

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391758 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.10.17(22) Дата подачи заявки
2021.12.13

(51) Int. Cl. *A61K 31/4545* (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/45 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

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

(31) 63/125,371

(32) 2020.12.14

(33) US

(86) PCT/US2021/063130

(87) WO 2022/132652 2022.06.23

(71) Заявитель:

АРВИНАС ОПЕРЭЙШНЗ, ИНК. (US)

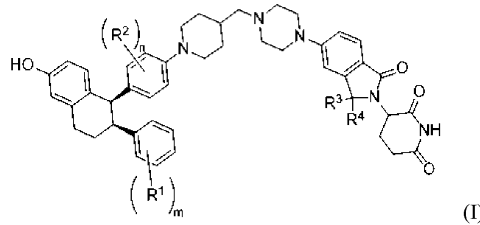
(72) Изобретатель:

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

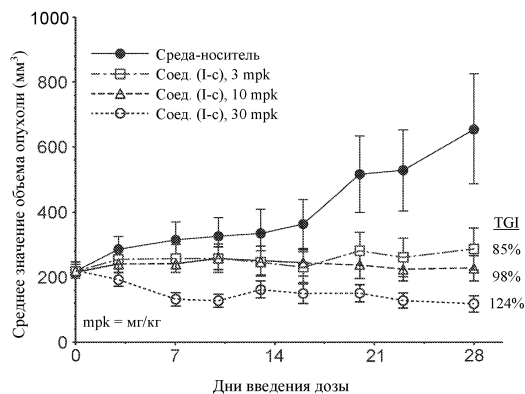
(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

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



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



A1

202391758

202391758

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578233EA/025

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

Перекрестная ссылка на родственные заявки

[0001] Данная заявка испрашивает приоритет и преимущество предварительной заявки на патент США № 63/125371, поданной 14 декабря 2020 г., содержание которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Включение перечня последовательностей посредством ссылки

[0002] Данная заявка содержит перечень последовательностей, который был подан в формате с кодировкой ASCII с помощью EFS-Web и, таким образом, включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Копия указанного файла с кодировкой ASCII, созданная 8 декабря 2021 г., имеет название "ARVN-015-001WO_ST25.txt", и ее размер составляет 6 Кбайт.

Предпосылки изобретения

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

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

[0005] Способы лечения распространенного рака молочной железы или mBC зависят от многих различных факторов, в том числе от того, экспрессируют ли опухоли рецепторы гормонов, т. е. эстрогеновый рецептор (ER), и/или прогестероновый рецептор, или рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2 типа (HER2). Стандарт оказания медицинской помощи женщинам с mBC представляет собой эндокринную терапию, химиотерапию и/или таргетную терапию по отдельности или в комбинации. Пациентов с ER-положительным (ER+) и HER2-отрицательным (HER2-) mBC лечат с применением эндокринной терапии, иногда в комбинации с таргетными лекарственными средствами, таким как ингибиторы CDK4/6 (CDKi). Пациентам с агрессивной формой

заболевания или пациентам, у которых заболевание продолжает прогрессировать на фоне применения эндокринной терапии, может быть назначена химиотерапия.

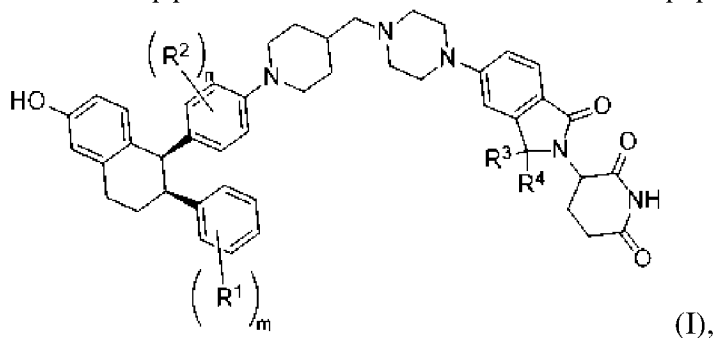
[0006] В настоящее время стандарт оказания медицинской помощи женщинам с ER+, HER2- mBC представляет собой эндокринную терапию +/- CDKi или ингибитор mTOR. Виды эндокринной терапии включают овариальную абляцию или супрессию (для женщин в пременопаузе), тамоксифен (селективный модулятор ER), ингибиторы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

[0007] Фулвестрант считается ключевым компонентом нацеленных на ER схем эндокринной терапии в условиях распространенного заболевания и действует путем непрямого механизма разрушения белка, что приводит к дестабилизации ER. При монотерапии фулвестрант вводят в дозе 500 мг IM в дни 1, 15 и 29 и затем один раз в месяц. Эффективность фулвестранта устанавливали посредством сравнения с селективным ингибитором ароматазы анастрозолом в 2 рандомизированных контролируемых клинических испытаниях с участием женщин в постменопаузе с местнораспространенным или mBC (инструкция по медицинскому применению препарата Faslodex от Astra Zeneca, дополненная версия от 03/2019). У всех пациентов наблюдалось прогрессирование после предыдущей терапии с применением антиэстрогена или прогестина по поводу рака молочной железы в рамках адъювантной терапии или в условиях распространенного заболевания. В ходе обоих испытаний соответствующих критериям участия пациентов с поддающимся измерению и/или оценке заболеванием рандомизировали для получения либо дозы фулвестранта 250 мг IM один раз в месяц (28 дней+3 дня), либо дозы анастрозола 1 мг перорально один раз в день. Согласно результатам испытаний по прошествии минимального периода последующего наблюдения, составлявшего 14,6 месяца, было доказано отсутствие превосходства анастрозола по отношению к фулвестранту. Между 2 группами лечения не наблюдалось статистически значимой разницы в отношении общей выживаемости (OS) по прошествии периода последующего наблюдения, составлявшего 2 года или больше. В ходе третьего испытания сравнивали дозу фулвестранта 500 мг с дозой фулвестранта 250 мг. Результаты данного испытания по прошествии минимального периода последующего наблюдения, составлявшего 18 месяцев, показали, что выживаемость без прогрессирования (PFS) была статистически значимо большей при дозе фулвестранта 500 мг в сравнении с дозой фулвестранта 250 мг (6,5 месяца в сравнении с 5,4 месяца соответственно). Между 2 группами лечения отсутствовала статистически значимая разница в отношении OS (25,1 месяца для дозы фулвестранта 500 мг и 22,8 месяца для дозы фулвестранта 250 мг). Общие частоты ответа были схожими; частота ответа для дозы 500 мг составила 13,8% (95% доверительный интервал [CI] 9,7-18,8%), а для дозы 250 мг она составила 14,6% (CI

10,5-19,4%) (инструкция по медицинскому применению препарата Faslodex от Astra Zeneca, дополненная версия от 03/2019).

Сущность изобретения

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



или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства, где:

каждый R^1 и каждый R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, OR^5 , $N(R^5)(R^6)$, NO_2 , CN , $SO_2(R^5)$, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

R^3 и R^4 или одновременно представляют собой водород, или, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонил;

каждый R^5 и каждый R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

m составляет 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

n составляет 0, 1, 2, 3 или 4,

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

[0009] В одном аспекте данная заявка относится к способу лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где у субъекта имеется по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью; при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), где терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER, ассоциированной с опухолью.

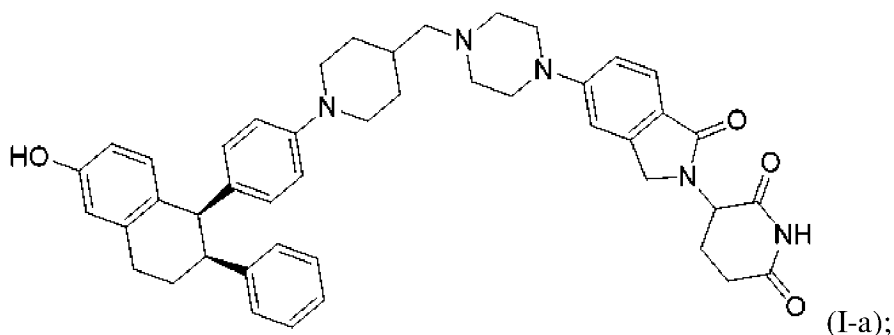
[0010] В одном аспекте данная заявка относится к способу лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER, ассоциированной с опухолью; при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), где терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 1000 мг.

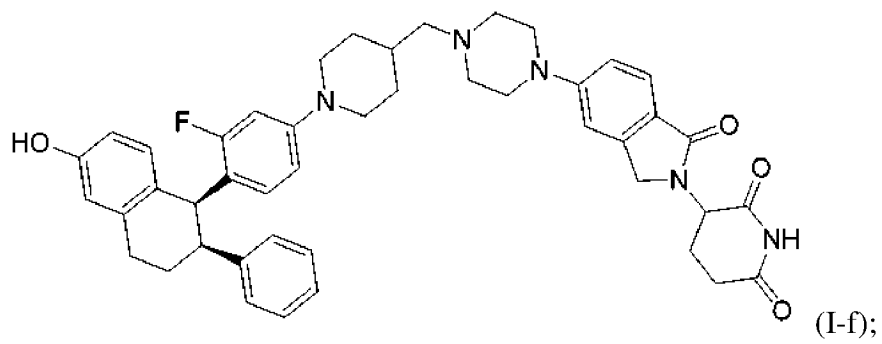
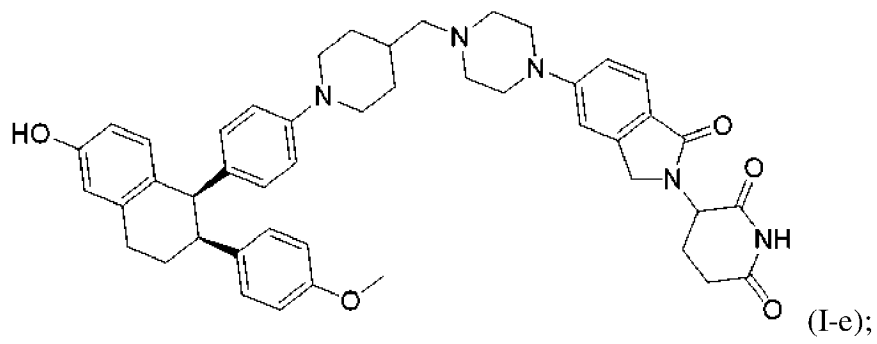
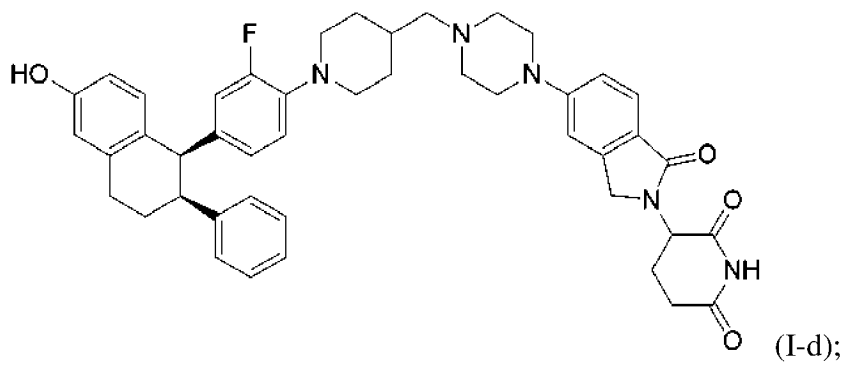
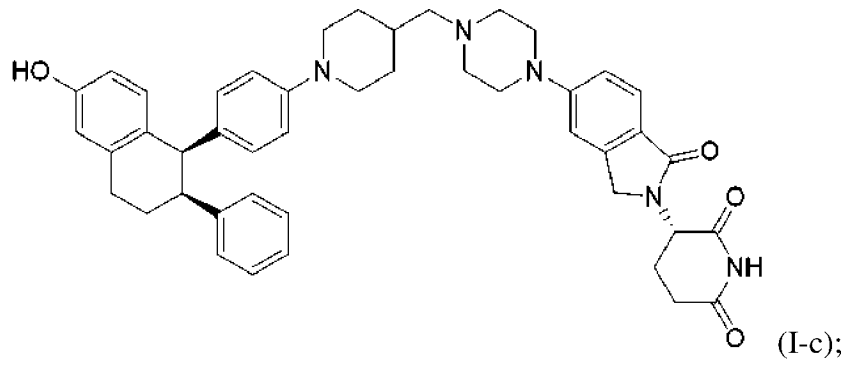
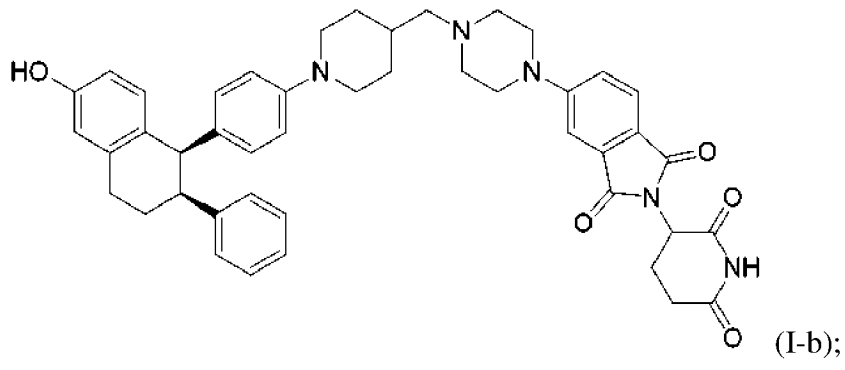
[0011] В одном аспекте данная заявка относится к соединению формулы (I) для применения в способе лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где у субъекта имеется по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, выбранная из группы, состоящей из Y537X, D538X, E380X, L379X, V422X, S463X и L536X, где «X» относится к любому аминокислотному остатку, отличному от остатка дикого типа в этом положении. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, выбранная из группы, состоящей из Y537S, Y537N, D538G, E380Q, L379I, V422del, S463P, L536P и L536_D538>P.

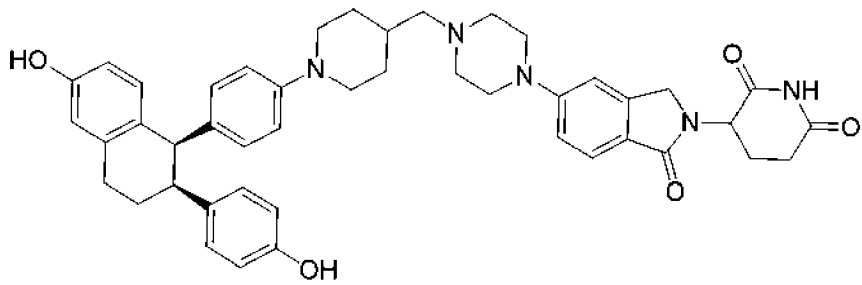
[0012] В одном аспекте данная заявка относится к соединению формулы (I) для применения в способе лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER, ассоциированной с опухолью. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER, ассоциированной с опухолью, выбранной из группы, состоящей из Y537X, D538X, E380X, L379X, V422X, S463X и L536X, где «X» относится к любому аминокислотному остатку, отличному от остатка дикого типа в этом положении. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER, ассоциированной с опухолью, выбранной из группы, состоящей из Y537S, Y537N, D538G, E380Q, L379I, V422del, S463P, L536P и L536_D538>P.

[0013] В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой ER+, HER2- рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы является метастатическим или местнораспространенным.

