

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202291227 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2022.07.14(22) Дата подачи заявки  
2020.10.21(51) Int. Cl. A61K 31/02 (2006.01)  
A61K 31/166 (2006.01)  
A61K 31/277 (2006.01)  
A61K 31/497 (2006.01)  
A61K 45/06 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

## (54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

(31) 62/924,655; 62/945,418; 63/028,843;  
63/032,453(32) 2019.10.22; 2019.12.09; 2020.05.22;  
2020.05.29

(33) US

(86) PCT/US2020/056684

(87) WO 2021/081108 2021.04.29

(71) Заявитель:

АРВИНАС ОПЕРЭЙШНЗ, ИНК. (US)

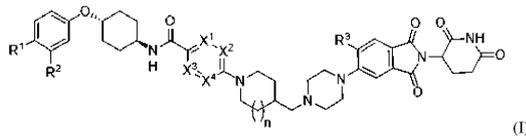
(72) Изобретатель:

Крю Эндрю П., Хаскелл III Роял  
Дж., Мур Марсия Дуган, Снайдер  
Лоуренс Б., Ван Цзин (US)

(74) Представитель:

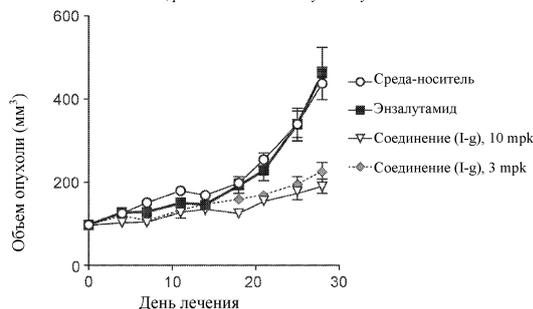
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к лечению и/или предупреждению рака предстательной железы, в том числе метастатического и/или кастрационно-резистентного рака предстательной железы, у субъекта, нуждающегося в лечении, включающему введение соединения формулы (I)



или его фармацевтически приемлемых соли, энантиомера, стереоизомера, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства на его основе, где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> и n определены в данном документе.

VCaP, резистентная к энзалутамиду



A1

202291227

202291227

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-574061EA/071

### СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Перекрестная ссылка на родственные заявки

[0001] Данная заявка испрашивает приоритет и преимущество согласно заявке на патент США № 63/032453, поданной 29 мая 2020 года, заявке на патент США № 63/028843, поданной 22 мая 2020 года, заявке на патент США № 62/945418, поданной 9 декабря 2019 года, и заявке на патент США № 62/924655, поданной 22 октября 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 предстательной железы, в том числе метастатического и/или кастрационно-резистентного рака предстательной железы, включающему введение соединения формулы (I) субъекту, нуждающемуся в лечении.

Предпосылки изобретения

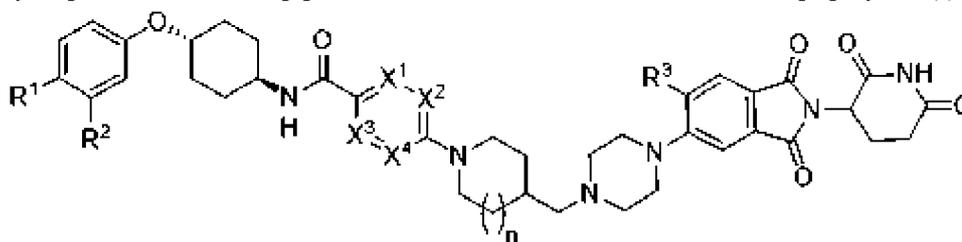
[0003] Андрогеновый рецептор (AR) принадлежит к семейству ядерных гормональных рецепторов, которое активируется андрогенами, такими как тестостерон и дигидротестостерон (Pharmacol. Rev. 2006, 58(4), 782-97; Vitam. Horn. 1999, 55:309-52.). В отсутствие андрогенов AR связывается белком теплового шока 90 (Hsp90) в цитозоле. Если андроген связывает AR, его конформация изменяется с высвобождением AR из Hsp90 и обнажением сигнала ядерной локализации (NLS). Последнее позволяет AR переместиться в ядро, где AR действует как фактор транскрипции, способствующий экспрессии генов, ответственных за мужские половые признаки (Endocr. Rev. 1987, 8(1):1-28; Mol. Endocrinol. 2002, 16(10), 2181-7). Дефицит AR приводит к синдрому нечувствительности к андрогенам, ранее называемому тестикулярной феминизацией.

[0004] Хотя AR отвечает за развитие мужских половых признаков, он также является хорошо подтвержденным онкогеном при определенных формах видов рака, в том числе видов рака предстательной железы (Endocr. Rev. 2004, 25(2), 276-308). Обычно измеряемым геном-мишенью активности AR является секретлируемый белок простат-специфический антиген (PSA). В настоящее время схема лечения рака предстательной железы включает подавление оси андроген-AR посредством двух способов. Первый подход основан на снижении уровня андрогенов, в то время как вторая стратегия направлена на подавление функции AR (Nat. Rev. Drug Discovery, 2013, 12, 823-824). Несмотря на разработку эффективных средств таргетной терапии, у большинства пациентов развивается резистентность и заболевание прогрессирует. Альтернативный подход к лечению рака предстательной железы включает устранение белка AR. Поскольку AR является критическим фактором онкогенеза при многих формах видов рака предстательной железы, его устранение должно привести к терапевтически благоприятному ответу. В данной области все еще существует потребность в эффективных средствах лечения заболеваний, в частности, рака, рака предстательной

железы и болезни Кеннеди. Однако неспецифичное действие и невозможность нацеливаться на определенные классы белков и модулировать их в целом, например, факторы транскрипции, остаются препятствиями для разработки эффективных противораковых средств. Как таковые, низкомолекулярные терапевтические средства, которые улучшают или усиливают субстратную специфичность цереблону и, в то же время, являются «модифицируемыми» так, чтобы можно было нацеливаться на широкий диапазон классов белков и осуществлять их модуляцию со специфичностью, были бы особо применимы в качестве средства для терапии.

Сущность изобретения

[0005] В одном аспекте данная заявка относится к способу лечения рака предстательной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I),



(I), или его

фармацевтически приемлемых соли, энантиомера, стереоизомера, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства на его основе, где

$R^1$  представляет собой водород, CN или  $C_1$ - $C_6$ алкил;

$R^2$  представляет собой водород, галоген или  $C_1$ - $C_6$ алкил;

$R^3$  представляет собой водород или галоген;

$X^1$  представляет собой CH или N;

$X^2$  представляет собой CH или N;

$X^3$  представляет собой CH или N;

$X^4$  представляет собой CH или N; и

n равняется 0 или 1;

при условии, что по меньшей мере два из  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^4$  представляют собой CH.

[0006] В одном варианте осуществления рак предстательной железы представляет собой кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

[0007] В одном варианте осуществления рак предстательной железы представляет собой метастатический рак предстательной железы.

[0008] В одном варианте осуществления  $R^1$  представляет собой CN, и  $R^2$  представляет собой хлор.

[0009] В одном варианте осуществления  $R^3$  представляет собой водород.

[0010] В одном варианте осуществления  $R^3$  представляет собой фтор.

[0011] В одном варианте осуществления n равняется 0.

[0012] В одном варианте осуществления n равняется 1.

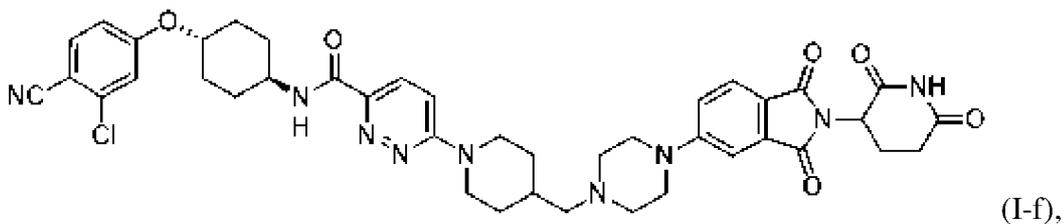
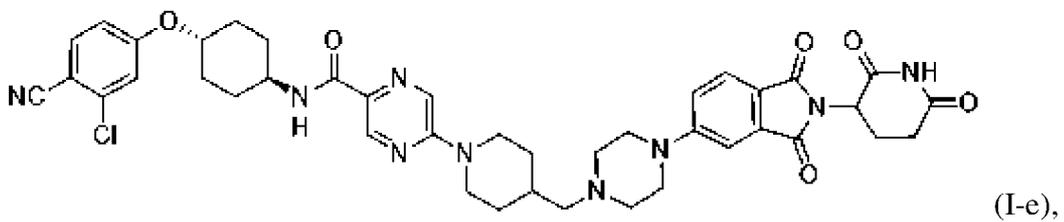
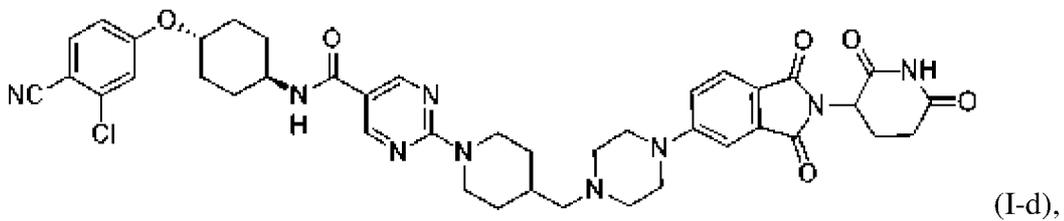
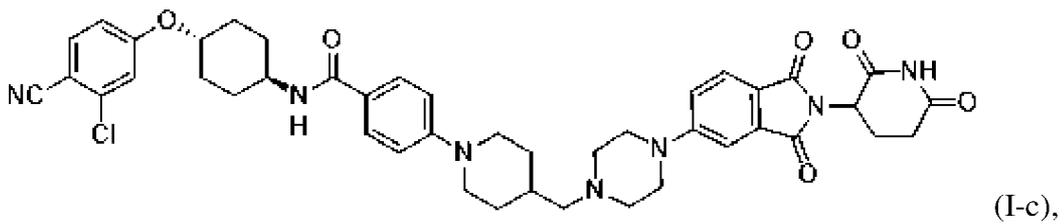
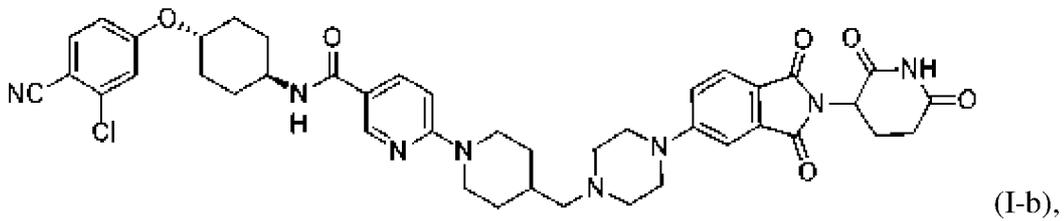
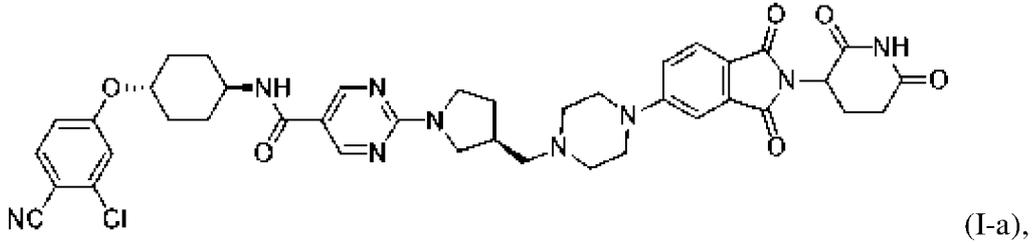
[0013] В одном варианте осуществления каждый из  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^4$  представляет

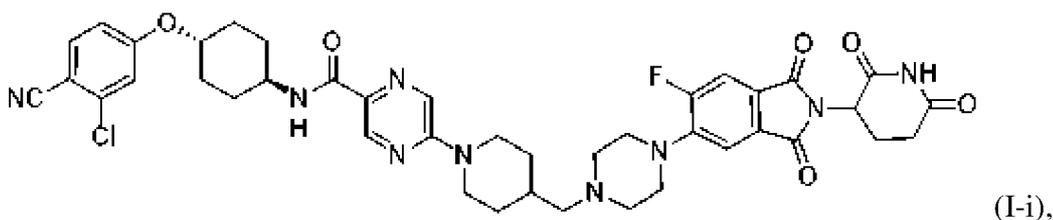
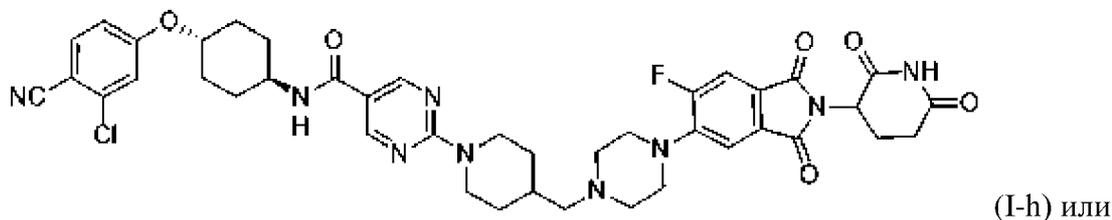
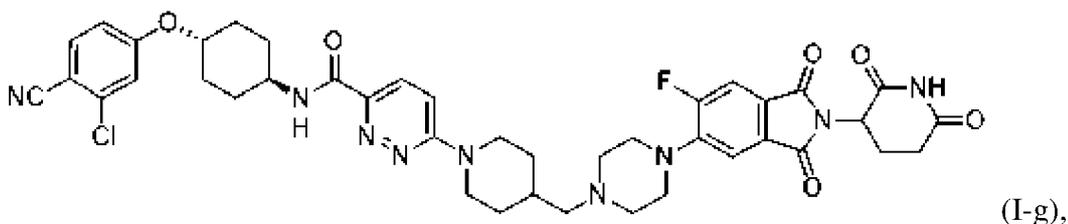
собой СН.

[0014] В одном варианте осуществления три из  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^4$  представляют собой СН, а другой представляет собой N.

[0015] В одном варианте осуществления два из  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^4$  представляют собой СН, а другие два представляют собой N.

[0016] В одном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из





или их фармацевтически приемлемых соли, энантиомера, стереоизомера, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства на их основе.

[0017] В одном варианте осуществления соединения 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 от приблизительно 70 мг до приблизительно 1000 мг.

[0020] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет от приблизительно 100 мг до приблизительно 280 мг.

[0021] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) приводит к достижению среднего значения  $AUC_{0-24}$  в день 15, составляющего более чем приблизительно 4500 нг\*ч./мл, приблизительно 4600 нг\*ч./мл, приблизительно 4700 нг\*ч./мл, приблизительно 4800 нг\*ч./мл, приблизительно 4900 нг\*ч./мл, приблизительно 5000 нг\*ч./мл, приблизительно 5100 нг\*ч./мл, приблизительно 5200 нг\*ч./мл, приблизительно 5300 нг\*ч./мл, 5400 нг\*ч./мл, приблизительно 5500 нг\*ч./мл, приблизительно 5600 нг\*ч./мл, приблизительно 5700 нг\*ч./мл, приблизительно 5800 нг\*ч./мл, приблизительно 5900 нг\*ч./мл или приблизительно 6000 нг\*ч./мл.

[0022] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) приводит к достижению среднего значения  $AUC_{0-24}$  в день 15, составляющего от более чем приблизительно 4500 нг\*ч./мл до менее чем приблизительно

5500 нг\*ч./мл.

[0023] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) приводит к достижению среднего значения  $C_{\max}$  в день 15, составляющего от более чем приблизительно 300 нг/мл до менее чем приблизительно 400 нг/мл.

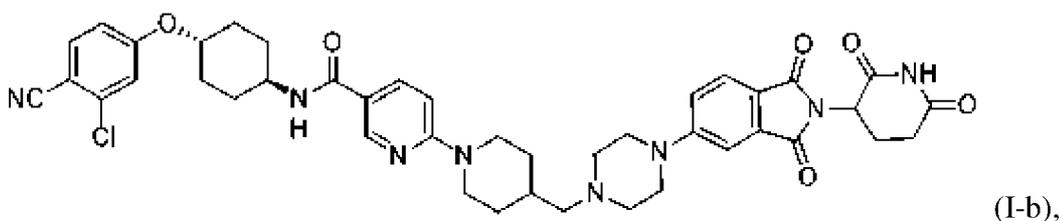
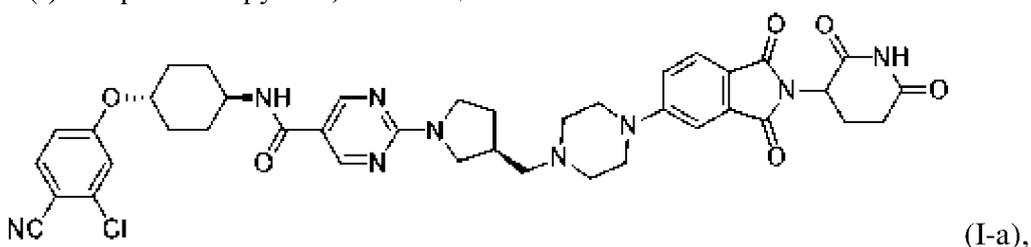
[0024] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) приводит к достижению среднего значения  $C_{\max}$  в день 15, составляющего более чем приблизительно 330 нг/мл, приблизительно 335 нг/мл, приблизительно 340 нг/мл, приблизительно 345 нг/мл, приблизительно 350 нг/мл, приблизительно 355 нг/мл, приблизительно 360 нг/мл, приблизительно 365 нг/мл, приблизительно 370 нг/мл, приблизительно 375 нг/мл или приблизительно 380 нг/мл.

