, возраста, веса и клинического состояния субъекта-реципиента, и среди прочих факторов опыт и мнение клинициста или практикующего врача, осуществляющего введение терапевтического средства, влияет на выбранную дозировку.

[00209] Терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) можно вводить один, два, три, четыре, пять или более раз в день в течение 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180 или более дней, за которыми следуют 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 или более дней без введения соединения формулы (I). Данный тип схемы лечения, т. е. введение соединения формулы (I) в последовательные дни, за которыми следует период без введения соединения формулы (I) в последовательные дни, может упоминаться как курс лечения.

[00210] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) можно вводить один или два раза в день в течение не более 5, 10, 15, 20, 25 или 30 дней, за которыми следуют 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 дней без введения соединения формулы (I).

[00211] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) можно вводить один раз в день в течение не более 5, 10, 15, 20, 25 или 30 дней, за которыми следуют 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 дней без введения соединения формулы (I).

[00212] В одном варианте осуществления курс лечения, предусматривающий применение соединения формулы (I), можно повторять такое множество раз, как это необходимо для достижения предполагаемого влияния.

[00213] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет 0,01 мг, 0,05 мг, 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг, 0,5 мг, 0,6 мг, 0,7 мг, 0,8 мг, 0,9 мг, 1 мг, 1,5 мг, 2 мг, 2,5 мг, 3 мг, 3,5 мг, 4 мг, 4,5 мг, 5 мг, 5,5 мг, 6 мг, 6,5 мг, 7 мг, 7,5 мг, 8 мг, 8,5 мг, 9 мг, 9,5 мг, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495, 500, 505, 510, 515, 520, 525, 530, 535, 540, 545, 550, 555, 560, 565, 570, 575, 580, 585, 590, 595, 600, 605, 610, 615, 620, 625, 630, 635, 640, 645, 650, 655, 660, 665, 670, 675, 680, 685, 690, 695, 700, 705, 710, 715, 720, 725, 730, 735, 740, 745, 750, 755,

760, 765, 770, 775, 780, 785, 790, 795, 800, 805, 810, 815, 820, 825, 830, 835, 840, 845, 850, 855, 860, 865, 870, 875, 880, 885, 890, 895, 900, 905, 910, 915, 920, 925, 930, 935, 940, 945, 950, 955, 960, 965, 970, 975, 980, 985, 990, 995 или 1000 мг, которые вводят один раз, два раза, три раза, четыре раза или более в день в течение одного, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати, пятнадцати, тридцати последовательных дней или в течение 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев или более длительно в виде одной дозы или разделенных доз.

[00214] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет приблизительно 30 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 120 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 180 мг, приблизительно 210 мг, приблизительно 240 мг, приблизительно 270 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 330 мг, приблизительно 360 мг, приблизительно 390 мг, приблизительно 420 мг, приблизительно 450 мг, приблизительно 480 мг, приблизительно 510 мг, приблизительно 540 мг, приблизительно 570 мг, приблизительно 600 мг, приблизительно 630 мг, приблизительно 660 мг, приблизительно 690 мг, приблизительно 720 мг, приблизительно 750 мг, приблизительно 780 мг, приблизительно 810 мг, приблизительно 840 мг, приблизительно 870 мг, приблизительно 900 мг, приблизительно 930 мг, приблизительно 960 мг или приблизительно 990 мг, которые вводят один раз, два раза, три раза, четыре раза или более в день в виде одной дозы или разделенных доз (при этом дозу можно регулировать по отношению к весу пациента в кг, площади поверхности тела в m^2 и возрасту в годах).

[00215] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет от приблизительно 30 мг до приблизительно 1000 мг, которые вводят один раз, два раза, три раза, четыре раза или более в день в виде одной дозы или разделенных доз (при этом дозу можно регулировать по отношению к весу пациента в кг, площади поверхности тела в m^2 и возрасту в годах).

[00216] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 40 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 40 мг до приблизительно 70 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 60 мг до приблизительно 90 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 80 мг до приблизительно 110 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 120 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 130 мг, от приблизительно 110 мг до приблизительно 140 мг, от приблизительно 120 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 130 мг до приблизительно 160 мг, от приблизительно 140 мг до приблизительно 170 мг, от приблизительно 150 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 160 мг до приблизительно 190 мг, от приблизительно 170 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 180 мг до

[illegible]

приблизительно 810 мг, от приблизительно 790 мг до приблизительно 820 мг, от приблизительно 800 мг до приблизительно 830 мг, от приблизительно 810 мг до приблизительно 840 мг, от приблизительно 820 мг до приблизительно 850 мг, от приблизительно 830 мг до приблизительно 860 мг, от приблизительно 840 мг до приблизительно 870 мг, от приблизительно 850 мг до приблизительно 880 мг, от приблизительно 860 мг до приблизительно 890 мг, от приблизительно 870 мг до приблизительно 900 мг, от приблизительно 880 мг до приблизительно 910 мг, от приблизительно 890 мг до приблизительно 920 мг, от приблизительно 900 мг до приблизительно 930 мг, от приблизительно 910 мг до приблизительно 940 мг, от приблизительно 920 мг до приблизительно 950 мг, от приблизительно 930 мг до приблизительно 960 мг, от приблизительно 940 мг до приблизительно 970 мг, от приблизительно 950 мг до приблизительно 980 мг, от приблизительно 960 мг до приблизительно 990 мг или от приблизительно 970 мг до приблизительно 1000 мг, и вводится один раз, два раза, три раза, четыре раза или больше раз в день в виде одной дозы или разделенных доз (при этом дозу можно регулировать по отношению к весу пациента в кг, площади поверхности тела в m^2 и возрасту в годах).

[00217] Терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) может также находиться в диапазоне от приблизительно 0,01 мг/кг в день до приблизительно 100 мг/кг в день. В одном аспекте терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) может находиться в диапазоне от приблизительно 0,05 мг/кг в день до приблизительно 10 мг/кг в день. В одном аспекте терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) может находиться в диапазоне от приблизительно 0,075 мг/кг в день до приблизительно 5 мг/кг в день. В одном аспекте терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) может находиться в диапазоне от приблизительно 0,10 мг/кг в день до приблизительно 1 мг/кг в день. В одном аспекте терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) может находиться в диапазоне от приблизительно 0,20 мг/кг в день до приблизительно 0,70 мг/кг в день.

[00218] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет приблизительно 0,10 мг/кг в день, приблизительно 0,15 мг/кг в день, приблизительно 0,20 мг/кг в день, приблизительно 0,25 мг/кг в день, приблизительно 0,30 мг/кг в день, приблизительно 0,35 мг/кг в день, приблизительно 0,40 мг/кг в день, приблизительно 0,45 мг/кг в день, приблизительно 0,50 мг/кг в день, приблизительно 0,55 мг/кг в день, приблизительно 0,60 мг/кг в день, приблизительно 0,65 мг/кг в день, приблизительно 0,70 мг/кг в день, приблизительно 0,75 мг/кг в день, приблизительно 0,80 мг/кг в день, приблизительно 0,85 мг/кг в день, приблизительно 0,90 мг/кг в день, приблизительно 0,95 мг/кг в день или приблизительно 1,00 мг/кг в день.

[00219] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет приблизительно 1,05 мг/кг в день, приблизительно 1,10 мг/кг в день, приблизительно 1,15 мг/кг в день, приблизительно 1,20 мг/кг в день, приблизительно 1,25 мг/кг в день, приблизительно 1,30 мг/кг в день, приблизительно 1,35

мг/кг в день, приблизительно 1,40 мг/кг в день, приблизительно 1,45 мг/кг в день, приблизительно 1,50 мг/кг в день, приблизительно 1,55 мг/кг в день, приблизительно 1,60 мг/кг в день, приблизительно 1,65 мг/кг в день, приблизительно 1,70 мг/кг в день, приблизительно 1,75 мг/кг в день, приблизительно 1,80 мг/кг в день, приблизительно 1,85 мг/кг в день, приблизительно 1,90 мг/кг в день, приблизительно 1,95 мг/кг в день или приблизительно 2,00 мг/кг в день.

[00220] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет приблизительно 2 мг/кг в день, приблизительно 2,5 мг/кг в день, приблизительно 3 мг/кг в день, приблизительно 3,5 мг/кг в день, приблизительно 4 мг/кг в день, приблизительно 4,5 мг/кг в день, приблизительно 5 мг/кг в день, приблизительно 5,5 мг/кг в день, приблизительно 6 мг/кг в день, приблизительно 6,5 мг/кг в день, приблизительно 7 мг/кг в день, приблизительно 7,5 мг/кг в день, приблизительно 8,0 мг/кг в день, приблизительно 8,5 мг/кг в день, приблизительно 9,0 мг/кг в день, приблизительно 9,5 мг/кг в день или приблизительно 10 мг/кг в день.

[00221] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) вводят субъекту один раз в день. В одном варианте осуществления данную дневную дозу соединения формулы (I) вводят субъекту за один раз. В одном варианте осуществления данную дневную дозу соединения формулы (I) вводят субъекту в виде двух частей (разделенная доза). В одном варианте осуществления данную дневную дозу соединения формулы (I) вводят субъекту в виде трех частей. В одном варианте осуществления данную дневную дозу соединения формулы (I) вводят субъекту в виде четырех частей. В одном варианте осуществления данную дневную дозу соединения формулы (I) вводят субъекту в виде пяти или более частей. В одном варианте осуществления данные части вводят субъекту через регулярные промежутки времени в течение дня, например, каждые 12 часов, каждые 8 часов, каждые 6 часов, каждые 5 часов, каждые 4 часа и т. д.

[00222] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) приводит к получению среднего значения AUC_{TAU} в день 15, составляющего более чем приблизительно 3500 нг*ч./мл, приблизительно 3550 нг*ч./мл, приблизительно 3600 нг*ч./мл, приблизительно 3650 нг*ч./мл, приблизительно 3700 нг*ч./мл, приблизительно 3750 нг*ч./мл, приблизительно 3800 нг*ч./мл, приблизительно 3850 нг*ч./мл, приблизительно 3900 нг*ч./мл, приблизительно 3950 нг*ч./мл, приблизительно 4000 нг*ч./мл, приблизительно 4050 нг*ч./мл, приблизительно 4100 нг*ч./мл, приблизительно 4150 нг*ч./мл, приблизительно 4200 нг*ч./мл, приблизительно 4250 нг*ч./мл, приблизительно 4300 нг*ч./мл, приблизительно 4350 нг*ч./мл, 4400 нг*ч./мл, приблизительно 4450 нг*ч./мл, приблизительно 4500 нг*ч./мл, приблизительно 4550 нг*ч./мл, приблизительно 4600 нг*ч./мл, приблизительно 4650 нг*ч./мл, приблизительно 4700 нг*ч./мл, приблизительно 4750 нг*ч./мл, приблизительно 4800 нг*ч./мл, приблизительно 4850 нг*ч./мл, приблизительно 4900 нг*ч./мл, приблизительно 4950 нг*ч./мл или приблизительно 5000 нг*ч./мл.

[00223] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) приводит к получению среднего значения $C_{\max}$ в день 15, составляющего более чем приблизительно 150 нг/мл, приблизительно 155 нг/мл, приблизительно 160 нг/мл, приблизительно 165 нг/мл, приблизительно 170 нг/мл, приблизительно 175 нг/мл, приблизительно 180 нг/мл, приблизительно 185 нг/мл, приблизительно 190 нг/мл, приблизительно 195 нг/мл, приблизительно 200 нг/мл, приблизительно 205 нг/мл, приблизительно 210 нг/мл, приблизительно 215 нг/мл, приблизительно 220 нг/мл, приблизительно 225 нг/мл, приблизительно 230 нг/мл, приблизительно 235 нг/мл, приблизительно 240 нг/мл, приблизительно 245 нг/мл, приблизительно 250 нг/мл, приблизительно 255 нг/мл, приблизительно 260 нг/мл, приблизительно 265 нг/мл, приблизительно 270 нг/мл, приблизительно 275 нг/мл, приблизительно 280 нг/мл, приблизительно 285 нг/мл, приблизительно 290 нг/мл, приблизительно 295 нг/мл, приблизительно 300 нг/мл, приблизительно 305 нг/мл, приблизительно 310 нг/мл, приблизительно 315 нг/мл, приблизительно 320 нг/мл, приблизительно 325 нг/мл, приблизительно 330 нг/мл, приблизительно 335 нг/мл, приблизительно 340 нг/мл, приблизительно 345 нг/мл или приблизительно 350 нг/мл.

[00224] Терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) можно изначально оценить либо на основании анализов клеточной культуры, либо на животных моделях, обычно на крысах, мышах, кроликах, собаках или свиньях. Животную модель также можно применять для определения надлежащего диапазона концентрации и пути введения. Затем такую информацию можно применять для определения доз и путей введения, применимых в отношении людей. Терапевтическую/профилактическую эффективность и токсичность можно определять посредством стандартных фармацевтических процедур на клеточных культурах или экспериментальных животных, например, ED_{50} (доза, терапевтически эффективная у 50% популяции) и LD_{50} (доза, летальная для 50% популяции). Соотношение дозы, обеспечивающей токсичный эффект, и дозы, обеспечивающей терапевтический эффект, представляет собой терапевтический индекс, и он может быть выражен в виде соотношения LD_{50}/ED_{50} . Фармацевтические композиции, которые демонстрируют высокие значения терапевтического индекса, являются предпочтительными. Дозировка может варьировать в пределах данного диапазона в зависимости от применяемой лекарственной формы, чувствительности пациента и пути введения.

[00225] Дозировку и введение регулируют для обеспечения достаточных уровней соединения формулы (I) или для поддержания необходимого эффекта. Факторы, которые можно учитывать, включают тяжесть болезненного состояния, общее состояние здоровья субъекта, возраст, вес и пол субъекта, рацион, время и частоту введения, комбинацию(комбинации) лекарственного средства, аллергические реакции и толерантность/ответ на терапию. Фармацевтические композиции длительного действия можно вводить каждые 3-4 дня, каждую неделю или один раз в две недели в зависимости от периода полувыведения и клиренса конкретного состава.

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ, ВКЛЮЧАЮЩИЕ ВВЕДЕНИЕ СОЕДИНЕНИЯ ФОРМУЛЫ (I) И ИНГИБИТОРОВ CDK4/6

[00226] В одном аспекте данная заявка относится к способу лечения и/или предупреждения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающему совместное введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) и терапевтически эффективного количества ингибитора CDK4/6. Данные способы включают уменьшение размера опухоли. В качестве альтернативы или дополнительно рак молочной железы представляет собой метастатический рак молочной железы, и данный способ лечения включает подавление инвазии метастатических раковых клеток. В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический рак молочной железы. В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой местнораспространенный рак молочной железы. В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой ER+, HER2- рак молочной железы. В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический ER+, HER2- рак молочной железы. В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический ER+, HER2- рак молочной железы, который является местнораспространенным.

[00227] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) и терапевтически эффективное количество ингибитора CDK4/6 вводят одновременно (либо в одном и том же составе, либо в отдельных составах).

[00228] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) и терапевтически эффективное количество ингибитора CDK4/6 вводят одновременно, т. е. сначала вводят соединение формулы (I) и затем вводят ингибитор CDK4/6; или сначала вводят ингибитор CDK4/6 и затем вводят соединение формулы (I). В одном варианте осуществления сначала вводят ингибитор CDK4/6, и затем через один час вводят соединение формулы (I).

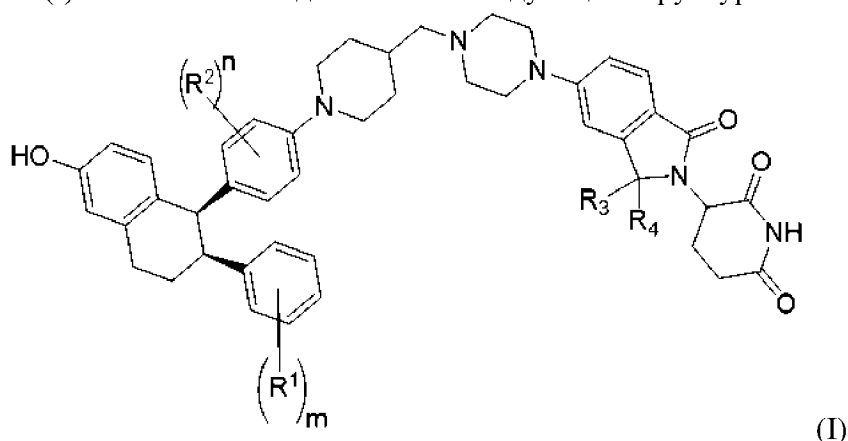
[00229] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) и терапевтически эффективное количество ингибитора CDK4/6 вводят в непосредственной близости по времени.

[00230] В некоторых вариантах осуществления выражение «в непосредственной близости по времени» означает, что введение соединения формулы (I) осуществляют в пределах промежутка времени до или после введения ингибитора CDK (например, палбоциклиба) таким образом, что терапевтический эффект соединения формулы (I) перекрывается с терапевтическим эффектом ингибитора CDK (например, палбоциклиба). В некоторых вариантах осуществления терапевтический эффект соединения формулы (I) полностью перекрывается с терапевтическим эффектом ингибитора CDK (например, палбоциклиба). В некоторых вариантах осуществления выражение «в непосредственной близости по времени» означает, что введение соединения формулы (I) осуществляют в пределах промежутка времени до или после введения ингибитора CDK (например, палбоциклиба) таким образом, что между соединением формулы (I) и ингибитором CDK

достигается синергический эффект.

[00231] «Непосредственная близость по времени» может варьировать в соответствии с разнообразными факторами, включающими без ограничения возраст, пол, вес, генетический фон, медицинское состояние, анамнез заболевания и историю лечения субъекта, которому предполагается введение терапевтических средств; заболевание или состояние, подлежащие лечению или облегчению; терапевтический исход, который должен быть достигнут; дозировку, частоту введения доз и продолжительность введения доз терапевтических средств; фармакокинетику и фармакодинамику терапевтических средств и путь(пути), посредством которого(-ых) вводят терапевтические средства. В некоторых вариантах осуществления «в непосредственной близости по времени» означает в пределах 15 минут, в пределах 30 минут, в пределах одного часа, в пределах двух часов, в пределах четырех часов, в пределах шести часов, в пределах восьми часов, в пределах 12 часов, в пределах 18 часов, в пределах 24 часов, в пределах 36 часов, в пределах 2 дней, в пределах 3 дней, в пределах 4 дней, в пределах 5 дней, в пределах 6 дней, в пределах одной недели, в пределах 2 недель, в пределах 3 недель, в пределах 4 недель, в пределах 6 недель или в пределах 8 недель. В некоторых вариантах осуществления многократное введение одного терапевтического средства может осуществляться в непосредственной близости по времени по отношению к однократному введению другого терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления непосредственная близость по времени может изменяться на протяжении курса лечения или в пределах схемы введения доз.

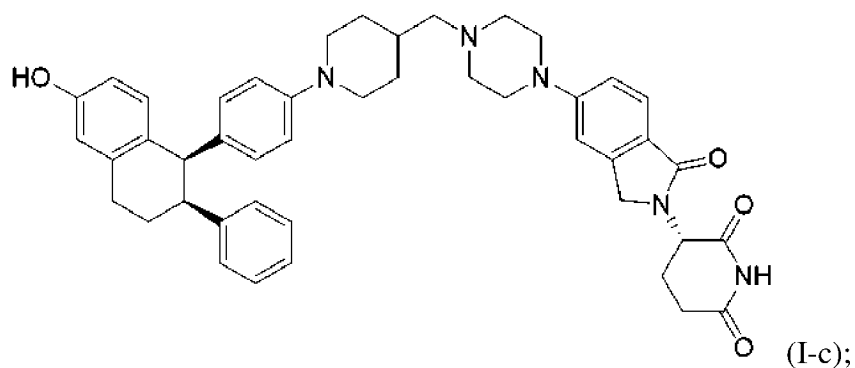
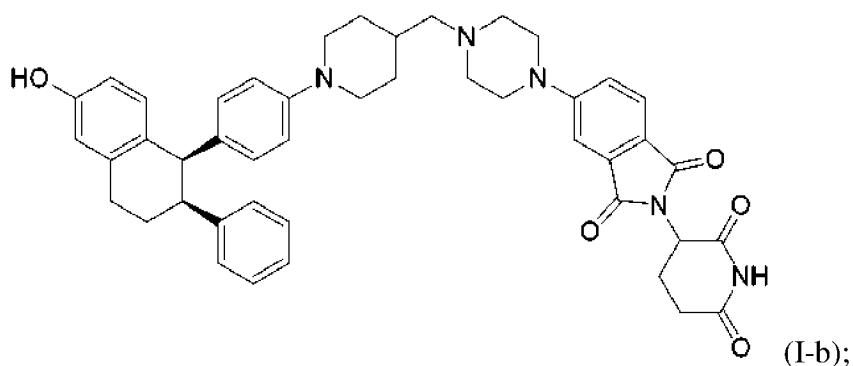
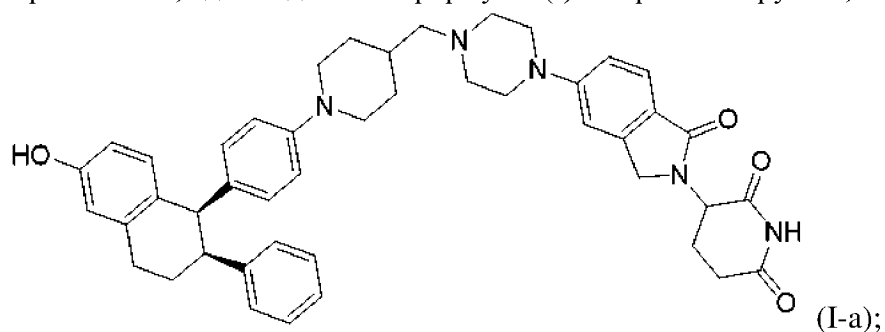
[00232] В одном аспекте данная заявка относится к способу лечения и/или предупреждения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту соединения формулы (I) и ингибитора CDK4/6, где соединение формулы (I) относится к соединению со следующей структурой:

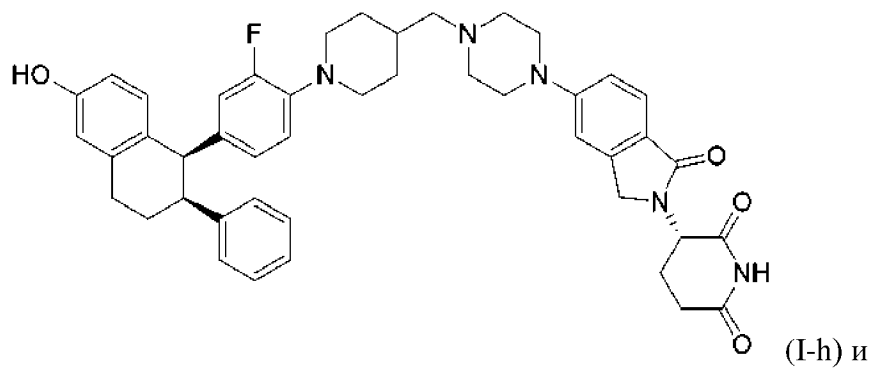
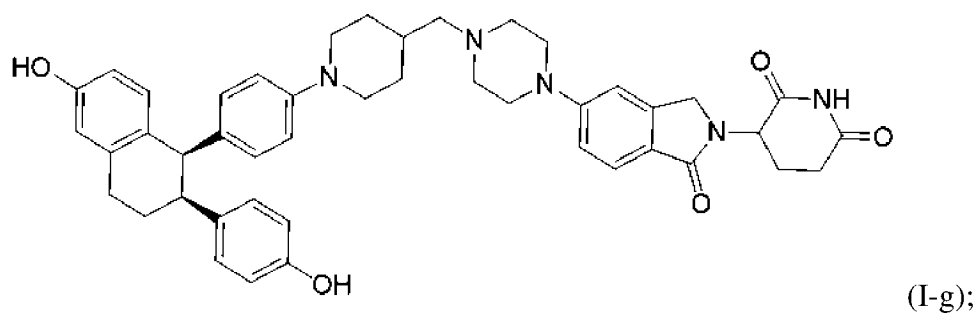
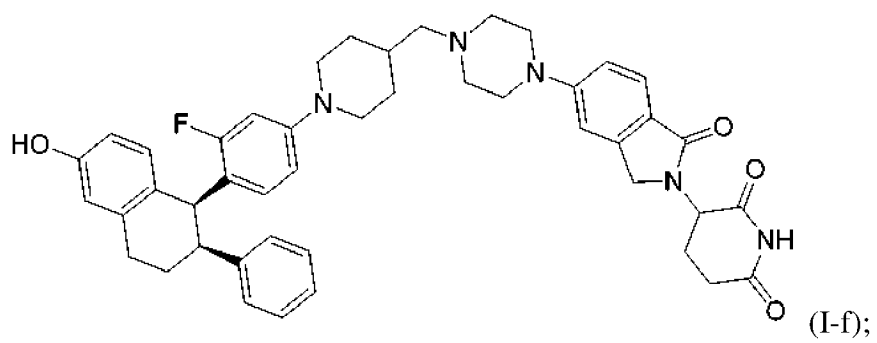
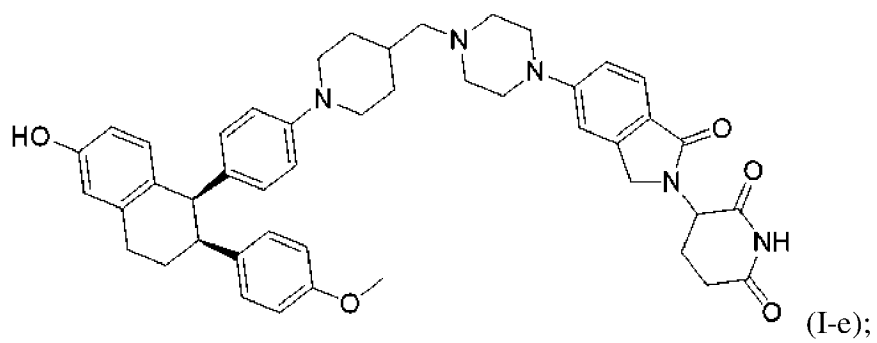
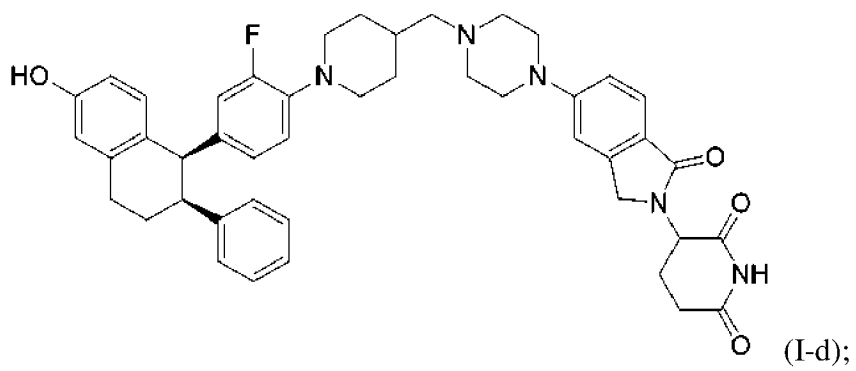


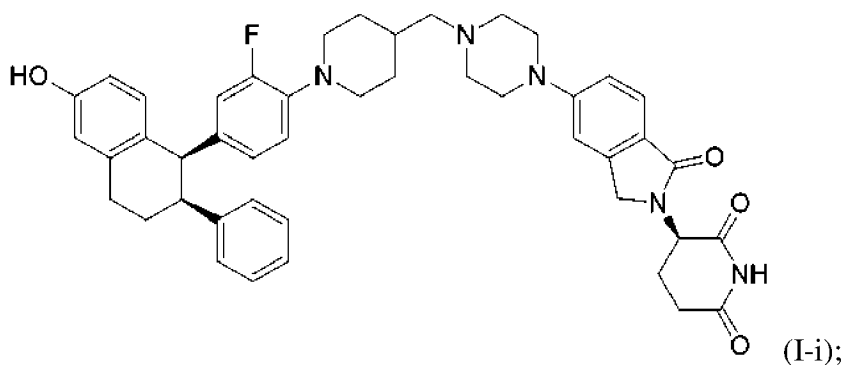
или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомера, стереоизомера, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства, где R¹, R², R₃, R₄, m и n определены в данном документе, и ингибитор CDK4/6 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение, которое ингибирует фермент у людей, называемый циклинзависимыми киназами (CDK) 4 и 6. В одном варианте осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой палбоциклиб, дигидрохлорид палбоциклиба или

любую другую его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический рак молочной железы. В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой местнораспространенный рак молочной железы. В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой ER+, HER2- рак молочной железы. В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический ER+, HER2- рак молочной железы. В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический ER+, HER2- рак молочной железы, который является местнораспространенным.