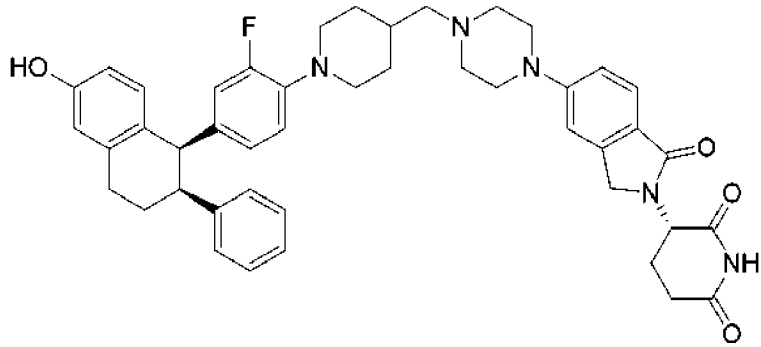
[0014] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой:



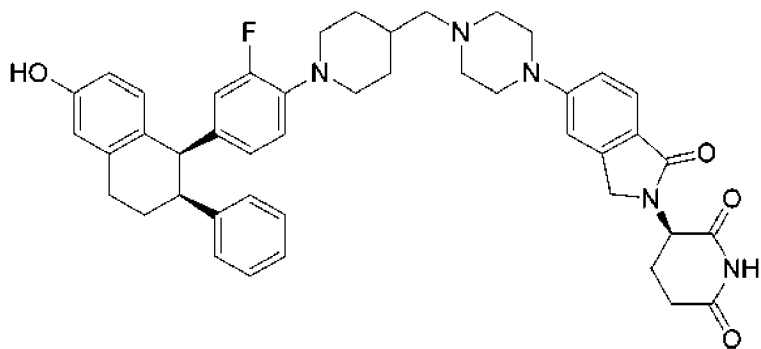




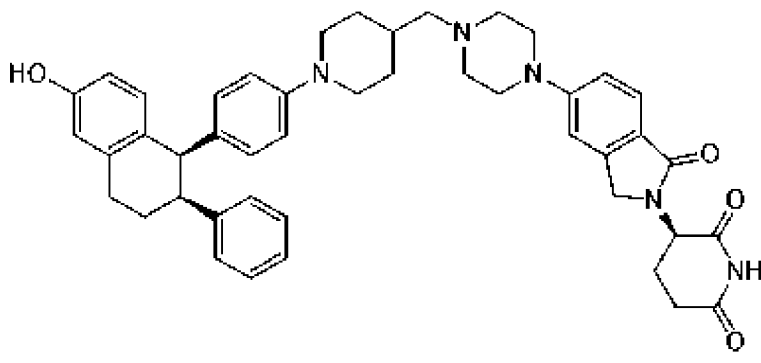
(I-g);



(I-h);



(I-i) или



(I-j);

или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, полиморф, изотопное производное или пролекарство.

[0015] В некоторых вариантах осуществления при этом соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-a). В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-c). В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-j).

[0016] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) вводят субъекту перорально.

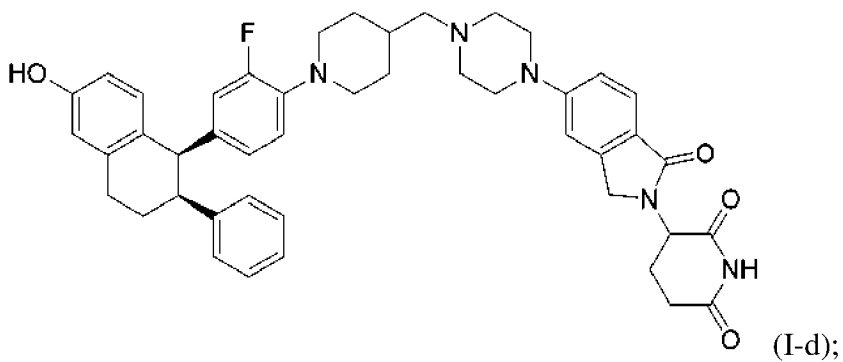
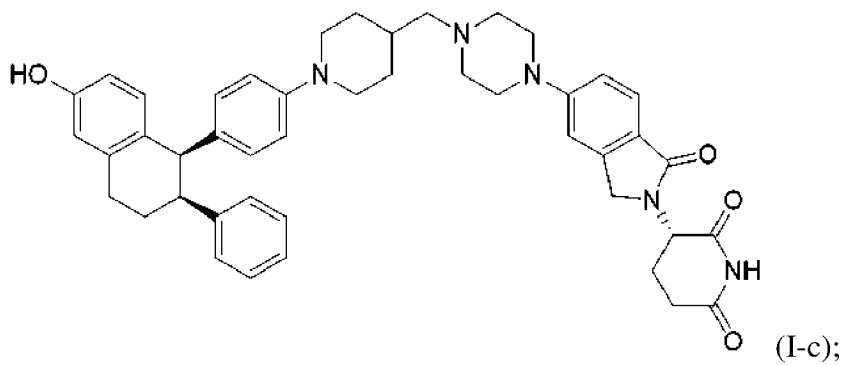
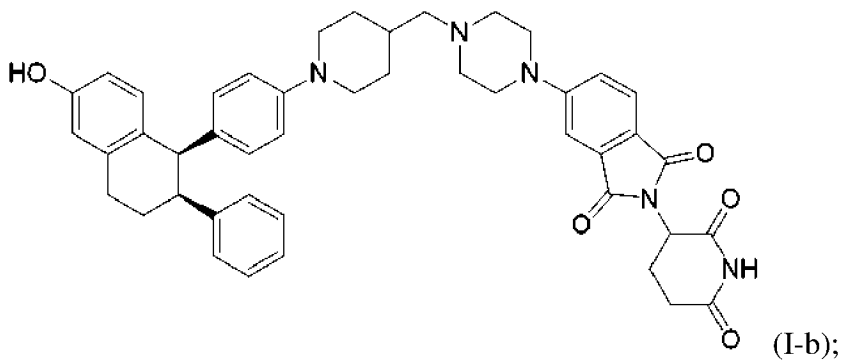
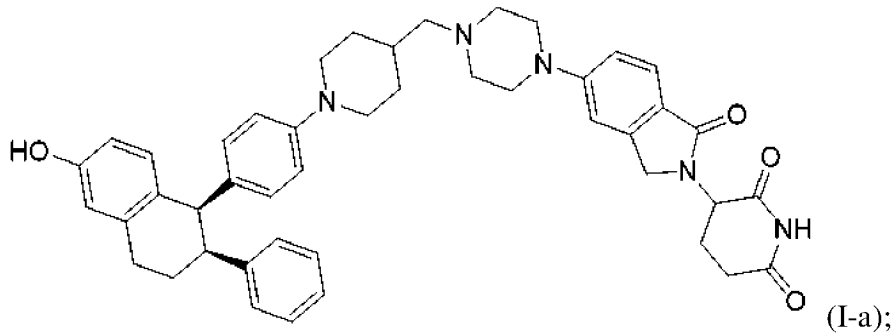
[0017] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) вводят субъекту один раз в день, два раза в день, три раза в день или четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) вводят субъекту полностью за один раз или вводят в виде двух, трех или четырех стандартных доз. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет приблизительно 3 мг, приблизительно 5 мг, приблизительно 10 мг, приблизительно 15 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 40 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет приблизительно 10 мг, приблизительно 15 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 40 мг.

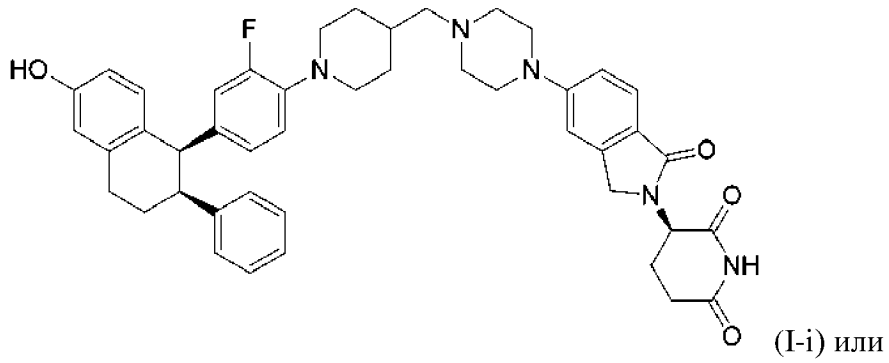
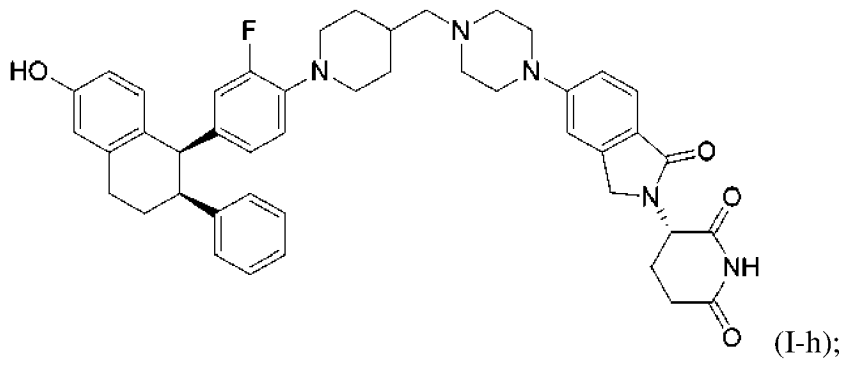
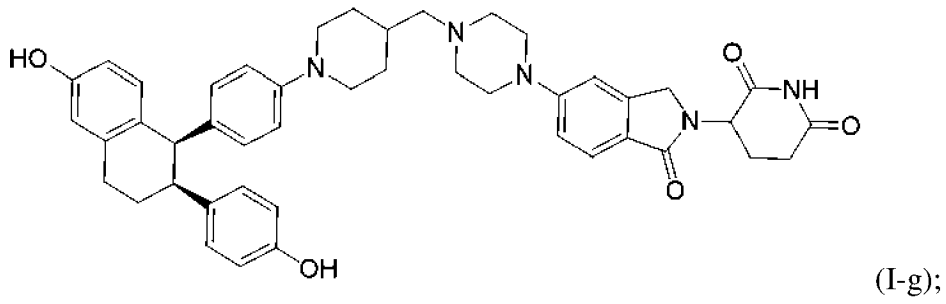
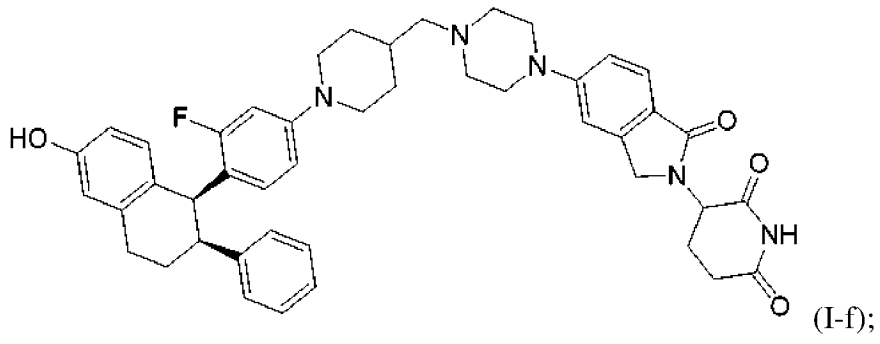
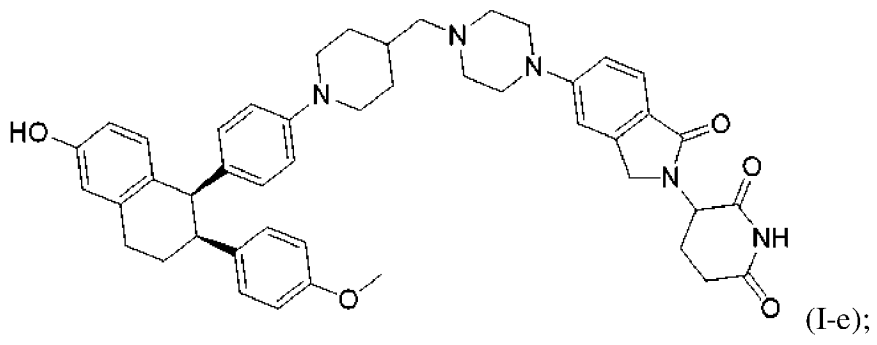
[0018] В одном аспекте данная заявка относится к способу лечения рака молочной железы у субъекта; при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I); дополнительно включает введение терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного дополнительного противоракового средства субъекту, нуждающемуся в этом.

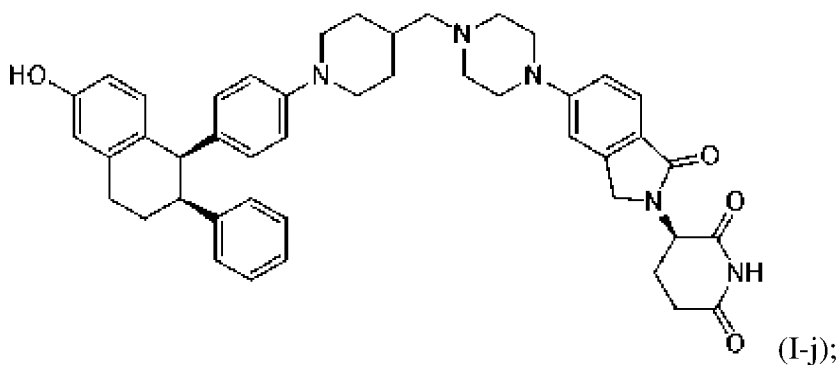
[0019] В некоторых вариантах осуществления дополнительное противораковое средство выбрано из группы, состоящей из ингибитора FLT-3, ингибитора VEGFR, ингибитора TK EGFR, ингибитора аврора-киназы, модулятора PIK-1, ингибитора Bcl-2, ингибитора HDAC, ингибитора c-Met, ингибитора PARP, ингибитора CDK 4/6, антитела к HGF, ингибитора PI3-киназы, ингибитора АКТ, ингибитора mTORC1/2, ингибитора JAK/STAT, ингибитора иммунных контрольных точек 1, ингибитора иммунных контрольных точек 2, ингибитора PD-1, ингибитора PD-L1, ингибитора B7-H3, ингибитора CTLA4, ингибитора LAG-3, агониста OX40, ингибитора киназы фокальной адгезии, ингибитора киназы Map-киназы и антитела-ловушки VEGF. В некоторых вариантах осуществления дополнительное противораковое средство представляет собой ингибитор CDK 4/6.

[0020] В некоторых вариантах осуществления дополнительное противораковое средство представляет собой SHR6390, трилациклиб, лероциклиб, AT7519M, динациклиб, рибоциклиб, абемациклиб, палбоциклиб, эверолимус, венетоклакс, инаволисиб, пазопаниб, карбоплатин, цисплатин, оксалиплатин, паклитаксел, эпитилон В, фулвестрант, аколбифен, лазофоксифен, идоксифен, топотекан, пеметрексед, эрлотиниб, тицилимумаб, ипилимумаб, вориностат, этопозид, гемцитабин, доксорубицин, 5'-дезоксидезокси-5-фторуридин, винкристин, темозоломид, капецитабин, камптотецин, PD0325901, иринотекан, тамоксифен, торемифен, анастразол, летрозол, бевацизумаб, гозерелина ацетат, ралоксифен, алпелисиб, трастузумаб, трастузумаб эмтанзин, пертузумаб, фам-трастузумаб дерукстекан-пхки (Энхерту) или эрибулин (Халавен). В некоторых вариантах осуществления дополнительное противораковое средство представляет собой палбоциклиб.

[0021] В одном аспекте данная заявка относится к способу лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающему пероральное введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) один раз в день, где соединение формулы (I) представляет собой:







или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, полиморф, изотопное производное или пролекарство, где у субъекта имеется по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER.

[0022] В одном аспекте данная заявка относится к способу лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающему пероральное введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) один раз в день, где соединение формулы (I) представляет собой (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i) или (I-j) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, полиморф, изотопное производное или пролекарство, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER, ассоциированной с опухолью.