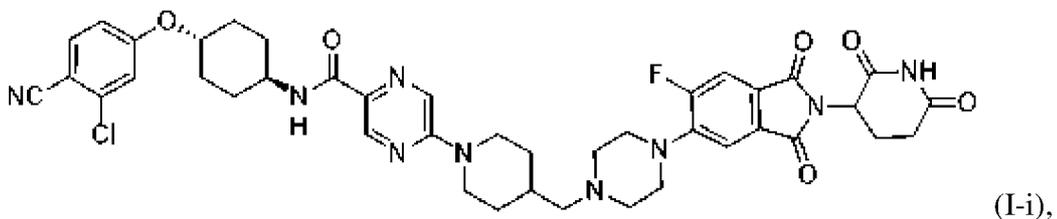
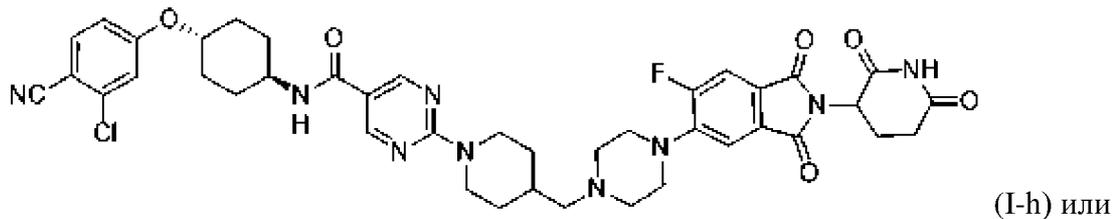
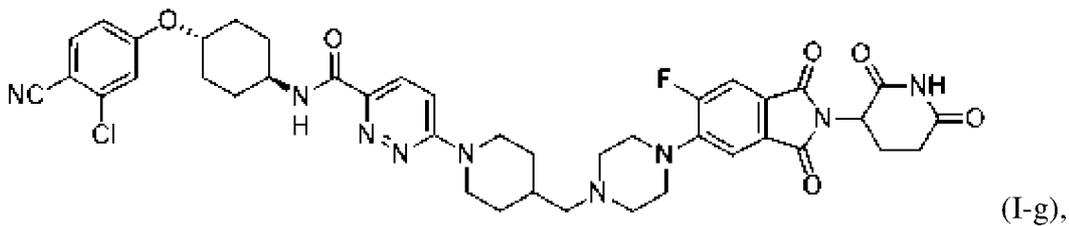
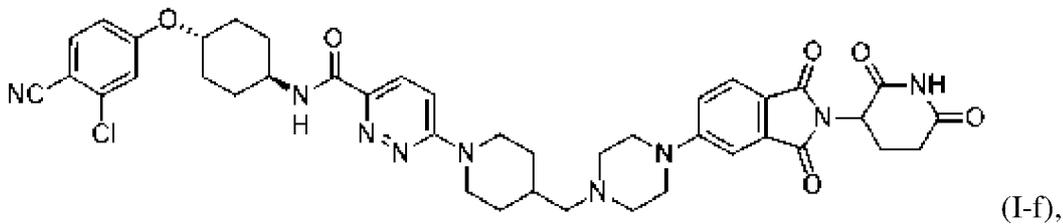
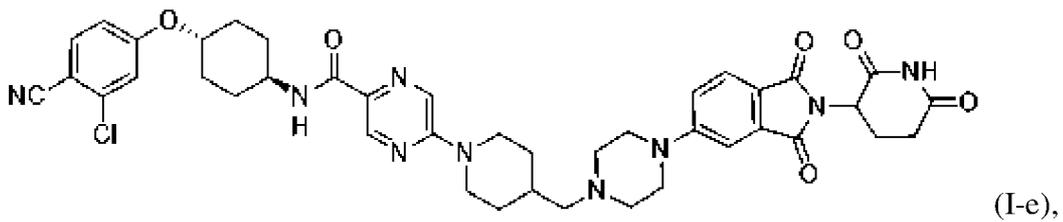
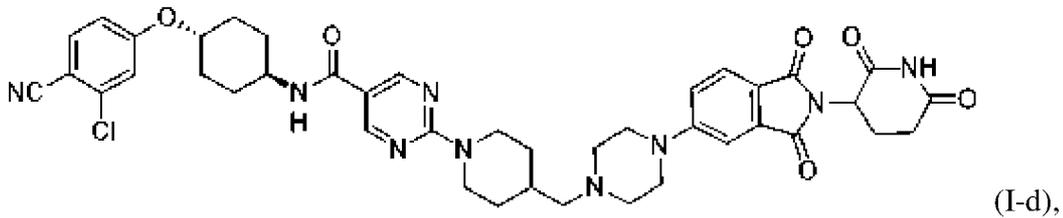
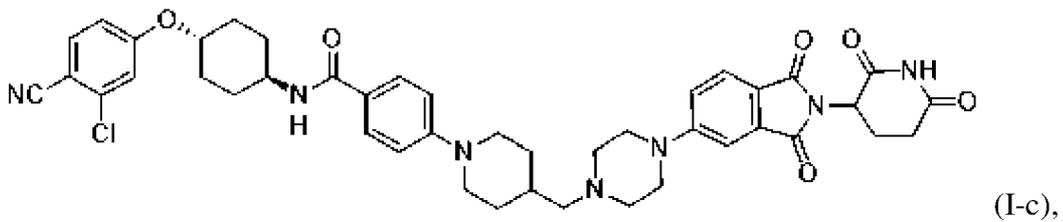
[0025] В одном варианте осуществления соединение формулы (I) составлено в виде таблетки. В одном варианте осуществления таблетка содержит соединение формулы (I) и необязательно одно или более из следующего: эмульгатор; поверхностно-активное вещество; связующее вещество; разрыхлитель; вещество, способствующее скольжению, и смазывающее средство.

[0026] В одном варианте осуществления субъект, нуждающийся в лечении, находится в состоянии после приема пищи.

[0027] В одном варианте осуществления субъект, нуждающийся в лечении, находится в состоянии натощак.

[0028] В одном аспекте данная заявка относится к способу лечения рака предстательной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающему пероральное введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, энантиомера, стереоизомера, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства на его основе один раз в день, где соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из





или их фармацевтически приемлемых соли, энантиомера, стереоизомера, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства на их основе.

[0029] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) вводят субъекту за один раз или вводят в виде двух, трех или четырех частей.

[0030] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет от приблизительно 70 мг до приблизительно 1000 мг.

[0031] В одном варианте осуществления соединение формулы (I) составлено в виде таблетки.

Краткое описание графических материалов

[0032] На фиг. 1 представлена кривая зависимости ответа от дозы, где сравнивается ингибирующий эффект соединения (I-g) на пролиферацию VCaP *in vitro* с энзалутамидом.

[0033] На фиг. 2 представлен эксперимент на основе вестерн-блоттинга, который показывает снижение количества AR в опухолевых клетках VCaP в ответ на обработку соединением (I-g) в концентрациях, составляющих 0,03 нМ, 0,1 нМ, 0,3 нМ, 1 нМ, 3 нМ, 10 нМ, 30 нМ, 100 нМ и 300 нМ.

[0034] На фиг. 3 представлен ряд линейных графиков, обобщающих эксперименты над животными, проведенные на модели с ксенотрансплантом VCaP, которую подвергали кастрации. Соединение (I-g) вводили перорально один раз в день в дозах, составляющих 0,1 мг/кг (mpk), 0,3 мг/кг, 1 мг/кг и 3 мг/кг. Энзалутамид (20 мг/кг) и среду-носитель также использовали в качестве контрольных групп.

[0035] На фиг. 4 представлен ряд линейных графиков, обобщающих эксперименты над животными, проведенные на немодифицированной (без кастрации) модели с ксенотрансплантом VCaP. Соединение (I-g) вводили перорально один раз в день в дозах, составляющих 1 мг/кг, 3 мг/кг и 10 мг/кг. Энзалутамид (20 мг/кг) и среду-носитель также использовали в качестве контрольных групп.

[0036] На фиг. 5 представлен ряд линейных графиков, обобщающих эксперименты над животными, проведенные на модели с ксенотрансплантом VCaP, резистентной к энзалутамиду. Соединение (I-g) вводили перорально один раз в день в дозах, составляющих 3 мг/кг и 10 мг/кг. Энзалутамид (20 мг/кг) и среду-носитель также использовали в качестве контрольных групп.

[0037] На фиг. 6 представлен эксперимент на основе вестерн-блоттинга, который показывает снижение количества AR в опухолях VCaP, резистентных к энзалутамиду, в ответ на введение доз соединения (I-g), составляющих 10 мг/кг и 3 мг/кг (перорально один раз в день).

[0038] На фиг. 7 представлен ряд линейных графиков, на которых изображены средние значения концентрации соединения (I-g) в течение 24-часового промежутка времени после введения доз в день 15 для всех трех тестируемых доз (35 мг/сутки, 70 мг/сутки и 140 мг/сутки, пероральное введение).

[0039] На фиг. 8 представлена гистограмма (также известная как каскадная диаграмма), на которой показано наилучшее процентное изменение результатов теста на простат-специфический антиген (PSA) у 20 пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (mCRPC), получавших соединение (I-g). Каждый столбец представляет собой наилучшее процентное изменение уровня PSA в плазме крови по сравнению с уровнями до лечения у одного пациента. Пациенты

получали либо 35 мг/сутки, либо 70 мг/сутки, либо 140 мг/сутки, либо 280 мг/сутки соединения (I-g), как указано в условных обозначениях.

[0040] На фиг. 9 представлена гистограмма (также известная как каскадная диаграмма), на которой показаны наилучшее процентное изменение результатов теста на простат-специфический антиген (PSA) у 12 пациентов с mCRPC, получавших в качестве суточной дозы 140 мг соединения (I-g) или больше, а также молекулярный статус гена или белка AR, присутствующих в циркулирующей опухолевой ДНК или циркулирующих опухолевых клетках соответственно, выделенных из образцов от каждого пациента. Каждый столбец представляет собой наилучшее процентное изменение уровня PSA в плазме крови по сравнению с уровнями до лечения у одного пациента. AR-V7 представляет собой сплайс-вариант AR. Амплиф. относится к амплификации гена AR.

[0041] На фиг. 10 кратко представлены ключевые характеристики одного пациента («пациент 19»), который получал дозу соединения (I-g), составляющую 140 мг/сутки. Данный пациент соответствует второму столбцу справа как на фиг. 8, так и на фиг. 9.

[0042] На фиг. 11A кратко представлены ключевые характеристики одного пациента («пациент 20»), который получал дозу соединения (I-g), составляющую 140 мг/сутки. Данный пациент соответствует крайнему правому столбцу на фиг. 8 и на фиг. 9. На фиг. 11B показано СТ-изображение опухоли у пациента 20 до лечения. На фиг. 11C показано СТ-изображение опухоли у пациента 20 после 4 курсов, демонстрирующее ответ согласно RECIST.

[0043] На фиг. 12 представлены средние значения  $AUC_{0-24}$  (нг\*ч./мл) в день 15 соединения (I-g) в течение 24-часового промежутка времени после введения доз в день 15 для всех четырех тестируемых доз (35 мг/сутки, 70 мг/сутки, 140 мг/сутки и 280 мг/сутки, пероральное введение).

[0044] На фиг. 13 представлен ряд линейных графиков, на которых изображены средние значения концентрации соединения (I-g) в течение 24-часового промежутка времени после введения доз в день 15 для всех четырех тестируемых доз (в порядке от самой низкой к самой высокой по оси ординат - 35 мг/сутки, 70 мг/сутки, 140 мг/сутки и 280 мг/сутки, пероральное введение).

Подробное описание

#### ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[0045] Термин «галоген» или «галогено» относится к фтору (F), хлору (Cl), бром (Br) или йоду (I).

[0046] Термин «C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил» относится к насыщенному углеводороду с прямой или разветвленной цепью, содержащему 1-6 атомов углерода. Примеры (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильной группы включают без ограничения метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, изопропил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, изопентил, неопентил и изогексил.

[0047] 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-дисульфонат), 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, гликоллиларсанيلاتные, 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, триэтиодидные и валератные соли.

[0048] 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.

[0049] Соединения формулы (I) могут существовать как в несольватированных, так и в сольватированных формах, таких как, например, гидраты.

[0050] 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 алкогольат. 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.

[0051] 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.

[0052] Упомянутый в данном документе термин «изотопное производное» относится к соединению формулы (I), которое является изотопно обогащенным или меченым (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.

[0053] 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.

[0054] 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 Deliver Reviews*, 8:1 -38(1992); Bundgaard, *J. of Pharmaceutical Sciences*, 77:285 et seq. (1988); Higuchi and Stella (eds.) *Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems*, American Chemical Society (1975), и Bernard Testa & Joachim Mayer, «*Hydrolysis In Drug And Prodrug*

Metabolism: Chemistry, Biochemistry And Enzymology», John Wiley and Sons, Ltd. (2002).

[0055] Настоящее изобретение также охватывает фармацевтические композиции, содержащие фармацевтически приемлемые пролекарства на основе 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 фосфорилоксиметилкарбонильные группы, как изложено в *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1996, 19, 1-15. Также включены пролекарства на основе карбамата для гидроксигрупп и аминогрупп, а также пролекарства на основе карбоната, сложные сульфатные эфиры и сложные сульфатные эфиры для 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 такие, которые приводят к образованию стабильных соединений.

[0056] Метастатический рак предстательной железы или метастазы относятся к раку предстательной железы, который распространился за пределы предстательной железы в другие части тела, например, кости, лимфатические узлы, печень, легкие, головной мозг.

[0057] Каstrationно-резистентный рак предстательной железы или кастрат-

резистентный рак предстательной железы (или рак предстательной железы, который является кастрационно-резистентным или кастрат-резистентным) представляет собой тип рака предстательной железы, который продолжает расти, даже если количество тестостерона в организме снижается до очень низких уровней.

[0058] Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы представляет собой тип рака предстательной железы, который метастазировал и продолжает расти, даже если количество тестостерона в организме снижается до очень низких уровней.

[0059] 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.

[0060] Используемый в данном документе термин «предупреждение» описывает остановку начала симптомов или осложнений заболевания, состояния или нарушения.

[0061] 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.

[0062] 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 предстательной 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.

[0063] 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.

[0064] 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 нг\*ч./мл (нг x ч./мл).

[0065] Используемый в данном документе термин «AUC<sub>tau</sub>» относится к AUC от 0 часов до конца интервала введения доз.

[0066] Термин «AUC<sub>0-24</sub>» означает AUC от 0 часов до 24 часов после введения однократной дозы.

[0067] 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.

[0068] 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.

[0069] Термин «кишечнорастворимая оболочка», используемый в данном документе в отношении лекарственной формы по настоящему изобретению, относится к pH-зависимому материалу, который окружает ядро, содержащее соединение формулы (I), и который по сути остается неизменным в кислой среде желудка, но который растворяется при pH среды кишечника.

[0070] Термин «устойчивый к действию желудочного сока» или «GR» применительно к лекарственной форме CR для перорального применения, описанной в данном документе, означает, что высвобождение соединения формулы (I) в желудке субъекта не должно превышать 5%, 2,5%, 1% или 0,5% от общего количества соединения формулы (I) в лекарственной форме.

[0071] Используемый в данном документе термин «лекарственная форма для перорального применения» относится к фармацевтическому 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, такую как таблетка или капсула. В одном варианте осуществления композиции представлены в форме таблетки, которая может иметь риск.

[0072] 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.

[0073] Ацетат абиратерона представляет собой коммерчески доступное лекарственное средство для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы, разработанное Janssen и продающееся под торговым названием Zytiga®.

[0074] 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.

[0075] 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.

[0076] Выражение «в условиях натощак» или «состояние натощак», 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 одном варианте осуществления субъект, находящийся в состоянии натощак, не принимал пищу в течение по меньшей мере любых из 6, 8, 10 или 12 часов до введения соединения формулы (I).

[0077] Выражение «в условиях не натощак» или «состояние не натощак», 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 одном варианте осуществления субъект,

находящийся в состоянии не натощак, не принимал пищу в течение по меньшей мере любых из 3, 2, 1 или 0,5 часа до введения соединения формулы (I).

[0078] 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.

[0079] Термин «и/или» используется в данном описании для обозначения либо «и», либо «или», если не указано иное.

[0080] Термины «пациент» и «субъект» используются в данном документе взаимозаменяемо и относятся к млекопитающему, *например*, к человеку, мыши, крысе, морской свинке, собаке, кошке, лошади, корове, свинье или примату, отличному от человека, такому как обезьяна, шимпанзе, бабуин или резус.

[0081] В одном варианте осуществления субъект представляет собой человека.

[0082] В одном варианте осуществления субъект представляет собой человека, у которого был диагностирован рак предстательной железы.

[0083] В одном варианте осуществления субъект представляет собой человека, у которого был диагностирован метастатический рак предстательной железы.

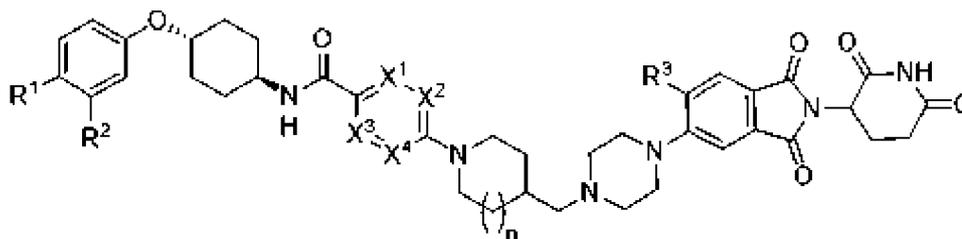
[0084] В одном варианте осуществления субъект представляет собой человека, у которого был диагностирован кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

[0085] В одном варианте осуществления субъект представляет собой человека, у которого был диагностирован метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

#### СОЕДИНЕНИЯ ФОРМУЛЫ (I)

[0086] В одном аспекте данная заявка относится к способам лечения и/или предупреждения рака, включающим введение соединения формулы (I) субъекту, нуждающемуся в этом. В одном аспекте данная заявка относится к применению соединения формулы (I) в лечении и/или предупреждении рака предстательной железы. В одном аспекте данная заявка относится к применению соединения формулы (I) в изготовлении лекарственного препарата для лечения и/или предупреждения рака предстательной железы.

[0087] Как упоминается в данном документе, соединение формулы (I) относится к соединению, имеющему следующую структуру:



(I),

или его фармацевтически приемлемым соли, энантиомеру, стереоизомеру, сольвату, полиморфу, изотопному производному или пролекарству на его основе, где

$R^1$  представляет собой водород, CN или  $C_1$ - $C_6$ алкил;

$R^2$  представляет собой водород, галоген или  $C_1$ - $C_6$ алкил;

$R^3$  представляет собой водород или галоген;

$X^1$  представляет собой CH или N;

$X^2$  представляет собой CH или N;

$X^3$  представляет собой CH или N;

$X^4$  представляет собой CH или N; и

n равняется 0 или 1.

[0088] В одном варианте осуществления  $R^1$  представляет собой водород.

[0089] В одном варианте осуществления  $R^1$  представляет собой CN.

[0090] В одном варианте осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил.

[0091] В одном варианте осуществления  $R^2$  представляет собой водород.

[0092] В одном варианте осуществления  $R^2$  представляет собой галоген. В одном варианте осуществления  $R^2$  представляет собой F. В одном варианте осуществления  $R^2$  представляет собой Cl. В одном варианте осуществления  $R^2$  представляет собой Br. В одном варианте осуществления  $R^2$  представляет собой I.