[00233] В одном аспекте данная заявка относится к способу лечения и/или предупреждения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) и ингибитора CDK4/6, где соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из







или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомера, стереоизомера, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства, и ингибитор CDK4/6 представляет собой SHR6390, трилациклиб, лероциклиб, AT7519M, динациклиб, рибоциклиб, абемациклиб, или палбоциклиб, или любую их фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-с). В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический рак молочной железы. В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический рак молочной железы. В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический ER+, HER2- рак молочной железы. В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический ER+, HER2- рак молочной железы. В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический ER+, HER2- рак молочной железы, который является местнораспространенным.

[00234] В одном аспекте данная заявка относится к комбинированному препарату на основе соединения формулы (I), как определено в данном документе, и ингибитора CDK4/6, как определено в данном документе, для одновременного, отдельного или последовательного применения в лечении и/или предупреждении рака молочной железы. В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический рак молочной железы. В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический рак молочной железы. В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический ER+, HER2- рак молочной железы. В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический ER+, HER2- рак молочной железы. В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический ER+, HER2- рак молочной железы, который является местнораспространенным.

[00235] В одном аспекте данная заявка относится к комбинированному препарату на основе соединения формулы (I-с), как определено в данном документе, и ингибитора CDK4/6, как определено в данном документе, для одновременного, отдельного или последовательного применения в лечении и/или предупреждении рака молочной железы. В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический рак молочной железы. В одном варианте осуществления рак молочной

железы представляет собой местнораспространенный рак молочной железы. В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой ER+, HER2- рак молочной железы. В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический ER+, HER2- рак молочной железы. В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический ER+, HER2- рак молочной железы, который является местнораспространенным.

[00236] В одном аспекте данная заявка относится к комбинированному препарату на основе соединения формулы (I), как определено в данном документе, и ингибитора палбоциклиба, как определено в данном документе, для одновременного, отдельного или последовательного применения в лечении и/или предупреждении рака молочной железы. В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический рак молочной железы. В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой местнораспространенный рак молочной железы. В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой ER+, HER2- рак молочной железы. В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический ER+, HER2- рак молочной железы. В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический ER+, HER2- рак молочной железы, который является местнораспространенным.

[00237] В одном аспекте данная заявка относится к комбинированному препарату на основе соединения формулы (I-c), как определено в данном документе, и ингибитора палбоциклиба, как определено в данном документе, для одновременного, отдельного или последовательного применения в лечении и/или предупреждении рака молочной железы. В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический рак молочной железы. В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой местнораспространенный рак молочной железы. В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой ER+, HER2- рак молочной железы. В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический ER+, HER2- рак молочной железы. В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический ER+, HER2- рак молочной железы, который является местнораспространенным.

[00238] В одном аспекте лечение рака с применением соединения формулы (I) и ингибитора CDK4/6 приводит к уменьшению размера опухоли. Уменьшение размера опухоли также может называться «регресс опухоли». Предпочтительно после лечения размер опухоли уменьшается на 5% или больше по сравнению с ее размером до лечения; более предпочтительно размер опухоли уменьшается на 10% или больше; более предпочтительно уменьшается на 20% или больше; более предпочтительно уменьшается на 30% или больше; более предпочтительно уменьшается на 40% или больше; еще более предпочтительно уменьшается на 50% или больше и наиболее предпочтительно уменьшается на более чем 75% или больше. Размер опухоли можно измерять посредством любых воспроизводимых способов измерения. В предпочтительном аспекте размер

опухоли можно измерять в виде диаметра опухоли.

[00239] В другом аспекте лечение рака с применением соединения формулы (I) и ингибитора CDK4/6 приводит к уменьшению объема опухоли. Предпочтительно после лечения объем опухоли уменьшается на 5% или больше по сравнению с ее размером до лечения; более предпочтительно объем опухоли уменьшается на 10% или больше; более предпочтительно уменьшается на 20% или больше; более предпочтительно уменьшается на 30% или больше; более предпочтительно уменьшается на 40% или больше; еще более предпочтительно уменьшается на 50% или больше и наиболее предпочтительно уменьшается на более чем 75% или больше. Объем опухоли можно измерять посредством любых воспроизводимых способов измерения.

[00240] В другом аспекте лечение рака с применением соединения формулы (I) и ингибитора CDK4/6 приводит к уменьшению числа опухолей. Предпочтительно после лечения число опухолей уменьшается на 5% или больше по сравнению с числом до лечения; более предпочтительно число опухолей уменьшается на 10% или больше; более предпочтительно уменьшается на 20% или больше; более предпочтительно уменьшается на 30% или больше; более предпочтительно уменьшается на 40% или больше; еще более предпочтительно уменьшается на 50% или больше и наиболее предпочтительно уменьшается на более чем 75%. Число опухолей можно измерять посредством любых воспроизводимых способов измерения. В предпочтительном аспекте число опухолей можно измерять посредством подсчета опухолей, видимых невооруженным глазом или при указанном увеличении. В предпочтительном аспекте указанное увеличение составляет 2х, 3х, 4х, 5х, 10х или 50х.

[00241] В другом аспекте лечение рака с применением соединения формулы (I) и ингибитора CDK4/6 приводит к уменьшению числа метастатических очагов в других тканях или органах, отдаленных от места первичной опухоли. Предпочтительно после лечения число метастатических очагов уменьшается на 5% или больше по сравнению с числом до лечения; более предпочтительно число метастатических очагов уменьшается на 10% или больше; более предпочтительно уменьшается на 20% или больше; более предпочтительно уменьшается на 30% или больше; более предпочтительно уменьшается на 40% или больше; еще более предпочтительно уменьшается на 50% или больше и наиболее предпочтительно уменьшается на более чем 75%. Число метастатических очагов можно измерять посредством любых воспроизводимых способов измерения. В предпочтительном аспекте число метастатических очагов можно измерять посредством подсчета метастатических очагов, видимых невооруженным глазом или при указанном увеличении. В предпочтительном аспекте указанное увеличение составляет 2х, 3х, 4х, 5х, 10х или 50х.

[00242] В другом аспекте лечение рака с применением соединения формулы (I) и ингибитора CDK4/6 приводит к увеличению средней продолжительности выживания популяции получивших лечение субъектов по сравнению с популяцией, получающей только носитель. Предпочтительно средняя продолжительности выживания увеличивается

на более чем 30 дней; более предпочтительно на более чем 60 дней; более предпочтительно на более чем 90 дней и наиболее предпочтительно на более чем 120 дней. Увеличение средней продолжительности выживания популяции можно измерять посредством любых воспроизводимых способов. В предпочтительном аспекте увеличение средней продолжительности выживания популяции можно измерять, например, посредством подсчета для популяции средней длительности периода выживания после начала лечения с применением активного средства или соединения. В другом предпочтительном аспекте увеличение средней продолжительности выживания популяции можно измерять, например, посредством подсчета для популяции средней длительности периода выживания после завершения первого курса лечения с применением активного средства или соединения.

[00243] В другом аспекте лечение рака с применением соединения формулы (I) и ингибитора CDK4/6 приводит к увеличению средней продолжительности выживания популяции получивших лечение субъектов по сравнению с популяцией субъектов, не получавших лечение. Предпочтительно средняя продолжительности выживания увеличивается на более чем 30 дней; более предпочтительно на более чем 60 дней; более предпочтительно на более чем 90 дней и наиболее предпочтительно на более чем 120 дней. Увеличение средней продолжительности выживания популяции можно измерять посредством любых воспроизводимых способов. В предпочтительном аспекте увеличение средней продолжительности выживания популяции можно измерять, например, посредством подсчета для популяции средней длительности периода выживания после начала лечения с применением активного средства или соединения. В другом предпочтительном аспекте увеличение средней продолжительности выживания популяции можно измерять, например, посредством подсчета для популяции средней длительности периода выживания после завершения первого курса лечения с применением соединения формулы (I) и ингибитора CDK4/6.

[00244] В другом аспекте лечение рака с применением соединения формулы (I) и ингибитора CDK4/6 приводит к снижению скорости роста опухоли. Предпочтительно после лечения скорость роста опухоли снижается на по меньшей мере 5% по сравнению с числом до лечения; более предпочтительно скорость роста опухоли снижается на по меньшей мере 10%; более предпочтительно снижается на по меньшей мере 20%; более предпочтительно снижается на по меньшей мере 30%; более предпочтительно снижается на по меньшей мере 40%; более предпочтительно снижается на по меньшей мере 50%; даже более предпочтительно снижается на по меньшей мере 50% и наиболее предпочтительно снижается на по меньшей мере 75%. Скорость роста опухоли можно измерять посредством любых воспроизводимых способов измерения. В предпочтительном аспекте скорость роста опухоли измеряют в соответствии с изменением диаметра опухоли на единицу времени.

[00245] В другом аспекте лечение рака с применением соединения формулы (I) и ингибитора CDK4/6 приводит к уменьшению повторного роста опухоли.

Предпочтительно после лечения показатель повторного роста опухоли составляет менее чем 5%; более предпочтительно показатель повторного роста опухоли составляет менее чем 10%; более предпочтительно менее чем 20%; более предпочтительно менее чем 30%; более предпочтительно менее чем 40%; более предпочтительно менее чем 50%; даже более предпочтительно менее чем 50% и наиболее предпочтительно менее чем 75%. Повторный рост опухоли можно измерять посредством любых воспроизводимых способов измерения. В предпочтительном аспекте повторный рост опухоли измеряют, например, посредством измерения увеличения диаметра или объема опухоли после предыдущего уменьшения размера опухоли, которое последовало после лечения. В другом предпочтительном аспекте на уменьшение повторного роста опухоли указывает неспособность опухолей рецидивировать после остановки лечения.

[00246] Дозировки соединения формулы (I) и ингибитора CDK4/6 для любого из способов и путей применения, описанных в данном документе, варьируют в зависимости от средства, возраста, веса и клинического состояния субъекта-реципиента, и среди прочих факторов опыт и мнение клинициста или практикующего врача, осуществляющего введение терапевтического средства, влияет на выбранную дозировку.

[00247] Терапевтически эффективное количество ингибитора CDK4/6 можно вводить один, два, три, четыре, пять или более раз в день в течение 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180 или более дней, за которыми следуют 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 или более дней без введения ингибитора CDK4/6. Данный тип схемы лечения, т. е. введение ингибитора CDK4/6 в последовательные дни, за которыми следует период без введения ингибитора CDK4/6 в последовательные дни, может упоминаться как курс лечения.

[00248] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество ингибитора CDK4/6 можно вводить один или два раза в день в течение не более 5, 10, 15, 20, 25 или 30 дней, за которыми следуют 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 дней без введения ингибитора CDK4/6.

[00249] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество ингибитора CDK4/6 можно вводить один раз в день в течение не более 5, 10, 15, 20, 25 или 30 дней, за которыми следуют 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 дней без введения ингибитора CDK4/6.

[00250] В одном варианте осуществления курс лечения, предусматривающий применение ингибитора CDK4/6, можно повторять такое множество раз, как это необходимо для достижения предполагаемого влияния.

[00251] В одном варианте осуществления курс лечения с применением ингибитора CDK4/6 является таким же, как курс лечения с применением соединения формулы (I).

[00252] В одном варианте осуществления курс лечения с применением ингибитора CDK4/6 отличается от курса лечения с применением соединения формулы (I).

[00253] Терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) и

ингибитора CDK4/6 можно вводить один или более раз в день в течение не более 30 или более дней, за которыми следуют 1 или более дней без введения соединения формулы (I) и/или ингибитора CDK4/6. Данный тип схемы лечения, т. е. введение соединения формулы (I) и/или ингибитора CDK4/6 в последовательные дни, за которыми следует период без введения соединения формулы (I) и/или ингибитора CDK4/6 в последовательные дни, может упоминаться как курс лечения или курс. В одном варианте осуществления курс лечения можно повторять один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или более раз. В одном варианте осуществления курс лечения с применением ингибитора CDK4/6 можно повторять такое множество раз, как это необходимо для достижения предполагаемого влияния.

[00254] В одном варианте осуществления для способов, раскрытых в данном документе, включающих введение соединения формулы (I) и ингибитора CDK4/6, терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет 0,01 мг, 0,05 мг, 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг, 0,5 мг, 0,6 мг, 0,7 мг, 0,8 мг, 0,9 мг, 1 мг, 1,5 мг, 2 мг, 2,5 мг, 3 мг, 3,5 мг, 4 мг, 4,5 мг, 5 мг, 5,5 мг, 6 мг, 6,5 мг, 7 мг, 7,5 мг, 8 мг, 8,5 мг, 9 мг, 9,5 мг, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495, 500, 505, 510, 515, 520, 525, 530, 535, 540, 545, 550, 555, 560, 565, 570, 575, 580, 585, 590, 595, 600, 605, 610, 615, 620, 625, 630, 635, 640, 645, 650, 655, 660, 665, 670, 675, 680, 685, 690, 695, 700, 705, 710, 715, 720, 725, 730, 735, 740, 745, 750, 755, 760, 765, 770, 775, 780, 785, 790, 795, 800, 805, 810, 815, 820, 825, 830, 835, 840, 845, 850, 855, 860, 865, 870, 875, 880, 885, 890, 895, 900, 905, 910, 915, 920, 925, 930, 935, 940, 945, 950, 955, 960, 965, 970, 975, 980, 985, 990, 995 или 1000 мг, которые вводят один раз, два раза, три раза, четыре раза или более в день в течение одного, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати, пятнадцати, тридцати последовательных дней или в течение 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев или более длительно в виде одной дозы или разделенных доз.

[00255] В одном варианте осуществления для способов, раскрытых в данном документе, включающих введение соединения формулы (I) и ингибитора CDK4/6, терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет приблизительно 30 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 120 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 180 мг, приблизительно 210 мг, приблизительно 240 мг, приблизительно 270 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 330 мг, приблизительно 360 мг, приблизительно 390 мг, приблизительно 420 мг,

приблизительно 450 мг, приблизительно 480 мг, приблизительно 510 мг, приблизительно 540 мг, приблизительно 570 мг, приблизительно 600 мг, приблизительно 630 мг, приблизительно 660 мг, приблизительно 690 мг, приблизительно 720 мг, приблизительно 750 мг, приблизительно 780 мг, приблизительно 810 мг, приблизительно 840 мг, приблизительно 870 мг, приблизительно 900 мг, приблизительно 930 мг, приблизительно 960 мг или приблизительно 990 мг, которые вводят один раз, два раза, три раза, четыре раза или более в день в виде одной дозы или разделенных доз (при этом дозу можно регулировать по отношению к весу пациента в кг, площади поверхности тела в м^2 и возрасту в годах).

[00256] В одном варианте осуществления для способов, раскрытых в данном документе, включающих введение соединения формулы (I) и ингибитора CDK4/6, терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет от приблизительно 30 мг до приблизительно 1000 мг, которые вводят один раз, два раза, три раза, четыре раза или более в день в виде одной дозы или разделенных доз (при этом дозу можно регулировать по отношению к весу пациента в кг, площади поверхности тела в м^2 и возрасту в годах).

[00257] В одном варианте осуществления для способов, раскрытых в данном документе, включающих введение соединения формулы (I) и ингибитора CDK4/6, терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 40 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 40 мг до приблизительно 70 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 60 мг до приблизительно 90 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 80 мг до приблизительно 110 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 120 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 130 мг, от приблизительно 110 мг до приблизительно 140 мг, от приблизительно 120 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 130 мг до приблизительно 160 мг, от приблизительно 140 мг до приблизительно 170 мг, от приблизительно 150 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 160 мг до приблизительно 190 мг, от приблизительно 170 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 180 мг до приблизительно 210 мг, от приблизительно 190 мг до приблизительно 220 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 230 мг, от приблизительно 210 мг до приблизительно 240 мг, от приблизительно 220 мг до приблизительно 250 мг, от приблизительно 230 мг до приблизительно 260 мг, от приблизительно 240 мг до приблизительно 270 мг, от приблизительно 250 мг до приблизительно 280 мг, от приблизительно 260 мг до приблизительно 290 мг, от приблизительно 270 мг до приблизительно 300 мг, от приблизительно 280 мг до приблизительно 310 мг, от приблизительно 290 мг до приблизительно 320 мг, от приблизительно 300 мг до приблизительно 330 мг, от приблизительно 310 мг до приблизительно 340 мг, от приблизительно 320 мг до

[illegible]

приблизительно 950 мг, от приблизительно 930 мг до приблизительно 960 мг, от приблизительно 940 мг до приблизительно 970 мг, от приблизительно 950 мг до приблизительно 980 мг, от приблизительно 960 мг до приблизительно 990 мг или от приблизительно 970 мг до приблизительно 1000 мг, и вводится один раз, два раза, три раза, четыре раза или больше раз в день в виде одной дозы или разделенных доз (при этом дозу можно регулировать по отношению к весу пациента в кг, площади поверхности тела в м^2 и возрасту в годах).

[00258] В одном варианте осуществления для способов, раскрытых в данном документе, включающих введение соединения формулы (I) и ингибитора CDK4/6, терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) может также находиться в пределах от приблизительно 0,01 мг/кг в день до приблизительно 100 мг/кг в день, от приблизительно 0,05 мг/кг в день до приблизительно 10 мг/кг в день, от приблизительно 0,075 мг/кг в день до приблизительно 5 мг/кг в день, от приблизительно 0,10 мг/кг в день до приблизительно 1 мг/кг в день или от приблизительно 0,20 мг/кг в день до приблизительно 0,70 мг/кг в день.

[00259] В одном варианте осуществления для способов, раскрытых в данном документе, включающих введение соединения формулы (I) и ингибитора CDK4/6, терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет приблизительно 0,10 мг/кг в день, приблизительно 0,15 мг/кг в день, приблизительно 0,20 мг/кг в день, приблизительно 0,25 мг/кг в день, приблизительно 0,30 мг/кг в день, приблизительно 0,35 мг/кг в день, приблизительно 0,40 мг/кг в день, приблизительно 0,45 мг/кг в день, приблизительно 0,50 мг/кг в день, приблизительно 0,55 мг/кг в день, приблизительно 0,60 мг/кг в день, приблизительно 0,65 мг/кг в день, приблизительно 0,70 мг/кг в день, приблизительно 0,75 мг/кг в день, приблизительно 0,80 мг/кг в день, приблизительно 0,85 мг/кг в день, приблизительно 0,90 мг/кг в день, приблизительно 0,95 мг/кг в день или приблизительно 1,00 мг/кг в день.

[00260] В одном варианте осуществления для способов, раскрытых в данном документе, включающих введение соединения формулы (I) и ингибитора CDK4/6, терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет приблизительно 1,05 мг/кг в день, приблизительно 1,10 мг/кг в день, приблизительно 1,15 мг/кг в день, приблизительно 1,20 мг/кг в день, приблизительно 1,25 мг/кг в день, приблизительно 1,30 мг/кг в день, приблизительно 1,35 мг/кг в день, приблизительно 1,40 мг/кг в день, приблизительно 1,45 мг/кг в день, приблизительно 1,50 мг/кг в день, приблизительно 1,55 мг/кг в день, приблизительно 1,60 мг/кг в день, приблизительно 1,65 мг/кг в день, приблизительно 1,70 мг/кг в день, приблизительно 1,75 мг/кг в день, приблизительно 1,80 мг/кг в день, приблизительно 1,85 мг/кг в день, приблизительно 1,90 мг/кг в день, приблизительно 1,95 мг/кг в день или приблизительно 2,00 мг/кг в день.

[00261] В одном варианте осуществления для способов, раскрытых в данном документе, включающих введение соединения формулы (I) и ингибитора CDK4/6, терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет

приблизительно 2 мг/кг в день, приблизительно 2,5 мг/кг в день, приблизительно 3 мг/кг в день, приблизительно 3,5 мг/кг в день, приблизительно 4 мг/кг в день, приблизительно 4,5 мг/кг в день, приблизительно 5 мг/кг в день, приблизительно 5,5 мг/кг в день, приблизительно 6 мг/кг в день, приблизительно 6,5 мг/кг в день, приблизительно 7 мг/кг в день, приблизительно 7,5 мг/кг в день, приблизительно 8,0 мг/кг в день, приблизительно 8,5 мг/кг в день, приблизительно 9,0 мг/кг в день, приблизительно 9,5 мг/кг в день или приблизительно 10 мг/кг в день.

[00262] В одном варианте осуществления для способов, раскрытых в данном документе, включающих введение соединения формулы (I) и ингибитора CDK4/6, терапевтически эффективное количество ингибитора CDK4/6 составляет 0,01 мг, 0,05 мг, 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг, 0,5 мг, 0,6 мг, 0,7 мг, 0,8 мг, 0,9 мг, 1 мг, 1,5 мг, 2 мг, 2,5 мг, 3 мг, 3,5 мг, 4 мг, 4,5 мг, 5 мг, 5,5 мг, 6 мг, 6,5 мг, 7 мг, 7,5 мг, 8 мг, 8,5 мг, 9 мг, 9,5 мг, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495, 500, 505, 510, 515, 520, 525, 530, 535, 540, 545, 550, 555, 560, 565, 570, 575, 580, 585, 590, 595, 600, 605, 610, 615, 620, 625, 630, 635, 640, 645, 650, 655, 660, 665, 670, 675, 680, 685, 690, 695, 700, 705, 710, 715, 720, 725, 730, 735, 740, 745, 750, 755, 760, 765, 770, 775, 780, 785, 790, 795, 800, 805, 810, 815, 820, 825, 830, 835, 840, 845, 850, 855, 860, 865, 870, 875, 880, 885, 890, 895, 900, 905, 910, 915, 920, 925, 930, 935, 940, 945, 950, 955, 960, 965, 970, 975, 980, 985, 990, 995 или 1000 мг, которые вводят один раз, два раза, три раза, четыре раза или более в день в течение одного, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати, пятнадцати, тридцати последовательных дней или один раз, два раза, три раза, четыре раза или более в день, или в течение 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев или более длительно в виде одной дозы или разделенных доз. В одном варианте осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой палбоциклиб.

[00263] В одном варианте осуществления соединение формулы (I) и палбоциклиб можно вводить одновременно. В одном варианте осуществления соединения формулы (I) вводят первым, и палбоциклиб вводят вторым. В одном варианте осуществления палбоциклиб вводят первым и соединения формулы (I) вводят вторым. Например, в некоторых вариантах осуществления введение соединения формулы (I) и введение палбоциклиба является одновременным. В некоторых вариантах осуществления введение соединения формулы (I) и введение палбоциклиба является последовательным.

[00264] В одном варианте осуществления палбоциклиб вводят до введения

соединения формулы (I) таким образом, что два соединения и их соответствующие вспомогательные вещества не смешиваются в желудке субъекта. В одном варианте осуществления максимальный промежуток времени между введением палбоциклиба и введением соединения формулы (I) является таким, чтобы достигалась польза от применения комбинации. В одном варианте осуществления палбоциклиб вводят за по меньшей мере 5 минут, по меньшей мере 10 минут, по меньшей мере 15 минут, по меньшей мере 20 минут, по меньшей мере 25 минут или по меньшей мере 30 минут до введения соединения формулы (I). В одном варианте осуществления палбоциклиб вводят за 5-35 минут, 10-40 минут, 15-25 минут, 20-50 минут, 25-55 минут или 30-60 минут до введения соединения формулы (I). В одном варианте осуществления палбоциклиб вводят за 30-60 минут, 30-70 минут, 30-80 минут, 30-90 минут, 30-120 минут, 30-180 минут, 30-240 минут, 30-300 минут, 30-360 минут, 30-480 минут, 30-600 минут или 30-720 минут до введения соединения формулы (I).

[00265] В одном варианте осуществления палбоциклиб вводят после введения соединения формулы (I) таким образом, что два соединения и их соответствующие вспомогательные вещества (при наличии) не смешиваются в желудке субъекта. В одном варианте осуществления максимальный промежуток времени между введением палбоциклиба и введением соединения формулы (I) является таким, чтобы достигалась польза от применения комбинации. В одном варианте осуществления палбоциклиб вводят через по меньшей мере 5 минут, по меньшей мере 10 минут, по меньшей мере 15 минут, по меньшей мере 20 минут, по меньшей мере 25 минут или по меньшей мере 30 минут после введения соединения формулы (I). В одном варианте осуществления палбоциклиб вводят через 5-35 минут, 10-40 минут, 15-25 минут, 20-50 минут, 25-55 минут или 30-60 минут после введения соединения формулы (I). В одном варианте осуществления палбоциклиб вводят через 30-60 минут, 30-70 минут, 30-80 минут, 30-90 минут, 30-120 минут, 30-180 минут, 30-240 минут, 30-300 минут, 30-360 минут, 30-480 минут, 30-600 минут или 30-720 минут после введения соединения формулы (I).