[0023] В одном аспекте данная заявка относится к способу лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER, ассоциированной с опухолью, при этом способ включает:

(i) пероральное введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I-a) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства один раз в день и

(ii) пероральное введение палбоциклиба один раз в день.

[0024] В одном аспекте данная заявка относится к способу лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER, ассоциированной с опухолью, при этом способ включает:

(i) пероральное введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I-c) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства один раз в день и

(ii) пероральное введение палбоциклиба один раз в день.

[0025] В одном аспекте данная заявка относится к способу лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER, ассоциированной с опухолью, при этом способ включает:

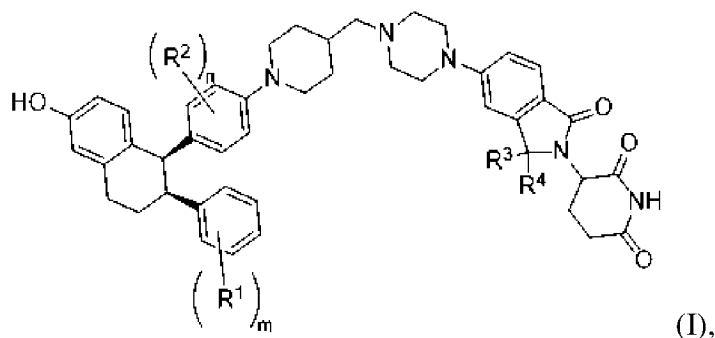
(i) пероральное введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I-j) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства один раз в день и

(ii) пероральное введение палбоциклиба один раз в день.

[0026] В одном аспекте данная заявка относится к способу лечения рака молочной железы у субпопуляции субъектов с раком молочной железы, включающему:

выбор субъекта с раком молочной железы для лечения на основании статуса биомаркеров соматической мутации ER, ассоциированной с опухолью, у субъекта; и

введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I),



или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства, где:

каждый R^1 и каждый R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, OR^5 , $N(R^5)(R^6)$, NO_2 , CN , $SO_2(R^5)$, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

R^3 и R^4 или одновременно представляют собой водород, или, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонил;

каждый R^5 и каждый R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

m составляет 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

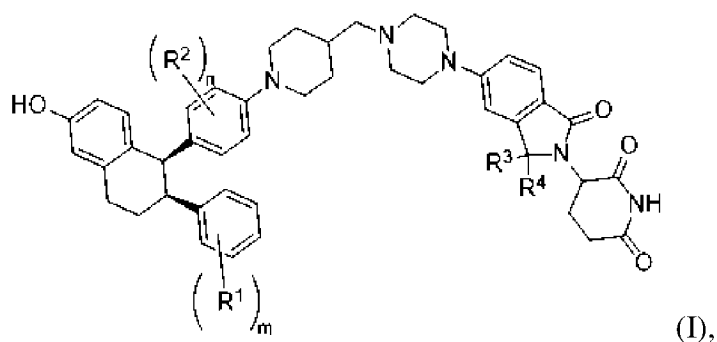
n составляет 0, 1, 2, 3 или 4, и

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

[0027] В одном аспекте данная заявка относится к способу лечения рака молочной железы у субпопуляции субъектов с раком молочной железы, включающему:

выбор субъекта с раком молочной железы для лечения на основании статуса биомаркеров соматической мутации ER, ассоциированной с опухолью, у субъекта; и

введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I),



или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства, где:

каждый R^1 и каждый R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, OR^5 , $N(R^5)(R^6)$, NO_2 , CN , $SO_2(R^5)$, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

R^3 и R^4 или одновременно представляют собой водород, или, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонил;

каждый R^5 и каждый R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

m составляет 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

n составляет 0, 1, 2, 3 или 4, и

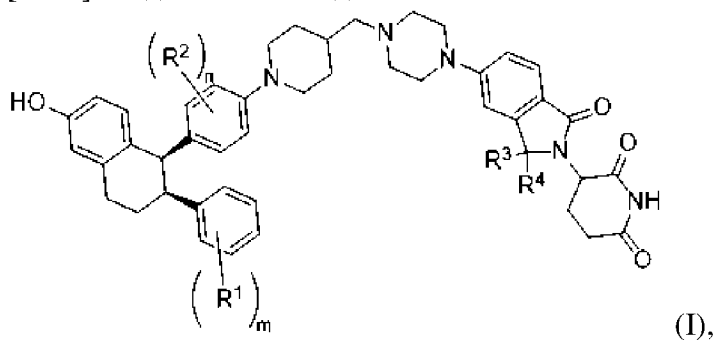
где терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 1000 мг.

[0028] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение по меньшей мере одного дополнительного противоракового средства. В некоторых вариантах осуществления дополнительное противораковое средство выбрано из группы, состоящей из ингибитора FLT-3, ингибитора VEGFR, ингибитора TK EGFR, ингибитора аврора-киназы, модулятора PIK-1, ингибитора Bcl-2, ингибитора HDAC, ингибитора c-Met, ингибитора PARP, ингибитора CDK 4/6, антитела к HGF, ингибитора PI3-киназы, ингибитора АКТ, ингибитора mTORC1/2, ингибитора JAK/STAT, ингибитора иммунных контрольных точек 1, ингибитора иммунных контрольных точек 2, ингибитора PD-1, ингибитора PD-L1, ингибитора B7-H3, ингибитора CTLA4, ингибитора LAG-3, агониста OX40, ингибитора киназы фокальной адгезии, ингибитора киназы Мар-киназы и антитела-ловушки VEGF. В некоторых вариантах осуществления дополнительное противораковое средство представляет собой ингибитор CDK 4/6. Дополнительное противораковое средство представляет собой SHR6390, трилациклиб, лероциклиб, AT7519M, динациклиб, рибоциклиб, абемациклиб, палбоциклиб, эверолимус, венетоклакс, инаволисиб, пазопаниб, карбоплатин, цисплатин, оксалиплатин, паклитаксел, эпитилон В, фулвестрант, аколбифен, лазофоксифен, идоксифен, топотекан, пеметрексед, эрлотиниб, тицилимумаб, ипилимумаб, вориностат, этопозид, гемцитабин, доксорубицин, 5'-дезоксидезокси-5-фторуридин, винкристин, темозоломид, капецитабин, камптотecin, PD0325901, иринотекан, тамоксифен, торемифен, анастразол, летрозол, бевацизумаб, гозерелина ацетат, ралоксифен, алпелисиб, трастузумаб, трастузумаб эмтанзин,

пертузумаб, фам-трастузумаб дерукстекап-пхкі (Энхерту) или эрибулин (Халавен). В некоторых вариантах осуществления дополнительное противораковое средство представляет собой палбоциклиб.

[0029] В некоторых вариантах осуществления введение дополнительного противоракового средства осуществляют до введения соединения формулы (I). В некоторых вариантах осуществления введение дополнительного противоракового средства осуществляют за по меньшей мере 30 минут до введения соединения формулы (I). В некоторых вариантах осуществления введение дополнительного противоракового средства осуществляют после введения соединения формулы (I). В некоторых вариантах осуществления введение дополнительного противоракового средства осуществляют через по меньшей мере 30 минут после введения соединения формулы (I).

[0030] В одном аспекте данная заявка относится к соединению формулы (I),



или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, полиморфу, изотопному производному или пролекарству, где:

каждый R^1 и каждый R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, OR^5 , $N(R^5)(R^6)$, NO_2 , CN , $SO_2(R^5)$, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

R^3 и R^4 или одновременно представляют собой водород, или, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонил;

каждый R^5 и каждый R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

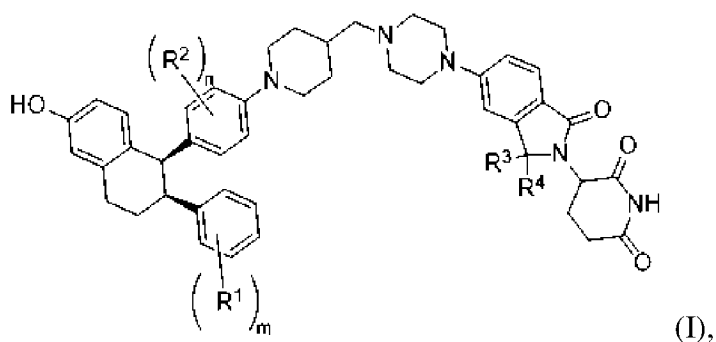
m составляет 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

n составляет 0, 1, 2, 3 или 4,

для применения в лечении рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где у субъекта имеется по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью; и

где терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER.

[0031] В одном аспекте данная заявка относится к соединению формулы (I),



или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, полиморфу, изотопному производному или пролекарству, где:

каждый R^1 и каждый R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, OR^5 , $N(R^5)(R^6)$, NO_2 , CN , $SO_2(R^5)$, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

R^3 и R^4 или одновременно представляют собой водород, или, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонил;

каждый R^5 и каждый R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

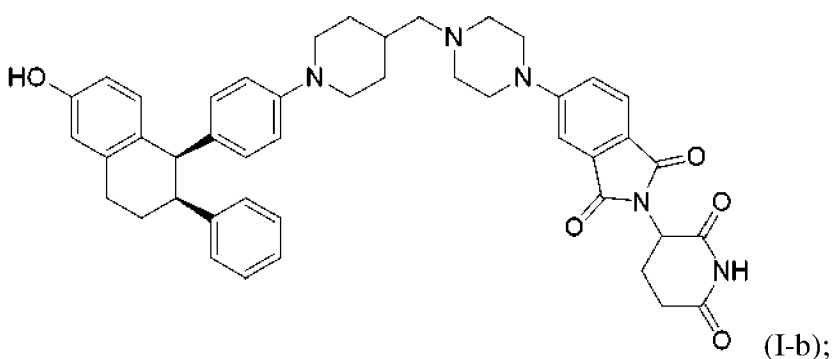
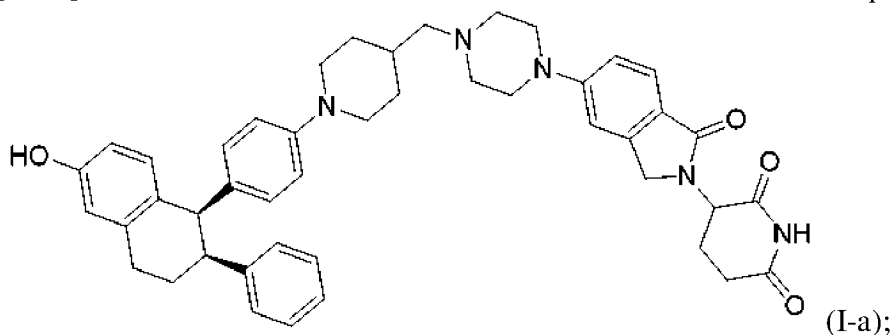
m составляет 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

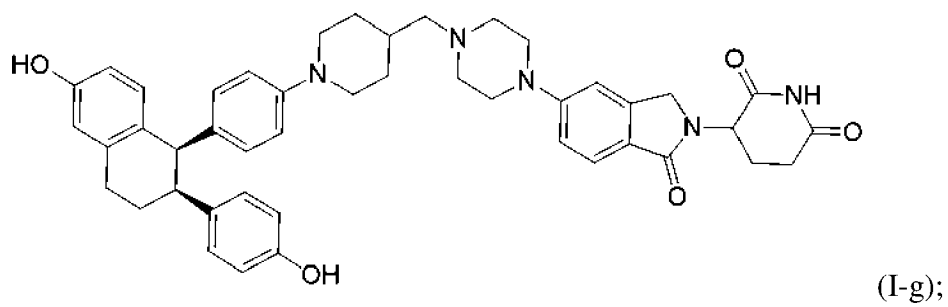
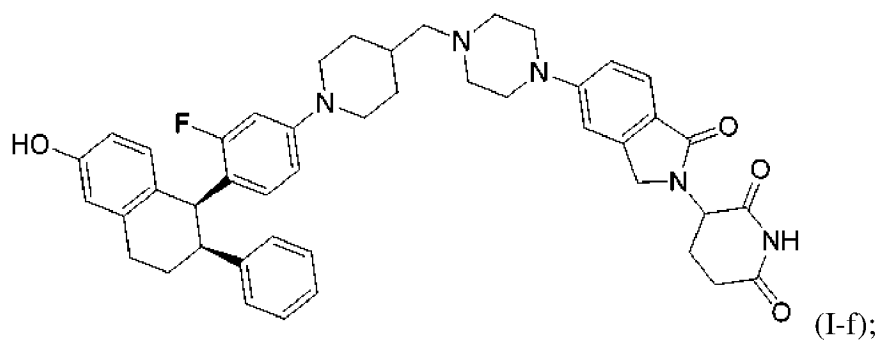
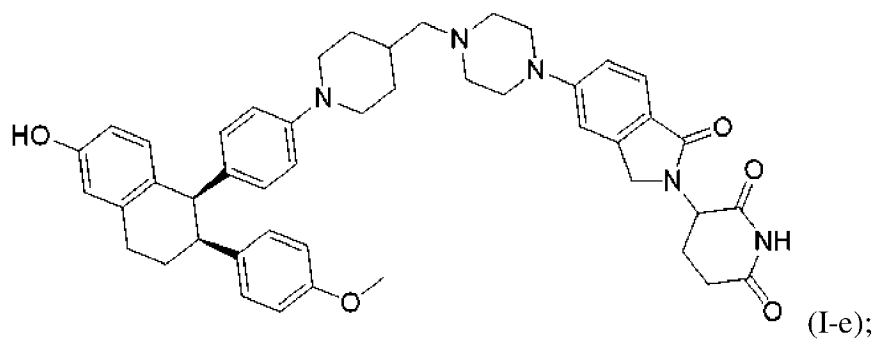
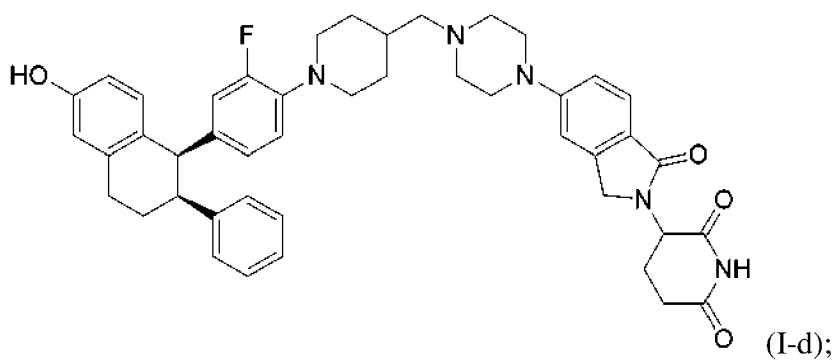
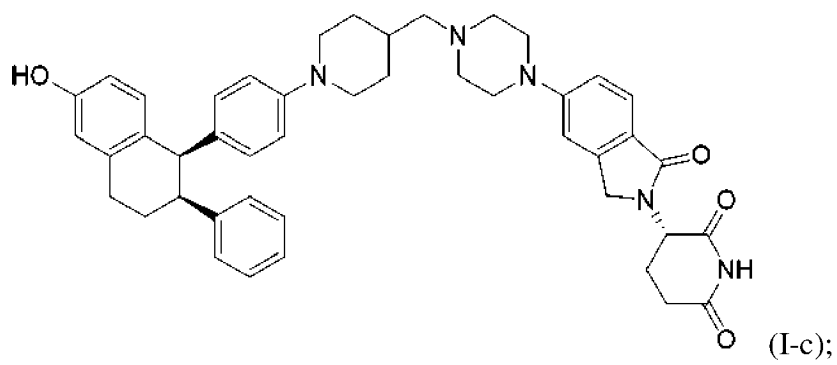
n составляет 0, 1, 2, 3 или 4,