[0093] В одном варианте осуществления  $R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил.

[0094] В одном варианте осуществления  $R^3$  представляет собой водород.

[0095] В одном варианте осуществления  $R^3$  представляет собой галоген. В одном варианте осуществления  $R^3$  представляет собой F. В одном варианте осуществления  $R^3$  представляет собой Cl. В одном варианте осуществления  $R^3$  представляет собой Br. В одном варианте осуществления  $R^3$  представляет собой I.

[0096] В одном варианте осуществления по меньшей мере один из  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^4$  представляет собой CH.

[0097] В одном варианте осуществления по меньшей мере два из  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^4$  представляют собой CH.

[0098] В одном варианте осуществления по меньшей мере три из  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^4$  представляют собой CH.

[0099] В одном варианте осуществления каждый из  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^4$  представляет собой CH.

[00100] В одном варианте осуществления каждый из  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  представляет собой CH, и  $X^4$  представляет собой N.

[00101] В одном варианте осуществления каждый из  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^4$  представляет собой CH, и  $X^3$  представляет собой N.

[00102] В одном варианте осуществления каждый из  $X^1$ ,  $X^3$  и  $X^4$  представляет собой CH, и  $X^2$  представляет собой N.

[00103] В одном варианте осуществления каждый из  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^4$  представляет собой CH, и  $X^1$  представляет собой N.

[00104] В одном варианте осуществления каждый из  $X^1$  и  $X^2$  представляет собой CH, и каждый из  $X^3$  и  $X^4$  представляет собой N.

[00105] В одном варианте осуществления каждый из  $X^1$  и  $X^3$  представляет собой СН, и каждый из  $X^2$  и  $X^4$  представляет собой N.

[00106] В одном варианте осуществления каждый из  $X^1$  и  $X^4$  представляет собой СН, и каждый из  $X^2$  и  $X^3$  представляет собой N.

[00107] В одном варианте осуществления каждый из  $X^2$  и  $X^3$  представляет собой СН, и каждый из  $X^1$  и  $X^4$  представляет собой N.

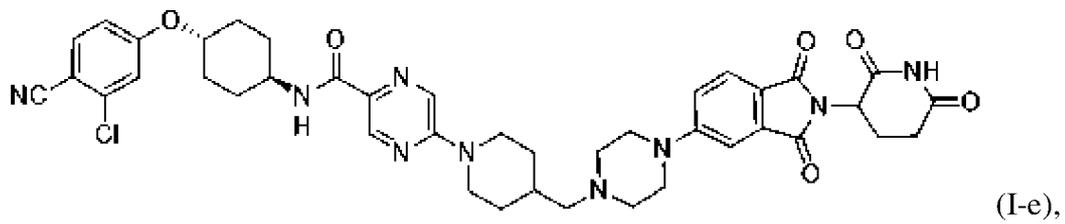
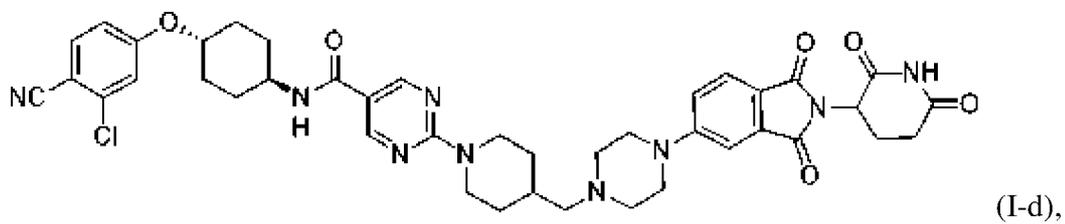
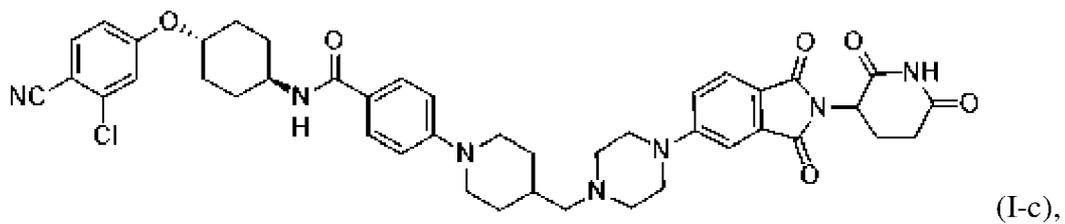
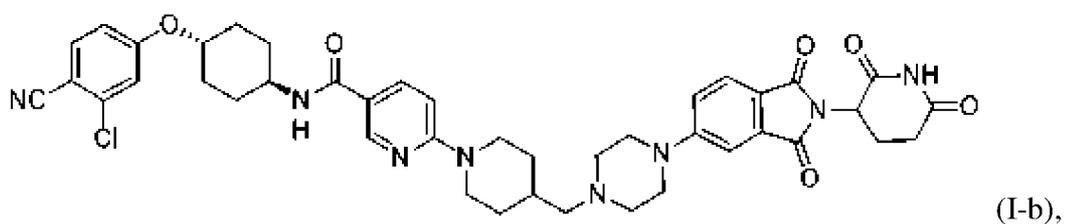
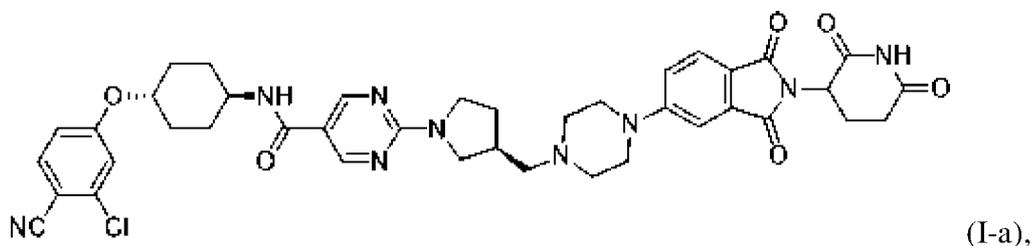
[00108] В одном варианте осуществления каждый из  $X^2$  и  $X^4$  представляет собой СН, и каждый из  $X^1$  и  $X^3$  представляет собой N.

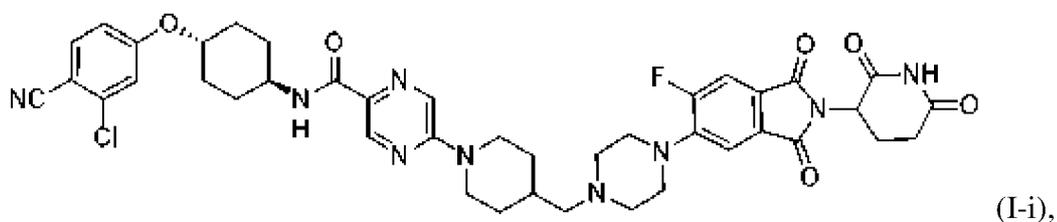
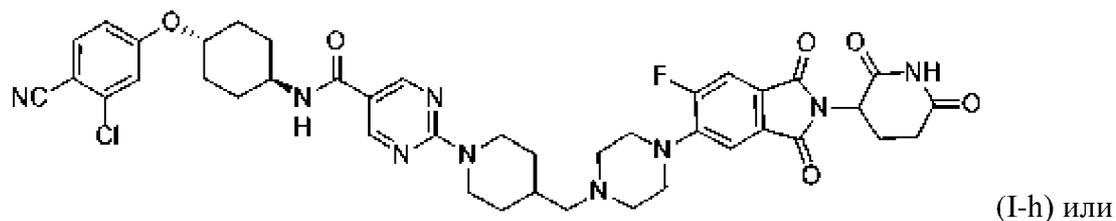
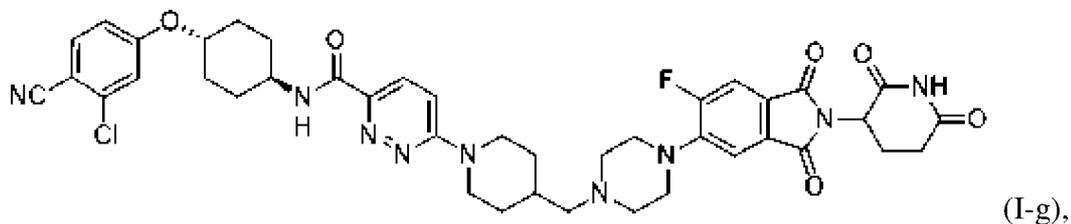
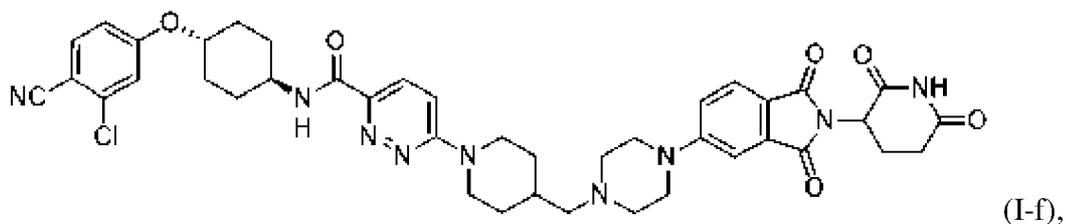
[00109] В одном варианте осуществления каждый из  $X^3$  и  $X^4$  представляет собой СН, и каждый из  $X^1$  и  $X^2$  представляет собой N.

[00110] В одном варианте осуществления  $n$  равняется 0.

[00111] В одном варианте осуществления  $n$  равняется 1.

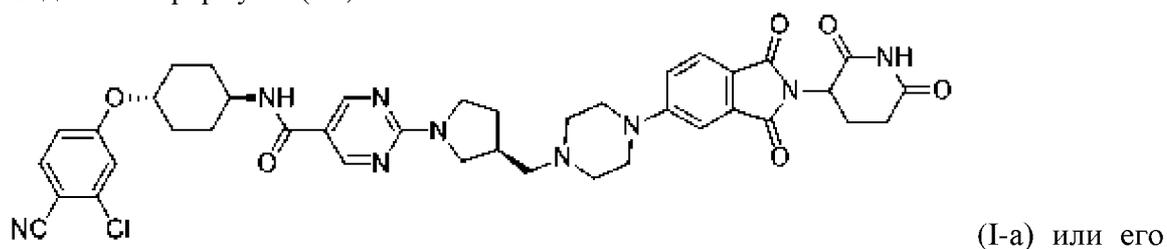
[00112] В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой





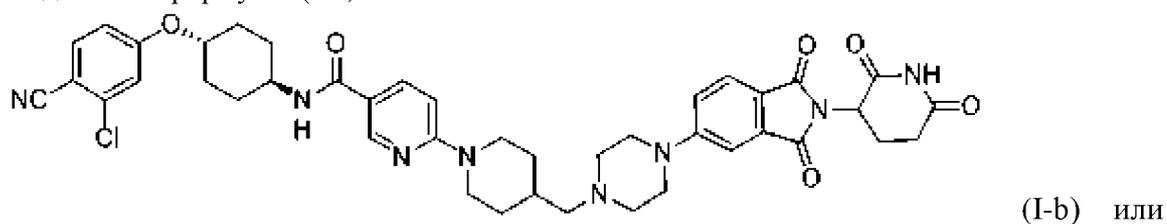
или их фармацевтически приемлемые соль, энантиомер, стереоизомер, сольват, полиморф, изотопное производное или пролекарство на их основе.

[00113] В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-a)



фармацевтически приемлемые соль, энантиомер, стереоизомер, сольват, полиморф, изотопное производное или пролекарство на его основе.

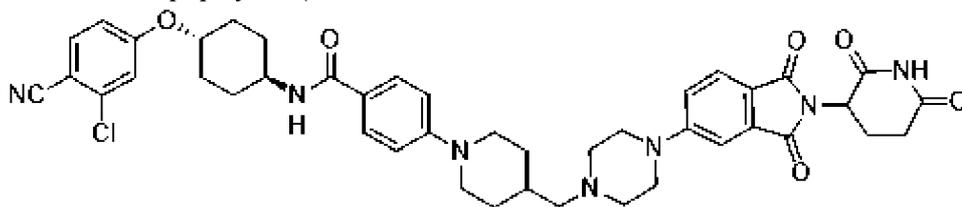
[00114] В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-b)



его фармацевтически приемлемые соль, энантиомер, стереоизомер, сольват, полиморф,

изотопное производное или пролекарство на его основе.

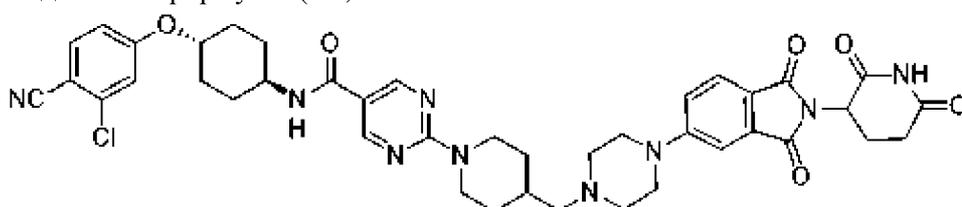
[00115] В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-c)



(I-c) или его

фармацевтически приемлемые соль, энантиомер, стереоизомер, сольват, полиморф, изотопное производное или пролекарство на его основе.

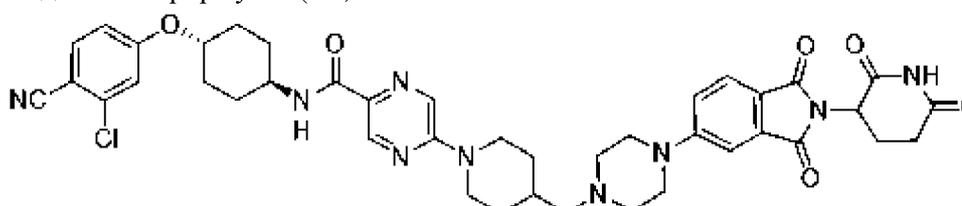
[00116] В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-d)



(I-d) или его

фармацевтически приемлемые соль, энантиомер, стереоизомер, сольват, полиморф, изотопное производное или пролекарство на его основе.

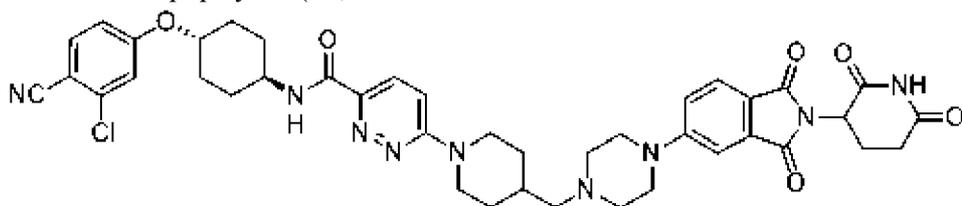
[00117] В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-e)



(I-e) или

его фармацевтически приемлемые соль, энантиомер, стереоизомер, сольват, полиморф, изотопное производное или пролекарство на его основе.

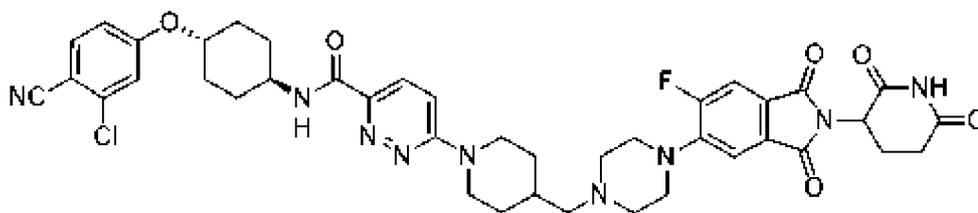
[00118] В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-f)



(I-f) или его

фармацевтически приемлемые соль, энантиомер, стереоизомер, сольват, полиморф, изотопное производное или пролекарство на его основе.

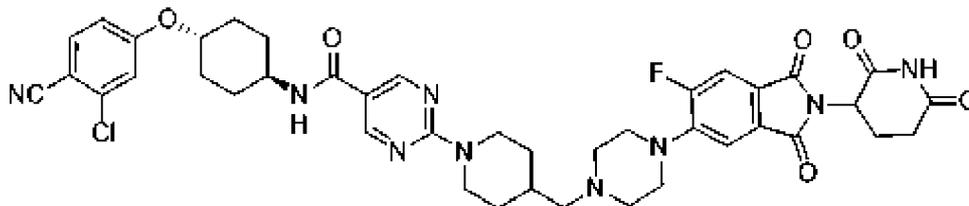
[00119] В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-g)



(I-g) или

его фармацевтически приемлемые соль, энантиомер, стереоизомер, сольват, полиморф, изотопное производное или пролекарство на его основе.

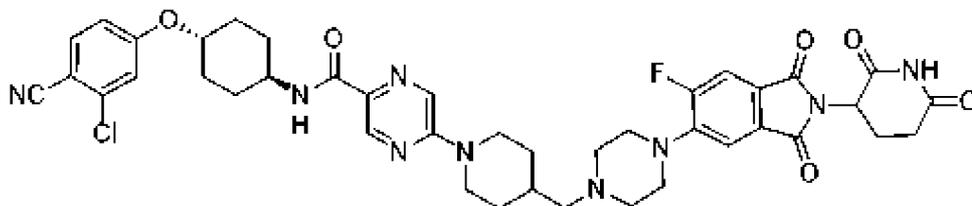
[00120] В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-h)



(I-h) или

его фармацевтически приемлемые соль, энантиомер, стереоизомер, сольват, полиморф, изотопное производное или пролекарство на его основе.

[00121] В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-i)



(I-i) или его

фармацевтически приемлемые соль, энантиомер, стереоизомер, сольват, полиморф, изотопное производное или пролекарство на его основе.

[00122] 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. 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*, 5<sup>th</sup> ed.; John Wiley & Sons: New York, 2001, и Greene, T.W.; Wuts, P.G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup>; John Wiley & Sons: New York, 1999. Способ получения соединения формулы (I) описан в публикации заявки на патент США № 2018/0099940, в настоящее время являющейся патентом США № 10584101, содержание которой включено в данный документ во всей своей полноте.