[00266] В одном варианте осуществления для способов, раскрытых в данном документе, включающих введение соединения формулы (I) и ингибитора CDK4/6, терапевтически эффективное количество ингибитора CDK4/6 составляет 60 мг, 75 мг, 100 мг или 125 мг, которые вводят один раз в день в виде одной дозы или разделенных доз. В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество ингибитора CDK4/6 вводят один раз в день в течение 21 дня подряд, за которыми следуют 7 дней без лечения. В одном варианте осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой палбоциклиб.

[00267] Лечение с применением ингибитора CDK4/6 в течение 21 дня подряд, за которыми следуют 7 дней без лечения, упоминается в данном документе как курс лечения или курс. В одном варианте осуществления курс лечения с применением ингибитора CDK4/6 можно повторять один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или более раз. В одном варианте осуществления курс лечения с применением ингибитора

CDK4/6 можно повторять такое множество раз, как это необходимо для достижения предполагаемого влияния. В одном варианте осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой палбоциклиб.

[00268] В одном варианте осуществления для способов, раскрытых в данном документе, включающих введение соединения формулы (I) и ингибитора CDK4/6, терапевтически эффективное количество ингибитора CDK4/6 составляет приблизительно 0,1 мг/кг в день, приблизительно 0,2 мг/кг в день, приблизительно 0,3 мг/кг в день, приблизительно 0,4 мг/кг в день, приблизительно 0,5 мг/кг в день, 0,6 мг/кг в день, приблизительно 0,7 мг/кг в день, приблизительно 0,8 мг/кг в день, приблизительно 0,9 мг/кг в день, приблизительно 1 мг/кг в день, приблизительно 1,1 мг/кг в день, приблизительно 1,2 мг/кг в день, приблизительно 1,3 мг/кг в день, приблизительно 1,4 мг/кг в день, приблизительно 1,5 мг/кг в день, 1,6 мг/кг в день, приблизительно 1,7 мг/кг в день, приблизительно 1,8 мг/кг в день, приблизительно 1,9 мг/кг в день, приблизительно 2 мг/кг в день, приблизительно 2,5 мг/кг в день, приблизительно 3 мг/кг в день, приблизительно 3,5 мг/кг в день, приблизительно 4 мг/кг в день, приблизительно 4,5 мг/кг в день, приблизительно 5 мг/кг в день, приблизительно 5,5 мг/кг в день, приблизительно 6 мг/кг в день, приблизительно 6,5 мг/кг в день, приблизительно 7 мг/кг в день, приблизительно 7,5 мг/кг в день, приблизительно 8,0 мг/кг в день, приблизительно 8,5 мг/кг в день, приблизительно 9,0 мг/кг в день, приблизительно 9,5 мг/кг в день или приблизительно 10 мг/кг в день. В одном варианте осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой палбоциклиб.

[00269] В одном варианте осуществления для способов, раскрытых в данном документе, включающих введение соединения формулы (I) и ингибитора CDK4/6, терапевтически эффективное количество ингибитора CDK4/6 составляет от приблизительно 0,5 мг/кг в день до приблизительно 3,0 мг/кг в день.

[00270] В одном варианте осуществления для способов, раскрытых в данном документе, включающих введение соединения формулы (I) и ингибитора CDK4/6, терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) вводят субъекту один раз в день. В одном варианте осуществления данную дневную дозу соединения формулы (I) вводят субъекту за один раз. В одном варианте осуществления данную дневную дозу соединения формулы (I) вводят субъекту в виде двух частей (разделенная доза). В одном варианте осуществления данную дневную дозу соединения формулы (I) вводят субъекту в виде трех частей. В одном варианте осуществления данную дневную дозу соединения формулы (I) вводят субъекту в виде четырех частей. В одном варианте осуществления данную дневную дозу соединения формулы (I) вводят субъекту в виде пяти или более частей. В одном варианте осуществления данные части вводят субъекту через регулярные промежутки времени в течение дня, например, каждые 12 часов, каждые 8 часов, каждые 6 часов, каждые 5 часов, каждые 4 часа и т. д.

[00271] В одном варианте осуществления для способов, раскрытых в данном документе, включающих введение соединения формулы (I) и ингибитора CDK4/6,

терапевтически эффективное количество ингибитора CDK4/6 вводят субъекту один раз в день. В одном варианте осуществления данную дневную дозу ингибитора CDK4/6 вводят субъекту за один раз. В одном варианте осуществления данную дневную дозу ингибитора CDK4/6 вводят субъекту в виде двух частей (разделенная доза). В одном варианте осуществления данную дневную дозу ингибитора CDK4/6 вводят субъекту в виде трех частей. В одном варианте осуществления данную дневную дозу ингибитора CDK4/6 вводят субъекту в виде четырех частей. В одном варианте осуществления данную дневную дозу ингибитора CDK4/6 вводят субъекту в виде пяти или более частей. В одном варианте осуществления данные части вводят субъекту через регулярные промежутки времени в течение дня, например, каждые 12 часов, каждые 8 часов, каждые 6 часов, каждые 5 часов, каждые 4 часа и т. д.

[00272] Терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) и ингибитора CDK4/6 можно изначально оценить либо на основании анализов клеточной культуры, либо на животных моделях, обычно на крысах, мышах, кроликах, собаках или свиньях. Животную модель также можно применять для определения надлежащего диапазона концентрации и пути введения. Затем такую информацию можно применять для определения доз и путей введения, применимых в отношении людей. Терапевтическую/профилактическую эффективность и токсичность можно определять посредством стандартных фармацевтических процедур на клеточных культурах или экспериментальных животных, например, ED_{50} (доза, терапевтически эффективная у 50% популяции) и LD_{50} (доза, летальная для 50% популяции). Соотношение дозы, обеспечивающей токсичный эффект, и дозы, обеспечивающей терапевтический эффект, представляет собой терапевтический индекс, и он может быть выражен в виде соотношения LD_{50}/ED_{50} . Фармацевтические композиции, которые демонстрируют высокие значения терапевтического индекса, являются предпочтительными. Дозировка может варьировать в пределах данного диапазона в зависимости от применяемой лекарственной формы, чувствительности пациента и пути введения.

[00273] Дозировку и введение регулируют для обеспечения достаточных уровней соединения формулы (I) и/или ингибитора CDK4/6 или для поддержания необходимого эффекта. Факторы, которые можно учитывать, включают тяжесть болезненного состояния, общее состояние здоровья субъекта, возраст, вес и пол субъекта, рацион, время и частоту введения, комбинацию(комбинации) лекарственного средства, аллергические реакции и толерантность/ответ на терапию. Фармацевтические композиции длительного действия можно вводить каждые 3-4 дня, каждую неделю или один раз в две недели в зависимости от периода полувыведения и клиренса конкретного состава.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

[00274] Соединения формулы (I) и ингибиторы CDK4/6 можно вводить согласно настоящему изобретению посредством любого подходящего пути, в том числе перорально, парентерально (подкожно, внутримышечно, внутривенно (болюсная инъекция или инфузия), в виде депо-формы, внутривентриально), интратекально,

интраназально, интравагинально, сублингвально, трансбуккально, интраокулярно или ректально.

[00275] В одном варианте осуществления соединения формулы (I) и ингибиторы CDK4/6 могут быть составлены в отдельные лекарственные формы. Данные отдельные лекарственные формы могут являться подходящими для введения посредством любого подходящего пути, в том числе, например, перорально, парентерально (подкожно, внутримышечно, внутривенно, в виде депо-формы), интратекально, интраназально, интравагинально, сублингвально, трансбуккально, интраокулярно или ректально.

[00276] В одном варианте осуществления соединения формулы (I) и ингибиторы CDK4/6 можно комбинировать и составлять в единую лекарственную форму. Данная единая лекарственная форма может являться подходящей для введения посредством любого подходящего пути, в том числе, например, перорально, парентерально (подкожно, внутримышечно, внутривенно в виде депо-формы), интратекально, интраназально, интравагинально, сублингвально, трансбуккально, интраокулярно или ректально.

[00277] В одном варианте осуществления соединения формулы (I) и ингибиторы CDK4/6 могут быть составлены в отдельные лекарственные формы, каждая из которых является подходящей для перорального введения. В одном варианте осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой SHR6390, трилациклиб, лероциклиб, AT7519M, динациклиб, рибоциклиб, абемациклиб, палбоциклиб или любую их фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой палбоциклиб, дигидрохлорид палбоциклиба или любую другую фармацевтически приемлемую соль палбоциклиба.

[00278] В одном варианте осуществления соединения формулы (I) и ингибиторы CDK4/6 могут быть составлены в единую лекарственную форму, которая является подходящей для перорального введения. В одном варианте осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой SHR6390, трилациклиб, лероциклиб, AT7519M, динациклиб, рибоциклиб, абемациклиб, палбоциклиб или любую их фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой палбоциклиб, дигидрохлорид палбоциклиба или любую другую фармацевтически приемлемую соль палбоциклиба.

[00279] В одном варианте осуществления каждые из соединений формулы (I) и ингибиторов CDK4/6 составлены для перорального введения, либо по отдельности, либо совместно. Например, в одном варианте осуществления оба из соединений формулы (I) и ингибитора CDK4/6 составлены, по отдельности либо совместно, в виде таблеток, содержащих ноль, одно, два или более из каждого из следующего: эмульгатор, поверхностно-активное вещество, связующее вещество, разрыхлитель, вещество, способствующее скольжению, и смазывающее средство, или в качестве альтернативы соединение формулы (I) и ингибитор CDK4/6 можно составлять по отдельности или совместно в виде капсул, или жидкостей для перорального применения, или их комбинации.

[00280] В одном варианте осуществления эмульгатор представляет собой гипромеллозу.

[00281] В одном варианте осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой полиэтиленгликольсукцинат витамина Е.

[00282] В одном варианте осуществления связующее вещество (также упоминаемое в данном документе как наполнитель) выбрано из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы, моногидрата лактозы, сахарозы, глюкозы и сорбита.

[00283] В одном варианте осуществления разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия.

[00284] В одном варианте осуществления вещество, способствующее скольжению, относится к веществу, применяемому для увеличения сыпучести порошка посредством уменьшения сцепления между частицами. В одном варианте осуществления в лекарственных формах по настоящему изобретению вещество, способствующее скольжению, выбрано из группы, состоящей из диоксида кремния, безводного коллоидного диоксида кремния, крахмала и талька.

[00285] В одном варианте осуществления смазывающее средство относится к веществу, которое предупреждает слипание и/или комкование ингредиентов в устройствах, применяемых в получении лекарственных форм по настоящему изобретению. В одном варианте осуществления в лекарственных формах по настоящему изобретению смазывающее средство выбрано из группы, состоящей из стеарата магния, стеарилфумарата натрия, стеариновой кислоты и растительного стеарина.

[00286] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает жидкую композицию, содержащую соединение формулы (I). В некоторых вариантах осуществления жидкая композиция содержит соединение формулы (I) и поверхностно-активное вещество. В некоторых вариантах осуществления жидкая композиция содержит соединение формулы (I) и растворитель. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), поверхностно-активное вещество и растворитель.

[00287] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает жидкую композицию, содержащую соединение формулы (I-c). В некоторых вариантах осуществления жидкая композиция содержит соединение формулы (I-c) и поверхностно-активное вещество. В некоторых вариантах осуществления жидкая композиция содержит соединение формулы (I-c) и растворитель. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит терапевтически эффективное количество соединения формулы (I-c), поверхностно-активное вещество и растворитель. В некоторых вариантах осуществления отношение поверхностно-активного вещества к растворителю в композиции составляет 0,001-0,035 г поверхностно-активного вещества к 1 мл растворителя. В некоторых вариантах осуществления отношение поверхностно-активного вещества к растворителю в композиции составляет 0,005-0,035 г поверхностно-активного вещества к 1 мл растворителя. В некоторых вариантах осуществления отношение

поверхностно-активного вещества к растворителю в композиции составляет 0,01-0,03 г поверхностно-активного вещества к 1 мл растворителя. В некоторых вариантах осуществления отношение поверхностно-активного вещества к растворителю в композиции составляет 0,015-0,025 г поверхностно-активного вещества к 1 мл растворителя. В некоторых вариантах осуществления отношение поверхностно-активного вещества к растворителю в композиции составляет 0,016-0,024 г поверхностно-активного вещества к 1 мл растворителя. В некоторых вариантах осуществления отношение поверхностно-активного вещества к растворителю в композиции составляет 0,017-0,023 г поверхностно-активного вещества к 1 мл растворителя. В некоторых вариантах осуществления отношение поверхностно-активного вещества к растворителю в композиции составляет 0,018-0,022 г поверхностно-активного вещества к 1 мл растворителя. В некоторых вариантах осуществления отношение поверхностно-активного вещества к растворителю в композиции составляет 0,019-0,021 г поверхностно-активного вещества к 1 мл растворителя. В некоторых вариантах осуществления отношение поверхностно-активного вещества к растворителю в композиции составляет приблизительно 0,02 г поверхностно-активного вещества к приблизительно 1 мл растворителя. В некоторых вариантах осуществления отношение поверхностно-активного вещества к растворителю в композиции составляет 0,02 г поверхностно-активного вещества к 1 мл растворителя. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой производное сорбитана. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой Tween 80. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой низкомолекулярный полиэтиленгликоль (PEG). В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой полиэтиленгликоль (PEG)-400.

[00288] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает жидкую композицию, содержащую соединение формулы (I-c). В некоторых вариантах осуществления жидкая композиция содержит соединение формулы (I-c) и Tween 80. В некоторых вариантах осуществления жидкая композиция содержит соединение формулы (I-c) и полиэтиленгликоль (PEG)-400. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит терапевтически эффективное количество соединения формулы (I-c), Tween 80 и PEG-400. В некоторых вариантах осуществления отношение Tween 80 к PEG-400 в композиции составляет 0,001-0,035 г Tween 80 к 1 мл PEG-400. В некоторых вариантах осуществления отношение Tween 80 к PEG-400 в композиции составляет 0,005-0,035 г Tween 80 к 1 мл PEG-400. В некоторых вариантах осуществления отношение Tween 80 к PEG-400 в композиции составляет 0,01-0,03 г Tween 80 к 1 мл PEG-400. В некоторых вариантах осуществления отношение Tween 80 к PEG-400 в композиции составляет 0,015-0,025 г Tween 80 к 1 мл PEG-400. В некоторых вариантах осуществления отношение Tween 80 к PEG-400 в композиции составляет 0,016-0,024 г Tween 80 к 1 мл PEG-400. В некоторых вариантах осуществления отношение Tween 80 к PEG-400 в композиции составляет 0,017-0,023 г Tween 80 к 1 мл PEG-400. В

некоторых вариантах осуществления отношение Tween 80 к PEG-400 в композиции составляет 0,018-0,022 г Tween 80 к 1 мл PEG-400. В некоторых вариантах осуществления отношение Tween 80 к PEG-400 в композиции составляет 0,019-0,021 г Tween 80 к 1 мл PEG-400. В некоторых вариантах осуществления отношение Tween 80 к PEG-400 в композиции составляет приблизительно 0,02 г Tween 80 к приблизительно 1 мл PEG-400. В некоторых вариантах осуществления отношение Tween 80 к PEG-400 в композиции составляет 0,02 г Tween 80 к 1 мл PEG-400.

[00289] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения жидкой композиции, содержащей поверхностно-активное вещество, растворитель и соединение формулы (I-c), при этом способ включает стадию добавления растворителя к предварительно разделенному на аликвоты объему поверхностно-активного вещества. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает стадию добавления соединения формулы (I-c) к смеси растворителя и поверхностно-активного вещества. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения жидкой композиции, включающий стадии (i) добавления растворителя к предварительно разделенному на аликвоты объему поверхностно-активного вещества и (ii) добавления соединения формулы (I-c) к смеси растворителя и поверхностно-активного вещества. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой производное сорбитана. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой Tween 80. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой низкомолекулярный полиэтиленгликоль (PEG). В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой полиэтиленгликоль (PEG)-400.

[00290] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает жидкую композицию, содержащую поверхностно-активное вещество, растворитель и соединение формулы (I-c), полученную посредством способа, включающего стадию добавления растворителя к предварительно разделенному на аликвоты объему поверхностно-активного вещества. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает стадию добавления соединения формулы (I-c) к смеси растворителя и поверхностно-активного вещества. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает жидкую композицию, содержащую поверхностно-активное вещество, растворитель и соединение формулы (I-c), полученную посредством способа, включающего стадии (i) добавления растворителя к предварительно разделенному на аликвоты объему поверхностно-активного вещества и (ii) добавления соединения формулы (I-c) к смеси растворителя и поверхностно-активного вещества. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой производное сорбитана. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой Tween 80. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой низкомолекулярный полиэтиленгликоль

(PEG). В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой полиэтиленгликоль (PEG)-400.

[00291] Фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) и ингибиторы CDK4/6 (по отдельности либо совместно) можно изготавливать способом, который является общеизвестным, например, посредством способов традиционного смешивания, растворения, гранулирования, дражирования, отмучивания, эмульгирования, инкапсулирования, захватывания или лиофилизирования. Фармацевтические композиции можно составлять традиционным способом с применением одного или более фармацевтически приемлемых носителей, предусматривающих вспомогательные вещества и/или вспомогательные средства, которые облегчают обработку соединения формулы (I) с получением препаратов, которые можно применять в фармацевтике. Безусловно, подходящий состав зависит от выбранного пути введения.

[00292] Фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) и ингибиторы CDK4/6 (по отдельности или совместно), подходящие для инъекционного применения, включают стерильные водные растворы (при водорастворимости) или дисперсии и стерильные порошки для экстенпорального получения стерильных растворов для инъекций или дисперсий. Носители, подходящие для внутривенного введения, включают физиологический раствор, бактериостатическую воду, Cremophor EL™ (BASF, Парсиппани, Нью-Джерси) или фосфатно-солевой буфер (PBS). Во всех случаях композиция должна быть стерильной и должна быть текучей настолько, чтобы обеспечивалась возможность введения через шприц. Она должна быть стабильной при условиях изготовления и хранения и должна быть защищена от контаминирующего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибки. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль, и жидкий полиэтиленгликоль и т. п.) и их подходящие смеси. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, посредством применения покрытия, такого как лецитин, посредством поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и посредством применения поверхностно-активных веществ. Предупреждение действия микроорганизмов может достигаться посредством применения разнообразных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, аскорбиновой кислоты, тимеросала и т. п. Во многих случаях, будет предпочтительным включать изотонические средства, например, сахара, полиспирты, такие как маннит, сорбит или хлорид натрия, в композицию. Продленная абсорбция пригодных для инъекции композиций может быть обусловлена включением в композицию средства, которое замедляет абсорбцию, например, моностеарата алюминия и желатина.

[00293] Стерильные растворы, пригодные для инъекции, можно получать посредством включения соединения формулы (I) и/или ингибиторов CDK4/6 в требуемом количестве в подходящий растворитель с одним ингредиентом или комбинацией ингредиентов, перечисленных выше, по мере необходимости с последующей

стерилизующей фильтрацией. Как правило, дисперсии получают посредством включения активного средства или соединения в стерильную среду-носитель, которая содержит основную дисперсионную среду и другие требуемые ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для получения стерильных растворов, пригодных для инъекции, способы получения представляют собой вакуумную сушку и сублимационную сушку, посредством которых получают порошок активного ингредиента с любым дополнительным требуемым ингредиентом из их предварительно стерилизованного фильтрацией раствора.

[00294] Композиции для перорального применения обычно включают инертный разбавитель или пригодный для приема в пищу фармацевтически приемлемый носитель. Они могут быть заключены в желатиновые капсулы или спрессованы в таблетки. С целью перорального терапевтического введения соединение формулы (I) и/или ингибиторы CDK4/6 можно объединять со вспомогательными веществами и применять в форме таблеток, пастилок или капсул. Композиции для перорального применения можно также получать с применением жидкого носителя для применения в качестве ополаскивателя для полости рта, где средство или соединение в жидком носителе применяют перорально, и полощут ротовую полость, и выплевывают или проглатывают. Фармацевтически совместимые связывающие средства и/или вспомогательные материалы можно включать как часть композиции. Таблетки, пилюли, капсулы, пастилки и т. п. могут содержать любой из следующих ингредиентов или соединения подобного происхождения: связующее, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; вспомогательное вещество, такое как крахмал или лактоза, средство для улучшения распадаемости, такое как альгиновая кислота, примогель или кукурузный крахмал; смазывающее средство, такое как стеарат магния; вещество, способствующее скольжению, такое как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или ароматизирующее средство, такое как мята перечная, метилсалицилат или ароматизатор с запахом апельсина.

[00295] Для введения посредством ингаляции соединение формулы (I) и/или ингибиторы CDK4/6 доставляются в форме аэрозольного спрея из находящегося под давлением контейнера или дозирующего устройства, которое содержит подходящий пропеллент, например, газ, такой как диоксид углерода, или из небулайзера.

[00296] Системное введение соединения формулы (I) и/или ингибиторов CDK4/6 также можно осуществлять через слизистую оболочку или трансдермально. Для введения через слизистую оболочку или трансдермального введения в составе применяют вещества, обеспечивающие проникновение, подходящие для барьера, через который они будут проникать. Такие вещества, обеспечивающие проникновение, обычно известны из уровня техники и включают, например, для введения через слизистую оболочку, детергенты, соли желчной кислоты и производные фузидовой кислоты. Введение через слизистую оболочку можно осуществлять посредством применения назальных спреев или суппозиторий. Активные средства или соединения для трансдермального введения составляют в виде

мазей, бальзамов, гелей или кремов, как обычно известно из уровня техники.

[00297] В одном аспекте соединение формулы (I) и/или ингибиторы CDK4/6 получают с фармацевтически приемлемыми носителями, которые будут защищать средство или соединение от быстрого выведения из организма, такими как состав с контролируемым высвобождением, в том числе имплантаты и микроинкапсулированные системы доставки. Можно применять биоразлагаемые биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, сложные полиортоэфир и полимолочная кислота. Способы получения таких составов будут очевидны специалистам в данной области техники. Материалы можно также приобрести в Alza Corporation и Nova Pharmaceuticals, Inc. Липосомальные суспензии (включающие липосомы, целенаправленно воздействующие на инфицированные клетки с моноклональными антителами к вирусным антигенам) можно также применять в качестве фармацевтически приемлемых носителей. Их можно получать в соответствии со способами, известными специалистам в данной области техники, например, как описано в патенте США № 4522811.

[00298] Особенное преимущество имеет составление композиций для перорального или парентерального применения на основе соединения формулы (I) и/или ингибиторов CDK4/6 в виде стандартной лекарственной формы для легкого введения и равномерного дозирования. Стандартная лекарственная форма, как используется в данном документе, относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве однократных доз для субъекта, подлежащего лечению; при этом каждая единица содержит предварительно определенное количество активного средства или соединения, рассчитанное для получения требуемого терапевтического эффекта, в совокупности с требуемым фармацевтическим носителем. Спецификация для стандартных лекарственных форм по настоящей заявке продиктована и непосредственно зависит от уникальных характеристик соединения формулы (I) и конкретного терапевтического эффекта, которого необходимо достигнуть.

[00299] Фармацевтические композиции на основе соединения формулы (I) и/или ингибиторов CDK4/6 можно включать в контейнер, упаковку или дозирующее устройство вместе с инструкциями по введению.

[00300] Иллюстративные способы введения для соединения формулы (I) и/или ингибиторов CDK4/6 включают системное или местное введение, такое как пероральный, назальный, парентеральный, трансдермальный, подкожный, интравагинальный, трансбуккальный, ректальный или топический способ введения. В одном варианте осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат вводят перорально. В одном варианте осуществления соединение формулы (I) вводят в виде таблетки, капсулы, капсуловидной таблетки, раствора, суспензии, сиропа, гранулы, микросферы, порошка или пеллеты.

[00301] Иллюстративные фармацевтические композиции представляют собой таблетки и желатиновые капсулы, содержащие соль соединения формулы (I) и/или

ингибиторы CDK4/6, а также фармацевтически приемлемый носитель, такой как а) разбавитель, например, очищенная вода, триглицеридные масла, такие как гидрогенизированное или частично гидрогенизированное растительное масло, или их смеси, кукурузное масло, оливковое масло, подсолнечное масло, сафлоровое масло, виды рыбьего жира, такие как EPA или DHA, или их сложные эфиры, или триглицериды или их смеси, омега-3 жирные кислоты или их производные, лактоза, декстроза, сахароза, маннит, сорбит, целлюлоза, натрий, сахарин, глюкоза и/или глицин; б) смазывающее средство, например, диоксид кремния, тальк, стеариновая кислота, ее магниевая или кальциевая соль, олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и/или полиэтиленгликоль; также в случае таблеток с) связующее вещество, например, алюмосиликат магния, крахмальная паста, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, карбонат магния, природные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, кукурузные подсластители, природные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, трагакантовая камедь или альгинат натрия, воски и/или поливинилпирролидон, при необходимости; d) разрыхлитель, например, виды крахмала, агар, метилцеллюлоза, бентонит, ксантановая камедь, альгиновая кислота или ее натриевая соль или шипучие смеси; e) абсорбирующее средство, краситель, ароматизатор и подсластитель; f) эмульгатор или диспергирующее средство, такое как Tween 80, Labrasol, HPMC, DOSS, Caproyl 909, Labrafac, Labrafil, Peceol, Transcutol, Capmul MCM, Capmul PG-12, Captex 355, Gelucire, TGPS витамина Е или другие приемлемые эмульгаторы; и/или g) средство, которое усиливает абсорбцию соли, такое как циклодекстрин, гидроксипропилциклодекстрин, PEG400 и/или PEG200.

[00302] Для получения фармацевтических композиций из соединения формулы (I) и/или ингибиторов CDK4/6 или любой их соли или гидрата инертные фармацевтически приемлемые носители могут являться либо твердыми, либо жидкими. Твердые формы препаратов включают порошки, пилюли, таблетки, диспергируемые гранулы, капсулы (в том числе капсулы с модифицированным высвобождением), облатки и суппозитории. Порошки и таблетки могут состоять из от приблизительно 5 до приблизительно 95 процентов активного ингредиента. Подходящие твердые носители известны из уровня техники, например, карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар или лактоза. Таблетки, порошки, облатки и капсулы можно применять в качестве твердых лекарственных форм, подходящих для перорального введения. Примеры фармацевтически приемлемых носителей и способы изготовления разнообразных композиций можно найти в A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pa.