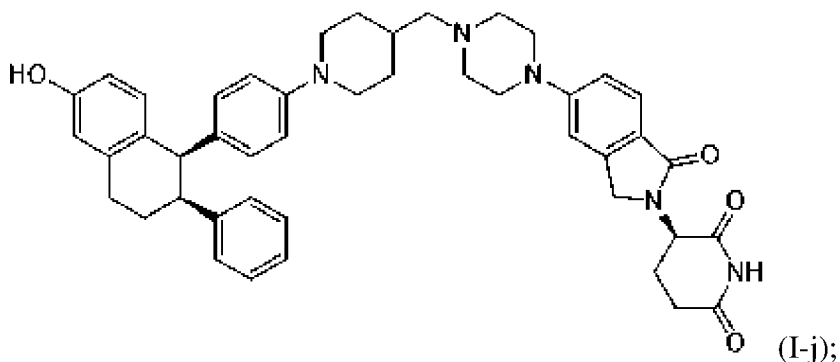
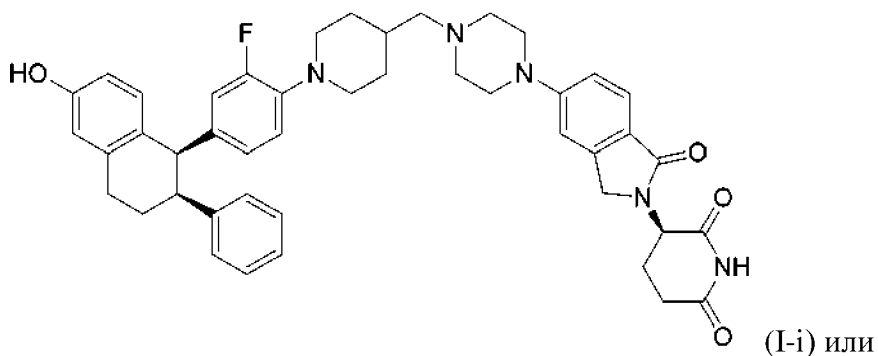
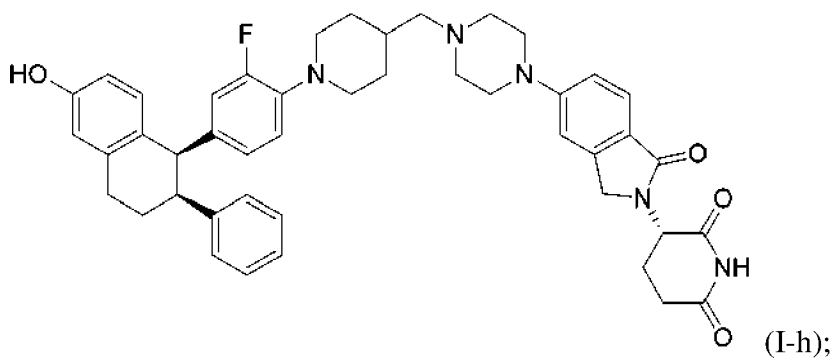
для применения в лечении рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER, ассоциированной с опухолью; и

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

[0032] В одном аспекте данная заявка относится к соединению формулы (I):

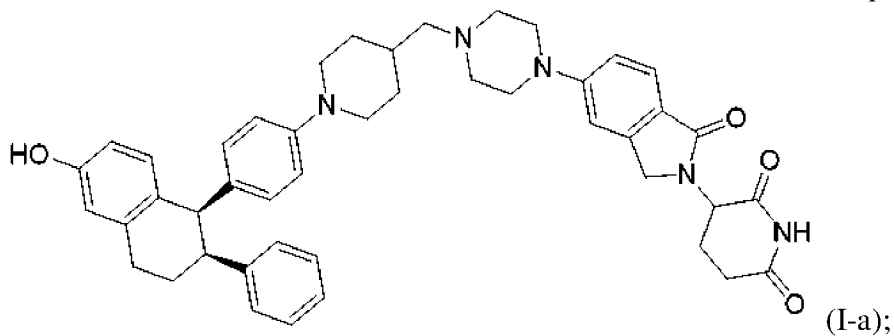


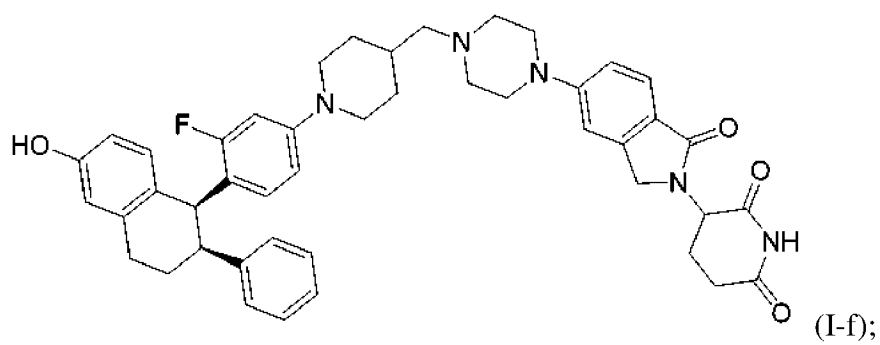
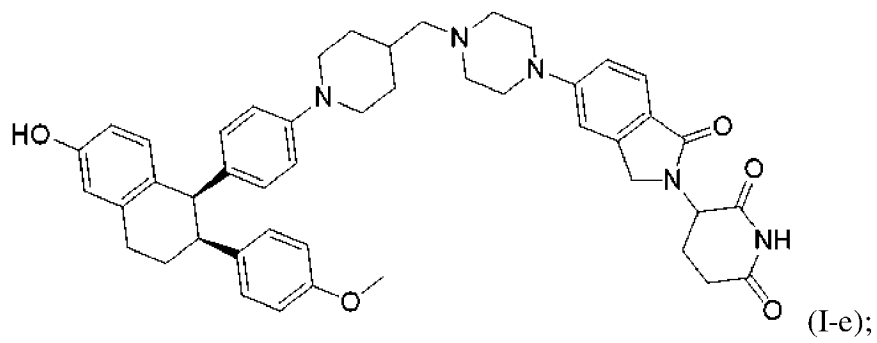
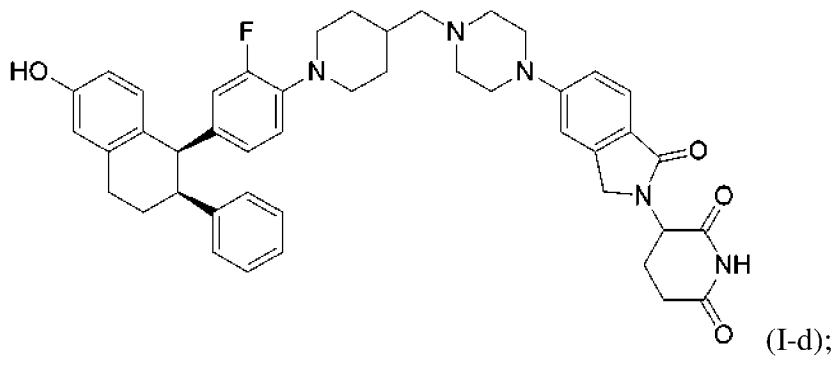
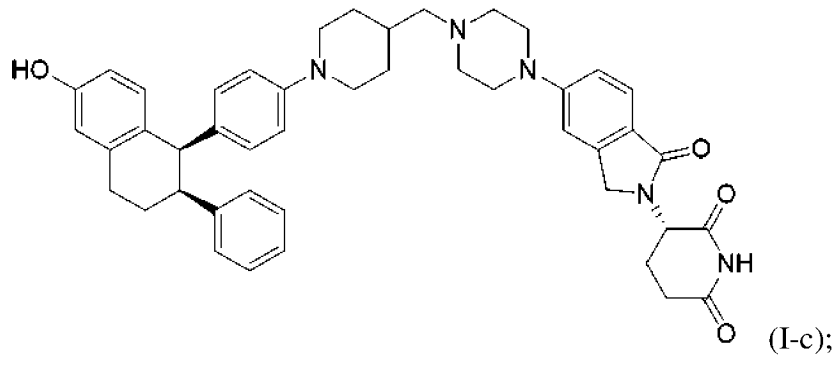
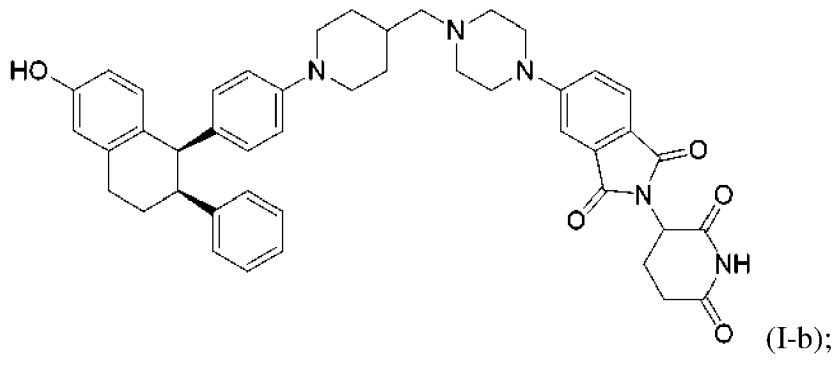




или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, полиморфу, изотопному производному или пролекарству для применения в лечении рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где у субъекта имеется по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER, ассоциированной с опухолью.

[0033] В одном аспекте данная заявка относится к соединению формулы (I):





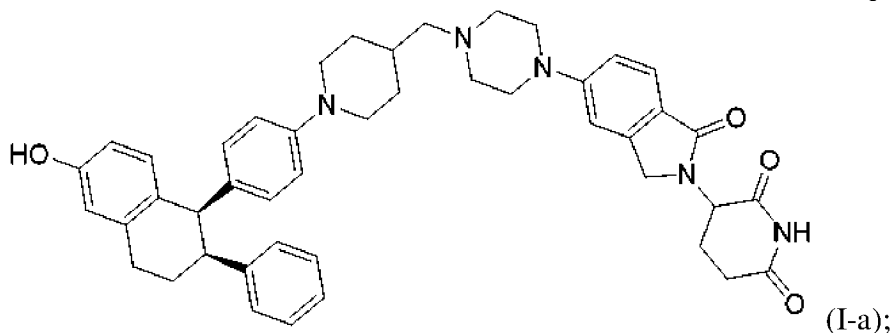
соединение формулы (I-a) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, полиморф, изотопное производное или пролекарство и (ii) палбоциклиб, для применения в лечении рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER, ассоциированной с опухолью.

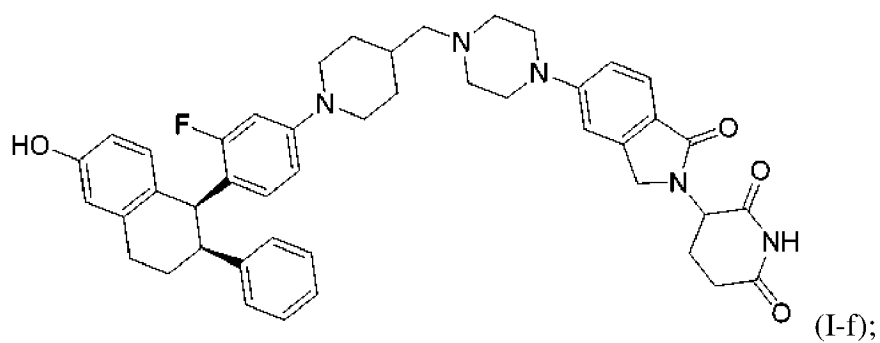
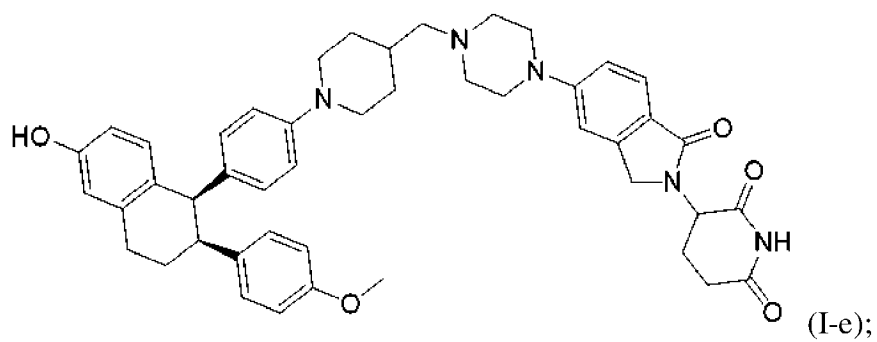
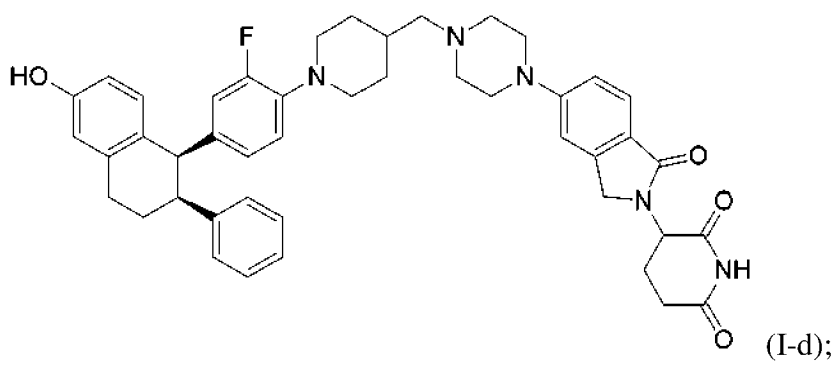
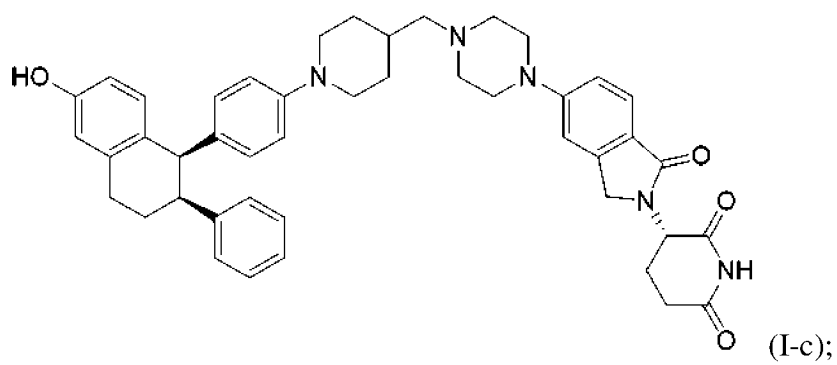
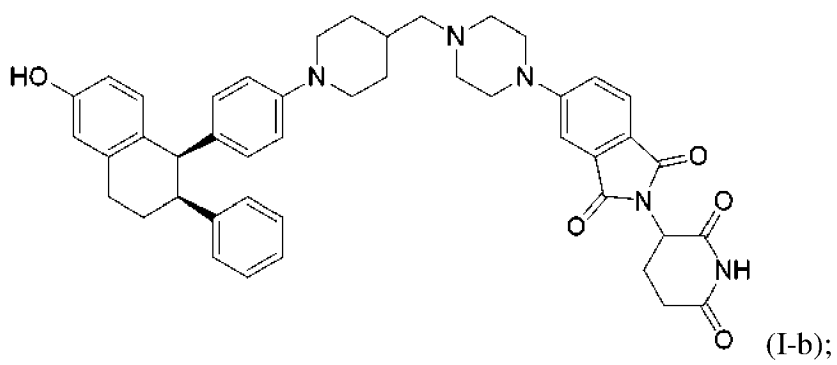
[0036] В одном аспекте данная заявка относится к комбинации, содержащей (i) соединение формулы (I-c) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, полиморф, изотопное производное или пролекарство и (ii) палбоциклиб, для применения в лечении рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER, ассоциированной с опухолью.