**СПОСОБЫ УБИКВИТИНИРОВАНИЯ/РАЗРУШЕНИЯ БЕЛКА-МИШЕНИ В**

## КЛЕТКЕ

[00123] Настоящее изобретение предусматривает способ убиквитинирования/разрушения белка-мишени в клетке. Способ включает введение бифункциональной композиции, содержащей фрагмент, связывающий убиквитинлигазу E3, и фрагмент, целенаправленно воздействующий на белок, предпочтительно соединенные посредством линкерного фрагмента, как далее описано в данном документе, где фрагмент, связывающий убиквитинлигазу E3, связан с фрагментом, целенаправленно воздействующим на белок, и при этом фрагмент, связывающий убиквитинлигазу E3, распознает белок убиквитинового пути (например, убиквитинлигазу, предпочтительно убиквитинлигазу E3), и фрагмент, целенаправленно воздействующий на белок, распознает белок-мишень таким образом, что разрушение белка-мишени происходит, если белок-мишень помещают в непосредственной близости от убиквитинлигазы, что таким образом приводит к разрушению белка-мишени/подавлению его эффектов и контролю уровней белка. Контроль уровней белка, предоставляемый с помощью настоящего изобретения, обеспечивает лечение болезненного состояния или состояния, которые модулируются за счет белка-мишени посредством снижения уровня данного белка в клетках пациента.

[00124] В одном варианте осуществления настоящее изобретение направлено на способ лечения пациента, нуждающегося в модулировании болезненного состояния или состояния за счет белка, где разрушение данного белка будет оказывать терапевтический эффект на данного пациента, при этом способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения в соответствии с настоящим изобретением, необязательно в комбинации с другим биологически активным средством (например, абиратероном). Болезненное состояние или состояние может представлять собой заболевание, вызванное микробным организмом или другим экзогенным организмом, таким как вирус, бактерия, грибок, простейшие или другой микроорганизм, или может представлять собой болезненное состояние, которое вызвано сверхэкспрессией белка, что приводит к болезненному состоянию и/или состоянию.

## СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

[00125] 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 приемлемых соли, энантиомера, стереоизомера, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства на его основе.

[00126] 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.

[00127] В одном варианте осуществления рак представляет собой рак предстательной железы.

[00128] В одном варианте осуществления рак представляет собой метастатический

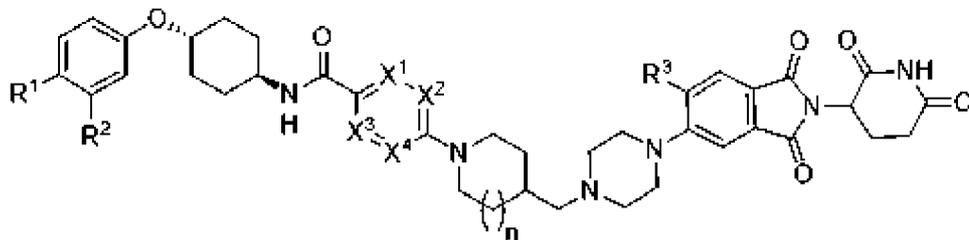
рак предстательной железы.

[00129] В одном варианте осуществления рак представляет собой кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

[00130] В одном варианте осуществления рак представляет собой метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (mCRPC).

[00131] В одном варианте осуществления у субъекта, страдающего mCRPC, будет наблюдаться разный ответ на лечение с применением соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, энантиомера, стереоизомера, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства на его основе, в зависимости от биомаркерного статуса AR субъекта.

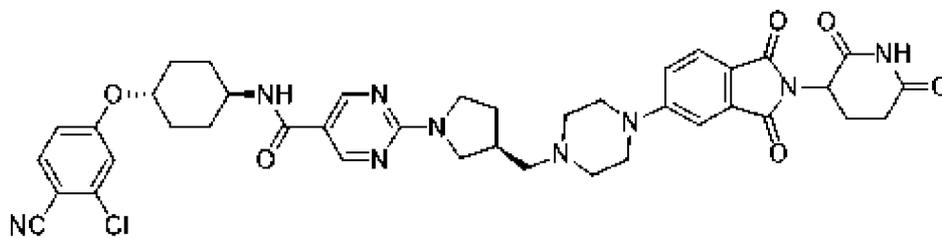
[00132] В одном аспекте данная заявка относится к лечению рака предстательной железы с применением соединения формулы (I), где соединение формулы (I) относится к соединению со следующей структурой:



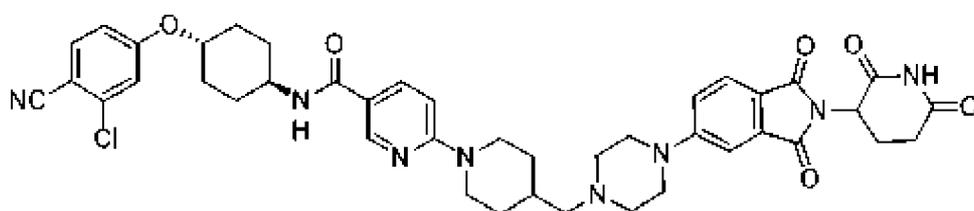
(I), или его

фармацевтически приемлемых соли, энантиомеру, стереоизомеру, сольвату, полиморфу, изотопному производному или пролекарству на его основе, где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^4$  и  $n$  определены в данном документе. В одном варианте осуществления рак представляет собой метастатический рак предстательной железы. В одном варианте осуществления рак представляет собой кастрационно-резистентный или кастрат-резистентный рак предстательной железы. В одном варианте осуществления рак представляет собой метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

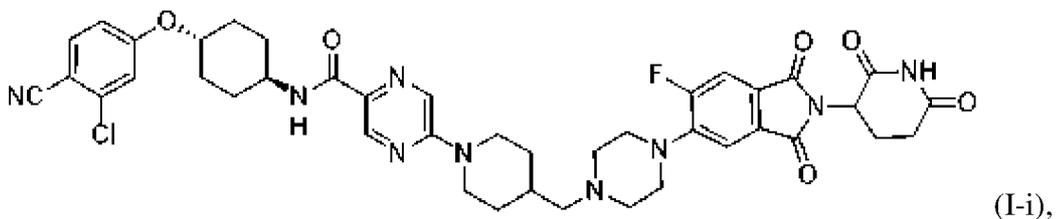
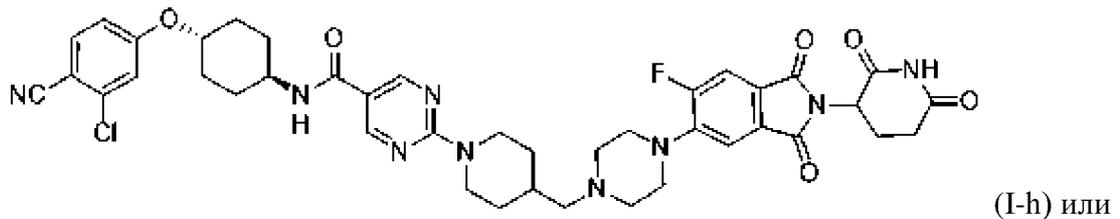
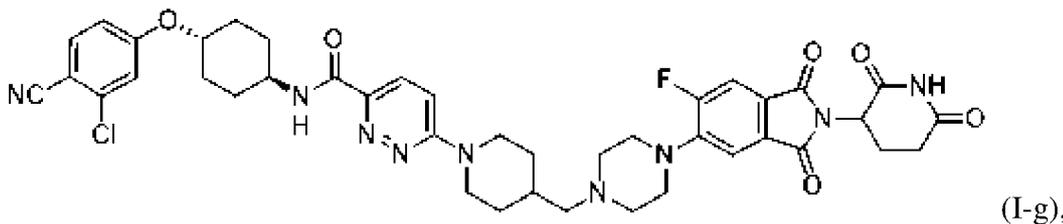
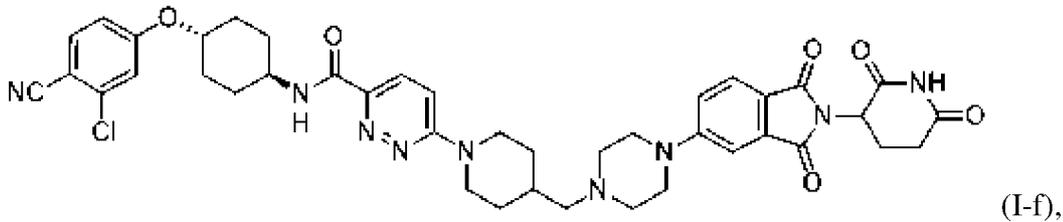
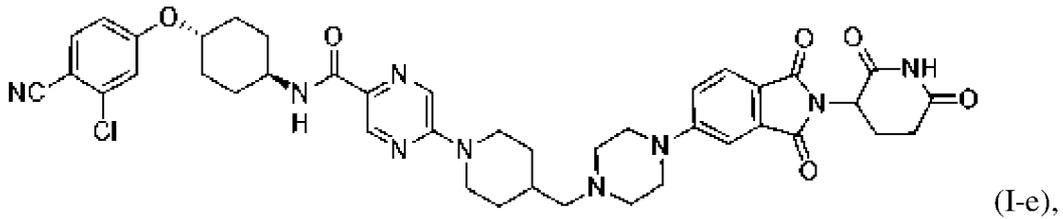
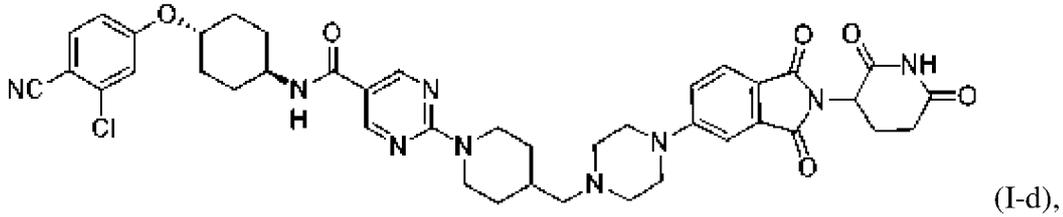
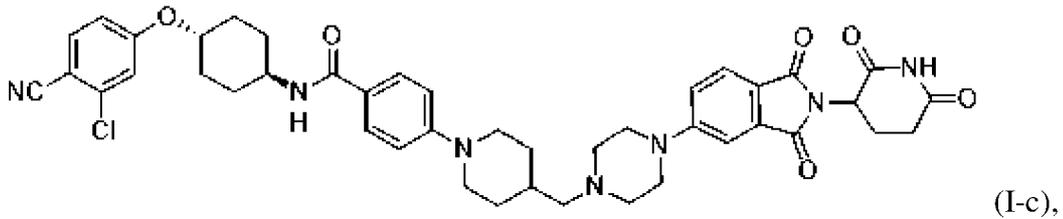
[00133] В одном аспекте данная заявка относится к лечению рака предстательной железы с применением соединения формулы (I), где соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из



(I-a),



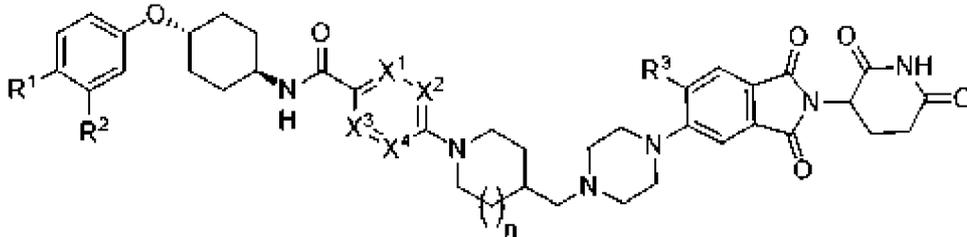
(I-b),



или их фармацевтически приемлемых соли, энантиомера, стереоизомера, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства на их основе. В одном варианте осуществления рак представляет собой метастатический рак предстательной железы. В одном варианте осуществления рак предстательной железы представляет собой кастрационно-резистентный или кастрат-резистентный рак предстательной железы. В

одном варианте осуществления рак предстательной железы представляет собой метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

[00134] В одном аспекте данная заявка относится к лечению рака предстательной железы с применением соединения формулы (I) в комбинации с другим биологически активным средством, где соединение формулы (I) относится к соединению со следующей структурой:



(I), или его

фармацевтически приемлемым соли, энантиомеру, стереоизомеру, сольвату, полиморфу, изотопному производному или пролекарству на его основе, где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> и X<sup>4</sup> и n определены в данном документе. В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-g).

[00135] В одном варианте осуществления рак предстательной железы, который лечат с применением комбинации соединения формулы (I) и другого биологически активного средства, представляет собой метастатический рак предстательной железы. В одном варианте осуществления рак предстательной железы, который лечат с применением комбинации соединения формулы (I) и другого биологически активного средства, представляет собой кастрационно-резистентный или кастрат-резистентный рак предстательной железы. В одном варианте осуществления рак предстательной железы, который лечат с применением комбинации соединения формулы (I) и другого биологически активного средства, представляет собой метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы. В одном варианте осуществления другое биологически активное средство представляет собой абиратерон или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления другое биологически активное средство представляет собой ацетат абиратерона.

[00136] 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.

[00137] 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.

[00138] 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 2x, 3x, 4x, 5x, 10x или 50x.

[00139] 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 2x, 3x, 4x, 5x, 10x или 50x.

[00140] В другом аспекте лечение рака приводит к увеличению средней продолжительности выживания популяции получивших лечение субъектов по сравнению с популяцией, получающей только носитель. Предпочтительно средняя продолжительность 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.

[00141] 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 продолжительность 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).

[00142] 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%; еще 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.

[00143] 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%; еще 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.

[00144] 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.

[00145] Терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) можно вводить один или более раз в день в течение не более 30 или больше дней, за которыми следуют 1 или больше 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. Курс лечения можно повторять такое множество раз, как это необходимо для достижения предполагаемого эффекта.

[00146] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет 0,01, 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 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 в виде одной дозы или разделенных доз в течение 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев или более длительно.

[00147] 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 660 мг, от приблизительно 640 мг до приблизительно 670 мг, от приблизительно 650 мг до приблизительно 680 мг, от приблизительно 660 мг до приблизительно 690 мг, от приблизительно 670 мг до приблизительно 700 мг, от приблизительно 680 мг до приблизительно 710 мг, от приблизительно 690 мг до приблизительно 720 мг, от приблизительно 700 мг до приблизительно 730 мг, от приблизительно 710 мг до приблизительно 740 мг, от приблизительно 720 мг до приблизительно 750 мг, от приблизительно 730 мг до приблизительно 760 мг, от приблизительно 740 мг до приблизительно 770 мг, от приблизительно 750 мг до приблизительно 780 мг, от приблизительно 760 мг до приблизительно 790 мг, от приблизительно 770 мг до приблизительно 800 мг, от приблизительно 780 мг до 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).

[00148] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет от приблизительно 35 мг до приблизительно 1000 мг, которые вводят один раз, два раза, три раза, четыре раза или больше 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).

[00149] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет от приблизительно 70 мг до приблизительно 1000 мг, которые вводят один раз, два раза, три раза, четыре раза или больше 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).

[00150] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет приблизительно 35 мг, 70 мг, 105 мг, 140 мг, 175 мг, 210 мг, 245 мг, 280 мг, 315 мг, 350 мг, 385 мг, 420 мг, 455 мг, 490 мг, 525 мг, 560 мг, 595 мг, 630 мг, 665 мг или 700 мг, которые вводят один раз, два раза, три раза, четыре раза или

больше 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<sup>2</sup> и возрасту в годах).

[00151] 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.

[00152] 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.

[00153] 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.

[00154] 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.

[00155] 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) можно вводить субъекту за один раз. В одном варианте осуществления данную дневную дозу соединения формулы (I) можно вводить субъекту в виде двух частей (разделенная доза). В одном варианте осуществления данную суточную дозу соединения формулы (I) можно вводить субъекту в виде трех частей. В одном варианте осуществления данную суточную дозу соединения формулы (I) можно вводить субъекту в виде четырех частей. В одном варианте осуществления данную суточную дозу соединения формулы (I) можно вводить 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.

[00156] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) приводит к достижению среднего значения  $AUC_{0-24}$  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, 4050 нг\*ч./мл, приблизительно 4100 нг\*ч./мл, приблизительно 4150 нг\*ч./мл, приблизительно 4200 нг\*ч./мл, 4250 нг\*ч./мл, приблизительно 4300 нг\*ч./мл, приблизительно 4350 нг\*ч./мл, приблизительно 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, приблизительно 5000 нг\*ч./мл, 5050 нг\*ч./мл, приблизительно 5100 нг\*ч./мл, приблизительно 5150 нг\*ч./мл, приблизительно 5200 нг\*ч./мл, приблизительно 5250 нг\*ч./мл, приблизительно 5300 нг\*ч./мл, приблизительно 5350 нг\*ч./мл, приблизительно 5400 нг\*ч./мл, приблизительно 5450 нг\*ч./мл, приблизительно 5500 нг\*ч./мл, приблизительно 5550 нг\*ч./мл, приблизительно 5600 нг\*ч./мл, приблизительно 5650 нг\*ч./мл, приблизительно 5700 нг\*ч./мл, приблизительно 5750 нг\*ч./мл, приблизительно 5800 нг\*ч./мл, приблизительно 5850 нг\*ч./мл, приблизительно 5900 нг\*ч./мл, 5950 нг\*ч./мл или приблизительно 6000 нг\*ч./мл, 6050 нг\*ч./мл, приблизительно 6100 нг\*ч./мл, приблизительно 6150 нг\*ч./мл, приблизительно 6200 нг\*ч./мл, приблизительно 6250 нг\*ч./мл, приблизительно 6300 нг\*ч./мл, приблизительно 6350 нг\*ч./мл, приблизительно 6400 нг\*ч./мл, приблизительно 6450 нг\*ч./мл, приблизительно 6500 нг\*ч./мл, приблизительно 6550 нг\*ч./мл, приблизительно 6600 нг\*ч./мл, приблизительно 6650 нг\*ч./мл, приблизительно 6700 нг\*ч./мл, приблизительно 6750 нг\*ч./мл, приблизительно 6800 нг\*ч./мл, приблизительно 6850 нг\*ч./мл, приблизительно

6900 нг\*ч./мл, 6950 нг\*ч./мл или приблизительно 7000 нг\*ч./мл, 7050 нг\*ч./мл, приблизительно 7100 нг\*ч./мл, приблизительно 7150 нг\*ч./мл, приблизительно 7200 нг\*ч./мл, приблизительно 7250 нг\*ч./мл, приблизительно 7300 нг\*ч./мл, приблизительно 7350 нг\*ч./мл, приблизительно 7400 нг\*ч./мл, приблизительно 7450 нг\*ч./мл, приблизительно 7500 нг\*ч./мл, приблизительно 7550 нг\*ч./мл, приблизительно 7600 нг\*ч./мл, приблизительно 7650 нг\*ч./мл, приблизительно 7700 нг\*ч./мл, приблизительно 7750 нг\*ч./мл, приблизительно 7800 нг\*ч./мл, приблизительно 7850 нг\*ч./мл, приблизительно 7900 нг\*ч./мл, 7950 нг\*ч./мл или приблизительно 8000 нг\*ч./мл, 8050 нг\*ч./мл, приблизительно 8100 нг\*ч./мл, приблизительно 8150 нг\*ч./мл, приблизительно 8200 нг\*ч./мл, приблизительно 8250 нг\*ч./мл, приблизительно 8300 нг\*ч./мл, приблизительно 8350 нг\*ч./мл, приблизительно 8400 нг\*ч./мл, приблизительно 8450 нг\*ч./мл, приблизительно 8500 нг\*ч./мл, приблизительно 8550 нг\*ч./мл, приблизительно 8600 нг\*ч./мл, приблизительно 8650 нг\*ч./мл, приблизительно 8700 нг\*ч./мл, приблизительно 8750 нг\*ч./мл, приблизительно 8800 нг\*ч./мл, приблизительно 8850 нг\*ч./мл, приблизительно 8900 нг\*ч./мл, 8950 нг\*ч./мл или приблизительно 9000 нг\*ч./мл.