[00303] Жидкие формы препаратов на основе соединения формулы (I) и/или ингибиторов CDK4/6 включают растворы, суспензии, настои, настойки, эмульсии, сиропы, суспензии и эмульсии. Например, водные или водно-пропиленгликолевые растворы для парентеральной инъекции или добавление подсластителей и замутняющих средств для растворов, суспензий и эмульсий для перорального применения. Жидкие

формы препаратов могут также включать растворы для интраназального введения.

[00304] Жидкие, в частности, пригодные для инъекции, композиции на основе соединения формулы (I) и/или ингибиторов CDK4/6 можно, например, получать посредством растворения, диспергирования и т. д. Например, раскрытую соль растворяют или смешивают с фармацевтически приемлемым растворителем, таким как, например, вода, солевой раствор, водный раствор декстрозы, глицерин, этанол и т. п., с образованием тем самым изотонического раствора или суспензии, пригодных для инъекции. Белки, такие как альбумин, хиломикроновые частицы или белки сыворотки крови, можно применять для солюбилизации раскрытых соединений.

[00305] Также включены твердые формы препаратов на основе соединения формулы (I) и/или ингибиторов CDK4/6, которые предназначены для превращения, непосредственно перед применением, в жидкие формы препаратов для либо перорального, либо парентерального введения. Такие жидкие формы включают растворы, суспензии и эмульсии.

[00306] Парентеральное введение посредством инъекции соединения формулы (I) и/или ингибиторов CDK4/6 обычно применяют для подкожных, внутримышечных или внутривенных инъекций и инфузий. Средства, пригодные для инъекции, можно получать в виде традиционных форм, либо в виде жидких растворов или суспензий, либо в виде твердых форм, подходящих для растворения в жидкости перед инъекцией.

[00307] Аэрозольные препараты на основе соединения формулы (I) и/или ингибиторов CDK4/6, подходящие для ингаляции, могут включать растворы и твердые вещества в форме порошка, которые могут находиться в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, таким как сжатый инертный газ, например, азот.

[00308] Фармацевтические композиции на основе соединения формулы (I) и/или ингибиторов CDK4/6 можно получать в соответствии с традиционными способами смешивания, гранулирования или покрытия соответственно, и настоящие фармацевтические композиции могут содержать от приблизительно 0,1% до приблизительно 99%, от приблизительно 5% до приблизительно 90% или от приблизительно 1% до приблизительно 20% соединения формулы (I) и/или ингибиторов CDK4/6 по весу.

[00309] Все количества любого компонента лекарственной формы для перорального применения, описанной в данном документе, например, таблетки, которые указаны исходя из % вес/вес, относятся к общему весу лекарственной формы для перорального применения, если не указано иное.

ПРИМЕРЫ

[00310] Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано с помощью следующих примеров, которые не должны толковаться как ограничивающие настоящее изобретение в отношении объема или сущности конкретными процедурами, описанными в данном документе. Следует понимать, что примеры предусмотрены для иллюстрации определенных вариантов осуществления и что тем самым не предполагается ограничение

объема настоящего изобретения. Кроме того, следует понимать, что можно обращаться к разнообразным другим вариантам осуществления, модификациям и их эквивалентам, которые могут быть предложены специалистам в данной области техники без отступления от сущности настоящего изобретения и/или объема прилагаемой формулы изобретения.

ПРИМЕР 1 - Соединение (I-с) - средство, разрушающее ER, для субъектов с местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы

[00311] Рак молочной железы является вторым по частоте встречаемости видом рака у женщин. Ожидается, что в США в 2019 году инвазивный рак молочной железы будет диагностирован у приблизительно 268000 женщин. (Американское общество борьбы с раком). На метастатический рак молочной железы приходится ~6% от новых выявленных случаев. (Malmgren, J.A., Breast Cancer Res Treat (2018) 167:579-590). 80% новых выявленных случаев рака молочной железы являются положительными в отношении эстрогеновых рецепторов (ER). (Национальный институт онкологии, Гормональная терапия рака молочной железы)

[00312] Применение фулвестранта подтвердило важность разрушения ER при раке молочной железы.

[00313] Через 6 месяцев лечения с применением фулвестранта сохраняются не более 50% исходных уровней ER (Gutteridge et al., Breast Cancer Res Treat 2004;88 suppl 1:S177).

[00314] Соединение (I-с) представляет собой эффективное средство, разрушающее эстрогеновый рецептор ($DC_{50}=1,8$ нМ), которое разрабатывают для лечения пациентов с ER+ местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы.

ПРИМЕР 2 - Доклиническое исследование эффективного диапазона воздействия для соединения (I-с)

[00315] В ходе доклинических исследований с использованием животных введение соединения (I-с) осуществляли в дозах, составляющих 3 мг/кг, 10 мг/кг и 30 мг/кг (перорально один раз в день). Результаты исследования фармакокинетических свойств показаны ниже в таблице 1. На ксенотрансплантатной модели MCF7 при дозах 3 мг/кг, 10 мг/кг и 30 мг/кг соединения (I-с) наблюдали подавление роста опухоли (TGI), составляющее 85%, 98% и 124% соответственно по сравнению с контрольной группой.

[00316] На фиг. 1 показаны результаты экспериментов с подавлением роста опухоли при тестируемых дозах (среднее значение объема опухоли (мм^3) по отношению ко времени).

[00317] На фиг. 2 показано снижение количества ER в ксенотрансплантатных опухолях MCF7 в ответ на введение доз соединения (I-с), составляющих 3 мг/кг, 10 мг/кг и 30 мг/кг (перорально один раз в день).

ТАБЛИЦА 1.

Доза (перорально один раз в день)	Среднее значение AUC_{0-24} (нг*ч./мл)	Среднее значение C_{max} (нг/мл)
--------------------------------------	---	--

3 мг/кг	658	84
10 мг/кг	2538	312
30 мг/кг ^a	5717	962

^aоднократная доза

Значения представляют показатели общей концентрации лекарственного средства

ПРИМЕР 3 - Токсикологические исследования

[00318] Животным перорально вводили соединение (I-c) один раз в день в течение 28 дней, за которыми следовал 28-дневный период восстановления для животных, получавших высокие дозы. Собакам перорально вводили дозы соединения (I-c), составляющие 15 мг/кг, 45 мг/кг или 90 мг/кг, один раз в день. Крысам перорально вводили дозы соединения (I-c), составляющие 3 мг/кг, 10 мг/кг, 30 мг/кг или 100 мг/кг, один раз в день. Данные исследования показали отсутствие клинических признаков токсичности после перорального введения соединения (I-c) один раз в день в дозах, составляющих не более 100 мг/кг/день у крыс и 90 мг/кг/день у собак. Кроме того наблюдали отсутствие эффектов в отношении общего состояния здоровья животных или самочувствия животных.

ПРИМЕР 4 - План клинических испытаний фазы I с применением соединения (I-c)

[00319] Проводили клинические испытания фазы I с применением соединения (I-c). Осуществляли внедрение традиционного плана 3+3 с повышением дозы. Начальная доза соединения (I-c) составляла 30 мг, ее вводили перорально один раз в день с кормом. Повышение доз зависело от наличия токсических эффектов.

[00320] Ключевые критерии отбора для данных испытаний представляли собой следующие критерии: наличие ER+/HER2- распространенного рака молочной железы; наличие проведенных ранее по меньшей мере двух видов эндокринной терапии в любом формате и лечения с применением ингибитора CDK4/6; а также наличие проведенных ранее не более трех программ цитотоксической химиотерапии.

[00321] Ключевые цели данных испытаний представляли собой получение максимальной переносимой дозы соединения (I-c) и рекомендованной дозы для испытаний фазы II. Дополнительные цели включали осуществление оценки общей безопасности соединения (I-c), фармакокинетических свойств, противоопухолевой активности (например, RECIST, CBR) и биомаркеров, в том числе, например, мутационного статуса гена ER (ESR1) в ctDNA и/или ткани опухоли; и уровней ER, прогестеронового рецептора и Ki-67 в биоптатах опухоли до и после лечения у пациентов с доступной тканью опухоли.

ПРИМЕР 5 - Фармакокинетические данные фазы I - пероральное введение соединения (I-c)

[00322] В ходе клинических испытаний фазы I соединение (I-c) вводили перорально в дозе 30 мг/сутки. Согласно наблюдениям лечение с применением

соединения (I-c) в дозе 30 мг/сутки входило в доклинический диапазон эффективности, связанный с подавлением роста опухоли.

[00323] Предварительные результаты исследования фармакокинетических свойств показаны ниже в таблице 2, а также на фиг. 3 и фиг. 4. На фиг. 3 представлена концентрация соединения (I-c) в течение 24 часов после введения дозы как в день 1, так и в день 15. На фиг. 4 представлены средние значения остаточной концентрации соединения (I-c) на протяжении клинического испытания.

ТАБЛИЦА 2.

Доза	Среднее значение AUC _{TAU} (нг*ч./мл) в день 1	Среднее значение C _{max} (нг/мл) в день 1	Среднее значение AUC _{TAU} (нг*ч./мл) в день 15 ^a	Среднее значение C _{max} (нг/мл) в день 15
30 мг	1690	109	4100	224

^a значения AUC в день 15 рассчитывали с применением условно рассчитанных значений для 24 часов

ПРИМЕР 6 - Испытания фазы I с повышением дозы с применением соединения (I-c)

[00324] Соединение (I-c) вводили субъектам перорально в дозе 30 мг/сутки или 60 мг/сутки. (n=3 для обеих групп, получавших дозу) В когорте, получавшей 30 мг/день, наблюдали отсутствие ограничивающей дозу токсичности. Кроме того, в когортной группе, получавшей 30 мг/сутки, наблюдали отсутствие нежелательных явлений, связанных с лечением.

Пример 7 - Оценка противоопухолевой активности и активности соединения (I-c) в отношении разрушения эстрогенового рецептора альфа на ER-положительной ортотопической ксенотрансплантатной модели MCF7

[00325] Часть 1. Разрушение ER α in vivo

[00326] Немедленную активность соединения (I-c) в отношении разрушения эстрогенового рецептора альфа (ER α) оценивали на ортотопической ксенотрансплантатной модели MCF7 после 3 ежедневных пероральных введений соединения (I-c). Для оценки индуцированного соединением (I-c) разрушения ER α in vivo соединение (I-c) вводили в дозе 10 мг/кг с помощью желудочного зонда мышам NOD/SCID, несущим опухоль MCF7, и изменения уровней ER α оценивали после перорального введения 3 ежедневных доз. Как показано на фиг. 5, соединение (I-c) снижало уровни ER α опухоли на не более чем 95% по сравнению с уровнями ER α в опухолях у мышей, подвергавшихся обработке средой-носителем.

[00327] Мышам NOD/SCID, несущим опухоль MCF7, вводили среду-носитель или соединение (I-c) (10 мг/кг, перорально) один раз в день в течение трех последовательных дней. Примерно через 18 часов после заключительного введения мышей умерщвляли, и ксенотрансплантаты MCF7 собирали и подвергали лизису для определения уровней ER посредством иммуноблоттинга. Соединение (I-c) снижало уровни ER на не более чем 95%

по сравнению со средой-носителем (как представлено с помощью 3 образцов из каждой группы на фиг. 5). β -Актин служил в качестве контроля загрузки для иммуноблотов. Рацион был дополнен арахисовым маслом для содействия поддержанию значений веса тела.

[00328] Подробная информация об исследованиях с использованием животных

[00329] Вид: самки мышей NOD/SCID (Charles River, возраст 6-7 недель после прибытия).

[00330] Обработка животных: имплантация в аксиальную жировую подушку молочной железы 5×10^6 клеток MCF7/200 мкл на мышь (за день до этого имплантировали пеллету с 0,36 мг 17 β -эстрадиола с 90-дневным высвобождением).

[00331] Введение доз: перорально (через желудочный зонд) один раз в день (QD) в течение 3 дней (QDx3). Среда-носитель: 2% Tween 80/PEG 400 («PEG/Tween»).

[00332] Таблица 3. Исследуемые группы

Группа	Соединение	мг/кг	Путь введения/дни осуществления введения дозы	Среда-носитель	Объем дозы	Число животных
1	Среда-носитель	0	Перорально/QDx3	PEG/Tween	5 мл/кг	6
2	Соединение (I-с)	10	Перорально/QDx3	PEG/Tween	5 мл/кг	6

[00333] Сбор образцов: умерщвление животного по завершении исследования осуществляли через ~18 ч. после введения последней дозы; опухоли собирали, делили и подвергали мгновенной заморозке. Уровни ER α определяли посредством иммуноблоттинга.

[00334] Подробное описание процедуры анализа разрушения ER α

[00335] Лизис клеток: мгновенно замороженные образцы опухоли извлекали из места для хранения с температурой -80°C и помещали на сухой лед. Буфер для лизиса RIPA и ингибиторы протеазы Halt применяли из расчета 400 мкл на один образец опухоли. Стальной шарик (5 мм) помещали в каждый образец для разрушения ткани. Образцы подвергали лизису с помощью TissueLyzer при 24 Гц в течение 4 минут. Гомогенизацию останавливали в середине процесса и блок переворачивали на протяжении процесса. Стальные гранулы извлекали из пробирок и лизаты осаждали центрифугированием при 21000 x g в течение 15 минут при 4°C. Затем лизаты подвергали измерениям в отношении общей концентрации белка посредством BCA (согласно протоколу изготовителя).

[00336] Определение белков посредством иммуноблоттинга: лизаты смешивали с буфером для образцов и восстанавливающим средством (согласно протоколу изготовителя). Образцы подвергали денатурации при 95°C в течение 5 минут в термоциклере. Образцы охлаждали и осаждали центрифугированием (5000 x g; 1 минута) перед загрузкой в гель. Гели загружали из расчета 10 мкг общего белка на дорожку. Образцы загружали в 4-15% трис-глициновые гели Criterion и разделяли в течение 25 минут при 250 вольтах постоянного тока в 1X буфере трис/глицин/SDS. Белок переносили

из гелей в нитроцеллюлозу с помощью Bio-Rad Turbo с программой по умолчанию. Все блоты промывали дистиллированной водой и блокировали в течение 1 часа при к. т. в 5% BSA в TBS-T (TBS с 0,1% Tween) на встряхивателе-качалке. Блоты разрезали таким образом, чтобы можно было выявить бета-актин и ER α из той же дорожки/образца.

[00337] Блоты инкубировали с первичным антителом в 5% BSA в TBST (0,1%) в течение ночи при 4°C на встряхивателе-качалке:

ER α из Bethyl Labs (1:2000);

бета-актин из CST (1:3000).

[00338] Блот промывали с помощью TBST (0,1%) три раза в течение 5 минут на встряхивателе-качалке при к. т. Добавляли вторичное антитело и блоты инкубировали при к. т. на встряхивателе-качалке в течение 1 часа (1:18000 антитела к Ig кролика, меченные HRP в TBS-T). Блоты промывали 3 раза в TBST (0,1%) в течение 5 минут при к. т. на встряхивателе-качалке. Сигнал проявляли с помощью Pierce WestFemto Maximum Sensitivity Substrate в течение 5 минут, и снимки блотов получали с помощью BioRad ChemiDoc.

[00339] Часть 2. Противоопухолевые эффекты на ксенотрансплантатной модели MCF7.

[00340] Противоопухолевую активность и продленную активность соединения (I-с) в отношении разрушения ER α оценивали на ортотопической ксенотрансплантатной модели MCF7.

[00341] На данной ксенотрансплантатной модели MCF7 соединение (I-с) демонстрировало дозозависимую эффективность (фиг. 6), где дозы 3 мг/кг/сутки и 10 мг/кг/сутки демонстрировали подавление роста опухоли (TGI), составляющее 85% и 98% соответственно по сравнению со средой-носителем, и доза 30 мг/кг/сутки приводила к уменьшению размера опухоли (124% TGI) (таблица 4).

[00342] В ходе экспериментов наблюдали дозозависимое подавление роста опухоли соединением (I-с) на мышинной ортотопической ксенотрансплантатной модели MCF7. Самкам мышей NOD/SCID имплантировали клетки MCF7 в жировую подушку молочной железы, и введение соединения (I-с) (QD x 28; перорально) начинали, как только опухоли достигали 200 мм³. Объемы опухоли оценивали два раза в неделю в течение двадцати восьми дней. Соединение (I-с) в дозе 3 мг/кг, 10 мг/кг или 30 мг/кг подавляло рост стимулируемых эстрадиолом ксенотрансплантатов MCF7 (85%, 98% и 124% TGI соответственно).

[00343] Таблица 4 Подавление роста опухоли (TGI)

	Средо- носитель (n=10)	Соединение (I-с), 3 мг/кг (n=10)	Соединение (I-с), 10 мг/кг (n=9)	Соединение (I-с), 30 мг/кг (n=10)
День 0 Объем опухоли* (мм ³)	218 $\pm$ 69	217 $\pm$ 67	218 $\pm$ 65	217 $\pm$ 66
День 28 Объем опухоли*	656 $\pm$ 536	286 $\pm$ 206	226 $\pm$ 118	115 $\pm$ 79

(мм ³)				
TGI (% от показателя для среды- носителя)	н. п.	85	98	124

*Объемы опухолей представляют собой средние значения $\pm$ SD.

[00344] Сбор образцов: опухоли измеряли два раза в неделю. Умерщвление животного по завершении исследования осуществляли через ~18 ч. после введения последней дозы; опухоли собирали, делили и подвергали мгновенной заморозке. Уровни ER α определяли посредством иммуноблоттинга.

[00345] Расчет объема опухоли: объем опухоли=(ширина x ширина x длина)/2, где все измерения представлены в мм и объем опухоли представлен мм³.

[00346] Расчет подавления роста опухоли (TGI): TGI (%)

$$TGI (\%) = \left[1 - \frac{(\text{объем опухоли, соединение, день } X) - (\text{объем опухоли, соединение, день } 0)}{(\text{объем опухоли, среда-носитель, день } X) - (\text{объем опухоли, среда-носитель, день } 0)} \right] \times 100$$

где объем опухоли представлен мм³.

[00347] По завершении исследования опухоли извлекали из тел мышей, и уровни ER α определяли посредством иммуноблоттинга опухолевых гомогенатов. Как видно на фиг. 7, соединение (I-c) при всех дозах значительно снижало уровни ER α (на >94%) по сравнению с мышами, которым вводили только среду-носитель. Взятые вместе, эти данные демонстрируют, что соединение (I-c) показывает сильную противоопухолевую активность в отношении установившейся модели ER-положительного рака молочной железы in vivo одновременно со стабильным разрушением ER α в опухолях.

[00348] Таблица 5. Исследуемые группы

Группа	Соединение	мг/кг	Путь введения/дни осуществления введения дозы	Среда-носитель	Объем дозы	Число животных
1	Среда-носитель	0	Перорально/ QDx28	PEG/Tween	5 мл/кг	10
2	Соединение (I-c)	3	Перорально/ QDx28	PEG/Tween	5 мл/кг	10
3	Соединение (I-c)	10	Перорально/ QDx28	PEG/Tween	5 мл/кг	10
4	Соединение (I-c)	30	Перорально/ QDx28	PEG/Tween	5 мл/кг	10

[00349] Часть 2. Противоопухолевые эффекты в комбинации с ингибитором CDK4/6

[00350] Для оценки противоопухолевой активности соединения (I-c) в комбинации с ингибитором CDK4/6 на ортотопической ксенотрансплантатной модели MCF7 оценивали эффекты комбинирования соединения (I-c) с ингибитором CDK4/6 у мышей, несущих опухоль MCF7.

[00351] Самкам мышей NOD/SCID (Charles River, возраст 6-7 недель после

прибытия) в аксиальную жировую подушку молочной железы имплантировали 5×10^6 клеток MCF7/200 мкл на мышь (за день до этого имплантировали пеллету с 0,36 мг 17 β -эстрадиола с 90-дневным высвобождением). Введение соединения начинали, как только опухоли достигали 200 мм³. Рацион был дополнен арахисовым маслом для содействия поддержанию значений веса тела.

[00352] Соединение (I-с) (30 мг/кг/сутки) и ингибитор CDK4/6 палбоциклиб (60 мг/кг/сутки) вводили в течение двадцати восьми дней. При сравнении с активностью монотерапии с применением соединения (I-с) (105% TGI) на данной модели, комбинация соединения (I-с) и палбоциклиба обеспечивала получение значительных показателей регресса опухоли (131% TGI). С другой стороны монотерапия с применением фулвестранта, дозу которого вводили подкожно, приводила лишь к незначительному подавлению роста опухоли (46% TGI), в то время как комбинация фулвестранта и палбоциклиба приводила к улучшению показателей подавления роста опухоли (108% TGI), однако не на тех уровнях, которые достигались с применением соединения (I-с) и палбоциклиба. (Фиг. 8 и таблица 6.)

[00353] Таблица 6. Исследования подавления роста опухоли (TGI).

	Среда-носитель (n=15)	Фулвестрант, 200 мг/кг (n=10)	Соединение (I-с), 30 мг/кг (n=10)	Фулвестрант, 200 мг/кг+ палбоциклиб, 60 мг/кг (n=10)	Соединение (I-с), 30 мг/кг+ палбоциклиб, 60 мг/кг (n=10)
День 0 Объем опухоли* (мм ³)	197 $\pm$ 56	199 $\pm$ 50	199 $\pm$ 55	204 $\pm$ 42	198 $\pm$ 49
Объем опухоли в день 28* (мм ³)	733 $\pm$ 309	489 $\pm$ 154	170 $\pm$ 62	154 $\pm$ 42	33 $\pm$ 16
TGI (% от показателя для среды-носителя)		46	105	108	131

*Объемы опухолей представляют собой средние значения $\pm$ SD.

[00354] Введение доз

Соединение (I-с) и палбоциклиб: перорально (через желудочный зонд) один раз в день в течение 28 дней (QD x 28)

Дозу палбоциклиба вводят за 30-60 минут до введения дозы соединения (I-с). Не ограничиваясь какой либо теорией, это выполняют для предотвращения смешивания палбоциклиба и соединения (I-с) и их соответствующих вспомогательных веществ в кислотном компартменте желудка.

Фулвестрант: подкожно (SC) два раза в неделю (BIW) в течение 2 недель (BIW x 2), затем один раз в неделю (QW) в течение 2 недель (QW x 2)

[00355] Среда-носители

Для соединения (I-с): 2% Tween 80/PEG-400 («PEG/Tween»). Отношение Tween 80 к

PEG-400 составляет 0,02 г Tween 80 к 1 мл PEG-400. PEG-400 добавляют к предварительно разделенному на аликвоты объему Tween 80.

Для фулвестранта: 10% вес/об. этанола, 10% вес/об. бензинового спирта и 15% вес/об. бензилбензоата в качестве сорастворителей и доведенные до 100% вес/об. с помощью касторового масла («ЕВВ/касторовое масло»)

Для палбоциклиба: 50 мМ лактата натрия, pH 4,0 («лактат натрия»)

[00356] Таблица 7. Исследуемые группы

Группа	Соединение (соединения)	мг/кг	Путь введения/дни осуществления введения дозы	Среда-носитель	Объем дозы	# Число животных
1	Среда-носитель	0	Перорально/ QDx28	PEG/Tween	5 мл/кг	15
2	Фулвестрант	200	SC/BIW x 2, QW x 2	ЕВВ/касторовое масло	4 мл/кг	10
3	Соединение (I-с)	30	Перорально/ QDx28	PEG/Tween	5 мл/кг	10
4	Фулвестрант+палбоциклиб	200/60	SC/BIW x 2, QW x 2; Перорально/ QD x 28	ЕВВ/касторовое масло; Лактат натрия	4 мл/кг; 5 мл/кг	10
5	Соединение (I-с) + палбоциклиб	30/60	Перорально/ QD x 28	PEG/Tween, лактат натрия	5 мл/кг	10

[00357] Сбор образцов: опухоли измеряли два раза в неделю. Умерщвление животного по завершении исследования осуществляли через ~18 ч. после введения последней дозы; опухоли собирали, делили и подвергали мгновенной заморозке. Уровни ER α определяли посредством иммуноблоттинга.

Пример 8 - Оценка противоопухолевой активности и активности соединения (I-с) в отношении разрушения эстрогенового рецептора альфа на ER-положительной ортотопической ксенотрансплантатной модели устойчивых к тамоксифену клеток MCF7

[00358] Противоопухолевую активность соединения (I-с) на ортотопической ксенотрансплантатной модели устойчивого к тамоксифену рака молочной железы, положительного в отношении эстрогеновых рецепторов (ER+), оценивали в виде монотерапии и в комбинации с ингибитором CDK4/6. Кроме того, активность соединения (I-с) в отношении разрушения ER α оценивали на ортотопической ксенотрансплантатной модели устойчивого к тамоксифену ER+ рака молочной железы.

[00359] Сводные данные

[00360] На фиг. 9 и в таблице 8 рост устойчивых к тамоксифену ксенотрансплантатов MCF7 был подавлен на 65% после перорального введения

соединения (I-c) в дозе 30 мг/кг/сутки один раз в день в течение 28 дней. Когда соединение (I-c) комбинировали с палбоциклибом в дозе 60 мг/кг/сутки, схема с применением комбинации обуславливала более высокий показатель подавления роста опухоли (113% TGI) при сравнении с группой монотерапии с применением палбоциклиба (91% TGI).

[00361] По завершении исследования опухоли извлекали из тел мышей, и уровни ER α определяли посредством иммуноблоттинга опухолевых гомогенатов. Как видно на фиг. 10, по сравнению со средой-носителем соединение (I-c) в дозе 30 мг/кг снижало уровни ER α на 73%, и комбинация с палбоциклибом в дозе 60 мг/кг сходным образом снижала уровни ER α на 72% (фиг. 11). Палбоциклиб отдельно (60 мг/кг), однако, не снижал уровни ER α (фиг. 12). Уровни ER α для различных групп, получавших соединение, сравнивали с животными, которых обрабатывали средой-носителем, посредством осуществления анализа опухолевых лизатов на отдельных иммуноблотах (на графики на фиг. 10, фиг. 11 и фиг. 12 изображены данные для отдельных иммуноблотов), и были показаны средние значения уровней ER α со стандартным отклонением.

[00362] Таблица 8. Подавление роста опухоли (TGI)

	Среда-носитель (n=9)	Соединение (I-c), 30 мг/кг (n=9)	Палбоциклиб, 60 мг/кг (n=9)	Соединение (I-c) (30 мг/кг) и палбоциклиб (60 мг/кг) (n=9)
День 0 Объем опухоли* (мм ³)	179 $\pm$ 69	178 $\pm$ 76	180 $\pm$ 80	176 $\pm$ 70
День 28 Объем опухоли* (мм ³)	721 $\pm$ 459	361 $\pm$ 181	222 $\pm$ 139	102 $\pm$ 53
TGI (% от показателя для среды-носителя)	н. п.	65	91	113

*Объемы опухолей представляют собой средние значения $\pm$ SD.