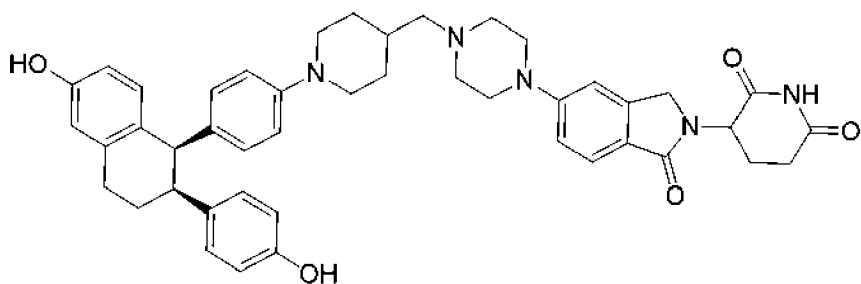
[0037] В одном аспекте данная заявка относится к комбинации, содержащей (i) соединение формулы (I-j) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, полиморф, изотопное производное или пролекарство и (ii) палбоциклиб, для применения в лечении рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER, ассоциированной с опухолью.

[0038] В одном аспекте данная заявка относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, полиморфу, изотопному производному или пролекарству для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER, ассоциированной с опухолью; и где терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 1000 мг.

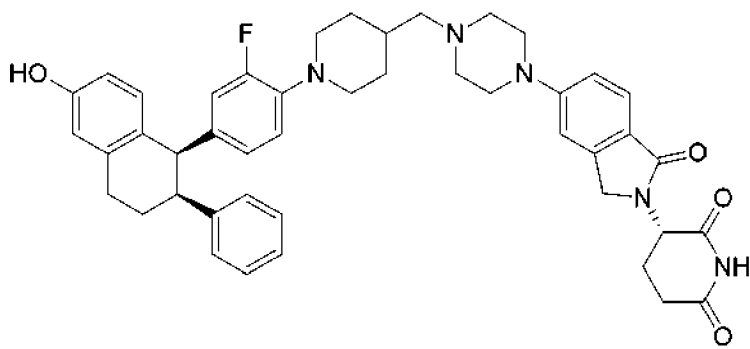
[0039] В одном аспекте данная заявка относится к соединению формулы (I):



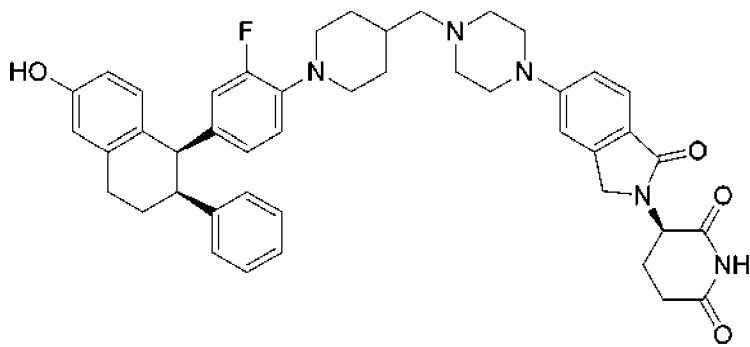




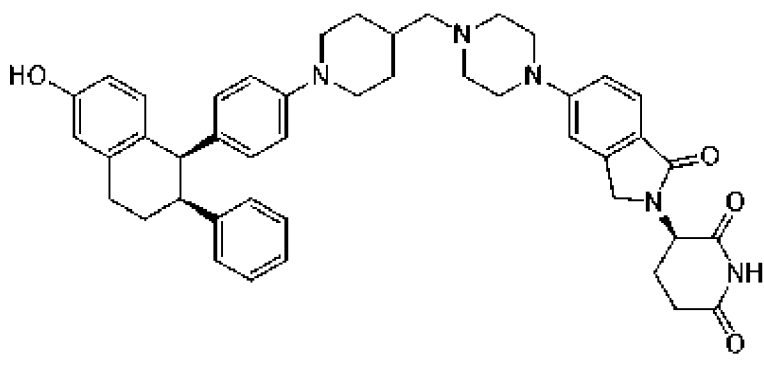
(I-g);



(I-h);



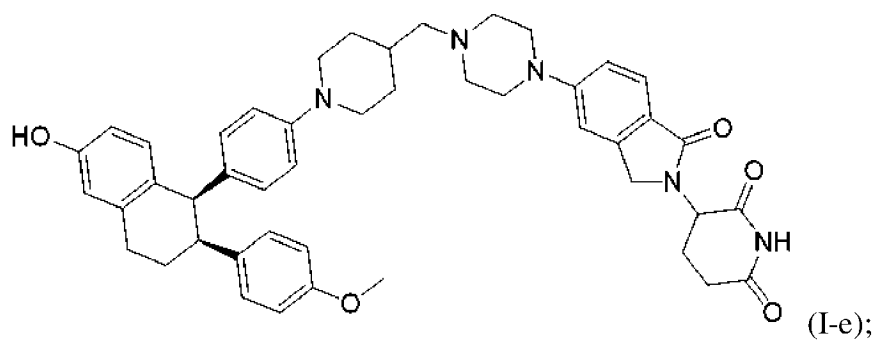
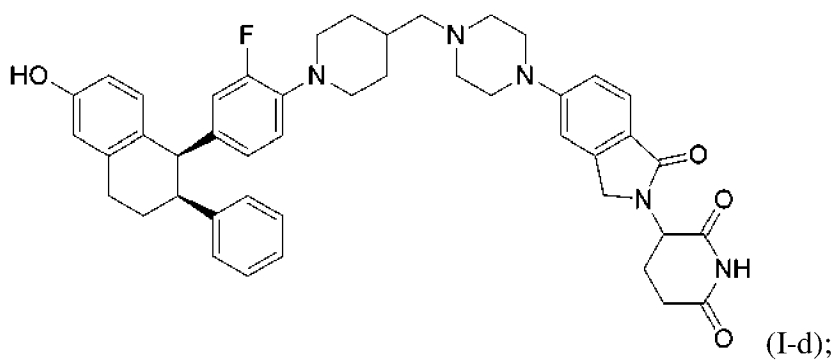
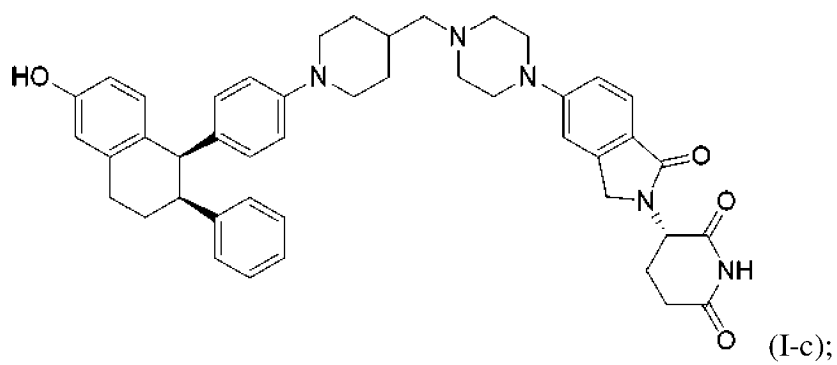
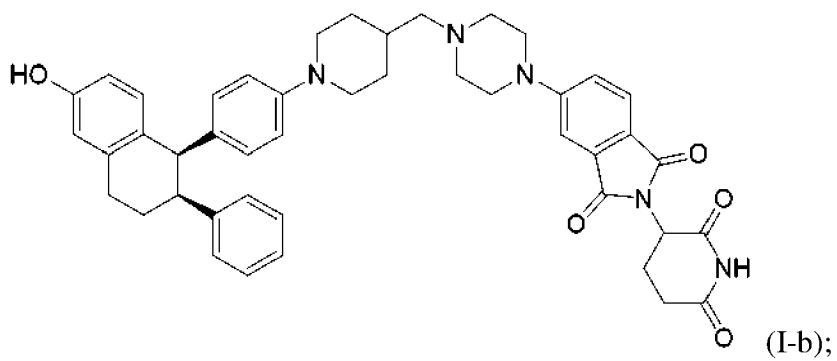
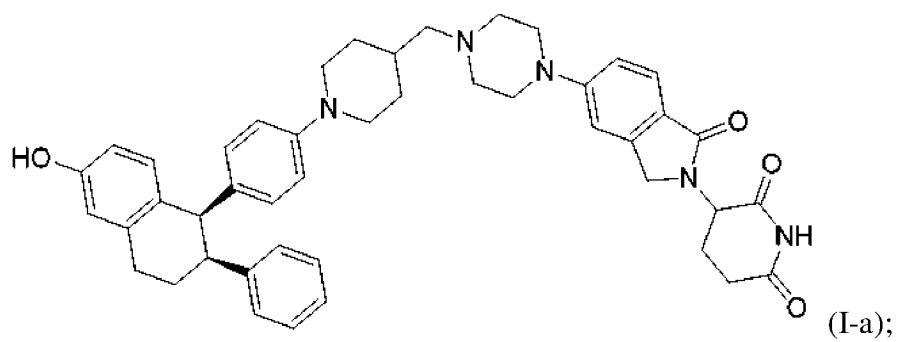
(I-i) или

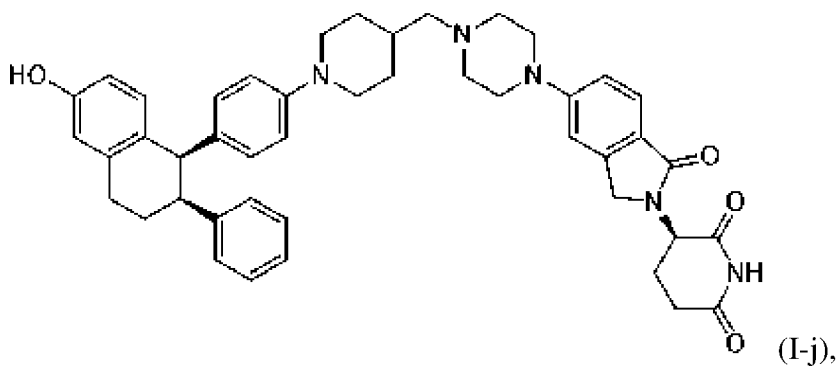
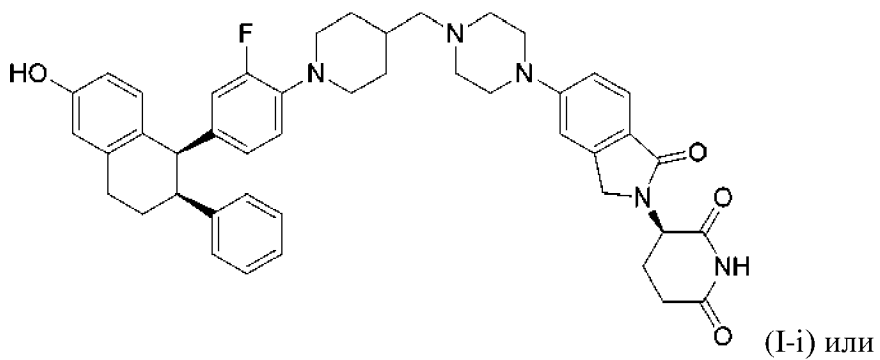
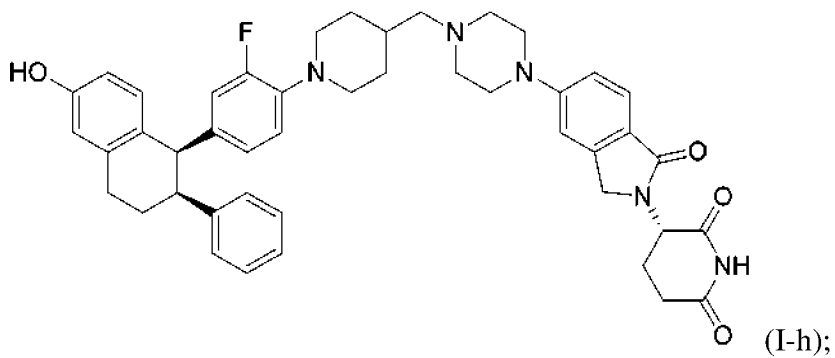
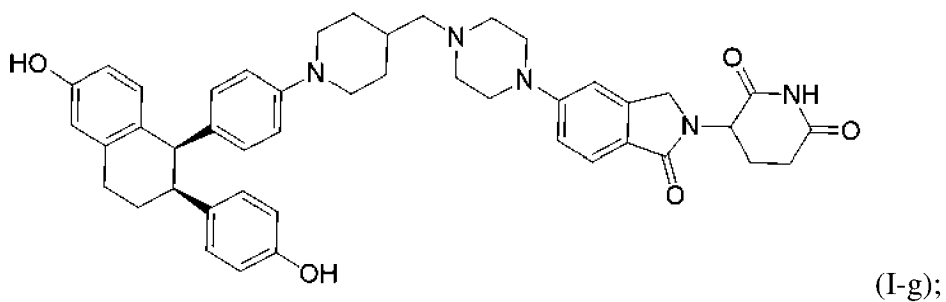
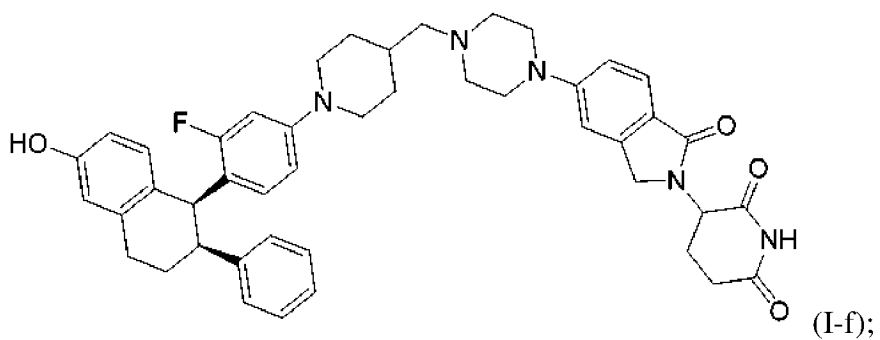


(I-j),

или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, полиморфу, изотопному производному или пролекарству для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где у субъекта имеется по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью; и где терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER, ассоциированной с опухолью.

[0040] В одном аспекте данная заявка относится к соединению формулы (I):





или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, полиморфу, изотопному

производному или пролекарству для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER, ассоциированной с опухолью; и где терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 1000 мг.

[0041] В одном аспекте данная заявка относится к комбинации для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, содержащей соединение формулы (I), раскрытое в данном документе, дополнительно содержащей по меньшей мере одно дополнительное противораковое средство.

[0042] В одном аспекте данная заявка относится к комбинации, содержащей (i) соединение формулы (I-a) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, полиморф, изотопное производное или пролекарство и (ii) палбоциклиб, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER, ассоциированной с опухолью.

[0043] В одном аспекте данная заявка относится к комбинации, содержащей (i) соединение формулы (I-c) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, полиморф, изотопное производное или пролекарство и (ii) палбоциклиб, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER, ассоциированной с опухолью.

[0044] В одном аспекте данная заявка относится к комбинации, содержащей (i) соединение формулы (I-j) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, полиморф, изотопное производное или пролекарство и (ii) палбоциклиб, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER, ассоциированной с опухолью.

[0045] В одном аспекте данная заявка относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, полиморфу, изотопному производному или пролекарству для применения в изготовлении лекарственного препарата для изготовления лекарственного препарата для лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER, ассоциированной с опухолью; и где терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 1000 мг.

Краткое описание графических материалов

[0046] Файл патента или заявки содержит по меньшей мере один графический материал, выполненный в цвете. Копии данного патента или публикации заявки на патент с цветным(-и) графическим(-и) материалом(-ами) будут предоставлены Ведомством после

запроса и уплаты необходимой пошлины.