[00157] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) приводит к достижению среднего значения  $C_{\max}$  в день 15, составляющего более чем 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, приблизительно 350 нг/мл, приблизительно 355 нг/мл, приблизительно 360 нг/мл, приблизительно 365 нг/мл, приблизительно 370 нг/мл, приблизительно 375 нг/мл, приблизительно 380 нг/мл, приблизительно 385 нг/мл, приблизительно 390 нг/мл, приблизительно 395 нг/мл, приблизительно 400 нг/мл, приблизительно 405 нг/мл, приблизительно 410 нг/мл, приблизительно 415 нг/мл, приблизительно 420 нг/мл, приблизительно 425 нг/мл, приблизительно 430 нг/мл, приблизительно 435 нг/мл, приблизительно 440 нг/мл, приблизительно 445 нг/мл, приблизительно 450 нг/мл, приблизительно 455 нг/мл, приблизительно 460 нг/мл, приблизительно 465 нг/мл, приблизительно 470 нг/мл, приблизительно 475 нг/мл, приблизительно 480 нг/мл, приблизительно 485 нг/мл, приблизительно 490 нг/мл, приблизительно 495 нг/мл или приблизительно 500 нг/мл.

[00158] 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<sub>50</sub> (доза, терапевтически эффективная у 50% популяции) и LD<sub>50</sub> (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<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>. 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.

[00159] 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.

[00160] В одном варианте осуществления для способов лечения рака предстательной железы с применением комбинации соединения формулы (I) и другого биологически активного средства в данном документе описано терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), а терапевтически эффективное количество другого биологически активного средства составляет 0,01, 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 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 в виде одной дозы или разделенных доз в течение 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев или более длительно. В одном варианте осуществления другое биологически активное средство представляет собой абиратерон или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления другое биологически активное средство представляет собой ацетат абиратерона.

[00161] В одном варианте осуществления для способов лечения рака предстательной железы с применением комбинации соединения формулы (I) и абиратерона или его фармацевтически приемлемой соли в данном документе описано терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), а терапевтически эффективное количество абиратерона или его фармацевтически приемлемой соли составляет 0,01, 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 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 в виде одной дозы или разделенных доз в течение 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев или более длительно. В одном варианте осуществления абиратерон представляет собой ацетат абиратерона.

[00162] В одном варианте осуществления для способов лечения рака предстательной железы с применением комбинации соединения формулы (I) и ацетата абиратерона в данном документе описано терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), а терапевтически эффективное количество ацетата абиратерона составляет 1000 мг, которые вводят перорально один раз в день в течение одного, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати, пятнадцати, тридцати последовательных дней или более в

виде одной дозы или разделенных доз. В одном варианте осуществления ацетат абиратерона вводят в комбинации с 5 мг преднизона, который вводят перорально два раза в день. В одном варианте осуществления комбинацию соединения формулы (I) и ацетата абиратерона вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в состоянии натошак. В одном варианте осуществления субъект не принимает пищу в течение по меньшей мере двух часов до и по меньшей мере одного часа после введения комбинации соединения формулы (I) и ацетата абиратерона.

[00163] В одном варианте осуществления соединение формулы (I) и ацетат абиратерона вводят субъекту одновременно. В одном варианте осуществления соединение формулы (I) и ацетат абиратерона вводят субъекту последовательно.

[00164] В одном варианте осуществления соединение формулы (I) и ацетат абиратерона вводят субъекту в непосредственной близости по времени.

[00165] 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 ацетата абиратерона таким образом, что терапевтический эффект соединения формулы (I) перекрывается с терапевтическим эффектом ацетата абиратерона. В некоторых вариантах осуществления терапевтический эффект соединения формулы (I) полностью перекрывается с терапевтическим эффектом ацетата абиратерона. 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 ацетата абиратерона таким образом, что между соединением формулы (I) и ацетатом абиратерона достигается синергический эффект.

[00166] «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(которых) 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.

#### ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

[00167] В одном варианте осуществления соединение формулы (I) составлено для перорального введения. Например, в одном варианте осуществления соединение формулы (I) составлено в виде таблетки, которая содержит ноль, одно, два или более из каждого из следующего: эмульгатор; поверхностно-активное вещество; связующее вещество; разрыхлитель; вещество, способствующее скольжению, и смазывающее средство.

[00168] В одном варианте осуществления эмульгатор представляет собой гипромеллозу.

[00169] В одном варианте осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой полиэтиленгликольсукцинат витамина Е.

[00170] 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.

[00171] В одном варианте осуществления разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия.

[00172] 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.

[00173] 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.

[00174] Фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I), 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.

[00175] Фармацевтические композиции, подходящие для инъекционного

применения, включают стерильные водные растворы (в случае водорастворимости) или дисперсии и стерильные порошки для экстемпорального получения стерильных растворов для инъекций или дисперсий. Носители, подходящие для внутривенного введения, включают физиологический раствор, бактериостатическую воду, Stremphor 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.

[00176] Стерильные растворы, пригодные для инъекции, можно получать посредством включения соединения формулы (I) 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.

[00177] 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) 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 вещество, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; вспомогательное вещество, такое как крахмал или лактоза; средство для улучшения распадаемости, такое как альгиновая кислота, крахмалгликолят натрия (Primojel®) 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 вещество, такое как мята перечная, метилсалицилат или ароматизатор с запахом апельсина.

[00178] Для введения посредством ингаляции средства или соединения 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.

[00179] Системное введение 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 суппозитория. Активные средства или соединения для трансдермального введения составляют в виде мазей, бальзамов, гелей или кремов, как обычно известно из уровня техники.

[00180] В одном аспекте соединения формулы (I) 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.

[00181] 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.

[00182] Особенное преимущество имеет составление композиций для перорального

или парентерального применения 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.

[00183] Фармацевтические композиции можно включать в контейнер, упаковку или дозирующее устройство вместе с инструкциями по введению.

[00184] Иллюстративные способы введения для соединения формулы (I) включают системное или местное введение, такое как пероральный, назальный, парентеральный, трансдермальный, подкожный, интравагинальный, трансбуккальный, ректальный или местный 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.

[00185] Иллюстративные фармацевтические композиции представляют собой таблетки и желатиновые капсулы, содержащие соль соединения формулы (I) и 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, Pectol, Transcutol, Capmul MCM,

Capmul PG-12, Captex 355, Gelucire, TGPS витамина E или другие приемлемые эмульгаторы, и/или g) средство, которое усиливает абсорбцию соли, такое как циклодекстрин, гидроксипропилциклодекстрин, PEG400 и/или PEG200.

[00186] Для получения фармацевтических композиций из соединения формулы (I) или его соли или гидрата инертные фармацевтически приемлемые носители могут являться либо твердыми, либо жидкими. Твердые формы препаратов включают порошки, таблетки, диспергируемые гранулы, капсулы, 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.

[00187] Жидкие формы препаратов включают растворы, 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.

[00188] Жидкие, в частности пригодные для инъекции, композиции 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, хиломикронные частицы или белки сыворотки крови, можно применять для солюбилизации раскрытых соединений.

[00189] Парентеральное введение посредством инъекции 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.

[00190] Аэрозольные препараты, 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.

[00191] Также включены твердые формы препаратов, 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.

[00192] В зависимости от предполагаемого способа введения раскрытые композиции могут находиться в твердой, полутвердой или жидкой лекарственной форме, такой как, например, средства, пригодные для инъекции, таблетки, суппозитории, пилюли, капсулы с модифицированным высвобождением, настои, настойки, эмульсии, сиропы, порошки, жидкости, суспензии и т. п., иногда в виде стандартных лекарственных форм, и в соответствии с традиционной фармацевтической практикой. Подобным образом, их также можно вводить в виде формы для внутривенного (как болюсная инъекция, так и инфузия), внутрибрюшинного, подкожного или внутримышечного введения, и все применяемые формы хорошо известны специалистам в области фармацевтики.

[00193] Фармацевтические композиции можно получать в соответствии с традиционными способами смешивания, гранулирования или покрытия соответственно, и фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут содержать от приблизительно 0,1% до приблизительно 99%, от приблизительно 5% до приблизительно 90% или от приблизительно 1% до приблизительно 20% раскрытой соли по весу или объему.

[00194] 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

[00195] 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 - Исследования *in vitro* с применением соединения (I-g)

[00196] Было показано, что соединение (I-g) разрушает от 95% до 98% андрогеновых рецепторов (AR) в нескольких клеточных линиях, как правило, используемых в исследованиях рака предстательной железы, в том числе, например, клетках VCaP (DC50 в случае VCaP для соединения (I-g) составляет 1 нМ). Практически максимальное разрушение наблюдалось в пределах 4 часов от введения соединения (I-g). Соединение (I-g) подавляет пролиферацию VCaP в приблизительно 60 раз сильнее, чем энзалутамид (фиг. 1).

[00197] На фиг. 2 показано снижение количества AR в опухолевых клетках VCaP в ответ на обработку соединением (I-g) в концентрациях, составляющих 0,03 нМ, 0,1 нМ,

0,3 нМ, 1 нМ, 3 нМ, 10 нМ, 30 нМ, 100 нМ и 300 нМ.

ПРИМЕР 2 - Исследования *in vivo* с использованием животных и оценка доклинического эффективного диапазона воздействия для соединения (I-g)

[00198] Доклинические исследования с использованием животных проводили с применением соединения (I-g) на животных моделях с ксенотрансплантатом VCaP. VCaP получали из метастатического роста карциномы предстательной железы в позвонках. Данная линия является предпочтительной клеточной линией для исследований *in vivo*, поскольку она проявляет многие характеристики клинической карциномы предстательной железы. VCaP также является полезной моделью для изучения резистентности AR, поскольку она экспрессирует сплайс-варианты AR, которые, как было показано, вызывают резистентность к антагонистам AR (European Urology. 2018 Apr;73(4):572-582).

[00199] Пероральное введение соединения (I-g) один раз в день в дозах, составляющих 0,1 мг/кг (mpk), 0,3 мг/кг, 1 мг/кг и 3 мг/кг, осуществляли на модели с ксенотрансплантатом VCaP, которую поддавали кастрации (фиг. 3). Энзалутамид (20 мг/кг) и среду-носитель также использовали в качестве контрольных групп.

[00200] Пероральное введение соединения (I-g) один раз в день в дозах, составляющих 1 мг/кг, 3 мг/кг, 10 мг/кг, осуществляли на немодифицированной (без кастрации) модели с ксенотрансплантатом VCaP (фиг. 4). Энзалутамид (20 мг/кг) и среду-носитель также использовали в качестве контрольных групп.

[00201] Пероральное введение соединения (I-g) один раз в день в дозах, составляющих 3 мг/кг и 10 мг/кг, осуществляли на модели с ксенотрансплантатом VCaP, резистентной к энзалутамиду (фиг. 5). Энзалутамид (20 мг/кг) и среду-носитель также использовали в качестве контрольных групп.

[00202] Результаты исследования фармакокинетических свойств перорального введения соединения (I-g) один раз в день в дозах, составляющих 1 мг/кг и 3 мг/кг, показаны ниже в таблице 1. Доза соединения (I-g), составляющая 1 мг/кг, является самой низкой дозой, которая превосходит энзалутамид, в случае ксенотрансплантата VCaP. Доза соединения (I-g), составляющая 3 мг/кг, являлась самой низкой эффективной дозой в случае модели VCaP, резистентной к энзалутамиду (подавление роста опухоли на 70% по сравнению с контрольной группой).

[00203] На фиг. 6 показано снижение количества AR в опухолях VCaP, резистентных к энзалутамиду, в ответ на введение доз соединения (I-g), составляющих 10 мг/кг и 3 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) ‡
1 мг/кг	3628	224
3 мг/кг	8106	507

Значения представляют показатели общей концентрации лекарственного средства

† AUC или площадь под кривой представляет собой меру общего воздействия

‡ C<sub>max</sub> представляет собой меру пиковой концентрации во время периода введения доз

ПРИМЕР 3 - Исследования с использованием животных *in vivo* с применением соединения (I-g) и абиратерона

[00204] Комбинация соединения (I-g) и абиратерона ослабляла рост опухоли более значительно, чем каждое средство отдельно, на модели с ксенотрансплантатом VCaP, подданной кастрации.

ПРИМЕР 4 - Токсикологические исследования

[00205] Животным перорально вводили соединение (I-g) один раз в день в течение 28 дней, за которыми следовал 14-дневный период восстановления для животных, получавших высокие дозы.

[00206] Собакам перорально вводили дозы соединения (I-g), составляющие 3 мг/кг, 10 мг/кг или 30 мг/кг, один раз в день. Было установлено, что доза 30 мг/кг превышает максимальную переносимую дозу. Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдались при всех уровнях доз (включая среднюю дозу отдельно). У некоторых животных, получавших средние и высокие дозы, наблюдалось обратимое повышение активности ферментов печени, которое не считается нежелательным. У самцов животных наблюдалось уменьшение значений веса предстательной железы, что может быть связано с фармакологическими свойствами соединения (I-g).

[00207] Самцам крыс перорально вводили дозы соединения (I-g), составляющие 20 мг/кг, 60 мг/кг или 120 мг/кг, один раз в день. Самкам крыс перорально вводили дозы соединения (I-g), составляющие 20 мг/кг, 40 мг/кг или 120 мг/кг, один раз в день.

[00208] В целом, соединение (I-g) хорошо переносилось при всех дозах, за исключением когорты самок, получавших дозу 80 мг/кг. У данных крыс наблюдались потеря веса тела и меньшее потребление корма. Все результаты у самцов крыс, получавших высокие дозы, были полностью обратимы (гипертрофия печени, утолщение эпифизарной пластинки бедренной кости). У самцов крыс также наблюдалось уменьшение значений веса предстательной железы, что может быть связано с фармакологическими свойствами соединения (I-g).

ПРИМЕР 5 - План клинических испытаний фазы I с применением соединения (I-g)

[00209] Проводили клинические испытания фазы I с применением соединения (I-g). Осуществляли внедрение традиционного плана 3+3 с повышением дозы. Начальная доза соединения (I-g) составляла 35 мг, ее вводили перорально один раз в день с кормом. Повышение доз зависело от наличия токсических эффектов.

[00210] Ключевые критерии данных испытаний представляли собой следующие критерии: мужчины с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (mCRPC); по меньшей мере две предшествующие системные терапии, по меньшей мере одна из которых представляла собой абиратерон или

энзалутамид, и прогрессирование заболевания при применении последней на тот момент терапии (например, повышение уровня PSA или два или более новых очагов по результатам сканирования костной ткани).

[00211] Ключевые цели данных испытаний представляли собой получение максимальной переносимой дозы соединения (I-g) и рекомендованной дозы для испытаний фазы II. Дополнительные цели включали осуществление оценки общей безопасности соединения (I-g), фармакокинетических свойств, противоопухолевой активности (например, PSA, RECIST) и биомаркеров, в том числе, например, разрушения AR в СТС и биоптатах до и после лечения (при наличии таковых); мутаций, амплификаций гена AR (и других) в ctDNA, и AR-V7 в СТС.

ПРИМЕР 6 - Фармакокинетические данные фазы I - пероральное введение соединения (I-g)

[00212] В ходе клинических испытаний фазы I соединение (I-g) вводили перорально в дозе 35 мг/сутки, 70 мг/сутки и 140 мг/сутки. Согласно наблюдениям лечение с применением соединения (I-g) в дозе 140 мг/сутки входило в доклинический диапазон эффективности, связанный с подавлением роста опухоли.

[00213] Предварительные результаты исследования фармакокинетических свойств показаны ниже в таблице 2, а также на фиг. 7, на которой представлены средние значения концентрации соединения (I-g) в течение 24-часового промежутка времени после введения доз в день 15 для всех тестируемых доз (35 мг/сутки, 70 мг/сутки и 140 мг/сутки).

ТАБЛИЦА 2.

Доза (перорально один раз в день)	Среднее значение $AUC_{0-24}$ (нг*ч./мл) в день 1	Среднее значение $C_{max}$ (нг/мл) в день 1	Среднее значение $AUC_{0-24}$ (нг*ч./мл) в день 15 <sup>a</sup>	Среднее значение $C_{max}$ (нг/мл) в день 15
35 мг	160,5	11,1	1701	83
70 мг	300	19,6	2538	141
140 мг	865	54	5023	353

<sup>a</sup> Значения AUC в день 15 рассчитывали с применением условно рассчитанных значений для 24 часов.

ПРИМЕР 7 - Испытания фазы I с повышением дозы с применением соединения (I-g)

[00214] Соединение (I-g) вводили перорально субъектам-людям (n=22) в дозах 35 мг/сутки, 70 мг/сутки, 140 мг/сутки и 280 мг/сутки.

[00215] В когорте, получавшей 35 мг/сутки (n=3), наблюдали отсутствие ограничивающей дозу токсичности и наблюдали отсутствие нежелательных явлений 2, 3,

или 4 степени.

[00216] В когорте, получавшей 70 мг/сутки (n=4), наблюдали отсутствие ограничивающей дозу токсичности. У одного пациента наблюдались нежелательные явления 2 степени (диарея, усталость, рвота). У одного пациента наблюдалось нежелательное явление 3 степени (анемия), которое не было связано с введением соединения (I-g).

[00217] В когорте, получавшей 140 мг/сутки (n=8), наблюдали отсутствие ограничивающей дозу токсичности. У 50% пациентов наблюдались нежелательные явления 2 степени, а у 1 пациента наблюдалось нежелательное явление 3 степени (снижение числа лимфоцитов). Данные результаты не включают одного пациента данной когортной группы, который был определен как не поддающийся оценке, вследствие чего лечение было прекращено в день 1.

[00218] В когорте, получавшей 280 мг/сутки (n=7), у одного пациента наблюдались ограничивающая дозу токсичность и почечная недостаточность, а у 5 пациентов наблюдались нежелательные явления 2 степени или ниже.