[00363] Подробная информация об исследованиях с использованием животных

[00364] Вид: самки мышей Nu/Nu, подвергнутые овариэктомии. Обработка животных: имплантация в аксиальную жировую подушку молочной железы фрагмента устойчивой к тамоксифену опухоли (из пассажа E45). Одну пеллету тамоксифена на мыш (5 мг, высвобождение в течение 60 дней) имплантировали SC с применением такой же анестезии, как и для фрагмента опухоли (пеллета - дорсально; опухоль - вентрально).

[00365] Введение доз: перорально (через желудочный зонд) один раз в день в течение 28 дней (QD x 28)

[00366] Среды-носители: для соединения (I-c): 2% Tween80/PEG400 («PEG/Tween»); для палбоциклиба: 50 mM лактат натрия, pH 4 («лактат натрия»)

[00367] Таблица 9. Исследуемые группы.

Группы	Соединение	Доза (мг/кг)	Путь введения, дни осуществления введения дозы	Среда-носитель	Объем дозы	# Число животных
1	Среда-носитель	0	Перорально, QD x 28	PEG/Tween	5 мл/кг	9
2	Соединение (I-с)	30	Перорально, QD x 28	PEG/Tween	5 мл/кг	9
3	Палбоциклиб	60	Перорально, QD x 28	Лактат натрия	5 мл/кг	9
4	Соединение (I-с)/ Палбоциклиб	30/60	Перорально, QD x 28	PEG/Tween/лактат натрия	5 мл/кг	9

[00368] Сбор образцов: опухоли измеряли два раза в неделю. Умерщвление животного по завершении исследования осуществляли через ~18 ч. после введения последней дозы; Опухоли собирали, делили и подвергали мгновенной заморозке. Уровни ER α определяли посредством иммуноблоттинга (см. приложение 1 для подробной информации).

[00369] Подробное описание процедуры анализа разрушения ER α

[00370] Лизис клеток

[00371] Мгновенно замороженные образцы опухоли извлекали из места для хранения с температурой -80°C и помещали на сухой лед. Буфер для лизиса RIPA и ингибиторы протеазы Halt применяли из расчета 400 мкл на один образец опухоли. Стальной шарик (5 мм) помещали в каждый образец для разрушения ткани. Образцы подвергали лизису с помощью TissueLyzer при 24 Гц в течение 4 минут. Гомогенизацию останавливали в середине процесса и блок переворачивали на протяжении процесса. Стальные гранулы извлекали из пробирок и лизаты осаждали центрифугированием при 21000 x g в течение 15 минут при 4°C. Затем лизаты подвергали измерениям в отношении общей концентрации белка посредством BCA (согласно протоколу изготовителя).

[00372] Выявление белков посредством иммуноблоттинга.

[00373] Лизаты смешивали с буфером для образцов и восстанавливающим средством (согласно протоколу изготовителя). Образцы подвергали денатурации при 95°C в течение 5 минут в термоциклере. Образцы охлаждали и осаждали центрифугированием (5000 x g; 1 минута) перед загрузкой в гель. Гели загружали из расчета 10 мкг общего белка на дорожку. Образцы загружали в 4-15% трис-глициновые гели Criterion и разделяли в течение 25 минут при 250 вольтах постоянного тока в 1X буфере трис/глицин/SDS.

[00374] Белок переносили из гелей в нитроцеллюлозу с помощью Bio-Rad Turbo с программой по умолчанию. Все блоты промывали дистиллированной водой и блокировали в течение 1 часа при к. т. в 5% BSA в TBS-T (TBS с 0,1% Tween) на встряхивателе-качалке. Блоты разрезали таким образом, чтобы можно было выявить бета-актин и ER α из той же дорожки/образца. Блоты инкубировали с первичным антителом в 5% BSA в TBST (0,1%) в течение ночи при 4°C на встряхивателе-качалке.

ER α из Bethyl Labs (1:2000)

бета-актин из CST (1:3000)

[00375] Блот промывали с помощью TBST (0,1%) три раза в течение 5 минут на встряхивателе-качалке при к. т. Добавляли вторичное антитело и блоты инкубировали при к. т. на встряхивателе-качалке в течение 1 часа (1:18000 антитела к Ig кролика, меченные HRP в TBS-T). Блоты промывали 3 раза в TBST (0,1%) в течение 5 минут при к. т. на встряхивателе-качалке. Сигнал проявляли с помощью Pierce WestFemto Maximum Sensitivity Substrate в течение 5 минут, и снимки блотов получали с помощью BioRad ChemiDoc.

Пример 9 - Сводные данные для соединения (I-c) *in vivo*

[00376] Соединения формулы (I), раскрытые в данном документе, в том числе соединение (I-c), представляют собой гетеробифункциональные молекулы, которые способствуют взаимодействиям между ER-альфа и внутриклеточным комплексом лигазы E3, что приводит к убиквитинированию и последующему разрушению эстрогеновых рецепторов с помощью протеасомы. Биологически доступное при пероральном введении соединение (I-c) демонстрирует одноразрядную наномолярную эффективность в отношении разрушения ER α в линиях клеток, экспрессирующих ER α дикого типа и варианты ER α .

[00377] Соединение (I-c) стабильно разрушает ER в линиях клеток ER-положительного рака молочной железы с полумаксимальной концентрацией (DC₅₀), приводящей к разрушению, составляющей ~ 1 нМ (фиг. 13 и фиг. 14). Разрушение ER, опосредованное соединением (I-c), снижает экспрессию регулируемых классическим путем целевых с точки зрения ER генов MCF7 и T47D (от фиг. 13 до фиг. 16) и подавляет клеточную пролиферацию ER-зависимых линий клеток. Кроме того, соединение (I-c) разрушает клинически значимые варианты ESR1 Y537S и D538G (фиг. 15) и подавляет рост линий клеток, экспрессирующих данные варианты. На утеротрофной модели с использованием неполовозрелых крыс соединение (I-c) разрушает ER матки крысы и демонстрирует отсутствие агонистической активности (фиг. 17). Ежедневное пероральное введение соединения (I-c) в виде монотерапии (3 мг/кг, 10 мг/кг и 30 мг/кг) приводит к значительной противоопухолевой активности в отношении зависимых от эстрадиола ксенотрансплантатов MCF7 и одновременному снижению уровня белка ER опухоли, составляющему >90%, при завершении исследования (фиг. 1, фиг. 5 и фиг. 7). Более того, когда ингибитор CDK4/6 комбинируют с соединением (I-c) в модели MCF7, наблюдается еще более выраженное подавление роста опухоли (131% TGI)(фиг. 8). Соединение (I-c)

подавляло рост на 65% в устойчивом к тамоксифену ксенотрансплантате MCF7, и когда соединение (I-с) комбинировали с палбоциклибом, приводило к еще большему подавлению роста опухоли (113% TGI) по сравнению с группой, получавшей палбоциклиб в виде монотерапии (91% TGI) (таблица 8 и фиг. 9). На клинически значимой в отношении ESR1 мутантной модели Y537S, не зависимой от гормонов ксенотрансплантатной модели, полученной от пациента, соединение (I-с) в дозе 10 мг/кг полностью подавляло рост и также значительно снижало уровни белка мутантного ER (фиг. 22). Взяты вместе, данные доклинических испытаний соединения (I-с) поддерживают его продолжающуюся разработку в качестве биологически доступного при пероральном введении средства, разрушающего белок ER.

[00378] Таблица 10. Сводные данные для исследований *in vivo* с применением соединения (I-с).

	MCF7/ эстрадиол		Устойчивые к тамоксифену MCF7		ESR1 (Y537S) PDX	
	% TGI	%ER α ↓	% TGI	%ER α ↓	% TGI	%ER α ↓
Соединение (I-с) (3 мг/кг)	85	95	н. о.	н. о.	н. о.	н. о.
Соединение (I-с) (10 мг/кг)	94	97	н. о.	н. о.	99	79
Соединение (I-с) (30 мг/кг)	105- 124	94	65	73	106	88
Фулвестрант в дозе 200 мг/кг	46	нет	н. о.	н. о.	62	63
Соединение (I-с) (30 мг/кг) + палбоциклиб (60 мг/кг)	131	89	113	72	н. о.	н. о.
Фулвестрант в дозе 200 мг/кг+палбоциклиб (60 мг/кг)	108	нет	н. о.	н. о.	н. о.	н. о.

н. о.=не определено

[00379] Пероральное введение соединения (I-с) обеспечивает более стабильное подавление роста опухоли и разрушение ER α по сравнению с фулвестрантом на ортотопической ксенотрансплантатной модели MCF7/эстрадиол (фиг. 19 и фиг. 20, таблица 10). Комбинация соединения (I-с) и палбоциклиба приводит к значительному регрессу опухоли и в целом более высокой противоопухолевой активности по сравнению с комбинацией фулвестранта и палбоциклиба (от фиг. 20 до фиг. 22 и таблица 10).

[00380] Соединение (I-c) подавляет рост устойчивых к тамоксифену и ESR1-опухолей (Y537S), также одновременно снижая уровни ER α опухоли (фиг. 22, таблица 10).

ЭКВИВАЛЕНТЫ

[00381] Специалистам в данной области техники будет очевидным множество эквивалентов конкретных вариантов осуществления, специально описанных в данном документе, или они смогут определить их с применением только стандартных экспериментов. Предполагается, что такие эквиваленты охватываются объемом следующей формулы изобретения.

[00382] Способы по настоящему изобретению были описаны в данном документе со ссылкой на определенные предпочтительные варианты осуществления. Однако, поскольку их конкретные варианты станут очевидными для специалистов в данной области техники на основании данного описания, изложенного в данном документе, настоящее изобретение не следует считать ограниченным ими.

[00383] Если не указано иное, то все технические и научные термины, применяемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понятно специалисту в данной области техники, к которой относится настоящее изобретение. В описании и формуле изобретения формы единственного числа также включают формы множественного числа, если из контекста явно не следует иное.

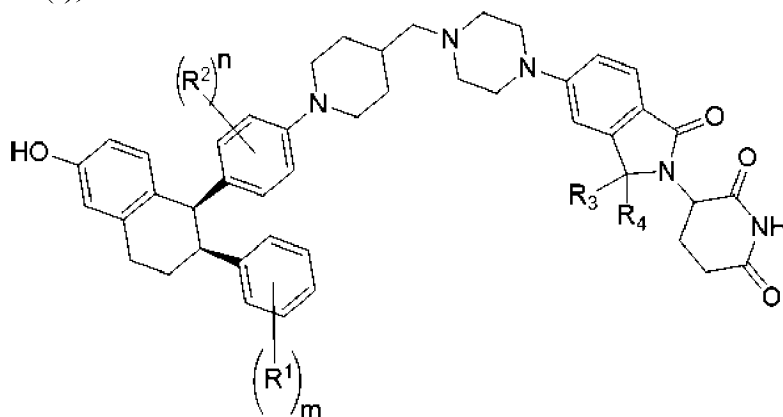
[00384] Следует понимать, что по меньшей мере некоторые из описаний по настоящему изобретению были упрощены для акцентирования внимания на элементах, которые имеют значение для четкого понимания настоящего изобретения, при этом устраняются, в целях обеспечения ясности, другие элементы, которые будут понятны специалистам в данной области техники и которые могут также включать часть настоящего изобретения. Однако, поскольку такие элементы хорошо известны из уровня техники и поскольку они не обязательно способствуют лучшему пониманию настоящего изобретения, описание таких элементов не предусмотрено в данном документе.

[00385] Более того, с учетом того, что способ не зависит от конкретного порядка стадий, изложенных в данном документе, конкретный порядок стадий, перечисленных в пункте формулы изобретения, не должен толковаться как ограничение данного пункта формулы изобретения.

[00386] Все патенты, заявки на патент, источники литературы и публикации, цитируемые в данном документе, целиком и полностью включены посредством ссылки, как если бы были изложены во всей своей полноте. Такие документы не признаются в качестве уровня техники по отношению к настоящему изобретению.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I),



(I), или его

фармацевтически приемлемой соли, энантиомера, стереоизомера, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства, где

каждый R¹ и каждый R² независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, OR₅, N(R₅)(R₆), NO₂, CN, SO₂(R₅), C₁-C₆алкила и C₃-C₆циклоалкила;

R₃ и R₄ или одновременно представляют собой водород, или, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонил;

каждый R₅ и каждый R₆ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆алкила и C₃-C₆циклоалкила;

m равняется 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4,

где терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 1000 мг.

2. Способ по п. 1, где рак молочной железы представляет собой ER+, HER2- рак молочной железы.

3. Способ по п. 1 или п. 2, где рак молочной железы является метастатическим или местнораспространенным.

4. Способ по любому из пп. 1-3, где каждый из R¹ и R² независимо выбран из группы, состоящей из галогена и OR₅.

5. Способ по любому из пп. 1-4, где R₃ и R₄ одновременно представляют собой водород.

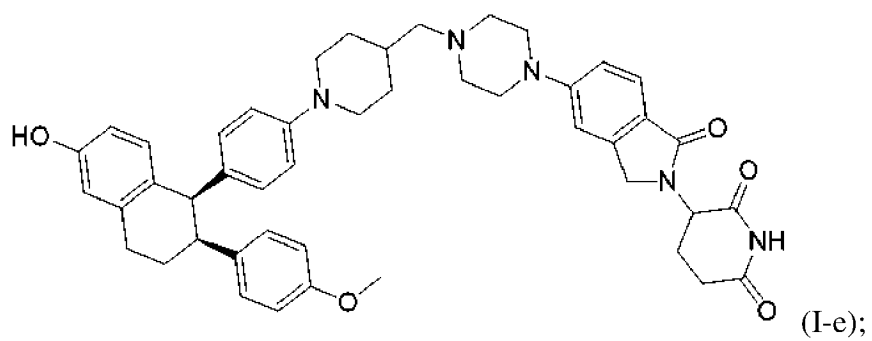
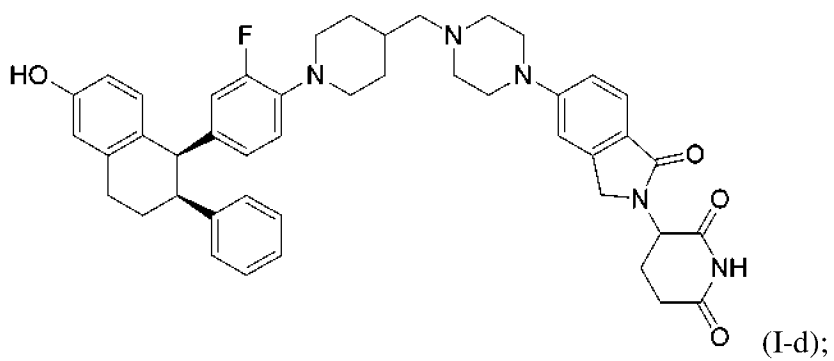
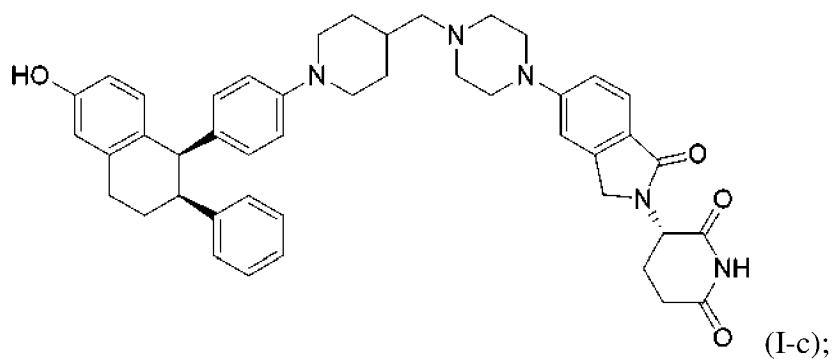
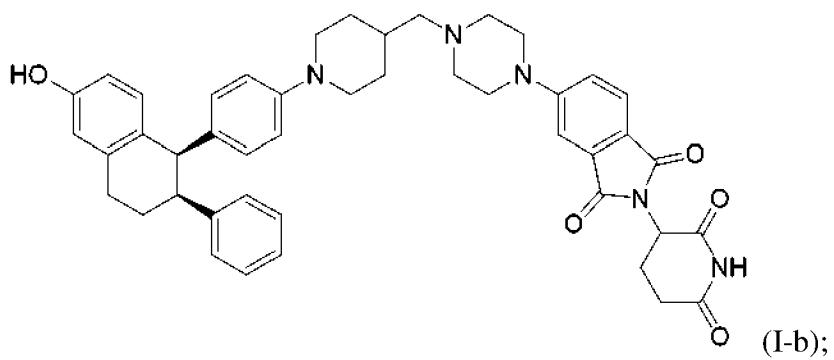
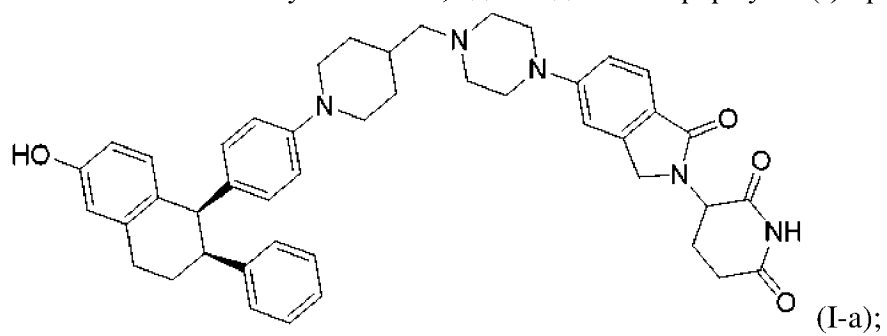
6. Способ по любому из пп. 1-4, где R₃ и R₄, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонил.

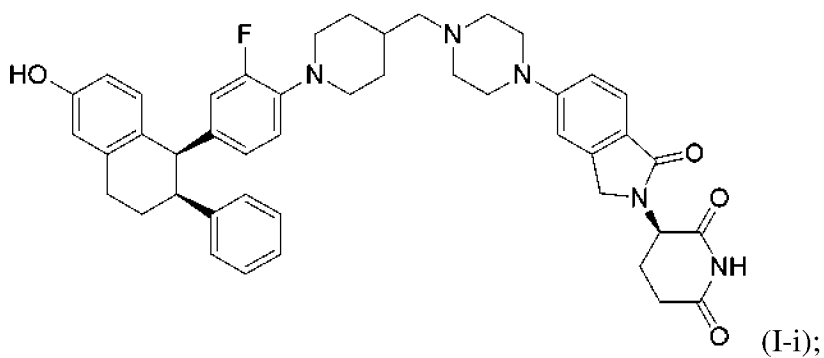
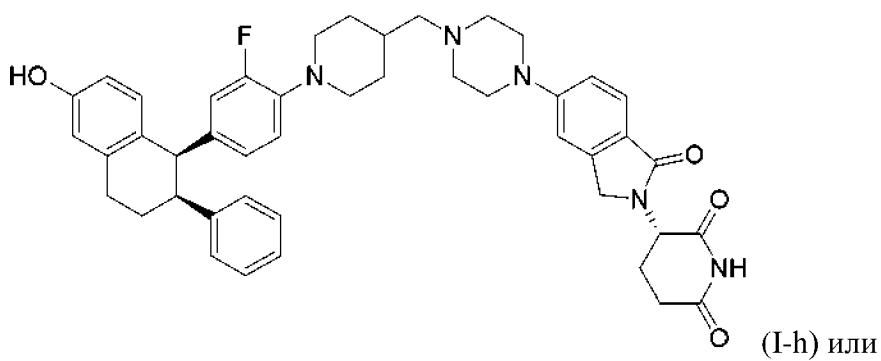
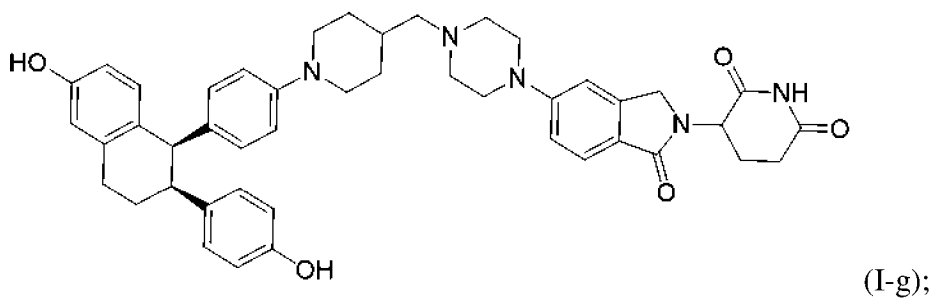
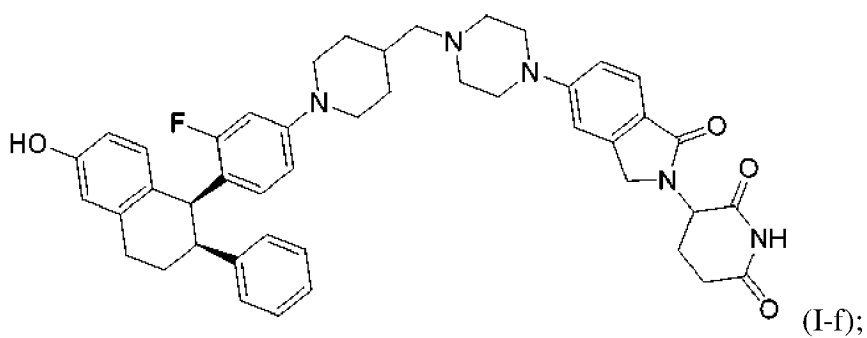
7. Способ по любому из пп. 1-3, п. 5 или п. 6, где каждый из m и n равняется 0.

8. Способ по любому из пп. 1-6, где каждый из m и n равняется 1.

9. Способ по любому из пп. 1-3, п. 5 или п. 6, где один из m и n равняется 0 и другой равняется 1.

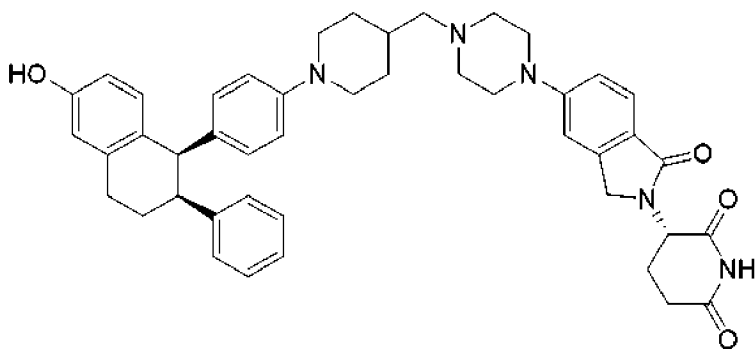
10. Способ по любому из пп. 1-3, где соединение формулы (I) представляет собой





или фармацевтически приемлемую соль, энантиомер, стереоизомер, сольват, полиморф, изотопное производное или пролекарство любого из вышеуказанных.

11. Способ по любому из пп. 1-3, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-с):



12. Способ по любому из пп. 1-11, где соединение формулы (I) вводят субъекту перорально.

13. Способ по любому из пп. 1-12, где терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) вводят субъекту один раз в день, два раза в день, три раза в день или четыре раза в день.

14. Способ по любому из пп. 1-13, где терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) вводят субъекту один раз в день.

15. Способ по пп. 1-12, где терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) вводят субъекту за один раз или вводят в виде двух, трех или четырех частей.

16. Способ по любому из пп. 1-15, где терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет приблизительно 3 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг или 30 мг.

17. Способ по любому из пп. 1-15, где терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет от приблизительно 20 мг до приблизительно 750 мг.

18. Способ по любому из пп. 1-15, где терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет от приблизительно 30 мг до приблизительно 500 мг.

19. Способ по любому из пп. 1-15, где терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет от приблизительно 30 мг до приблизительно 120 мг.

20. Способ по любому из пп. 1-19, где терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) приводит к получению среднего значения AUC_{TAU} в день 15, составляющего более чем приблизительно 3500 нг*ч./мл, более чем приблизительно 3600 нг*ч./мл, более чем приблизительно 3700 нг*ч./мл, более чем приблизительно 3800 нг*ч./мл, более чем приблизительно 3900 нг*ч./мл, более чем приблизительно 4000 нг*ч./мл, более чем приблизительно 4100 нг*ч./мл, более чем приблизительно 4200 нг*ч./мл, более чем приблизительно 4300 нг*ч./мл, более чем приблизительно 4400 нг*ч./мл, более чем приблизительно 4500 нг*ч./мл, более чем приблизительно 4600 нг*ч./мл, более чем приблизительно 4700 нг*ч./мл, более чем приблизительно 4800 нг*ч./мл, более чем приблизительно 4900 нг*ч./мл или более чем приблизительно 5000 нг*ч./мл.

21. Способ по любому из пп. 1-19, где терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) приводит к получению среднего значения AUC_{TAU} в день 15, составляющего от более чем приблизительно 4000 нг*ч./мл до менее чем приблизительно

4500 нг*ч./мл.

22. Способ по любому из пп. 1-21, где терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) приводит к получению среднего значения C_{max} в день 15, составляющего более чем приблизительно 200 нг/мл, более чем приблизительно 205 нг/мл, более чем приблизительно 210 нг/мл, более чем приблизительно 215 нг/мл, более чем приблизительно 220 нг/мл, более чем приблизительно 225 нг/мл, более чем приблизительно 230 нг/мл, более чем приблизительно 235 нг/мл, более чем приблизительно 240 нг/мл, более чем приблизительно 245 нг/мл или более чем приблизительно 250 нг/мл.

23. Способ по любому из пп. 1-21, где терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) приводит к получению среднего значения C_{max} в день 15, составляющего от более чем приблизительно 215 нг/мл до менее чем приблизительно 235 нг/мл.

24. Способ по любому из пп. 1-23, где соединение формулы (I) составлено в виде таблетки.

25. Способ по п. 24, где таблетка содержит соединение формулы (I) и необязательно одно или более из следующего: эмульгатор; поверхностно-активное вещество; связующее вещество; разрыхлитель; вещество, способствующее скольжению; и смазывающее средство.

26. Способ по п. 25, где эмульгатор представляет собой гипромеллозу.

27. Способ по п. 25, где поверхностно-активное вещество представляет собой полиэтиленгликольсукцинат витамина Е.

28. Способ по п. 25, где связующее вещество представляет собой микрокристаллическую целлюлозу или моногидрат лактозы.

29. Способ по п. 25, где разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия.

30. Способ по п. 25, где вещество, способствующее скольжению, представляет собой диоксид кремния.

31. Способ по п. 25, где смазывающее средство представляет собой стеарилфумарат натрия.

32. Способ по любому из пп. 1-31, дополнительно включающий введение терапевтически эффективного количества ингибитора CDK4/6 субъекту, нуждающемуся в этом.