[0047] На фиг. 1 показаны результаты экспериментов по подавлению роста опухоли (среднее значение объема опухоли (мм^3) в зависимости от времени), ассоциированному с пероральным введением соединения (I-c) в дозах, составляющих 3 мг/кг, 10 мг/кг и 30 мг/кг, один раз в день по сравнению со средой-носителем. На модели с ксенотрансплантатом MCF7 при дозах 3 мг/кг, 10 мг/кг и 30 мг/кг соединения (I-c) наблюдали подавление роста опухоли (TGI), составляющее 85%, 98% и 124% соответственно, по сравнению с контрольной группой.

[0048] На фиг. 2 представлен эксперимент на основе вестерн-блоттинга, который показывает снижение содержания ER в ксенотрансплантатных опухолях MCF7 в ответ на введение доз соединения (I-c), составляющих 3 мг/кг, 10 мг/кг и 30 мг/кг (перорально один раз в день).

[0049] На фиг. 3 представлена пара линейных графиков, которые показывают среднее значение концентрации соединения формулы (I-c) (нг/мл) в течение 24 часов после введения дозы как в день 1, так и в день 15 в ходе клинического испытания фазы I.

[0050] На фиг. 4 представлен линейный график, на котором представлено изображение средних значений остаточной концентрации соединения (I-c) (нг/мл) на протяжении клинического испытания фазы I.

[0051] На фиг. 5 представлен график и эксперимент на основе вестерн-блоттинга, где показана активность соединения (I-c) в отношении разрушения ER α после 3 ежедневных пероральных введений в дозе 10 мг/кг.

[0052] На фиг. 6 показаны результаты экспериментов по подавлению роста опухоли (среднее значение объема опухоли (мм^3) в зависимости от времени), ассоциированному с пероральным введением соединения (I-c) в дозах, составляющих 3 мг/кг, 10 мг/кг и 30 мг/кг, один раз в день в течение 28 дней по сравнению со средой-носителем. На модели с ксенотрансплантатом MCF7 при дозах 3 мг/кг, 10 мг/кг и 30 мг/кг соединения (I-c) наблюдали подавление роста опухоли (TGI), составляющее 85%, 98% и 124% соответственно, по сравнению с контрольной группой.

[0053] На фиг. 7 представлены графики, на которых показано, что ежедневное пероральное введение соединения (I-c) в дозах, составляющих 3 мг/кг, 10 мг/кг и 30 мг/кг, в течение 28 дней снижает уровни ER α на >94% по сравнению с мышами, которым вводили только среду-носитель.

[0054] На фиг. 8 показаны результаты экспериментов по подавлению роста опухоли (среднее значение объема опухоли (мм^3) в зависимости от времени), ассоциированному с пероральным введением соединения (I-c) один раз в день в дозе, составляющей 30 мг/кг, в течение 28 дней, соединения (I-c) (30 мг/кг перорально один раз в день в течение 28 дней) с палбоциклибом (перорально в дозе 60 мг/кг один раз в день в течение 28 дней), фулвестранта (200 мг/кг подкожно два раза в неделю в течение 2 недель) и фулвестранта (200 мг/кг подкожно два раза в неделю в течение 2 недель) с палбоциклибом (перорально в дозе 60 мг/кг один раз в день в течение 28 дней) по

сравнению со средой-носителем. При сравнении с активностью монотерапии с применением соединения (I-c) на данной модели (105% TGI) комбинация соединения (I-c) и палбоциклиба обеспечивала значимый регресс опухоли (131% TGI). В отличие от этого, монотерапия с применением фулвестранта, дозу которого вводили подкожно, приводила лишь к незначительному подавлению роста опухоли (46% TGI), в то время как комбинация фулвестранта и палбоциклиба приводила к повышению подавления роста опухоли (108% TGI), однако не на тех уровнях, которые достигались с применением соединения (I-c) и палбоциклиба.

[0055] На фиг. 9 показаны результаты экспериментов по подавлению роста ксенотрансплантата резистентных к тамоксифену MCF7 (среднее значение объема опухоли (мм^3) в зависимости от времени), ассоциированного с пероральным введением соединения (I-c) в дозе, составляющей 30 мг/кг, один раз в день в течение 28 дней по сравнению с палбоциклибом (60 мг/кг перорально один раз в день в течение 28 дней), соединением (I-c) (30 мг/кг перорально один раз в день в течение 28 дней) с палбоциклибом (60 мг/кг перорально один раз в день в течение 28 дней) и средой-носителем. Когда соединение (I-c) комбинировали с палбоциклибом в дозе 60 мг/кг/день, схема с применением комбинации вызывала большее подавление роста опухоли (113% TGI) при сравнении с группой монотерапии с применением палбоциклиба (91% TGI).

[0056] На фиг. 10, фиг. 11 и фиг. 12 представлены графики, на которых показаны эффекты доз соединения (I-c) (30 мг/кг перорально один раз в день в течение 28 дней, фиг. 10), палбоциклиба (60 мг/кг перорально один раз в день в течение 28 дней, фиг. 12) и соединения (I-c) (30 мг/кг перорально один раз в день в течение 28 дней) с палбоциклибом (60 мг/кг перорально один раз в день в течение 28 дней) (фиг. 11) в отношении уровней $\text{ER}\alpha$ *in vivo* в ходе экспериментов с применением ксенотрансплантатов резистентных к тамоксифену MCF7.

[0057] На фиг. 13 представлены результаты нескольких экспериментов на основе вестерн-блоттинга, где сравнивается активность фулвестранта и соединения (I-c) при различных концентрациях в отношении разрушения $\text{ER}\alpha$ *in vitro* у нескольких линий клеток ER-положительного рака молочной железы.

[0058] На фиг. 14 представлен график, на котором показано, что полумаксимальная концентрация для разрушения (DC_{50}) у соединения (I-c) составляет 0,9 нМ в клетках MCF7.

[0059] На фиг. 15 представлены результаты нескольких экспериментов на основе вестерн-блоттинга, где сравнивается активность фулвестранта и соединения (I-c) при различных концентрациях в отношении разрушения $\text{ER}\alpha$ *in vitro* у вариантов линий клеток Y537S и D538G с клинически значимым ESR1.

[0060] На фиг. 16 представлен график, на котором показана относительная экспрессия GREB1 и PR в экспериментах с фулвестрантом и соединением (I-c) по сравнению со средой-носителем (DMSO).

[0061] На фиг. 17 представлен график, на котором показан эффект фулвестранта

(100 мг/кг один раз в день, подкожное введение) и соединения (I-c) (30 мг/кг один раз в день, пероральное введение) в отношении веса матки по сравнению со средой-носителем.

[0062] На фиг. 18 представлены результаты вестерн-блоттинга, сравнивающего активность соединения (I-c) (пероральное введение в дозе 10 мг/кг в течение 3 дней) в отношении разрушения ER α *in vivo* с таковой для среды-носителя на ксенотрансплантатной модели с MCF7/E2.

[0063] На фиг. 19 показаны результаты экспериментов по подавлению роста опухоли (среднее значение объема опухоли (мм³) в зависимости от времени), ассоциированному с пероральным введением соединения (I-c) в дозах, составляющих 3 мг/кг, 10 мг/кг и 30 мг/кг, один раз в день в течение 28 дней по сравнению со средой-носителем. На ксенотрансплантатной модели с MCF7/эстрадиолом при дозах 3 мг/кг, 10 мг/кг и 30 мг/кг соединения (I-c) наблюдали подавление роста опухоли (TGI), составляющее 85%, 98% и 124% соответственно, по сравнению с контрольной группой.

[0064] На фиг. 20 показаны результаты экспериментов по подавлению роста опухоли (среднее значение объема опухоли (мм³) в зависимости от времени) на модели с MCF7/эстрадиолом, ассоциированному с введением соединения (I-c) в дозе 30 мг/кг перорально один раз в день в течение 28 дней, фулвестранта (200 мг/кг подкожно два раза в неделю в течение 2 недель), соединения (I-c) (в дозе 30 мг/кг перорально один раз в день в течение 28 дней) с палбоциклибом (в дозе 60 мг/кг перорально один раз в день в течение 28 дней) и фулвестранта (200 мг/кг подкожно два раза в неделю в течение 2 недель) с палбоциклибом (в дозе 60 мг/кг перорально один раз в день в течение 28 дней) по сравнению со средой-носителем. При сравнении с активностью монотерапии с применением соединения (I-c) на данной модели (105% TGI) комбинация соединения (I-c) и палбоциклиба обеспечивала значимый регресс опухоли (131% TGI). В отличие от этого, монотерапия с применением фулвестранта, дозу которого вводили подкожно, приводила лишь к незначительному подавлению роста опухоли (46% TGI), в то время как комбинация фулвестранта и палбоциклиба приводила к повышению подавления роста опухоли (108% TGI), однако не на тех уровнях, которые достигались с применением соединения (I-c) и палбоциклиба (131% TGI).

[0065] На фиг. 21 показаны результаты экспериментов по подавлению роста опухоли (среднее значение объема опухоли (мм³) в зависимости от времени) на модели с резистентными к тамоксифену MCF7, ассоциированному с введением соединения (I-c) в дозе 30 мг/кг перорально один раз в день в течение 28 дней, палбоциклиба (в дозе 60 мг/кг перорально один раз в день в течение 28 дней) и соединения (I-c) (в дозе 30 мг/кг перорально один раз в день в течение 28 дней) с палбоциклибом (в дозе 60 мг/кг перорально один раз в день в течение 28 дней) по сравнению со средой-носителем. Хотя соединение (I-c) отдельно снижало рост опухоли, комбинация соединения (I-c) и палбоциклиба приводила к повышению подавления роста опухоли по сравнению с соединением (I-c) по отдельности (113% по сравнению с 65%).

[0066] На фиг. 22 показаны результаты экспериментов по подавлению роста опухоли

(среднее значение объема опухоли (мм³) в зависимости от времени) на PDX модели с ESR1 (Y537S), ассоциированному с введением соединения (I-c) в дозе 10 мг/кг или 30 мг/кг перорально один раз в день в течение 28 дней или фулвестранта (200 мг/кг подкожно два раза в неделю в течение 2 недель). В дозе либо 10 мг/кг, либо 30 мг/кг соединение (I-c) снижало уровни ER α опухоли в больших количествах по сравнению с фулвестрантом (79/88% в сравнении с 63%) и приводило к повышению подавления роста опухоли по сравнению с фулвестрантом (99/106% в сравнении с 62%).

[0067] На фиг. 23A-23F показаны эффекты подавления роста, наблюдаемые при комбинировании ингибитора CDK4/6 абемациклиба с соединением (I-c) в анализе пролиферации клеток MCF7 на основе люминесценции. На фиг. 23A показан анализ зависимости доза-ответ для эффектов соединения (I-c) в отношении пролиферации клеток по сравнению с клетками, обработанными контролем со средой-носителем (DMSO) (изменение в %); на фиг. 23B показан анализ зависимости доза-ответ для эффектов абемациклиба в отношении пролиферации клеток по сравнению с клетками, обработанными контролем со средой-носителем (DMSO) (изменение в %); на фиг. 23C показан сдвиг кривой доза-ответ для соединения (I-c) при добавлении абемациклиба; на фиг. 23D показан анализ эффективности комбинации лекарственных средств с использованием модели независимости по Блисссу; на фиг. 23E показан анализ эффективности комбинации лекарственных средств с использованием модели аддитивности Лоу; на фиг. 23F показан анализ эффективности комбинации лекарственных средств с использованием модели максимальной монотерапии.

[0068] На фиг. 24A и 24B показан анализ визуализации живых клеток, демонстрирующий усиление эффектов подавления роста для комбинации соединения (I-c) и абемациклиба в отношении клеток MCF7 по сравнению с любым из средств по отдельности. Фиг. 24A) Изменение роста клеток у обработанных лекарственным средством клеток по сравнению с контрольными клетками на протяжении 120 часов; фиг. 24B) Изменение роста клеток у обработанных лекарственным средством клеток по сравнению с контрольными клетками в момент времени 120 часов.

[0069] На фиг. 25A-25F показаны эффекты подавления роста, наблюдаемые при комбинировании ингибитора mTOR эверолимуса с соединением (I-c) в анализе пролиферации клеток MCF7 на основе люминесценции. На фиг. 25A показан анализ зависимости доза-ответ для эффектов соединения (I-c) в отношении пролиферации клеток по сравнению с клетками, обработанными контролем со средой-носителем (DMSO) (изменение в %); на фиг. 25B показан анализ зависимости доза-ответ для эффектов эверолимуса в отношении пролиферации клеток по сравнению с клетками, обработанными контролем со средой-носителем (DMSO) (изменение в %); на фиг. 25C показан сдвиг кривой доза-ответ для соединения (I-c) при добавлении эверолимуса; на фиг. 25D показан анализ эффективности комбинации лекарственных средств с использованием модели независимости по Блисссу; на фиг. 25E показан анализ эффективности комбинации лекарственных средств с использованием модели

аддитивности Лоу; на фиг. 25F показан анализ эффективности комбинации лекарственных средств с использованием модели максимальной монотерапии.

[0070] На фиг. 26A-26D показан анализ визуализации живых клеток, демонстрирующий усиление эффектов подавления роста для комбинации соединения (I-c) и эверолимуса в отношении клеток MCF7 (фиг. 26A, фиг. 26B) или T47D (фиг. 26C, фиг. 26D) по сравнению с клетками, обработанными любым из лекарственных средств по отдельности. На фиг. 26A показано изменение роста клеток у обработанных лекарственным средством клеток MCF7 по сравнению с контрольными клетками с течением времени; на фиг. 26B показано изменение роста клеток у обработанных лекарственным средством клеток MCF7 по сравнению с контрольными клетками. На фиг. 26C показано изменение роста клеток у обработанных лекарственным средством клеток T47D по сравнению с контрольными клетками с течением времени; на фиг. 26D показано изменение роста клеток у обработанных лекарственным средством клеток T47D по сравнению с контрольными клетками.

[0071] На фиг. 27A-27D показан анализ визуализации живых клеток, демонстрирующий усиление эффектов подавления роста для комбинации соединения (I-c) и эверолимуса в отношении клеток T47D, несущих мутации в ESR1, Y537S (фиг. 27A, фиг. 27B) или D538G (фиг. 27C, фиг. 27D), по сравнению с клетками, обработанными любым из лекарственных средств по отдельности. На фиг. 27A показано изменение роста клеток у обработанных лекарственным средством клеток MCF7 по сравнению с контрольными клетками с течением времени; на фиг. 27B показано изменение роста клеток у обработанных лекарственным средством клеток MCF7 по сравнению с контрольными клетками. На фиг. 27C показано изменение роста клеток у обработанных лекарственным средством клеток T47D по сравнению с контрольными клетками с течением времени; на фиг. 27D показано изменение роста клеток у обработанных лекарственным средством клеток T47D по сравнению с контрольными клетками.

[0072] На фиг. 28 показаны результаты экспериментов по подавлению роста опухоли (TGI) (среднее значение объема опухоли (мм^3) в зависимости от времени), ассоциированному с пероральным введением соединения (I-c), эверолимуса и соединения (I-c) плюс эверолимус один раз в день по сравнению со средой-носителем.

[0073] На фиг. 29A-29F продемонстрировано усиление эффектов подавления роста, наблюдаемых при комбинировании ингибитора PI3-киназы алпелисиба с соединением (I-c), при пролиферации клеток MCF7 на основе люминесценции. На фиг. 29A показан анализ зависимости доза-ответ для эффектов соединения (I-c) в отношении пролиферации клеток по сравнению с клетками, обработанными контролем со средой-носителем (DMSO) (изменение в %); на фиг. 29B показан анализ зависимости доза-ответ для эффектов алпелисиба в отношении пролиферации клеток по сравнению с клетками, обработанными контролем со средой-носителем (DMSO) (изменение в %); на фиг. 29C показан сдвиг кривой доза-ответ для соединения (I-c) при добавлении алпелисиба; на фиг. 29D показан анализ эффективности комбинации лекарственных средств с использованием модели

независимости по Блисссу; на фиг. 29Е показан анализ эффективности комбинации лекарственных средств с использованием модели аддитивности Лоу; на фиг. 29F показан анализ эффективности комбинации лекарственных средств с использованием модели максимальной монотерапии.