ПРИМЕР 8 - Оценка наилучшего процентного изменения уровня PSA в плазме крови по сравнению с уровнями до лечения у пациентов с mCRPC и последующая оценка биомаркерного статуса после перорального введения соединения (I-g)

[00219] Двадцати пациентам перорально вводили соединение (I-g) в дозах 35 мг/сутки, 70 мг/сутки, 140 мг/сутки или 280 мг/сутки. Значения наилучшего процентного изменения уровня PSA в плазме крови по сравнению с уровнями до лечения для каждого из двадцати пациентов представлены на фиг. 8. У пациента 19 (второй столбец справа) и пациента 20 (крайний правый столбец) наблюдалось снижение уровня PSA по меньшей мере на 50% после лечения с применением соединения (I-g).

[00220] Была проведена оценка биомаркерного статуса AR у двенадцати пациентов, которым перорально вводили соединение (I-g) в дозе, которая равняется 140 мг/сутки или больше. На фиг. 9 показан биомаркерный статус AR у данных 12 пациентов вместе со значениями наилучшего процентного изменения уровня PSA в плазме крови. У пациентов с разным биомаркерным статусом AR наблюдались разные ответы на лечение с применением соединения (I-g). Например, пациент 19 (второй столбец справа) и пациент 20 (крайний правый столбец), оба из которых характеризовались мутациями AR T878A и H875Y, являлись единственными пациентами в данном исследовании, у которых наблюдалось снижение уровня PSA по меньшей мере на 50% после лечения.

[00221] Ключевые характеристики пациентов 19 и 20 кратко представлены на фиг. 10 и фиг. 11A соответственно. На фиг. 11B показано СТ-изображение опухоли у пациента 20 до лечения с применением соединения (I-g). На фиг. 11C показано СТ-изображение опухоли у пациента 20 после 4 курсов, демонстрирующее ответ согласно RECIST.

ПРИМЕР 9 - Дополнительные фармакокинетические данные - пероральное введение соединения (I-g)

[00222] Соединение (I-g) вводили перорально в дозе 35 мг/сутки, 70 мг/сутки, 140

мг/сутки и 280 мг/сутки. Согласно наблюдениям лечение с применением соединения (I-g) в дозе 140 мг/сутки и 280 мг/сутки входило в доклинический диапазон эффективности, связанный с подавлением роста опухоли. (фиг. 12). Средние значения концентрации соединения (I-g) в плазме крови в течение 24-часового промежутка времени после введения доз в день 15 для всех четырех тестируемых доз (35 мг/сутки, 70 мг/сутки, 140 мг/сутки и 280 мг/сутки) представлены на фиг. 13.

### **ЭКВИВАЛЕНТЫ**

[00223] 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.

[00224] 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.

[00225] 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.

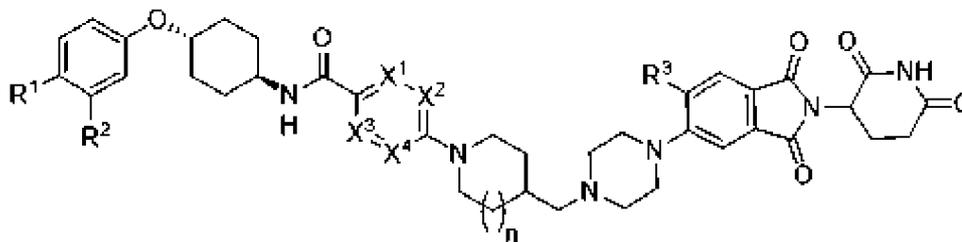
[00226] Следует понимать, что по меньшей мере некоторые из описаний по настоящему изобретению были упрощены для акцентирования внимания на элементах, которые имеют значение для четкого понимания настоящего изобретения, при этом устраняются, в целях обеспечения ясности, другие элементы, которые будут 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.

[00227] 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.

[00228] 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 предстательной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I),



(I), или его

фармацевтически приемлемых соли, энантиомера, стереоизомера, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства на его основе, где

R<sup>1</sup> представляет собой водород, CN или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил;

R<sup>2</sup> представляет собой водород, галоген или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил;

R<sup>3</sup> представляет собой водород или галоген;

X<sup>1</sup> представляет собой CH или N;

X<sup>2</sup> представляет собой CH или N;

X<sup>3</sup> представляет собой CH или N;

X<sup>4</sup> представляет собой CH или N; и

n равняется 0 или 1;

при условии, что по меньшей мере два из X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> и X<sup>4</sup> представляют собой CH; и при этом терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет от приблизительно 35 мг до приблизительно 1000 мг.

2. Способ по п. 1, где рак предстательной железы представляет собой кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

3. Способ по п. 1 или п. 2, где рак предстательной железы представляет собой метастатический рак предстательной железы.

4. Способ по любому из пп. 1-3, где R<sup>1</sup> представляет собой CN, и R<sup>2</sup> представляет собой хлор.

5. Способ по любому из пп. 1-4, где R<sup>3</sup> представляет собой водород.

6. Способ по любому из пп. 1-4, где R<sup>3</sup> представляет собой фтор.

7. Способ по любому из пп. 1-6, где n равняется 0.

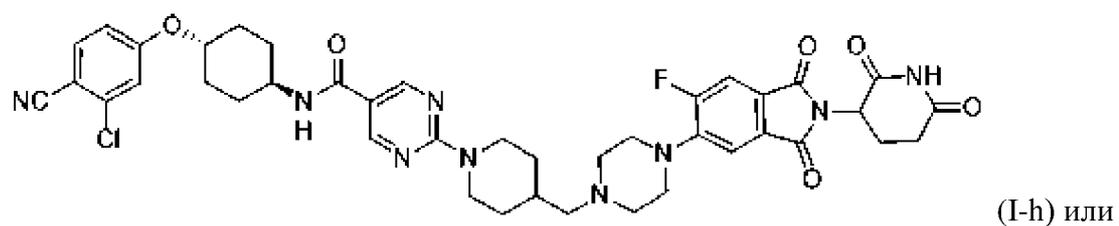
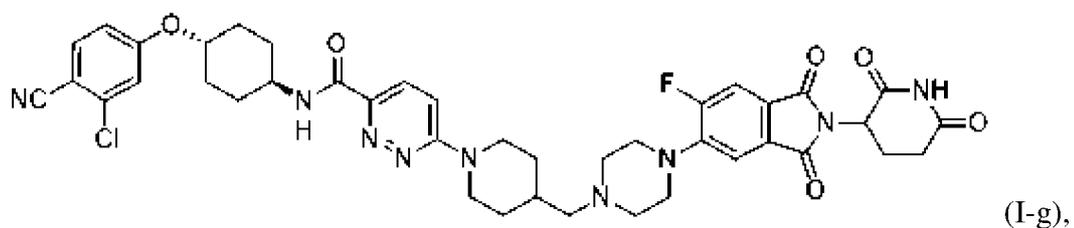
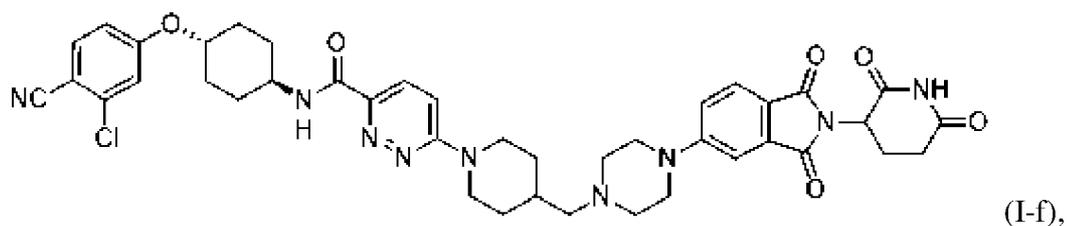
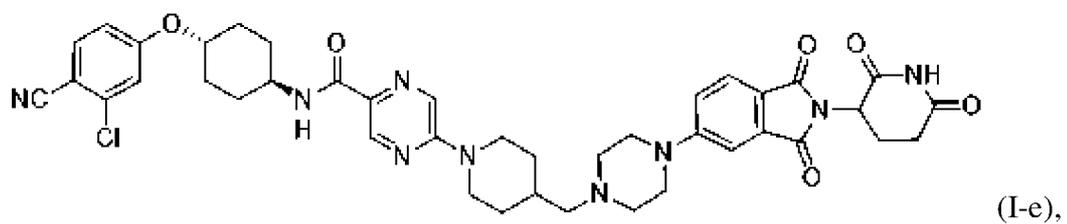
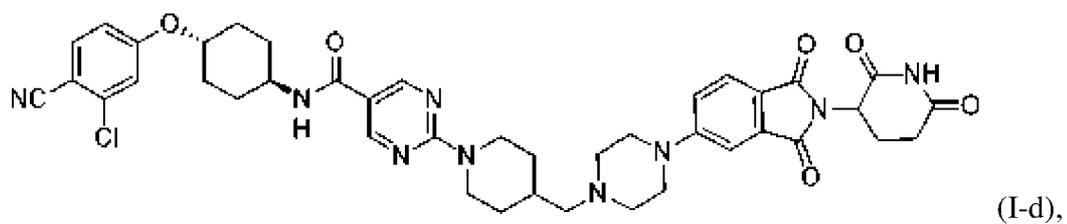
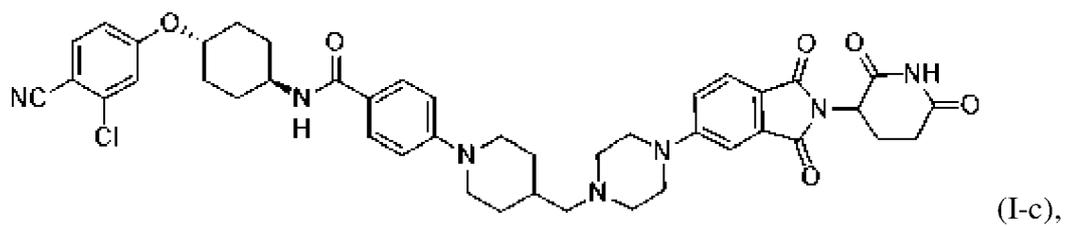
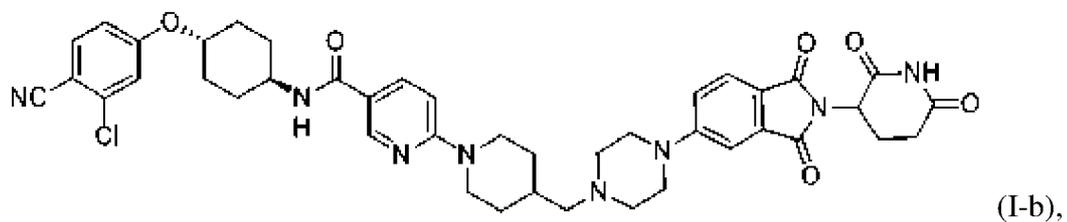
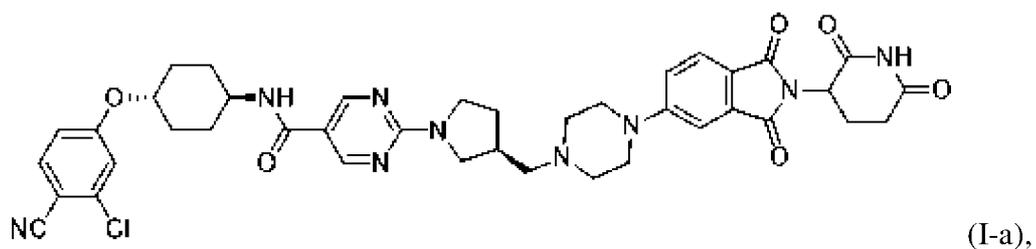
8. Способ по любому из пп. 1-6, где n равняется 1.

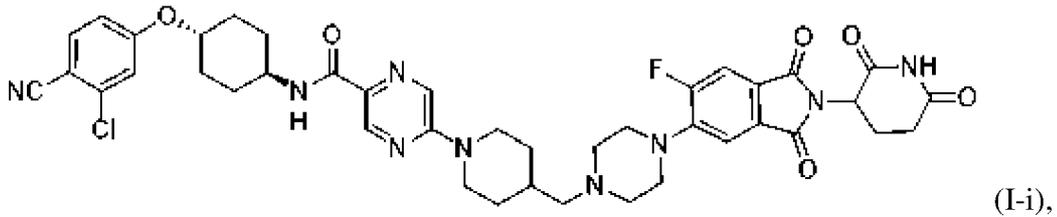
9. Способ по любому из пп. 1-8, где каждый из X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> и X<sup>4</sup> представляет собой CH.

10. Способ по любому из пп. 1-8, где три из X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> и X<sup>4</sup> представляют собой CH, а другой представляет собой N.

11. Способ по любому из пп. 1-8, где два из X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> и X<sup>4</sup> представляют собой CH, а другие два представляют собой N.

12. Способ по любому из пп. 1-4, где соединение формулы (I) представляет собой





или их фармацевтически приемлемые соль, энантиомер, стереоизомер, сольват, полиморф, изотопное производное или пролекарство на их основе.

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

14. Способ по любому из пп. 1-13, 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.

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

16. Способ по любому из пп. 1-13, где терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) вводят субъекту за один раз или вводят в виде двух, трех или четырех частей.

17. Способ по любому из пп. 1-16, где терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет от приблизительно 70 мг до приблизительно 1000 мг.

18. Способ по любому из пп. 1-17, где терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет от приблизительно 100 мг до приблизительно 280 мг.

19. Способ по любому из пп. 1-18, где терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) приводит к достижению среднего значения  $AUC_{0-24}$  в день 15, составляющего более чем приблизительно 4500 нг\*ч./мл, приблизительно 4600 нг\*ч./мл, приблизительно 4700 нг\*ч./мл, приблизительно 4800 нг\*ч./мл, приблизительно 4900 нг\*ч./мл, приблизительно 5000 нг\*ч./мл, приблизительно 5100 нг\*ч./мл, приблизительно 5200 нг\*ч./мл, приблизительно 5300 нг\*ч./мл, 5400 нг\*ч./мл, приблизительно 5500 нг\*ч./мл, приблизительно 5600 нг\*ч./мл, приблизительно 5700 нг\*ч./мл, приблизительно 5800 нг\*ч./мл, приблизительно 5900 нг\*ч./мл или приблизительно 6000 нг\*ч./мл.

20. Способ по любому из пп. 1-18, где терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) приводит к достижению среднего значения  $AUC_{0-24}$  в день 15, составляющего от более чем приблизительно 4500 нг\*ч./мл до менее чем приблизительно 5500 нг\*ч./мл.

21. Способ по любому из пп. 1-20, где терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) приводит к достижению среднего значения  $C_{max}$  в день 15, составляющего от более чем приблизительно 300 нг/мл до менее чем приблизительно 400 нг/мл.

22. Способ по любому из пп. 1-21, где терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) приводит к достижению среднего значения  $C_{max}$  в день 15, составляющего более чем приблизительно 330 нг/мл, приблизительно 335 нг/мл,

приблизительно 340 нг/мл, приблизительно 345 нг/мл, приблизительно 350 нг/мл, приблизительно 355 нг/мл, приблизительно 360 нг/мл, приблизительно 365 нг/мл, приблизительно 370 нг/мл, приблизительно 375 нг/мл или приблизительно 380 нг/мл.

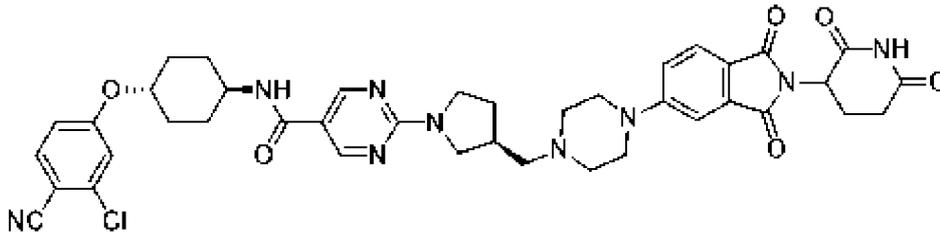
23. Способ по любому из пп. 1-22, где соединение формулы (I) составлено в виде таблетки.

24. Способ по п. 23, 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.

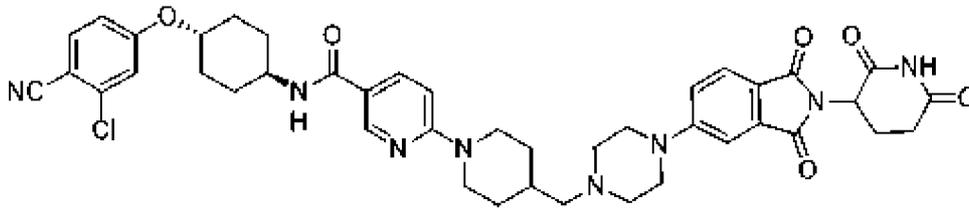
25. Способ по любому из пп. 1-24, где субъект находится в состоянии после приема пищи.

26. Способ по любому из пп. 1-24, где субъект находится в состоянии натощак.