33. Способ по п. 32, где ингибитор CDK4/6 представляет собой SHR6390, трилациклиб, лероциклиб, AT7519M, динациклиб, рибоциклиб, абемациклиб или палбоциклиб.

34. Способ по п. 32, где ингибитор CDK4/6 представляет собой палбоциклиб.

35. Способ по п. 34, где терапевтически эффективное количество палбоциклиба вводят субъекту один раз в день.

36. Способ по п. 34 или п. 35, где терапевтически эффективное количество палбоциклиба составляет 60 мг, 75 мг, 100 мг или 125 мг.

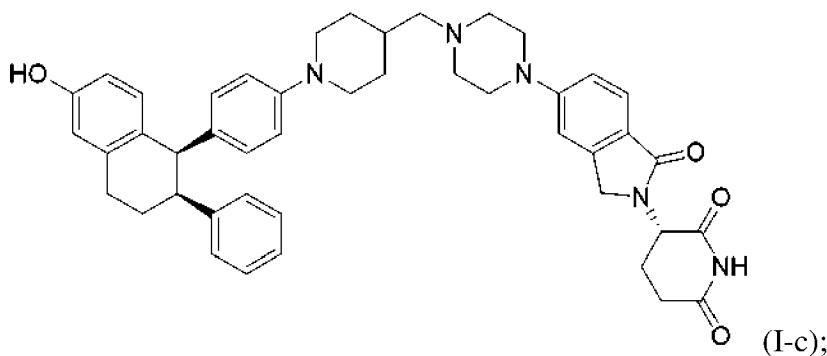
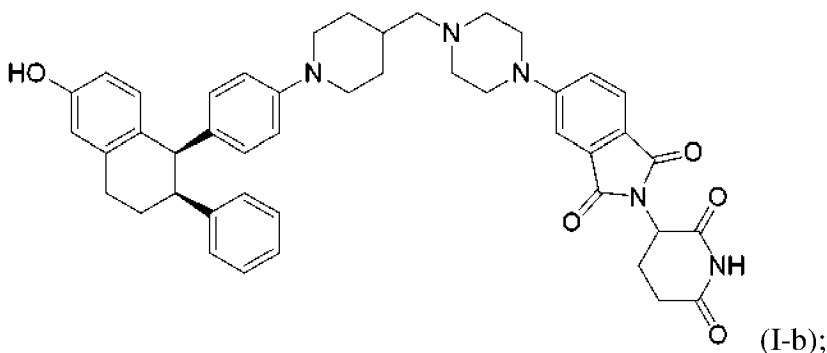
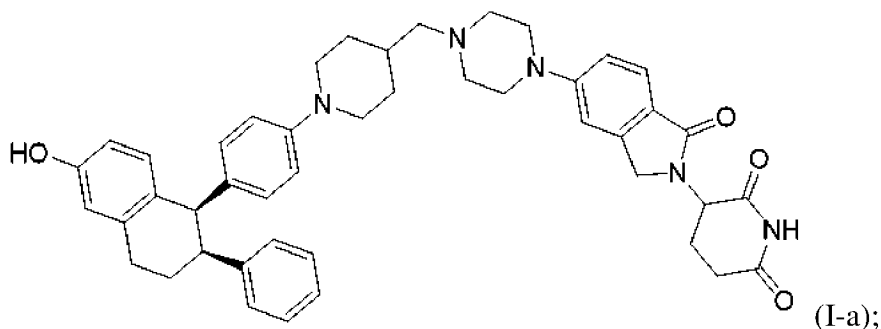
37. Способ по любому из пп. 33-36, где палбоциклиб вводят один раз в день в течение не более 21 последовательного дня, за которыми следуют не более 7 последовательных дней без лечения, при этом курс лечения палбоциклибом, за которым следует период без лечения, повторяют один, два, три, четыре, пять или более раз.

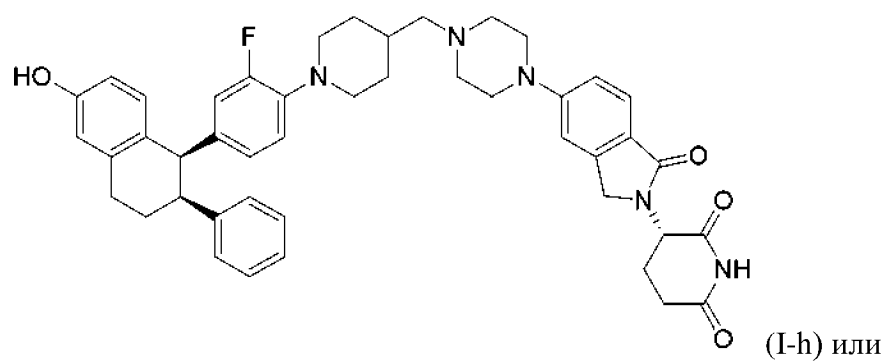
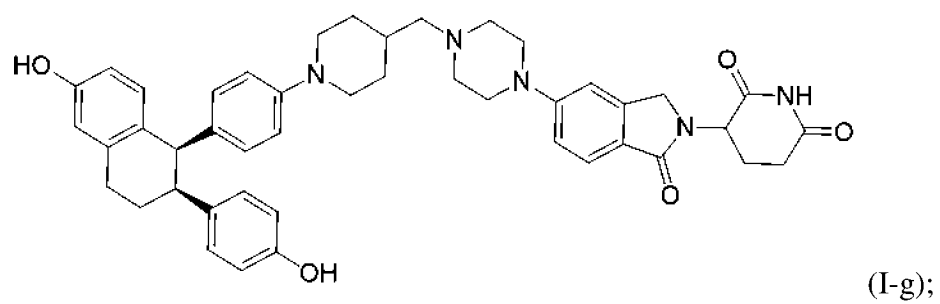
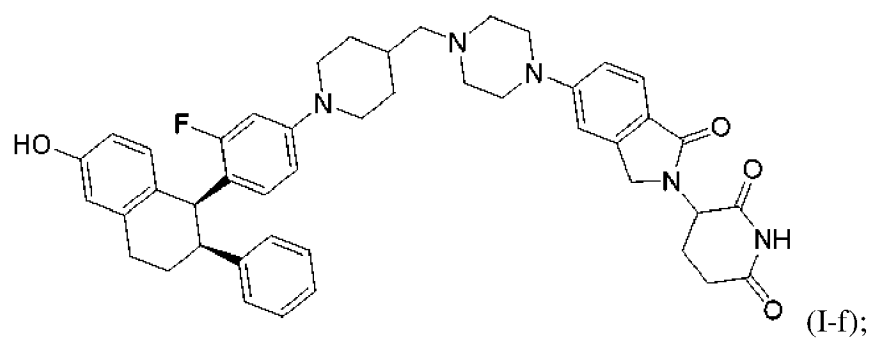
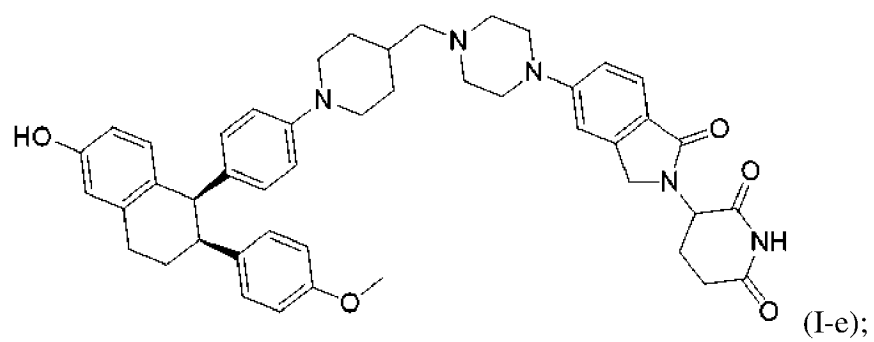
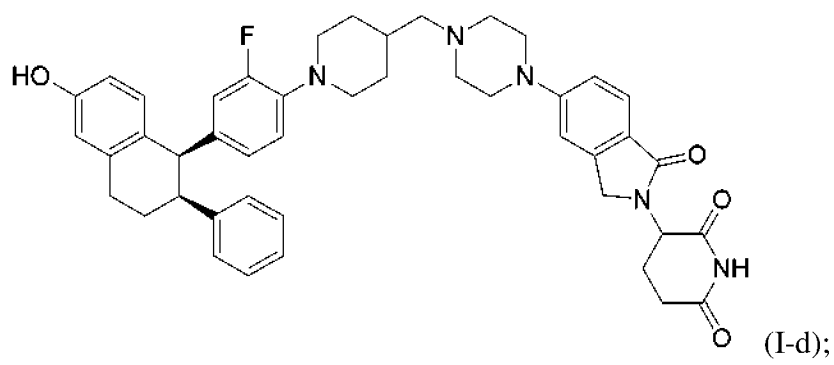
38. Способ по любому из пп. 1-37, где соединение формулы (I) вводят один раз в день в течение не более 21 последовательного дня, за которыми следуют не более 7 последовательных дней без лечения, при этом курс лечения соединением формулы (I), за которым следует период без лечения, повторяют один, два, три, четыре, пять или более раз.

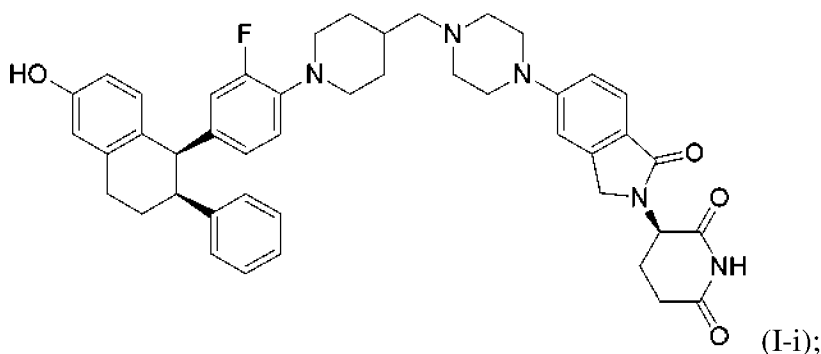
39. Способ по любому из пп. 1-38, где субъект находится в состоянии не натошак.

40. Способ по любому из пп. 1-38, где субъект находится в состоянии натошак.

41. Способ лечения метастатического рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающий пероральное введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) один раз в день, где соединение формулы (I) представляет собой

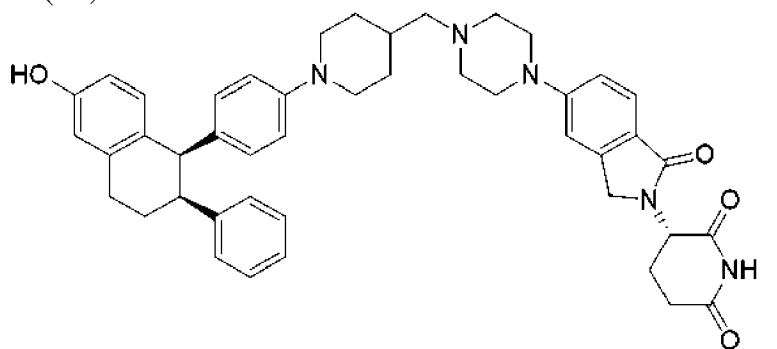






или фармацевтически приемлемую соль, энантиомер, стереоизомер, сольват, полиморф, изотопное производное или пролекарство любого из вышеуказанных.

42. Способ по п. 41, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-c)



43. Способ по п. 41 или п. 42, где терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) вводят субъекту за один раз или вводят в виде двух, трех или четырех частей.

44. Способ по любому из пп. 41-43, где терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет от приблизительно 30 мг до приблизительно 1000 мг.

45. Способ по любому из пп. 41-44, где соединение формулы (I) составлено в виде таблетки.

46. Способ по любому из пп. 41-45, дополнительно включающий введение терапевтически эффективного количества ингибитора CDK4/6 субъекту, нуждающемуся в этом.

47. Способ по п. 46, где ингибитор CDK4/6 представляет собой SHR6390, трилациклиб, лероциклиб, AT7519M, динациклиб, рибоциклиб, абемациклиб или палбоциклиб.

48. Способ по п. 46, где ингибитор CDK4/6 представляет собой палбоциклиб.

49. Способ по п. 48, где терапевтически эффективное количество палбоциклиба вводят субъекту один раз в день.

50. Способ по п. 48 или п. 49, где терапевтически эффективное количество палбоциклиба составляет 60 мг, 75 мг, 100 мг или 125 мг.

51. Способ по любому из пп. 48-50, где палбоциклиб вводят один раз в день в течение не более 21 последовательного дня, за которыми следуют не более 7

последовательных дней без лечения, при этом курс лечения палбоциклибом, за которым следует период без лечения, повторяют один, два, три, четыре, пять или более раз.

52. Способ по любому из пп. 41-51, где соединение формулы (I) вводят один раз в день в течение не более 21 последовательного дня, за которыми следуют не более 7 последовательных дней без лечения, при этом курс лечения соединением формулы (I), за которым следует период без лечения, повторяют один, два, три, четыре, пять или более раз.

53. Способ по любому из пп. 41-52, где субъект находится в состоянии не натошак.

54. Способ по любому из пп. 41-52, где субъект находится в состоянии натошак.

55. Способ по любому из пп. 46-54, где введение ингибитора CDK4/6 осуществляют до введения соединения формулы (I).

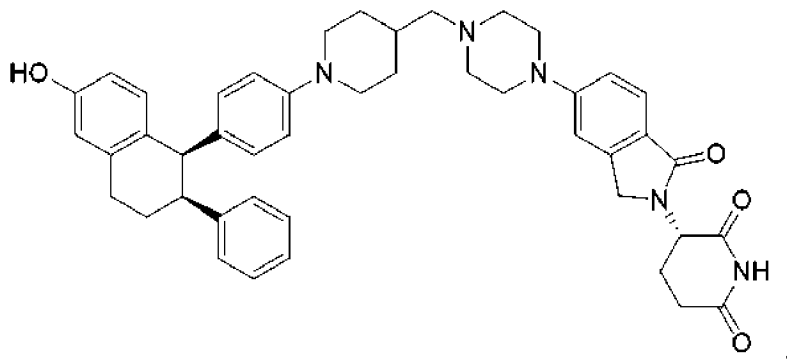
56. Способ по п. 55, где введение ингибитора CDK4/6 осуществляют за по меньшей мере 30 минут до введения соединения формулы (I).

57. Способ по любому из пп. 46-54, где введение ингибитора CDK4/6 осуществляют после введения соединения формулы (I).

58. Способ по п. 57, где введение ингибитора CDK4/6 осуществляют через по меньшей мере 30 минут после введения соединения формулы (I).

59. Способ лечения метастатического рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающий

(i) пероральное введение терапевтически эффективного количества соединения



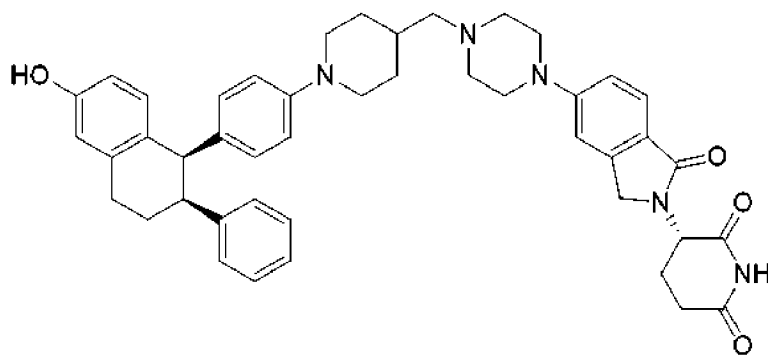
формулы (I-c),

или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомера, стереоизомера, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства один раз в день и

(ii) пероральное введение палбоциклиба один раз в день.

60. Способ лечения метастатического рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающий

(i) пероральное введение терапевтически эффективного количества соединения



формулы (I-c),

, один раз в день и

(ii) пероральное введение палбоциклиба один раз в день.

61. Способ по п. 59 или п. 60, где терапевтически эффективное количество соединения формулы (I-c) составляет от приблизительно 30 мг до приблизительно 1000 мг.

62. Способ по любому из пп. 59-61, где терапевтически эффективное количество палбоциклиба составляет 60 мг, 75 мг, 100 мг или 125 мг.

63. Способ по любому из пп. 59-62, где палбоциклиб вводят один раз в день в течение не более 21 последовательного дня, за которыми следуют не более 7 последовательных дней без лечения, при этом курс лечения палбоциклибом, за которым следует период без лечения, повторяют один, два, три, четыре, пять или более раз.

64. Способ по любому из пп. 59-62, где соединение формулы (I-c) вводят один раз в день в течение не более 21 последовательного дня, за которыми следуют не более 7 последовательных дней без лечения, при этом курс лечения соединением формулы (I-c), за которым следует период без лечения, повторяют один, два, три, четыре, пять или более раз.

65. Способ по любому из пп. 59-64, где субъект находится в состоянии не натошак.

66. Способ по любому из пп. 59-64, где субъект находится в состоянии натошак.

67. Способ по любому из пп. 59-66, где введение палбоциклиба осуществляют до введения соединения формулы (I-c).

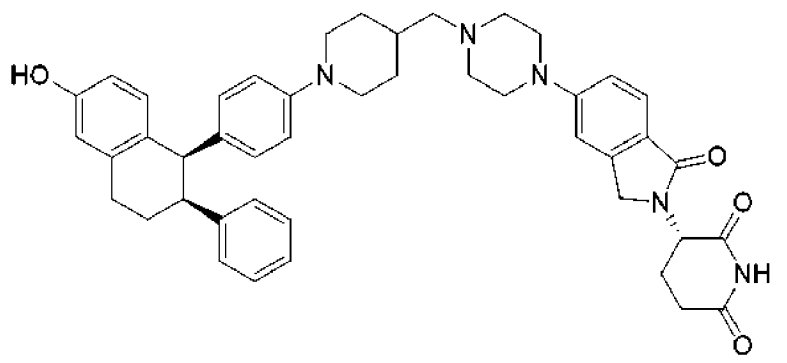
68. Способ по п. 67, где введение палбоциклиба осуществляют за по меньшей мере 30 минут до введения соединения формулы (I-c).

69. Способ по любому из пп. 59-66, где введение палбоциклиба осуществляют после введения соединения формулы (I-c).

70. Способ по п. 69, где введение палбоциклиба осуществляют через по меньшей мере 30 минут после введения соединения формулы (I-c).

71. Способ селективного разрушения эстрогенового рецептора у пациента, включающий

(i) пероральное введение терапевтически эффективного количества соединения



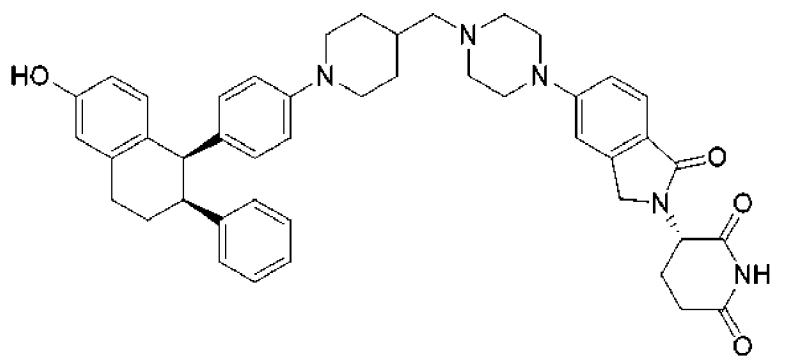
формулы (I-c),

или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомера, стереоизомера, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства один раз в день и

(ii) пероральное введение палбоциклиба один раз в день.

72. Способ ингибирования циклинзависимой киназы у субъекта, нуждающегося в этом, включающий

(i) пероральное введение терапевтически эффективного количества соединения



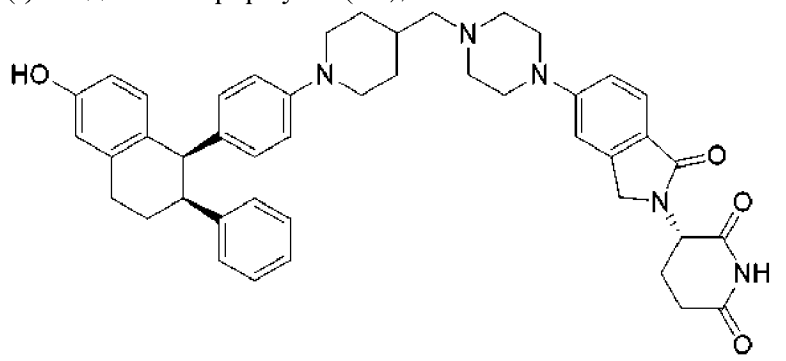
формулы (I-c),

или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомера, стереоизомера, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства один раз в день и

(ii) пероральное введение палбоциклиба один раз в день.

73. Набор, содержащий

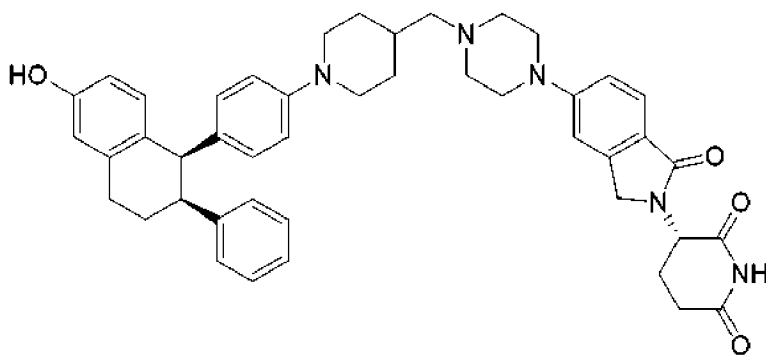
(i) соединение формулы (I-c),



(ii) палбоциклиб и

(iii) инструкции по применению.

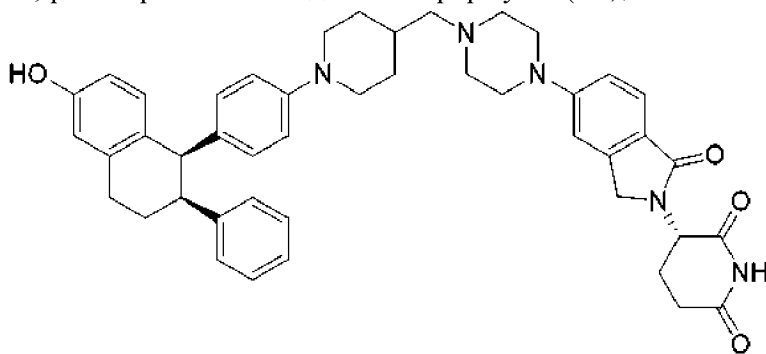
74. Жидкая композиция, содержащая поверхностно-активное вещество, растворитель и соединение формулы (I-c):



75. Жидкая композиция по п. 74, где поверхностно-активное вещество представляет собой Tween 80.

76. Жидкая композиция по п. 74 или п. 75, где растворитель представляет собой PEG-400.

77. Способ получения жидкой композиции, содержащей поверхностно-активное вещество, растворитель и соединение формулы (I-с),



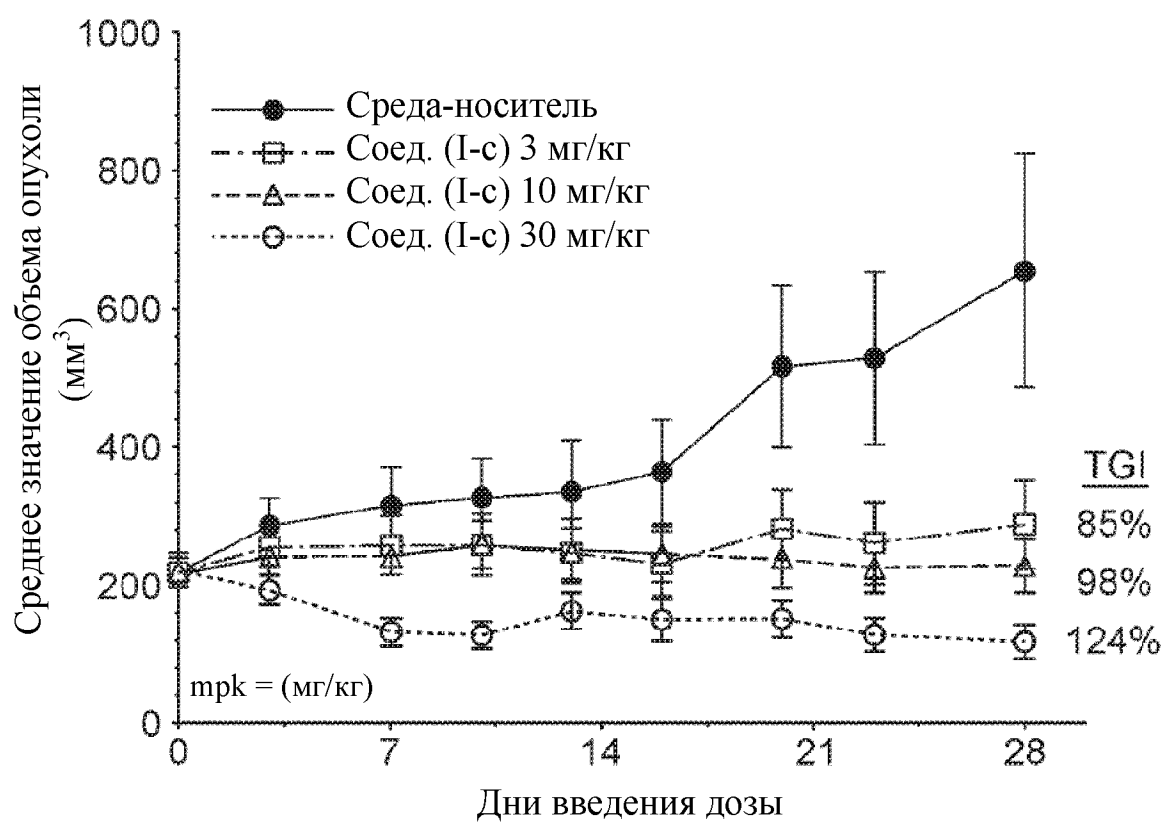
включающий стадию добавления растворителя к предварительно разделенному на аликвоты объему поверхностно-активного вещества.

78. Способ по п. 77, где поверхностно-активное вещество представляет собой Tween 80.

79. Способ по п. 77 или п. 78, где растворитель представляет собой PEG-400.