[0074] На фиг. 30А-30D показан анализ визуализации живых клеток, демонстрирующий усиление эффектов подавления роста для комбинации соединения (I-c) и алпелисиба в отношении клеток MCF7 (фиг. 30А, фиг. 30В) или T47D (фиг. 30С, фиг. 30D) по сравнению с клетками, обработанными любым из лекарственных средств по отдельности. На фиг. 30А показано изменение роста клеток у обработанных лекарственным средством клеток MCF7 по сравнению с контрольными клетками с течением времени; на фиг. 30В показано изменение роста клеток у обработанных лекарственным средством клеток MCF7 по сравнению с контрольными клетками в момент времени 120 часов. На фиг. 30С показано изменение роста клеток у обработанных лекарственным средством клеток T47D по сравнению с контрольными клетками с течением времени; на фиг. 30D показано изменение роста клеток у обработанных лекарственным средством клеток T47D по сравнению с контрольными клетками в момент времени 120 часов.

[0075] На фиг. 31 показаны результаты подавления роста опухоли (TGI), ассоциированного с введением соединения (I-c), алпелисиба и соединения (I-c) с алпелисибом по сравнению со средой-носителем.

[0076] На фиг. 32А-32F продемонстрировано усиление эффектов подавления роста, наблюдаемых при комбинировании ингибитора PI3-киназы инаволисиба (GDC-0077) с соединением (I-c) в анализе пролиферации клеток MCF7 на основе люминесценции. На фиг. 32А показан анализ зависимости доза-ответ для эффектов соединения (I-c) в отношении пролиферации клеток по сравнению с клетками, обработанными контролем со средой-носителем (DMSO) (изменение в %); на фиг. 32В показан анализ зависимости доза-ответ для эффектов GDC-0077 в отношении пролиферации клеток по сравнению с клетками, обработанными контролем со средой-носителем (DMSO) (изменение в %); на фиг. 32С показан сдвиг кривой доза-ответ для соединения (I-c) при добавлении GDC-0077; на фиг. 32D показан анализ эффективности комбинации лекарственных средств с использованием модели независимости по Блисссу; на фиг. 32Е показан анализ эффективности комбинации лекарственных средств с использованием модели аддитивности Лоу; на фиг. 32F показан анализ эффективности комбинации лекарственных средств с использованием модели максимальной монотерапии.

[0077] На фиг. 33А-33D показан анализ визуализации живых клеток, демонстрирующий усиление эффектов подавления роста для комбинации соединения (I-c) и GDC-0077 в отношении клеток MCF7 (фиг. 33А, фиг. 33В) или T47D (фиг. 33С, фиг. 33D) по сравнению с клетками, обработанными любым из лекарственных средств по отдельности. На фиг. 33А показано изменение роста клеток у обработанных лекарственным средством клеток MCF7 по сравнению с контрольными клетками с

течением времени; на фиг. 33В показано изменение роста клеток у обработанных лекарственным средством клеток MCF7 по сравнению с контрольными клетками. На фиг. 33С показано изменение роста клеток у обработанных лекарственным средством клеток T47D по сравнению с контрольными клетками с течением времени; на фиг. 33D показано изменение роста клеток у обработанных лекарственным средством клеток T47D по сравнению с контрольными клетками.

[0078] На фиг. 34А-34F продемонстрировано усиление эффектов подавления роста, наблюдаемых при комбинировании ингибитора BCL2 венетоклакса с соединением (I-c) в анализе пролиферации клеток MCF7 на основе люминесценции. На фиг. 34А показан анализ зависимости доза-ответ для эффектов соединения (I-c) в отношении пролиферации клеток по сравнению с клетками, обработанными контролем со средой-носителем (DMSO) (изменение в %); на фиг. 34В показан анализ зависимости доза-ответ для эффектов венетоклакса в отношении пролиферации клеток по сравнению с клетками, обработанными контролем со средой-носителем (DMSO) (изменение в %); на фиг. 34С показан сдвиг кривой доза-ответ для соединения (I-c) при добавлении венетоклакса; на фиг. 34D показан анализ эффективности комбинации лекарственных средств с использованием модели независимости по Блисссу; на фиг. 34Е показан анализ эффективности комбинации лекарственных средств с использованием модели аддитивности Лоу; на фиг. 34F показан анализ эффективности комбинации лекарственных средств с использованием модели максимальной монотерапии.

[0079] На фиг. 35А и 35В показан анализ визуализации живых клеток, демонстрирующий усиление эффектов подавления роста для соединения (I-c), венетоклакса и комбинации в отношении роста клеток по сравнению с клетками, обработанными DMSO (контроль), на протяжении 120 часов (5 дней). На фиг. 35А показано изменение роста клеток у обработанных лекарственным средством клеток по сравнению с контрольными клетками с течением времени; на фиг. 35В показано изменение роста клеток у обработанных лекарственным средством клеток по сравнению с контрольными клетками.

[0080]

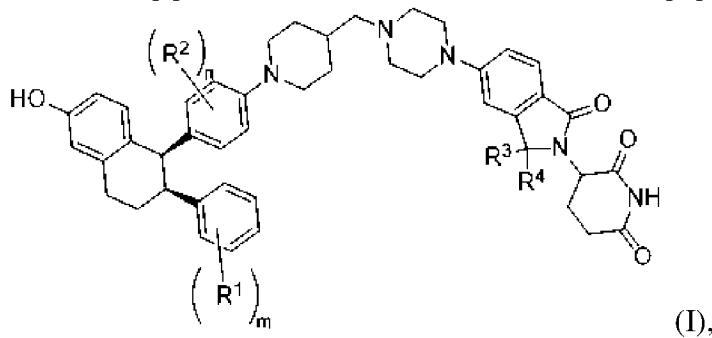
Перечень последовательностей

[0081] Все ссылки на аминокислотные мутации в эстрогеновом рецепторе пронумерованы относительно SEQ ID NO: 1, которая представлена ниже:

10	20	30	40	50
MTMTLHTKAS	GMALLHQIQG	NELEPLNRPQ	LKIPLERPLG	EVYLDSSKPA
60	70	80	90	100
VYNYPEGAAY	EFNAAAAANA	QVYGQTGLPY	GPGSEAAAFG	SNGLGGFPPL
110	120	130	140	150
NSVSPSPLML	LHPPPQLSPF	LQPHGQQVPY	YLENEPSGYT	VREAGPPAFY
160	170	180	190	200
RPNSDNRRQG	GRERLASTND	KGSMAMESAK	ETRYCAVCND	YASGYHYGVW
210	220	230	240	250
SCEGCKAFFK	RSIQGHNDYM	CPATNQCTID	KNRRKSCQAC	RLRKCYEVGM
260	270	280	290	300
MKGGIRKDRR	GGRMLKHKRQ	RDDGEGRGEV	GSAGDMRAAN	LWPSPLMIKR
310	320	330	340	350
SKKNSLALSL	TADQMVSALL	DAEPPILYSE	YDPTRPFSEA	SMMGLLTNLA
360	370	380	390	400
DRELVHMINW	AKRVPGFVDL	TLHDQVHLE	CAWLEILMIG	LVWRSMEHPG
410	420	430	440	450
KLLFAPNLLL	DRNQGKVEG	MVEIFDMLLA	TSSRFRMMNL	QGEEFVCLKS
460	470	480	490	500
IILLNSGVYT	FLSSTLKSLE	EKDHIHRVLD	KITDTLIHLM	AKAGLTLQQQ
510	520	530	540	550
HQRLAQLLLI	LSHIRHMSNK	GMEHLYSMKC	KNVVPLYDLL	LEMLDAHRLH
560	570	580	590	
APTSRGGASV	EETDQSHLAT	AGSTSSHSLQ	KYYITGEAEG	FPATV

Подробное описание

[0082] В одном аспекте данная заявка относится к способу лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I),



или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства, где:

каждый R^1 и каждый R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, OR^5 , $N(R^5)(R^6)$, NO_2 , CN , $SO_2(R^5)$, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

R^3 и R^4 или одновременно представляют собой водород, или, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонил;

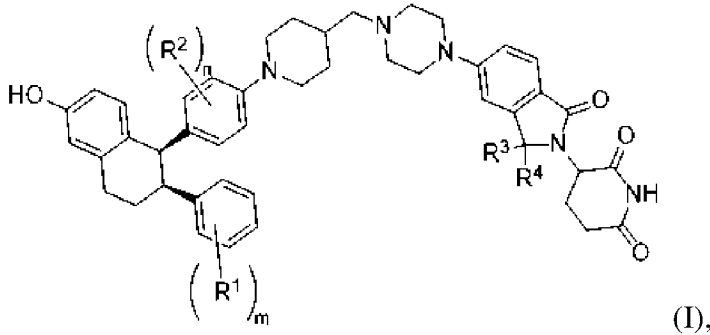
каждый R^5 и каждый R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода,

C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

m составляет 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

n составляет 0, 1, 2, 3 или 4.

[0083] В одном аспекте данная заявка относится к способу лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где у субъекта имеется по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I),



или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства, где:

каждый R^1 и каждый R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, OR^5 , $N(R^5)(R^6)$, NO_2 , CN , $SO_2(R^5)$, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

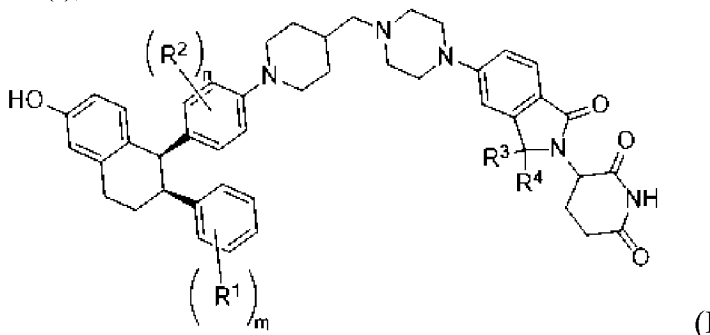
R^3 и R^4 или одновременно представляют собой водород, или, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонил;

каждый R^5 и каждый R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

m составляет 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

n составляет 0, 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER.

[0084] В одном аспекте данная заявка относится к способу лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER, ассоциированной с опухолью, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I),



приемлемой соли, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства, где:

каждый R^1 и каждый R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из галогена,

OR^5 , $N(R^5)(R^6)$, NO_2 , CN , $SO_2(R^5)$, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

R^3 и R^4 или одновременно представляют собой водород, или, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонил;

каждый R^5 и каждый R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

m составляет 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

n составляет 0, 1, 2, 3 или 4.

[0085] В одном аспекте данная заявка относится к способу лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER, ассоциированной с опухолью; при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), где терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 1000 мг.

[0086] В одном аспекте данная заявка относится к соединению формулы (I) для применения в способе лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER, ассоциированной с опухолью. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I).

[0087] В одном аспекте данная заявка относится к соединению формулы (I) для применения в лечении рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER, ассоциированной с опухолью.

[0088] В одном аспекте данная заявка относится к соединению формулы (I) для применения в лечении рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER, ассоциированной с опухолью.

[0089] В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, выбранная из группы, состоящей из D538G, E380Q, V422del и L536P. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER, ассоциированной с опухолью, выбранной из группы, состоящей из D538G, E380Q, V422del и L536P.

[0090] В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой ER+, HER2- рак молочной железы.

[0091] В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы является метастатическим или местнораспространенным.

[0092] В некоторых вариантах осуществления каждый R^1 и каждый R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из галогена и OR^5 .

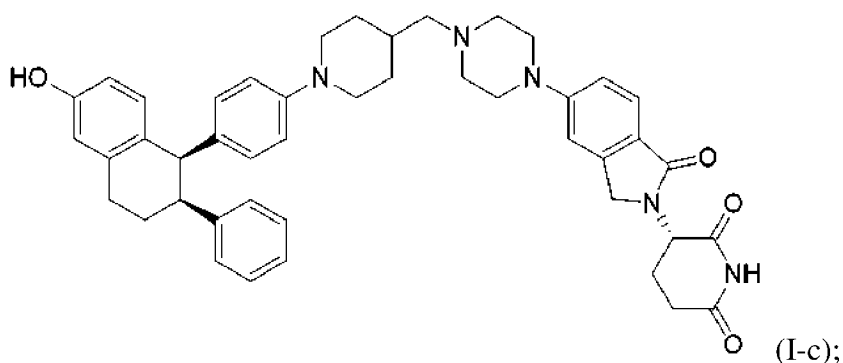
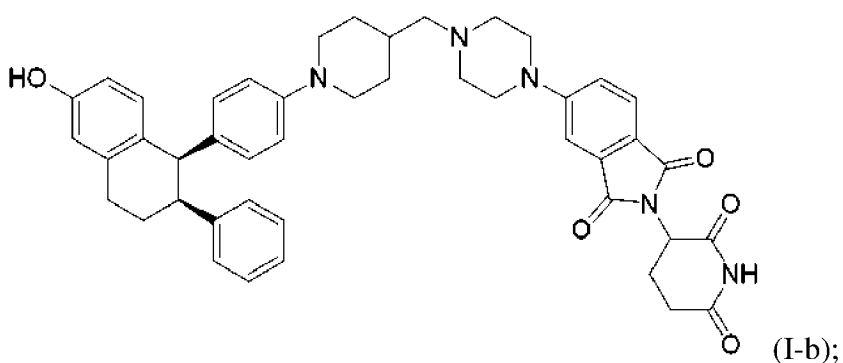
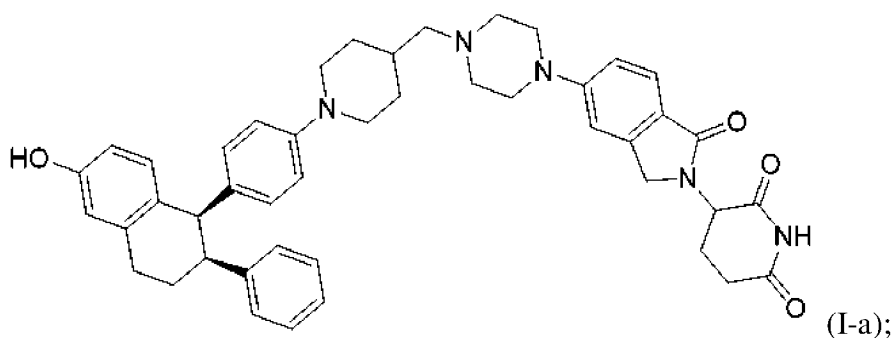
[0093] В некоторых вариантах осуществления R^3 и R^4 одновременно представляют