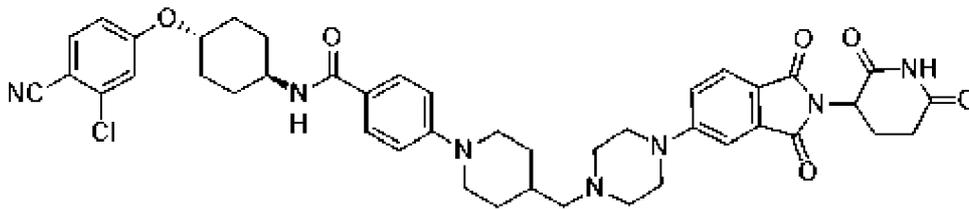
27. Способ лечения рака предстательной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающий пероральное введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, энантиомера, стереоизомера, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства на его основе один раз в день, при этом соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из



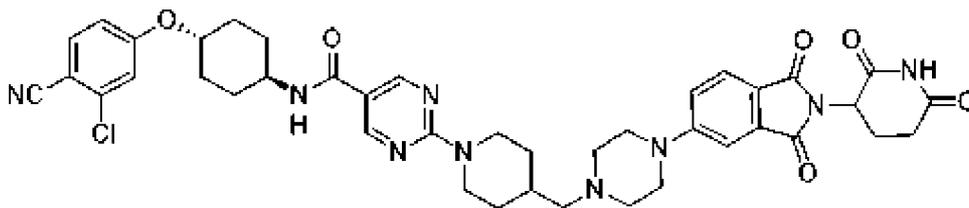
(I-a),



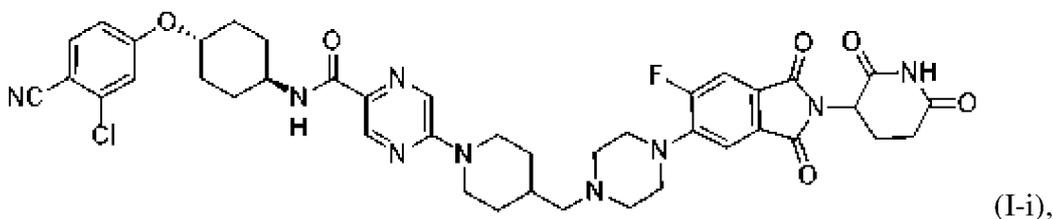
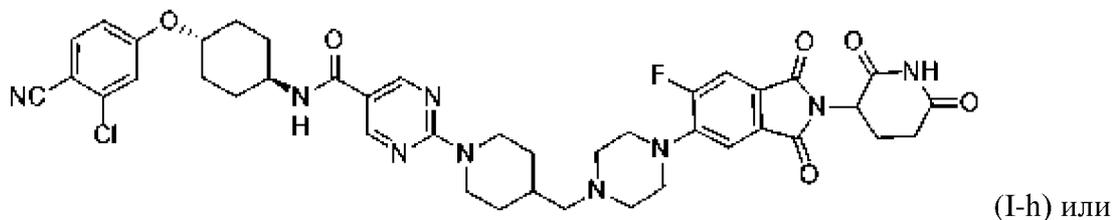
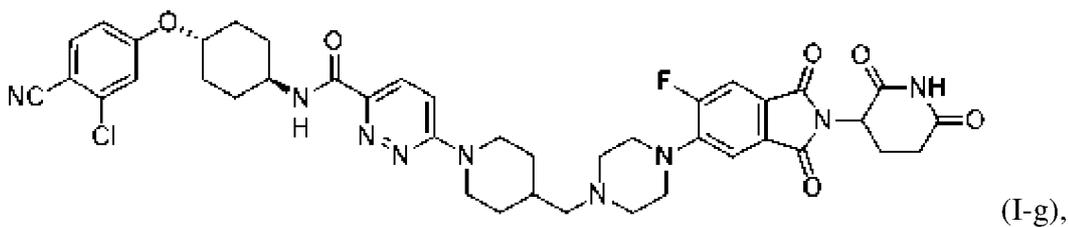
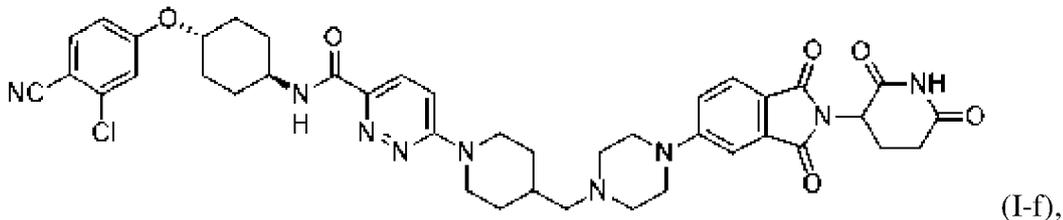
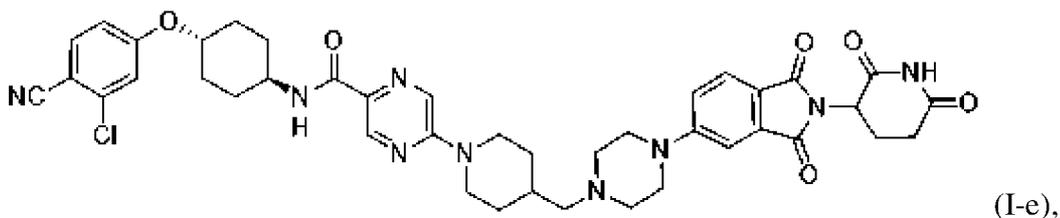
(I-b),



(I-c),



(I-d),



или их фармацевтически приемлемых соли, энантиомера, стереоизомера, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства на их основе.

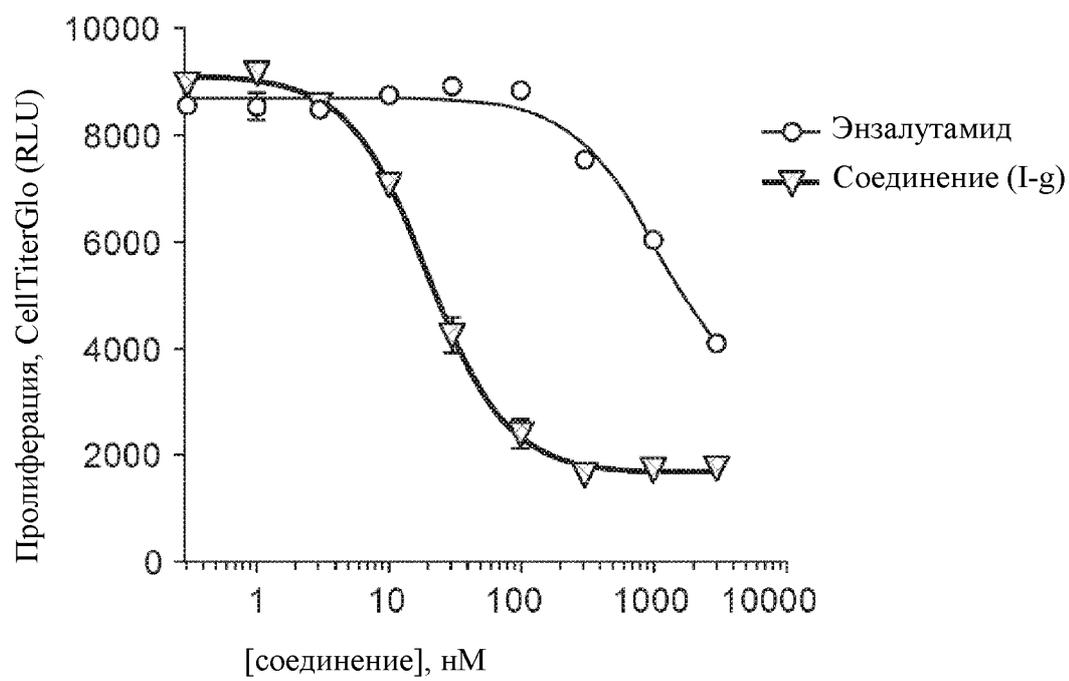
28. Способ по п. 27, где терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) вводят субъекту за один раз или вводят в виде двух, трех или четырех частей.

29. Способ по п. 27 или п. 28, где терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет от приблизительно 70 мг до приблизительно 1000 мг.

30. Способ по любому из пп. 27-29, где соединение формулы (I) составлено в виде таблетки.

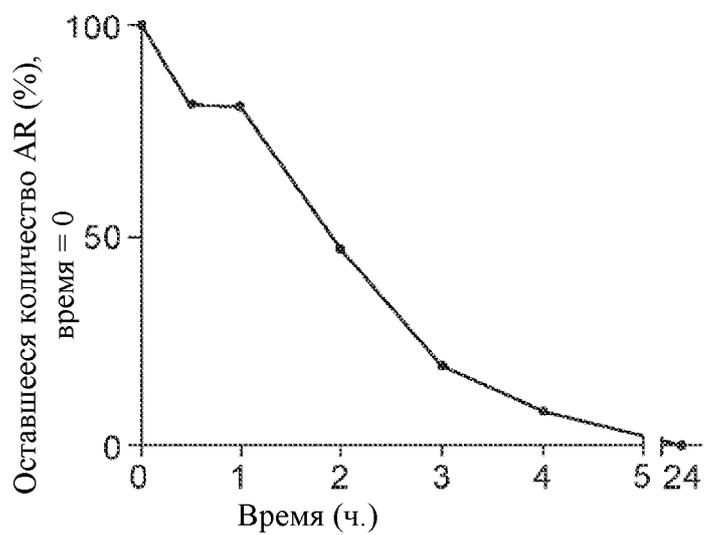
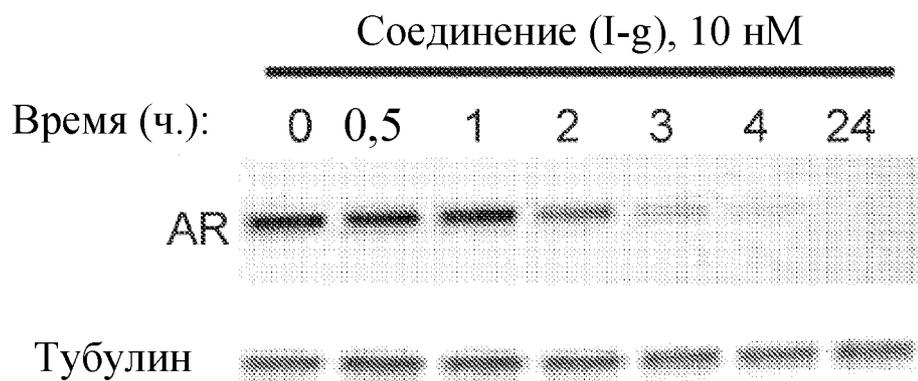
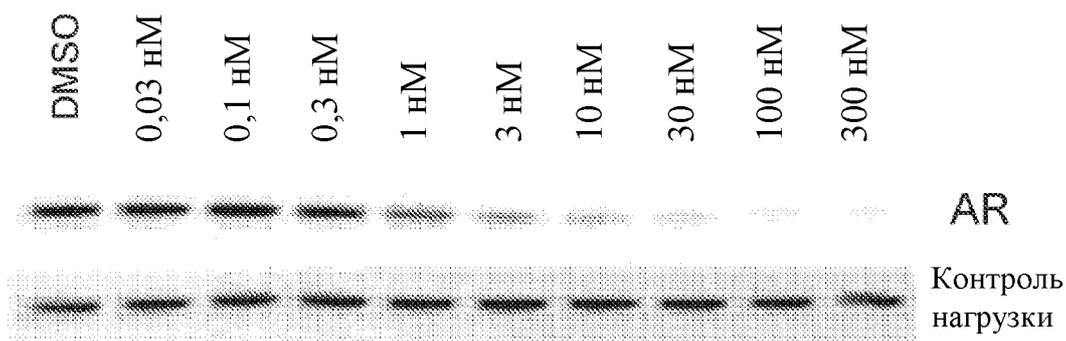
По доверенности

ФИГ. 1

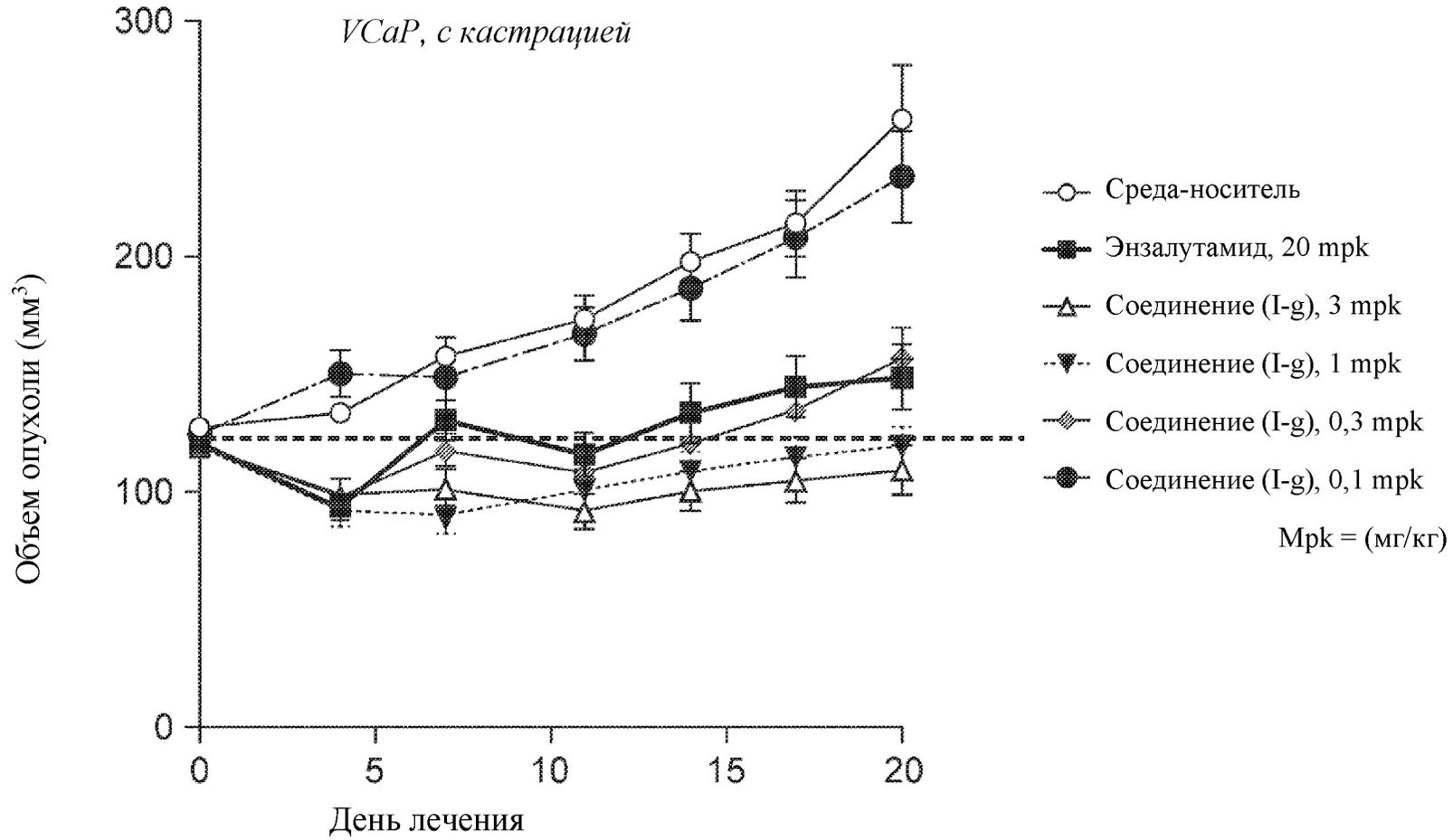


ФИГ. 2

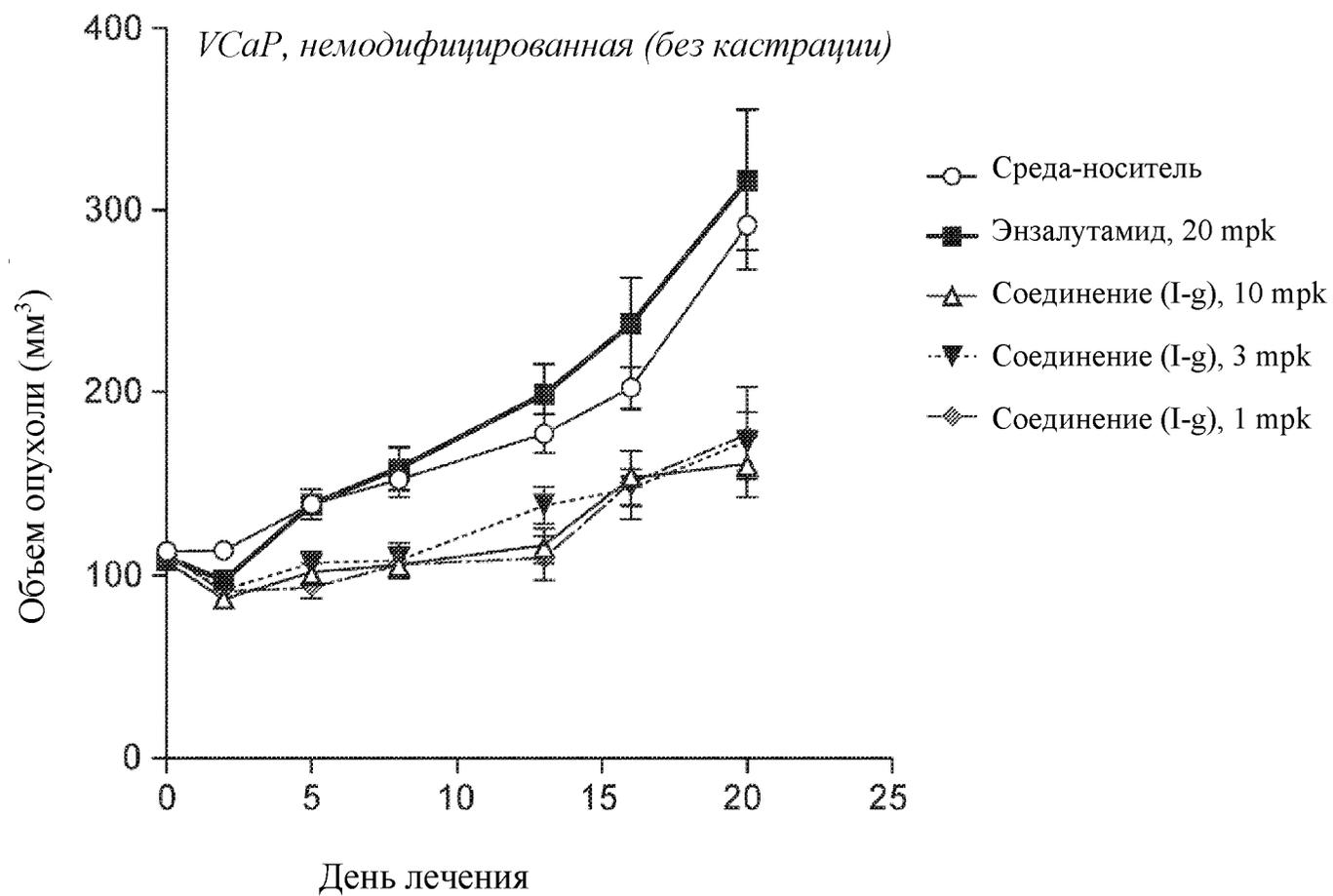
Клетки VCaP  
Соединение (I-g)