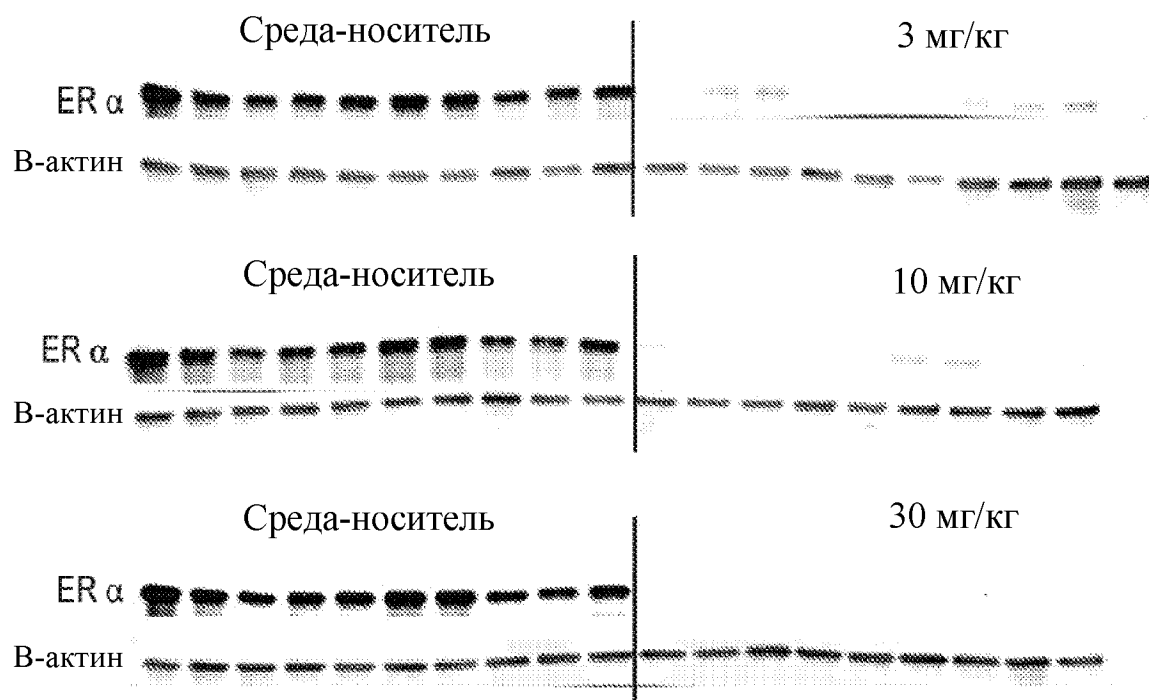
По доверенности

ФИГ. 1

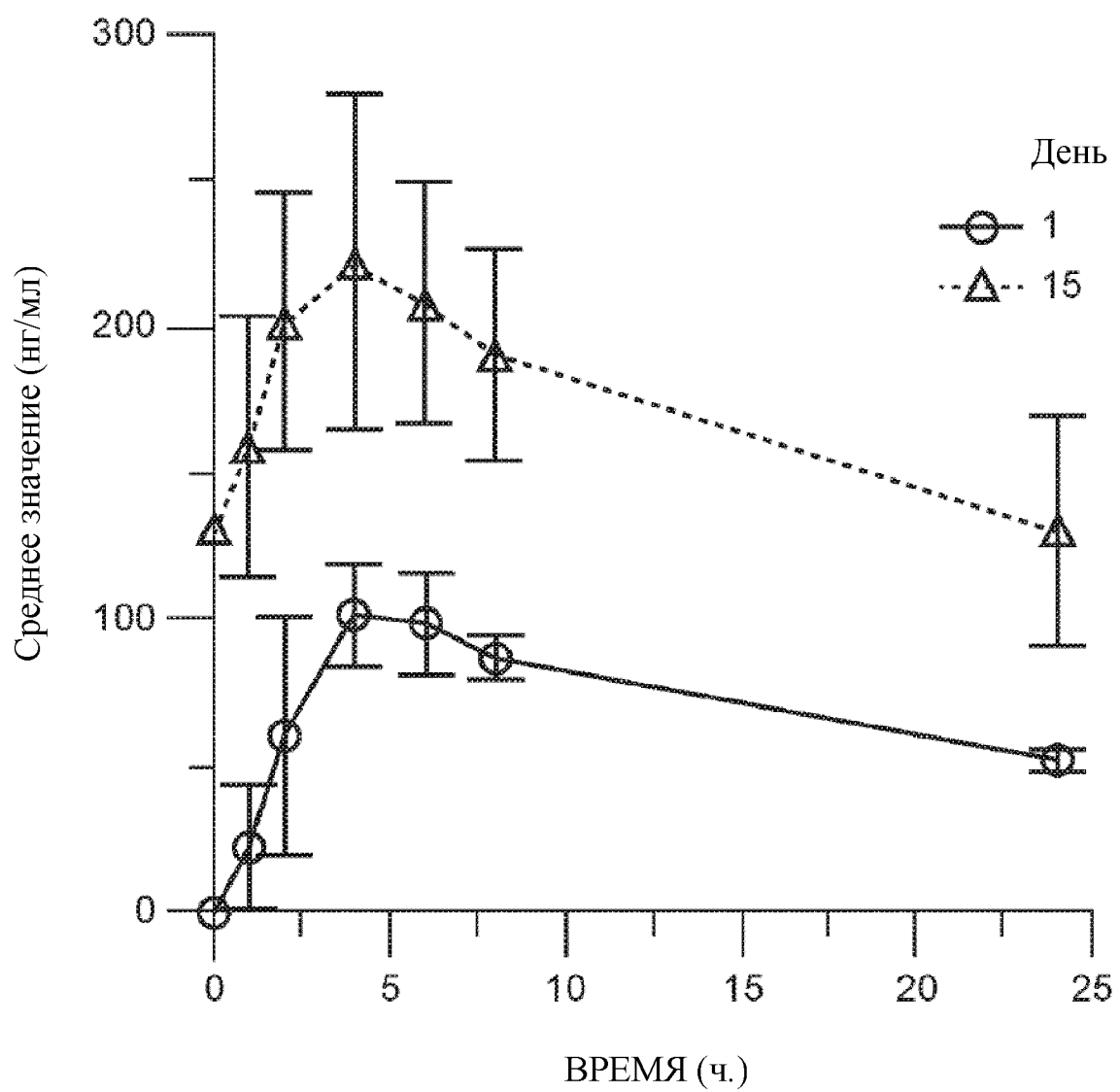


ФИГ. 2

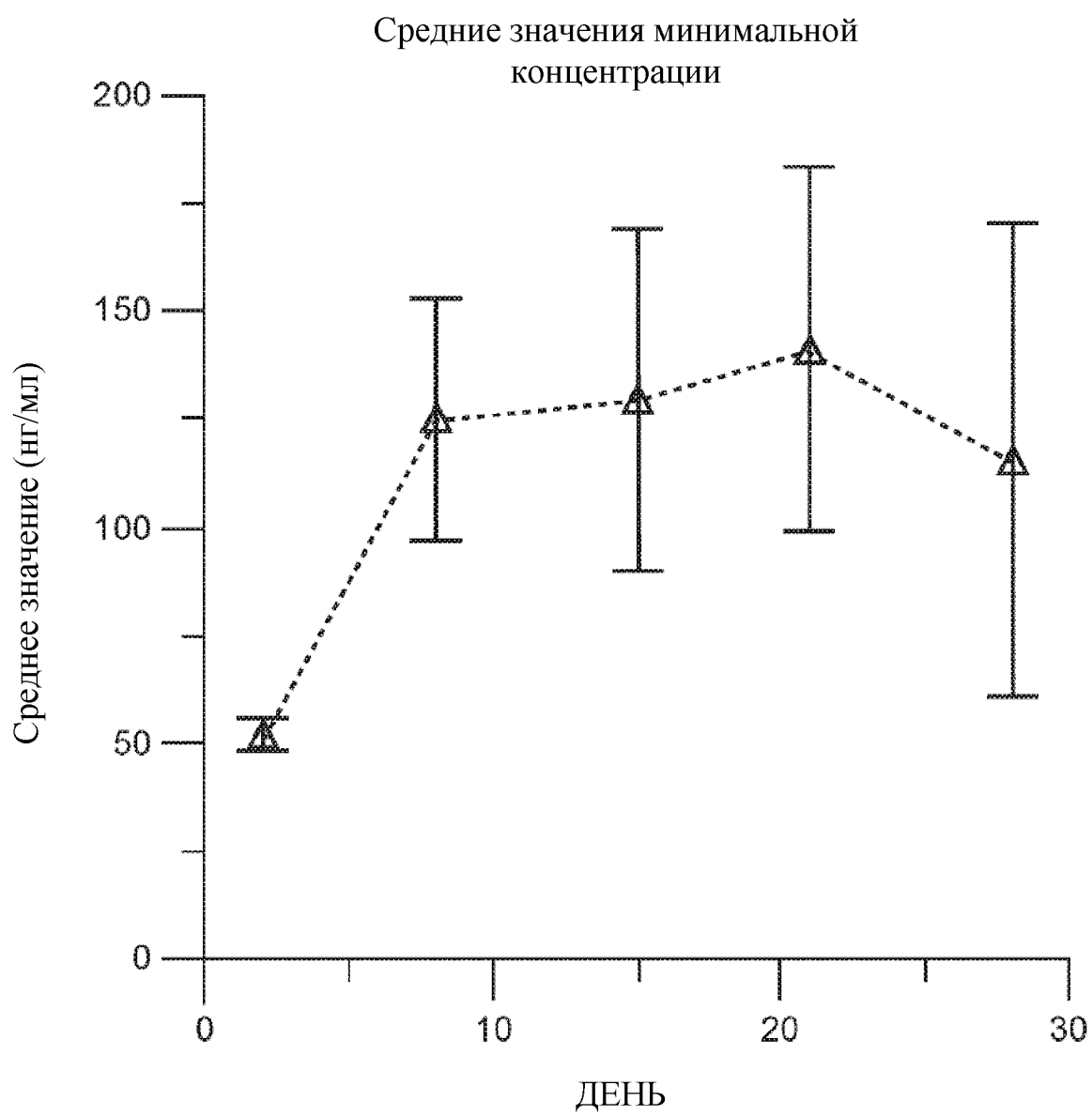
Анализ PD посредством вестерн-блоттинга (18 часов после последней дозы)	% УМЕНЬШЕНИЯ КОЛИЧЕСТВА ER
3 мг/кг	95
10 мг/кг	97
30 мг/кг	94



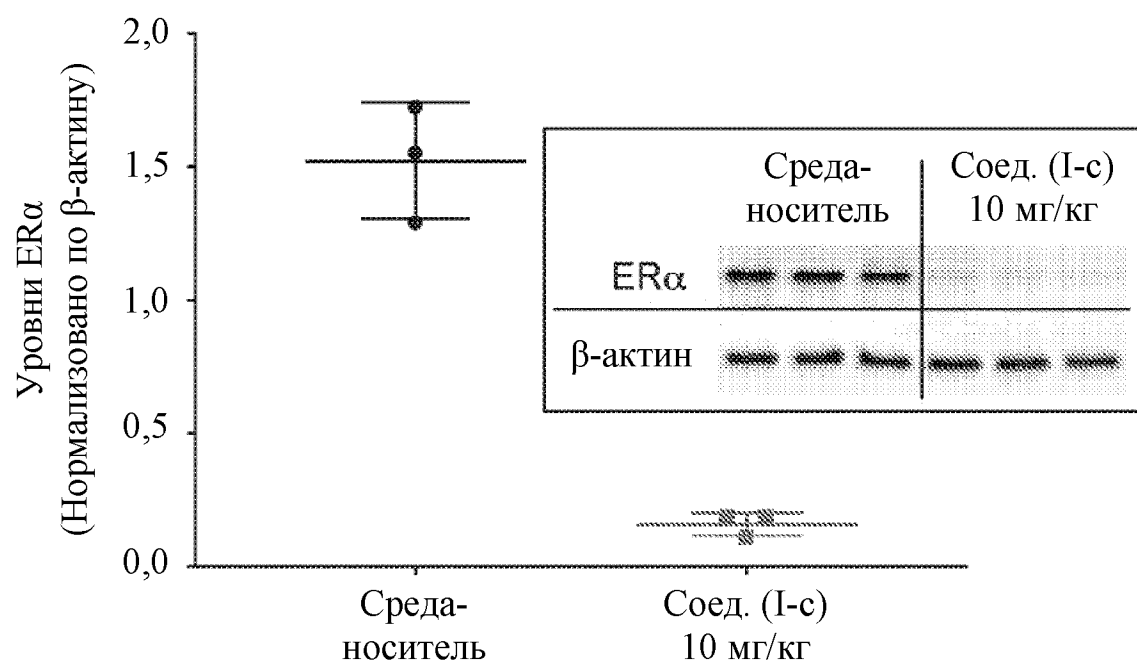
ФИГ. 3



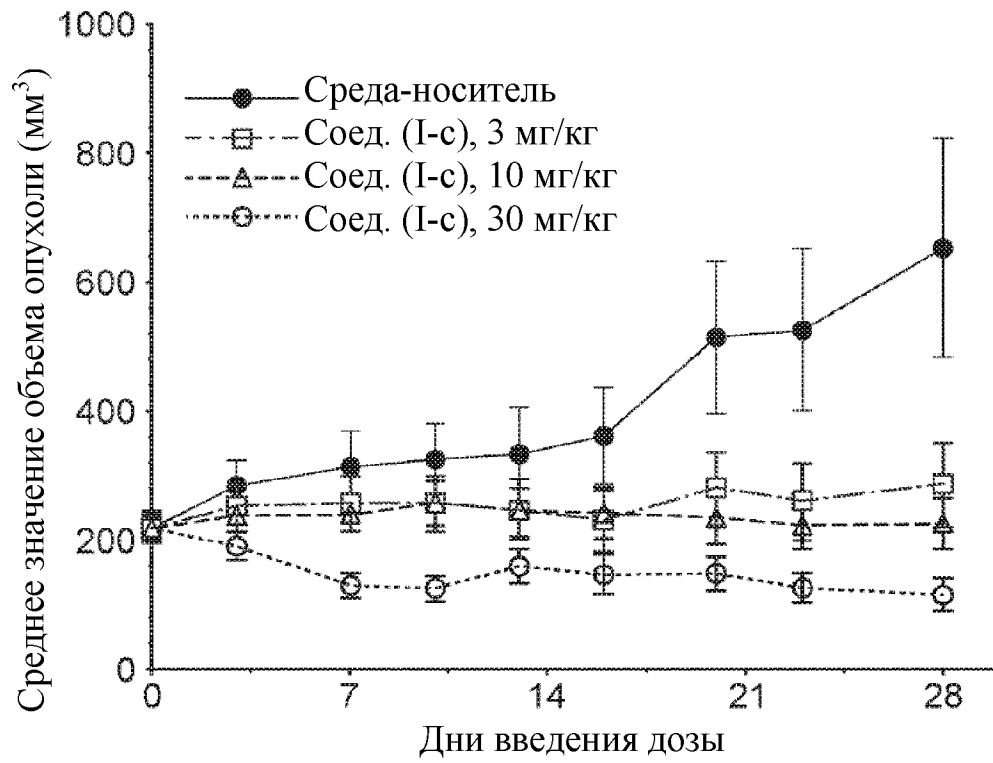
ФИГ. 4



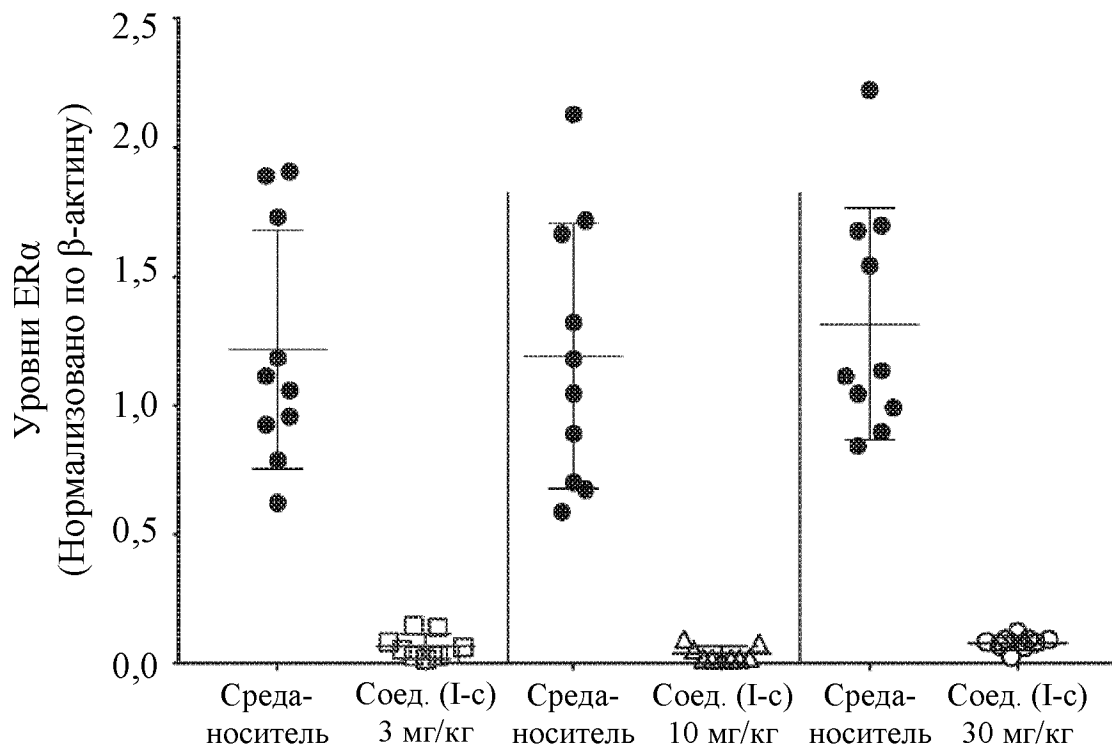
ФИГ. 5



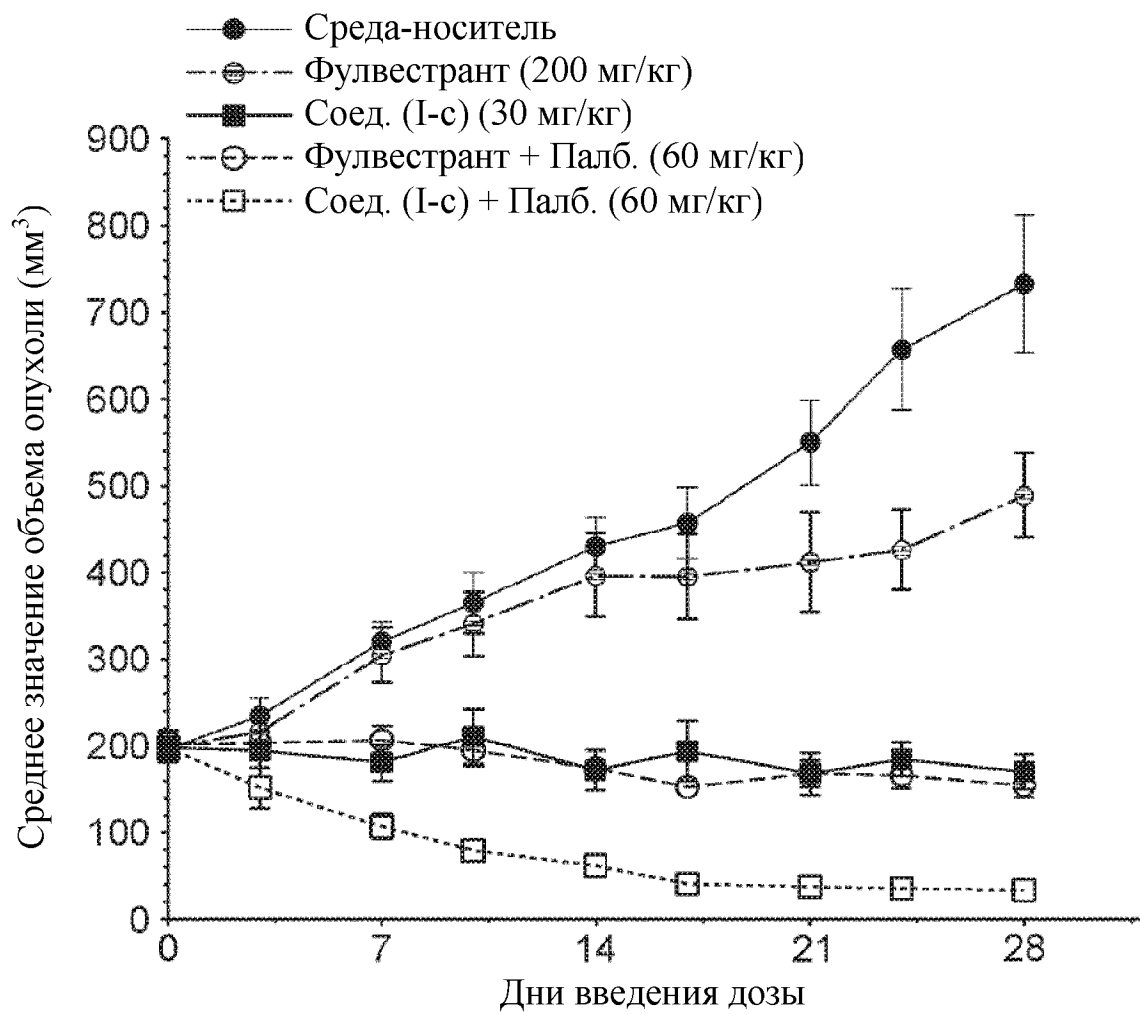
ФИГ. 6



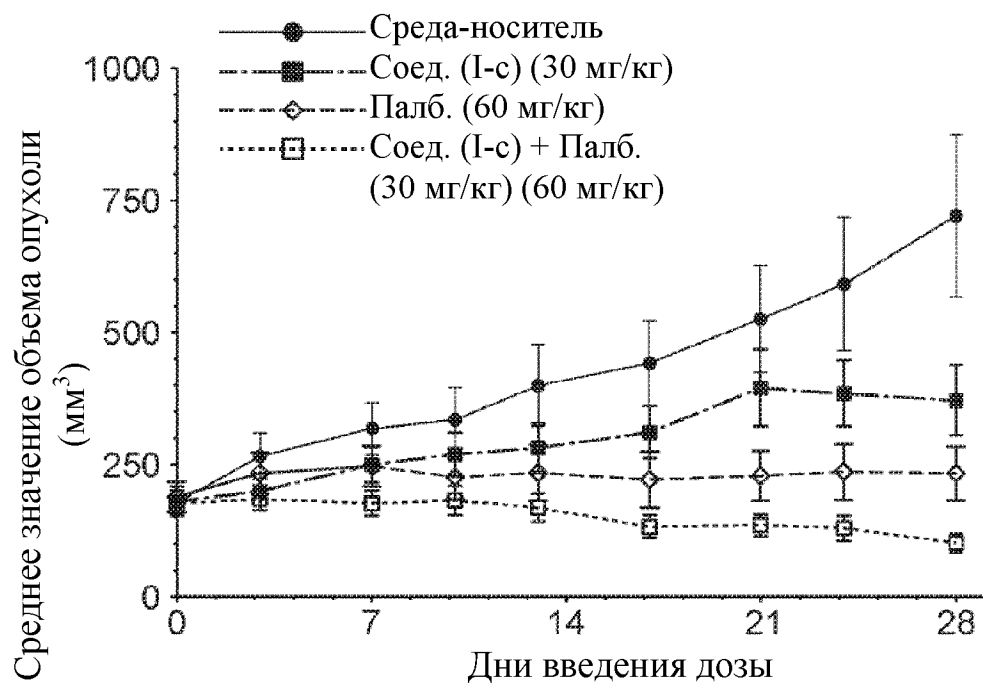
ФИГ. 7



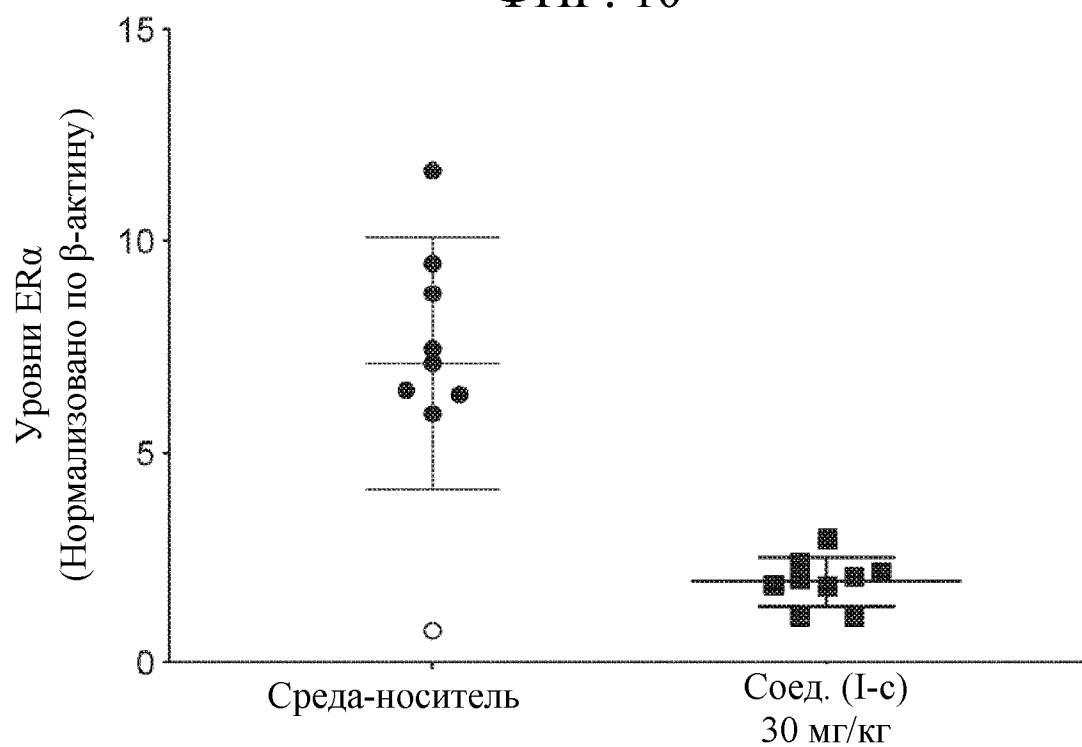
ФИГ. 8



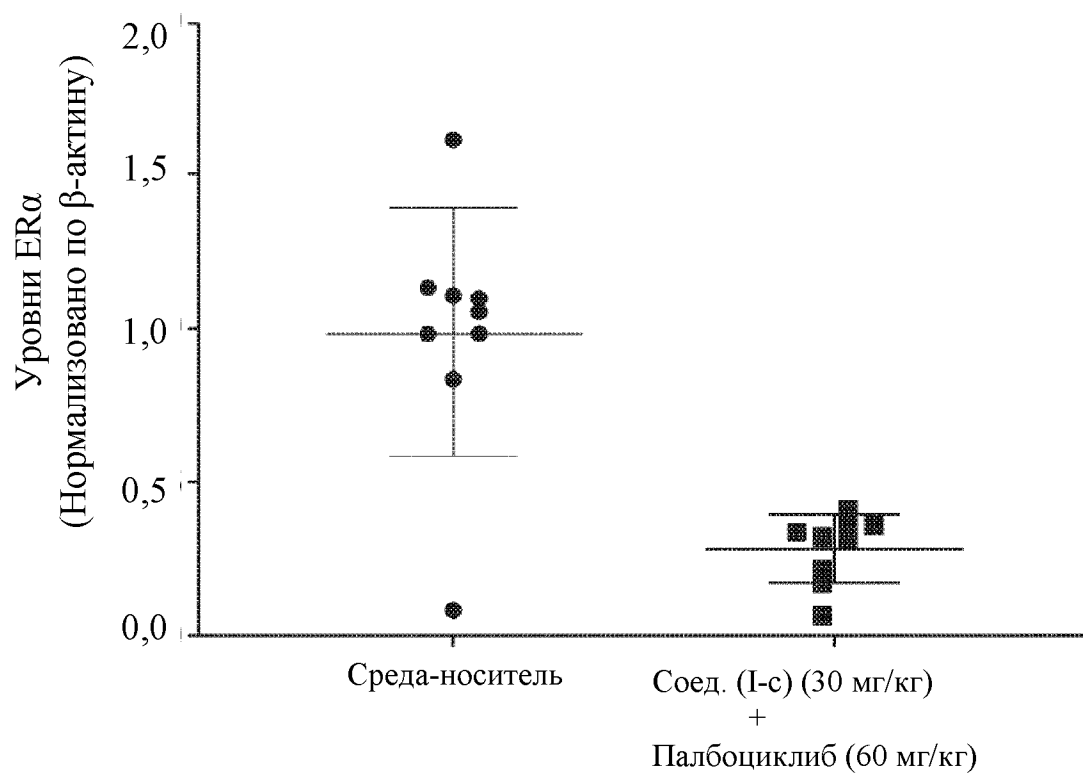
ФИГ. 9



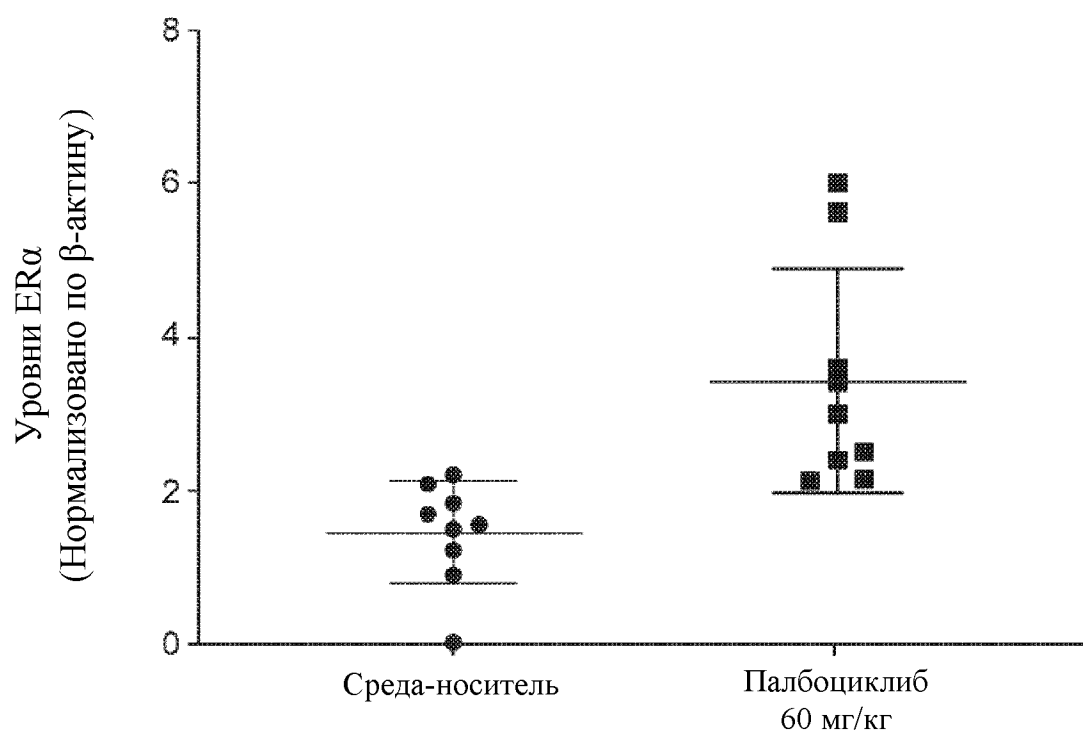
ФИГ. 10



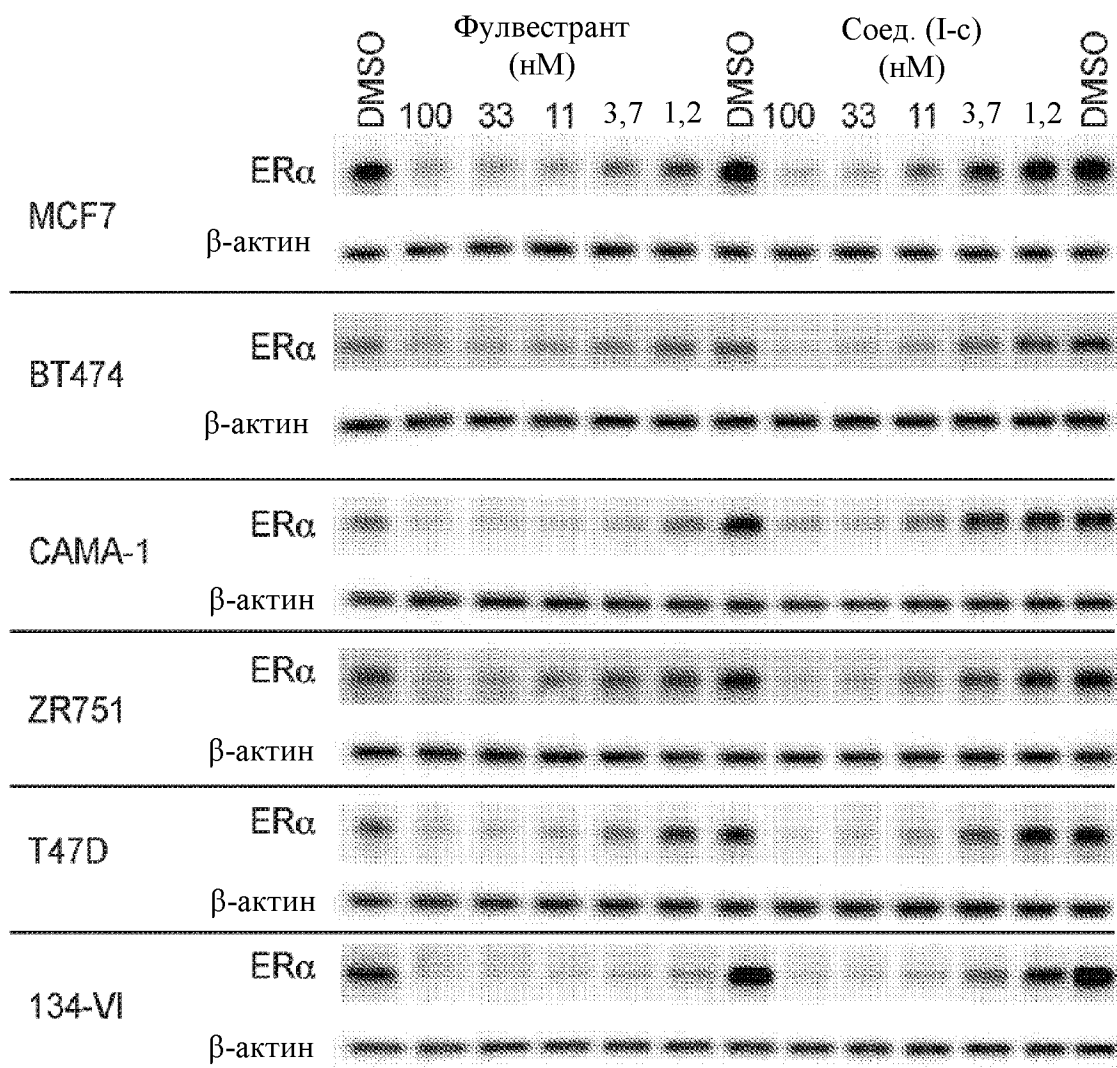
ФИГ. 11



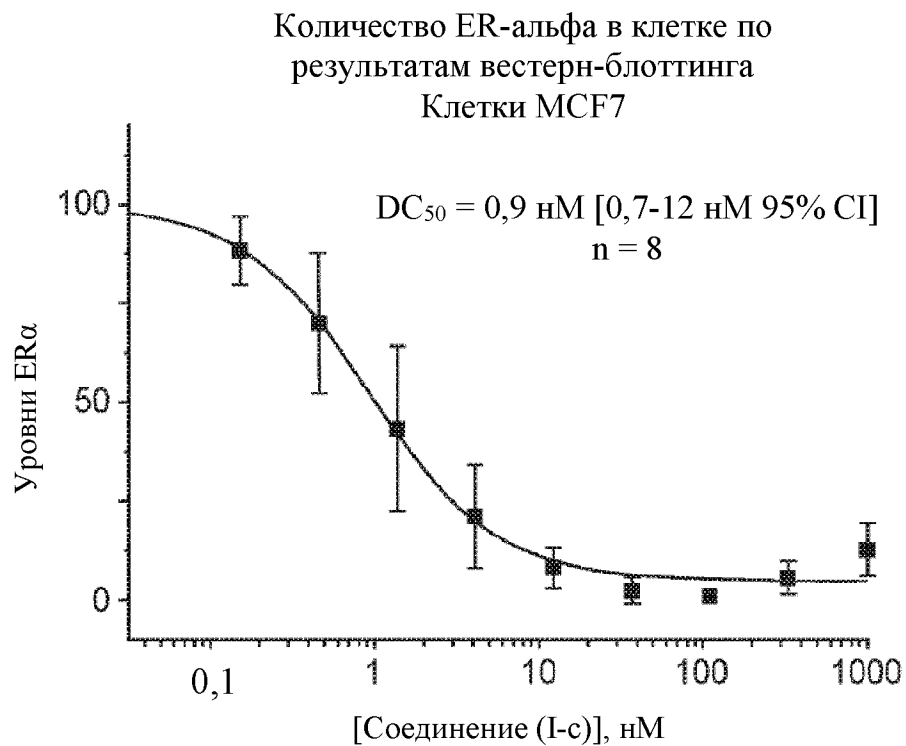
ФИГ. 12



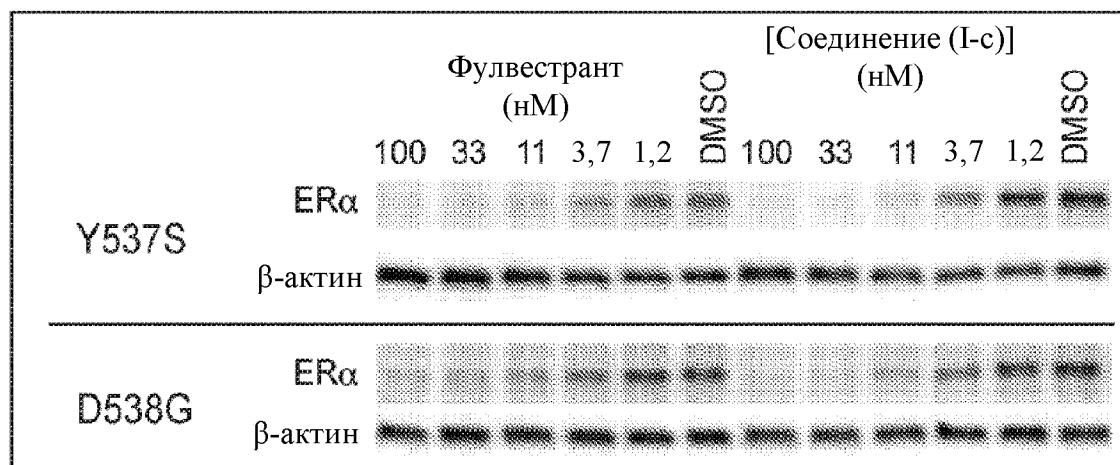
ФИГ. 13



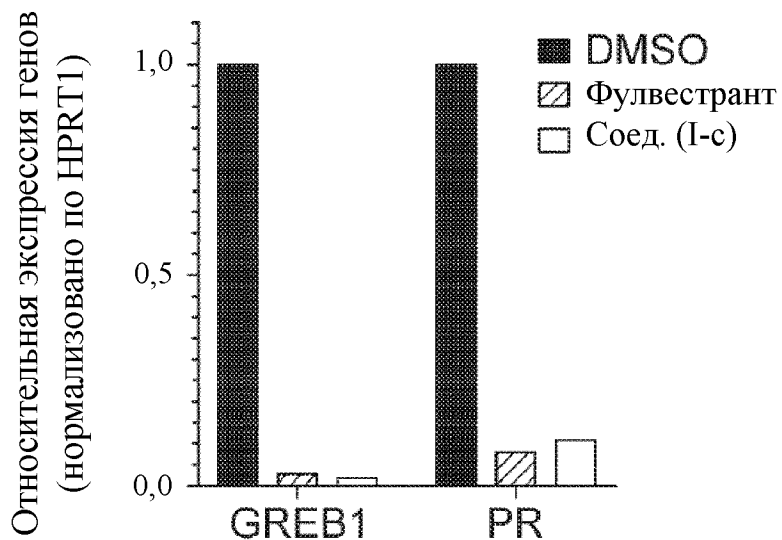
ФИГ. 14



ФИГ. 15

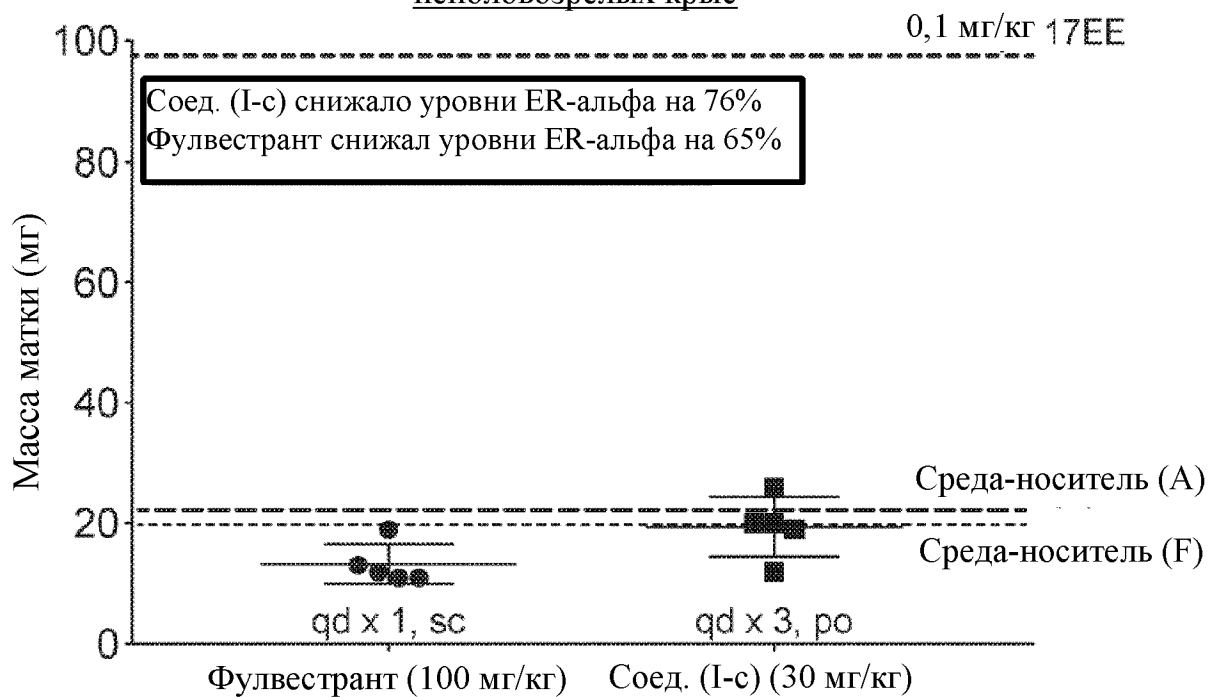


ФИГ. 16

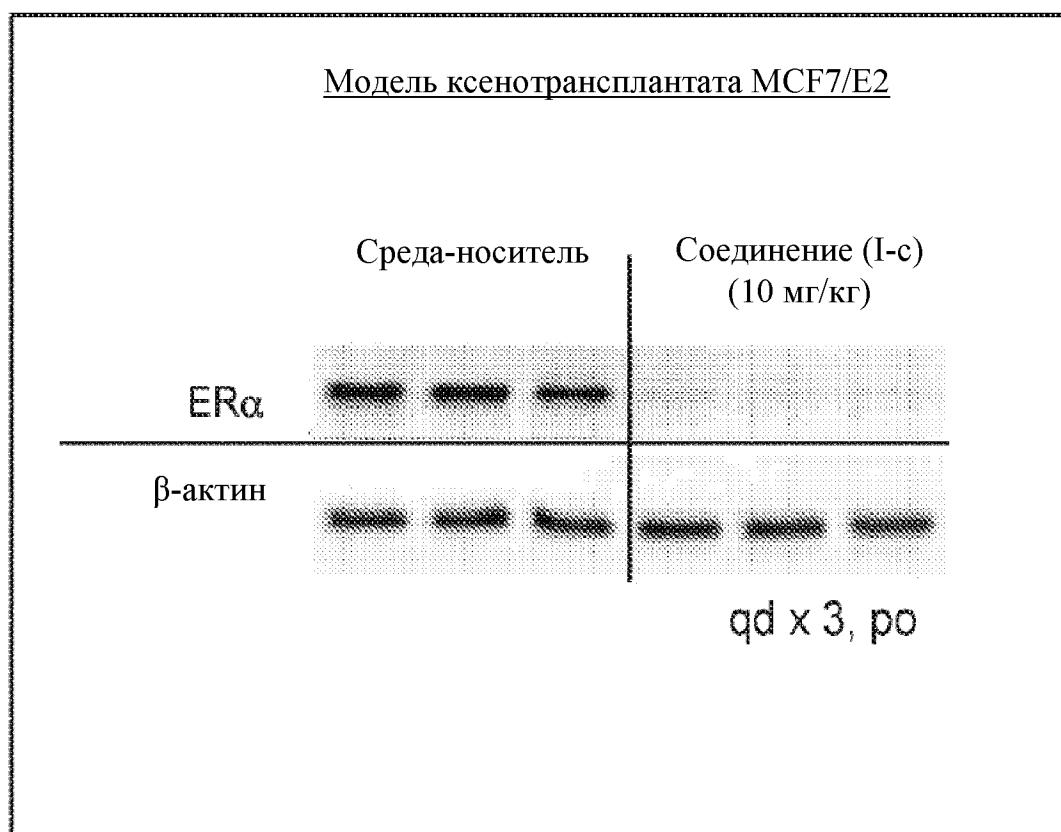


ФИГ. 17

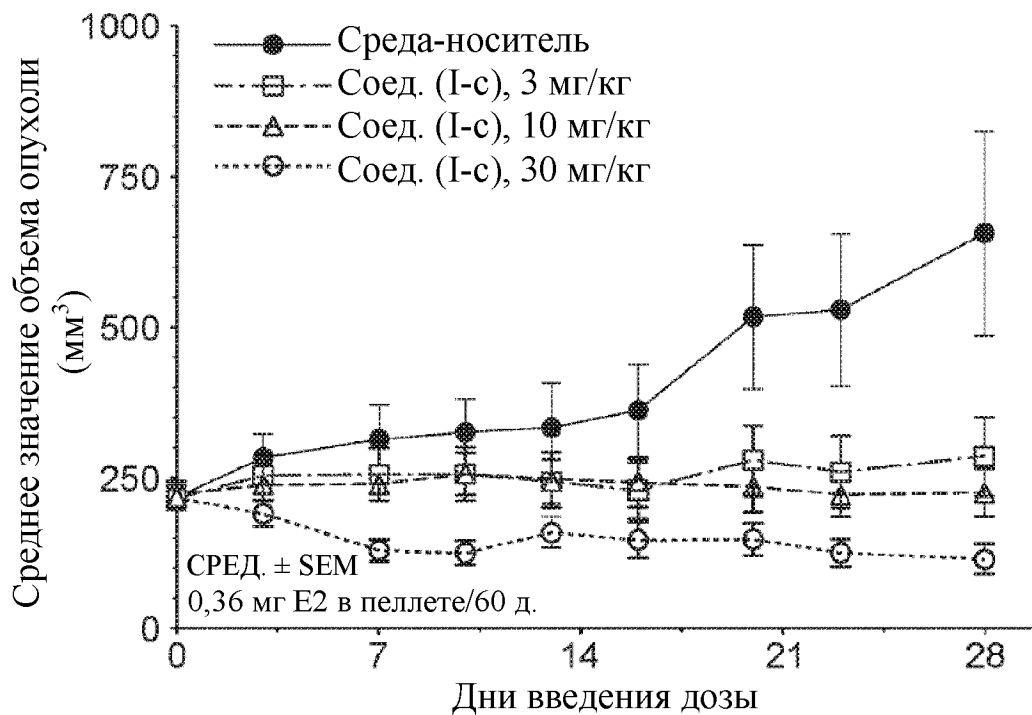
Утеротрофная модель с использованием
неполовозрелых крыс



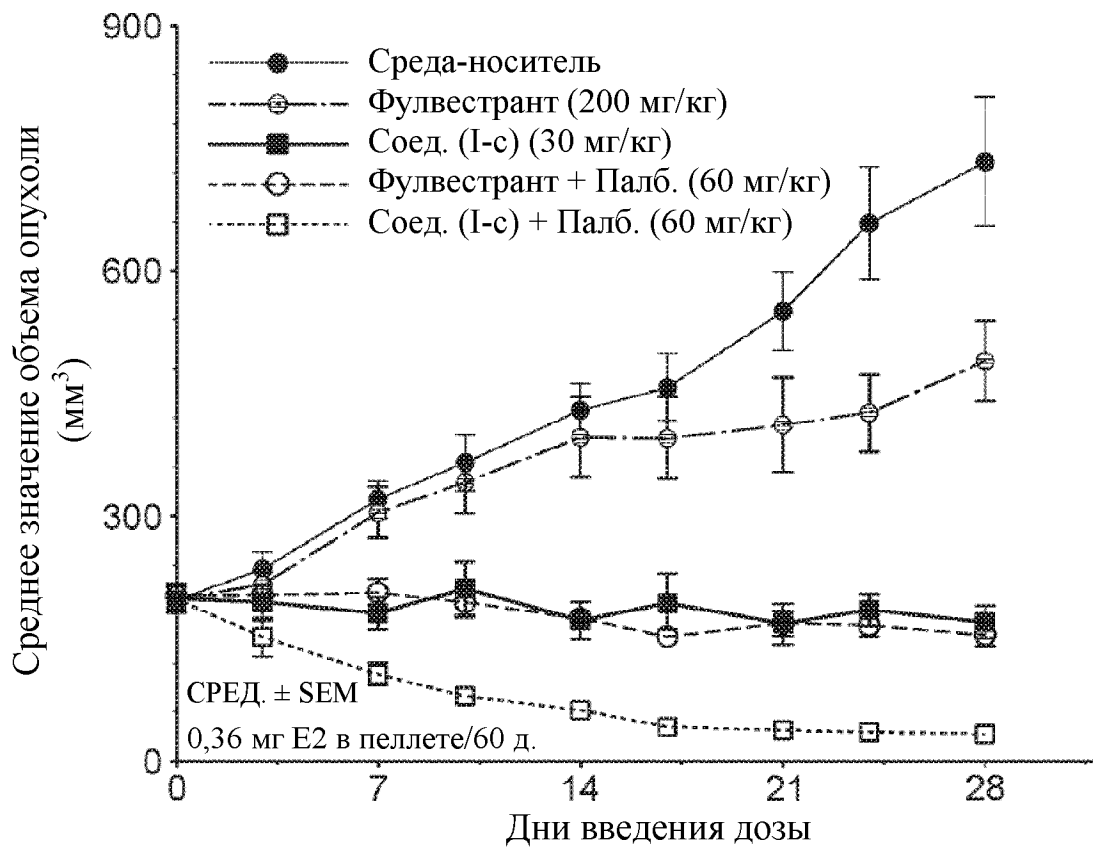
ФИГ. 18



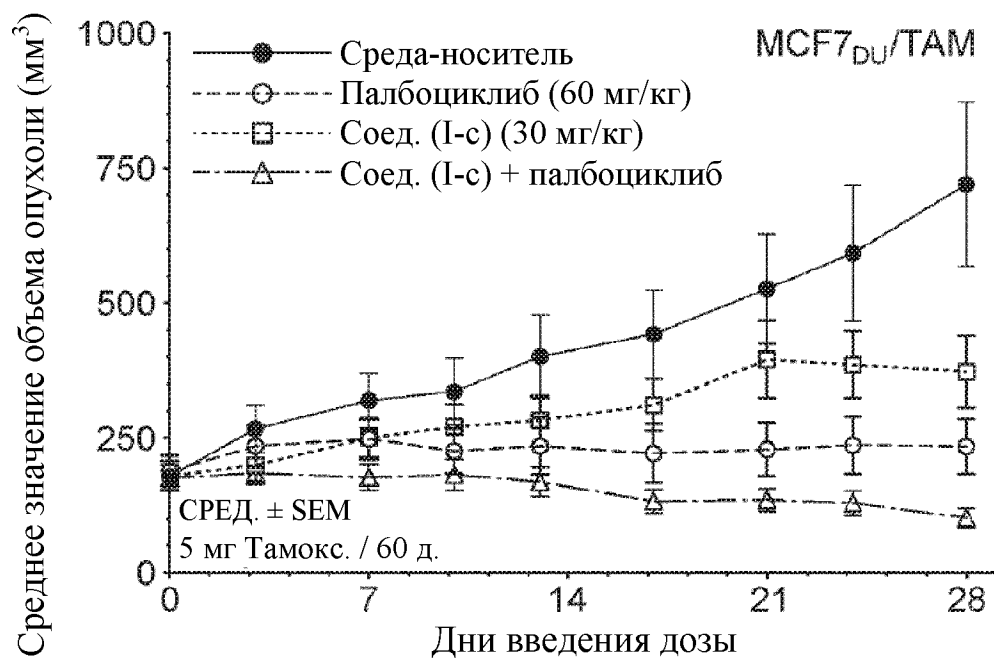
ФИГ. 19



ФИГ. 20



ФИГ. 21



ФИГ. 22