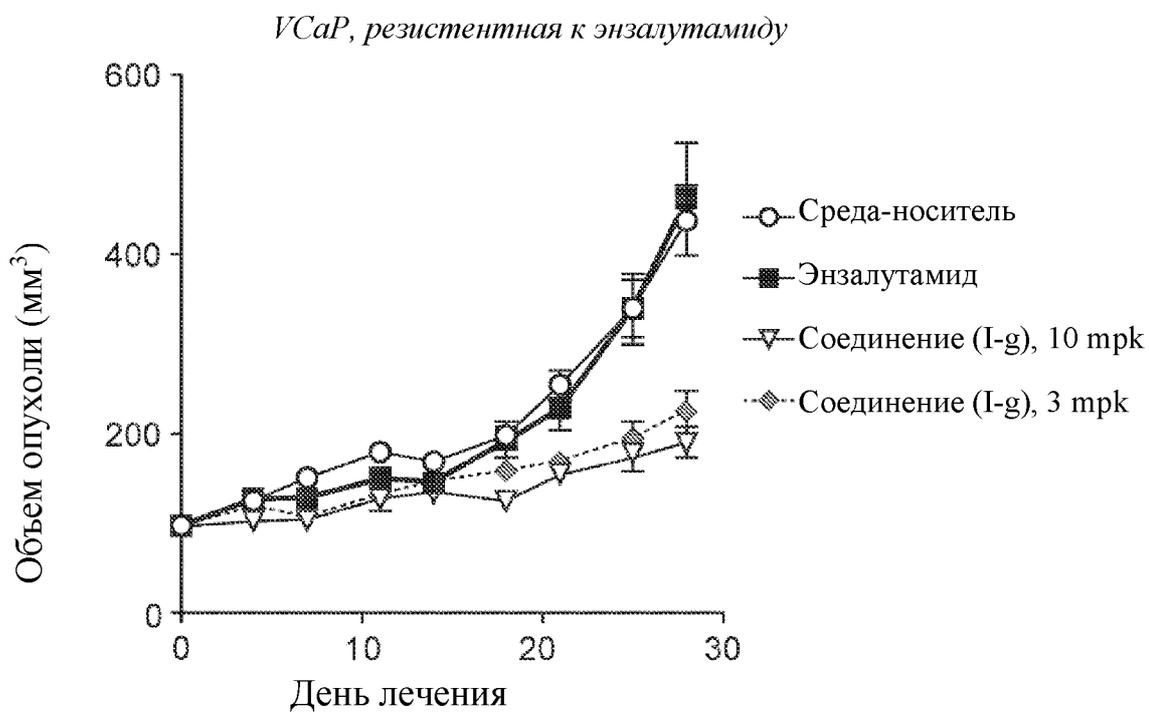
ФИГ. 3



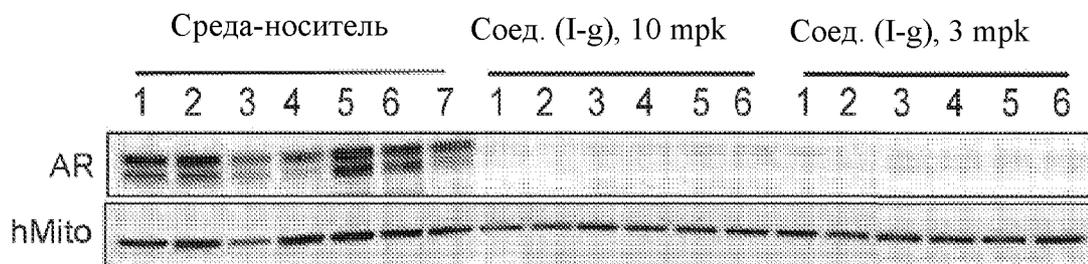
ФИГ. 4



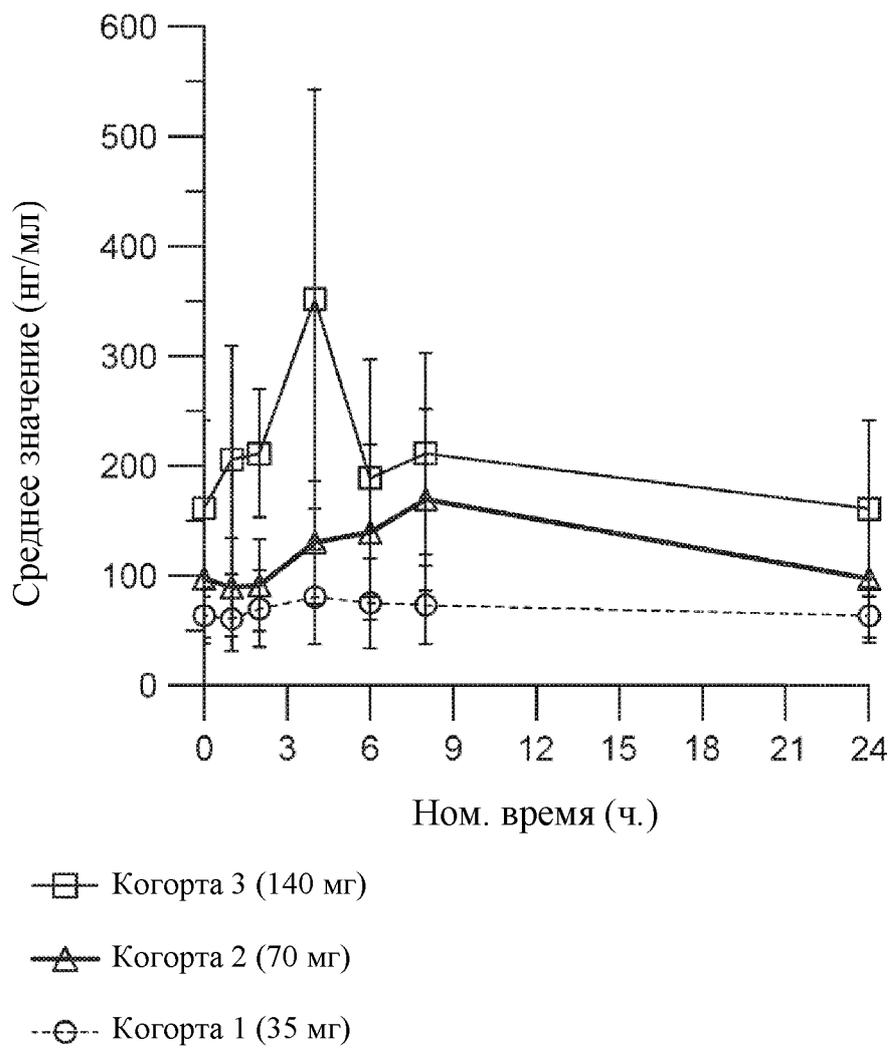
ФИГ. 5



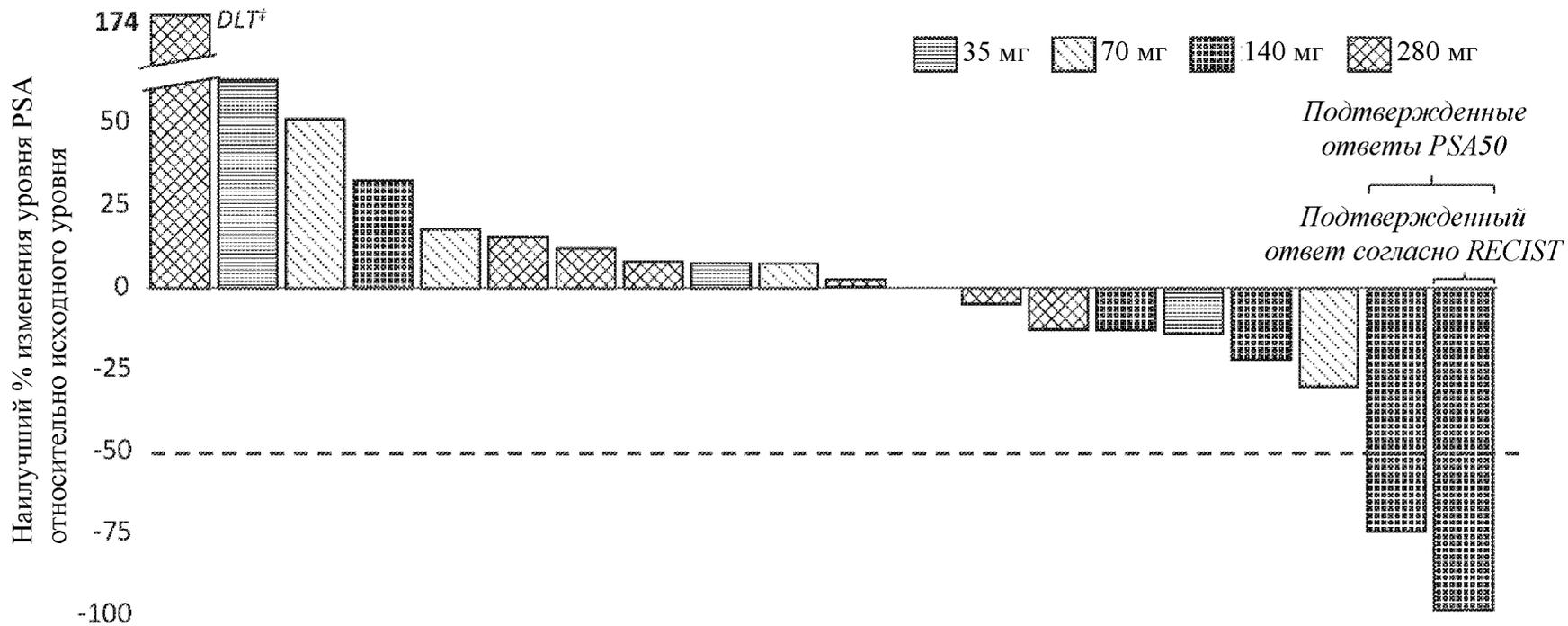
ФИГ. 6



ФИГ. 7



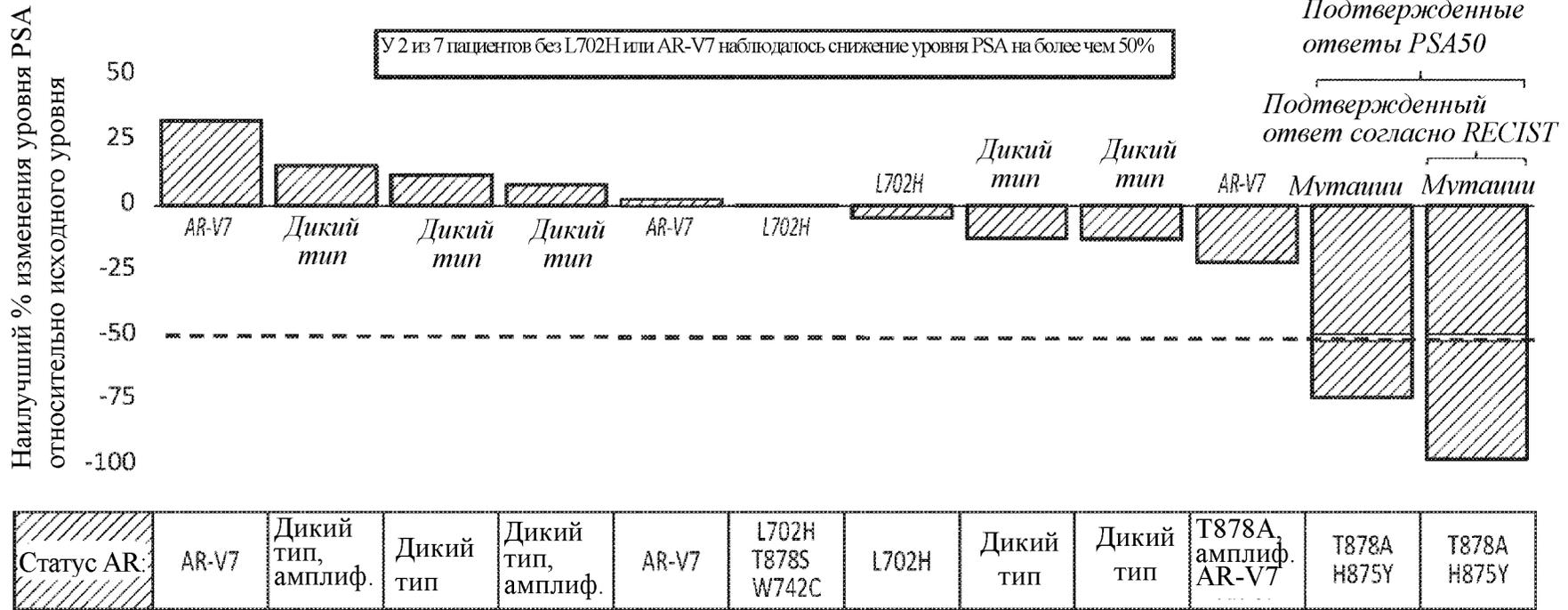
ФИГ. 8



7/11

†2 из 22 пациентов не поддавались оценке: 1 пациент получил 1 дозу и выбыл из испытания, и 1 пациент характеризовался уровнем PSA менее 1 нг/мл и соответствовал критериям по признаку рентгенологического  
 ‡Лечение прекращено через 2 недели в связи с DLT

ФИГ. 9



## ФИГ. 10

### **Подтвержденный субъект с ответом PSA; не поддается оценке согласно RECIST**

Анамнез пациента:

- Мужчина, 69 лет
- В 2006 г. диагностирован неметастатический рак предстательной железы (nmHSPC)
- Остеобластные метастазы в кости, в том числе грудину, первое ребро слева, тела позвонков T3, T10
- Отсутствие поддающегося измерению заболевания для оценки

Предшествующая терапия включала:

- Бикалутамид (HSPC)
- Доцетаксел (HSPC)
- Абиратерон
- Препарат радия
- Энзалутамид

Биомаркерный статус:

- Мутации AR H875Y и T878A (ассоциированные с резистентностью к абиратерону и энзалутамиду)

Ответ:

- Снижение уровня PSA на 74%
- Отсутствие рентгенологического прогрессирования
- Продолжительность применения соединения (I-g) – 30 недель и по настоящее время

ФИГ. 11А

ФИГ. 11В

ФИГ. 11С

**Подтвержденный частичный ответ согласно RECIST у пациента с ответом PSA согласно PCWG3**

**Анамнез пациента:**

- Мужчина, 72 года
- В 2010 г. диагностирован метастатический рак предстательной железы (mHSPC)
- Метастатические очаги: надпочечники, аортокавальные узлы, кости позвоночника, таз

**Предшествующая терапия:**

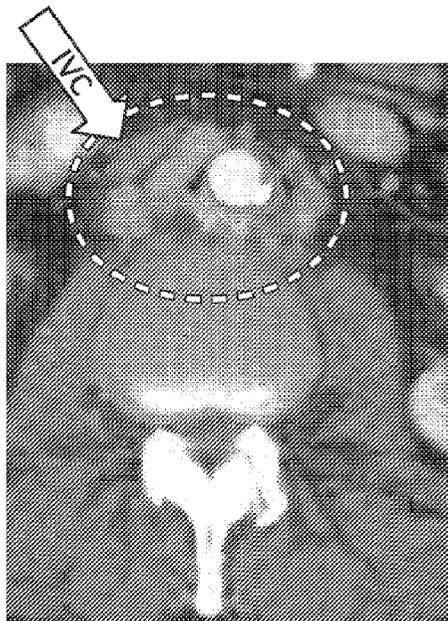
- Бикалутамид
- Энзалутамид
- Провендж
- Абиратерон
- Кабазитаксел

**Биомаркерный статус:**

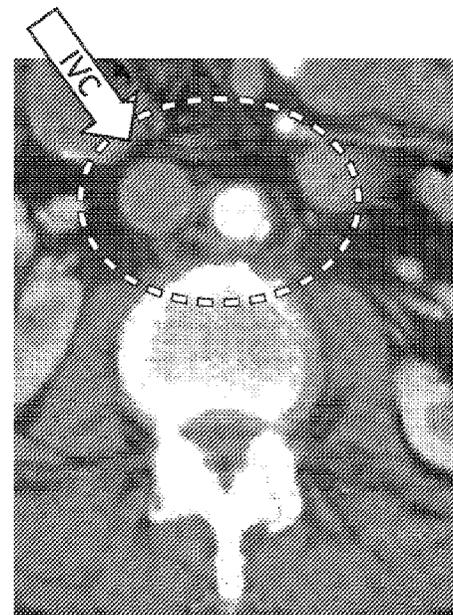
- Мутации AR H875Y и T878A (ассоциированные с резистентностью к абиратерону и энзалутамиду)

**Ответ:**

- Снижение уровня PSA на 97%
- Продолжительность применения соединения (I-g) – 18 недель и по настоящее время

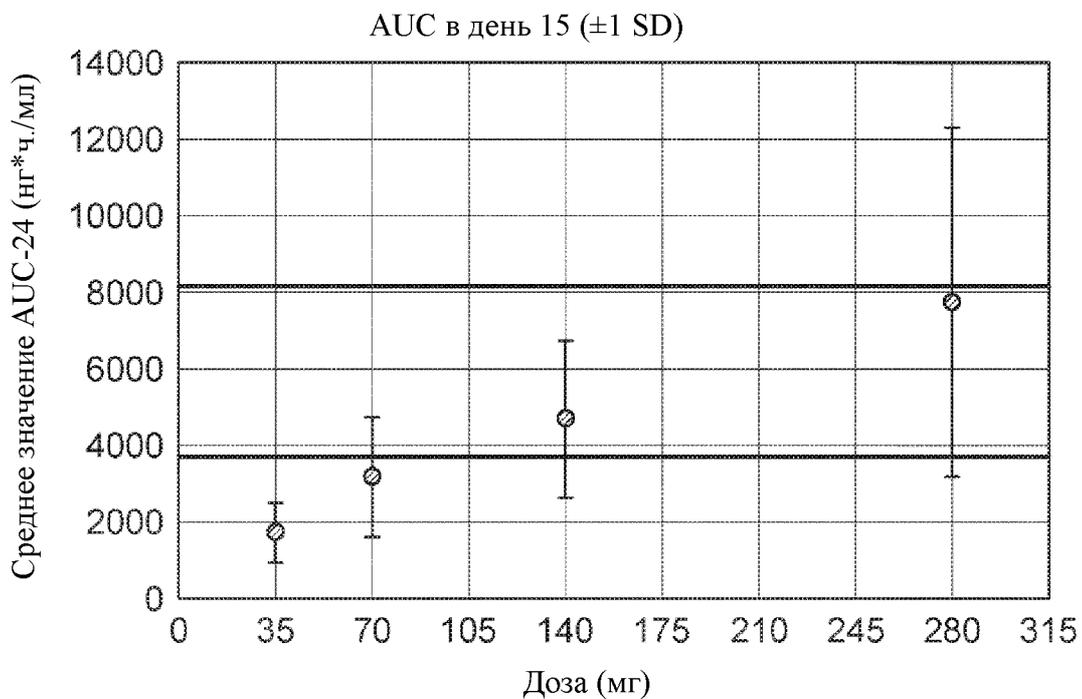


СТ-изображение на исходном уровне



После 4 курсов

ФИГ. 12



ФИГ. 13

Общий профиль зависимости средней концентрации соед. (I-g) в плазме крови от времени в день 15 курса 1 ( $\pm 1$  SE)