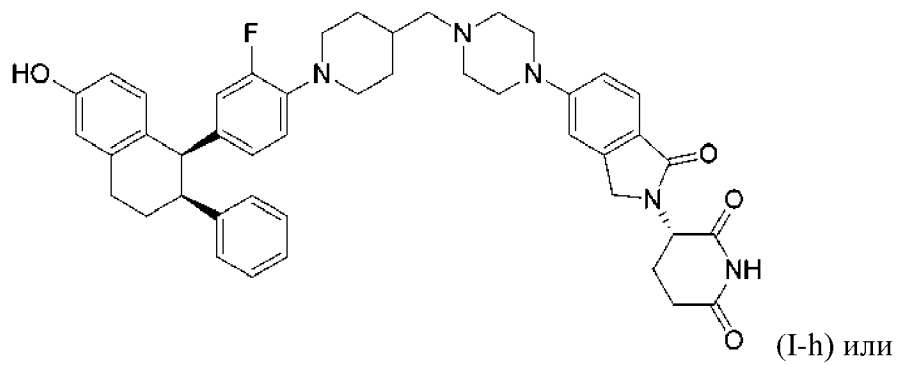
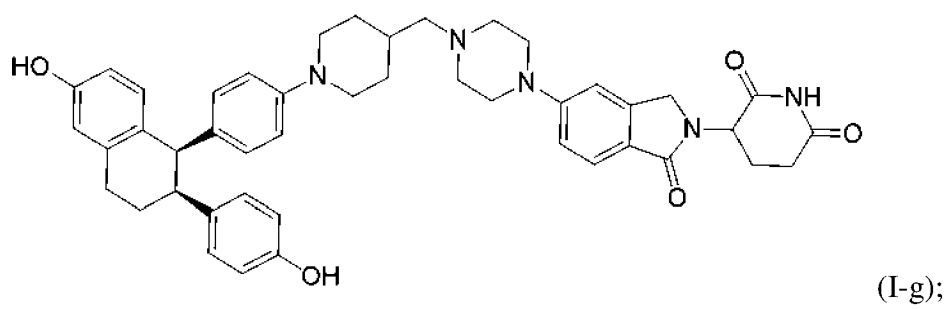
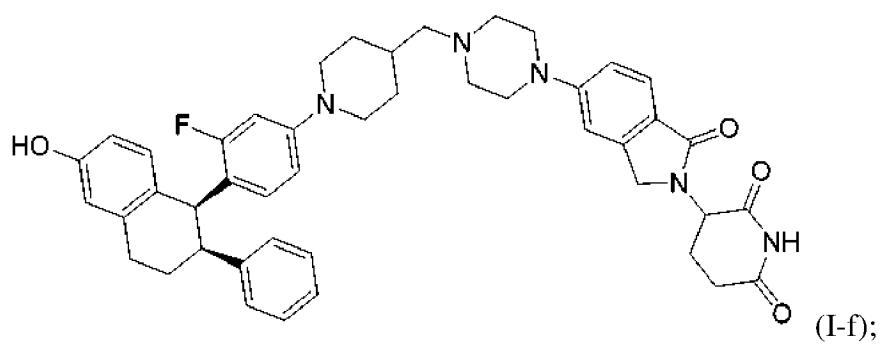
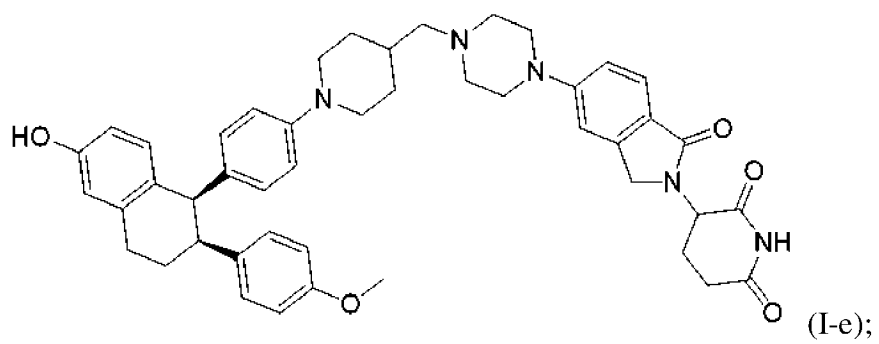
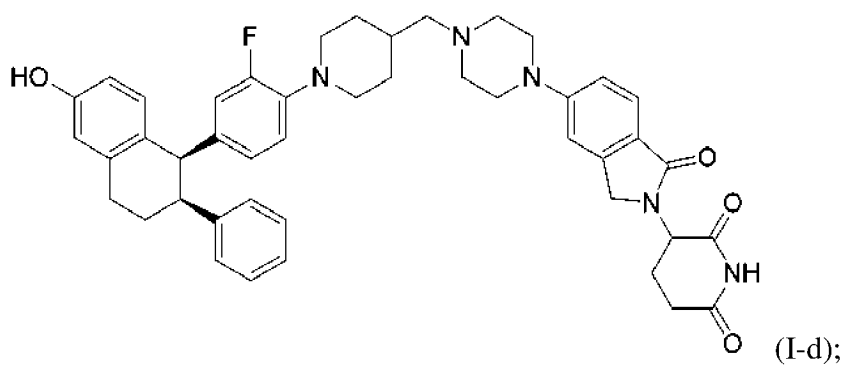
собой водород.

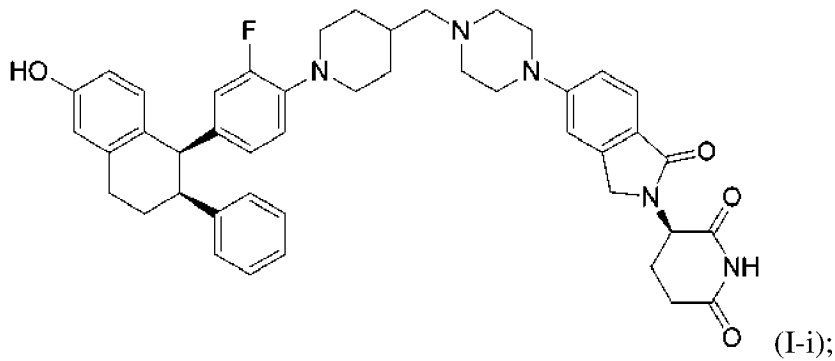
[0094] В некоторых вариантах осуществления R^3 и R^4 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонил.

[0095] В некоторых вариантах осуществления каждый из m и n составляет 0. В некоторых вариантах осуществления каждый из m и n составляет 1. В некоторых вариантах осуществления один из m и n составляет 0, а другой составляет 1. Например, в некоторых вариантах осуществления m составляет 0, а n составляет 1. В другом варианте осуществления m составляет 0, а n составляет 1.

[0096] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой:







или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, полиморф, изотопное производное или пролекарство.

[0097] В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, полиморфа или изотопного производного.

[0098] В одном аспекте данная заявка относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, полиморфу или изотопному производному для применения в способе лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где у субъекта имеется по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, полиморфа или изотопного производного. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) вводят субъекту перорально. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER.

[0099] В одном аспекте данная заявка относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, полиморфу или изотопному производному для применения в способе лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER, ассоциированной с опухолью. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, полиморфа или изотопного производного. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) вводят субъекту перорально.

[00100] В одном аспекте данная заявка относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, полиморфу или изотопному производному для применения в лечении рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где у субъекта имеется по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) вводят субъекту перорально. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER.

[00101] В одном аспекте данная заявка относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, полиморфу или изотопному производному для применения в лечении рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER, ассоциированной с опухолью. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) вводят субъекту перорально.

[00102] В некоторых вариантах 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 некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) вводят субъекту один раз в день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) вводят субъекту полностью за один раз или вводят в виде двух, трех или четырех стандартных доз.

[00103] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет приблизительно 3 мг, приблизительно 5 мг, приблизительно 10 мг, приблизительно 15 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 40 мг.

[00104] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет приблизительно 10 мг, приблизительно 15 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 40 мг.

[00105] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 1000 мг.

[00106] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет от приблизительно 20 мг до приблизительно 700 мг.

[00107] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет от приблизительно 30 мг до приблизительно 500 мг.

[00108] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет от приблизительно 30 мг до приблизительно 120 мг.

[00109] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 40 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 40 мг до приблизительно 70 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 60 мг до приблизительно 90 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 80 мг до приблизительно 110 мг, от

приблизительно 90 мг до приблизительно 120 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 130 мг, от приблизительно 110 мг до приблизительно 140 мг, от приблизительно 120 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 130 мг до приблизительно 160 мг, от приблизительно 140 мг до приблизительно 170 мг, от приблизительно 150 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 160 мг до приблизительно 190 мг, от приблизительно 170 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 180 мг до приблизительно 210 мг, от приблизительно 190 мг до приблизительно 220 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 230 мг, от приблизительно 210 мг до приблизительно 240 мг, от приблизительно 220 мг до приблизительно 250 мг, от приблизительно 230 мг до приблизительно 260 мг, от приблизительно 240 мг до приблизительно 270 мг, от приблизительно 250 мг до приблизительно 280 мг, от приблизительно 260 мг до приблизительно 290 мг, от приблизительно 270 мг до приблизительно 300 мг, от приблизительно 280 мг до приблизительно 310 мг, от приблизительно 290 мг до приблизительно 320 мг, от приблизительно 300 мг до приблизительно 330 мг, от приблизительно 310 мг до приблизительно 340 мг, от приблизительно 320 мг до приблизительно 350 мг, от приблизительно 330 мг до приблизительно 360 мг, от приблизительно 340 мг до приблизительно 370 мг, от приблизительно 350 мг до приблизительно 380 мг, от приблизительно 360 мг до приблизительно 390 мг или от приблизительно 370 мг до приблизительно 400 мг.

[00110] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) приводит к получению среднего значения AUC_{TAU} в день 15, составляющего более чем приблизительно 3500 нг*ч/мл, приблизительно 3600 нг*ч/мл, приблизительно 3700 нг*ч/мл, приблизительно 3800 нг*ч/мл, приблизительно 3900 нг*ч/мл, приблизительно 4000 нг*ч/мл, приблизительно 4100 нг*ч/мл, приблизительно 4200 нг*ч/мл, приблизительно 4300 нг*ч/мл, 4400 нг*ч/мл, 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 или приблизительно 5000 нг*ч/мл.

[00111] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) приводит к получению среднего значения AUC_{TAU} в день 15, составляющего от более чем приблизительно 3500 нг*ч/мл до менее чем приблизительно 4000 нг*ч/мл. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) приводит к получению среднего значения AUC_{TAU} в день 15, составляющего от более чем приблизительно 3600 нг*ч/мл до менее чем приблизительно 4100 нг*ч/мл. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) приводит к получению среднего значения AUC_{TAU} в день 15, составляющего от более чем приблизительно 3700 нг*ч/мл до менее чем приблизительно 4200 нг*ч/мл. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I)

количество соединения формулы (I) приводит к получению среднего значения C_{\max} в день 15, составляющего от более чем приблизительно 222 нг/мл до менее чем приблизительно 226 нг/мл. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) приводит к получению среднего значения C_{\max} в день 15, составляющего от более чем приблизительно 221 нг/мл до менее чем приблизительно 227 нг/мл. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) приводит к получению среднего значения C_{\max} в день 15, составляющего от более чем приблизительно 220 нг/мл до менее чем приблизительно 228 нг/мл. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) приводит к получению среднего значения C_{\max} в день 15, составляющего от более чем приблизительно 219 нг/мл до менее чем приблизительно 229 нг/мл. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) приводит к получению среднего значения C_{\max} в день 15, составляющего от более чем приблизительно 218 нг/мл до менее чем приблизительно 230 нг/мл. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) приводит к получению среднего значения C_{\max} в день 15, составляющего от более чем приблизительно 217 нг/мл до менее чем приблизительно 231 нг/мл. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) приводит к получению среднего значения C_{\max} в день 15, составляющего от более чем приблизительно 216 нг/мл до менее чем приблизительно 232 нг/мл. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) приводит к получению среднего значения C_{\max} в день 15, составляющего от более чем приблизительно 215 нг/мл до менее чем приблизительно 233 нг/мл. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) приводит к получению среднего значения C_{\max} в день 15, составляющего от более чем приблизительно 214 нг/мл до менее чем приблизительно 234 нг/мл.

[00117] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) составлено в виде таблетки. В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит соединение формулы (I) и необязательно одно или более из следующего: эмульгатор; поверхностно-активное вещество; связующее вещество; разрыхлитель; вещество, способствующее скольжению, и смазывающее средство. В некоторых вариантах осуществления эмульгатор представляет собой гипромеллозу. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой полиэтиленгликольсукцинат витамина E. В некоторых вариантах осуществления связующее вещество представляет собой микрокристаллическую целлюлозу или моногидрат лактозы. В некоторых вариантах осуществления разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия. В некоторых вариантах осуществления вещество, способствующее скольжению, представляет собой диоксид кремния. В некоторых вариантах осуществления смазывающее средство представляет собой стеарилфумарат натрия. В некоторых вариантах осуществления

субъект, нуждающийся в лечении, находится в состоянии после приема пищи. В некоторых вариантах осуществления субъект, нуждающийся в лечении, находится в состоянии натошак.

[00118] В одном аспекте данная заявка относится к способу лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), определенного в данном документе, дополнительно включающему введение терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного дополнительного противоракового средства субъекту, нуждающемуся в этом.

[00119] В одном аспекте данная заявка относится к соединению формулы (I), определенному в данном документе, для применения в способе лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ дополнительно включает введение терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного дополнительного противоракового средства субъекту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I).

[00120] В одном аспекте данная заявка относится к соединению формулы (I), определенному в данном документе, для лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, при этом лечение дополнительно включает введение терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного дополнительного противоракового средства субъекту, нуждающемуся в этом.

[00121] В одном аспекте данная заявка относится к комбинации, содержащей соединение формулы (I), определенное в данном документе, и терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного дополнительного противоракового средства, для лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом.

[00122] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно дополнительное противораковое средство представляет собой ингибитор FLT-3, ингибитор VEGFR, ингибитор ТК EGFR, ингибитор аврора-киназы, модулятор PIK-1, ингибитор Vcl-2, ингибитор HDAC, ингибитор c-Met, ингибитор PARP, ингибитор CDK 4/6, антитело к HGF, ингибитор PI3-киназы, ингибитор АКТ, ингибитор mTORC1/2, ингибитор JAK/STAT, ингибитор иммунных контрольных точек 1, ингибитор иммунных контрольных точек 2, ингибитор киназы фокальной адгезии, ингибитор киназы Маркиназы или антитело-ловушку VEGF.

[00123] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно дополнительное противораковое средство представляет собой ингибитор CDK 4/6.

[00124] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно дополнительное противораковое средство представляет собой SHR6390, трилациклин, лероциклин, АТ7519М, динациклин, рибоциклин, абемациклин, палбоциклин, эверолимус, пазопаниб, карбоплатин, цисплатин, оксалиплатин, паклитаксел, эпитилон В, фулвестрант, аколбифен, лазофоксифен, идоксифен, топотекан, пеметрексед, эрлотиниб,

тицилимумаб, ипилимумаб, вориностат, этопозид, гемцитабин, доксорубицин, 5'-дезоксидезоцидин, винкристин, темозоломид, капецитабин, камптотецин, PD0325901, иринотекан, тамоксифен, торемифен, анастразол, летрозол, бевацизумаб, гозерелина ацетат, ралоксифен, алпелисиб, трастузумаб, трастузумаб эмтанзин, пертузумаб, фамтрастузумаб дерукстефан-пхкі (Энхерту) или эрибулин (Халавен).

[00125] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно дополнительное противораковое средство представляет собой SHR6390, трилациклиб, лероциклиб, AT7519M, динациклиб, рибоциклиб, абемациклиб или палбоциклиб.

[00126] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно дополнительное противораковое средство представляет собой палбоциклиб. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно дополнительное противораковое средство представляет собой абемациклиб. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно дополнительное противораковое средство представляет собой эверолимус. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно дополнительное противораковое средство представляет собой алпелисиб. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно дополнительное противораковое средство представляет собой GDC-0077. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно дополнительное противораковое средство представляет собой венетоклакс.

[00127] В некоторых вариантах осуществления введение дополнительного противоракового средства осуществляют до введения соединения формулы (I).

[00128] В некоторых вариантах осуществления введение дополнительного противоракового средства осуществляют за по меньшей мере 30 минут до введения соединения формулы (I).

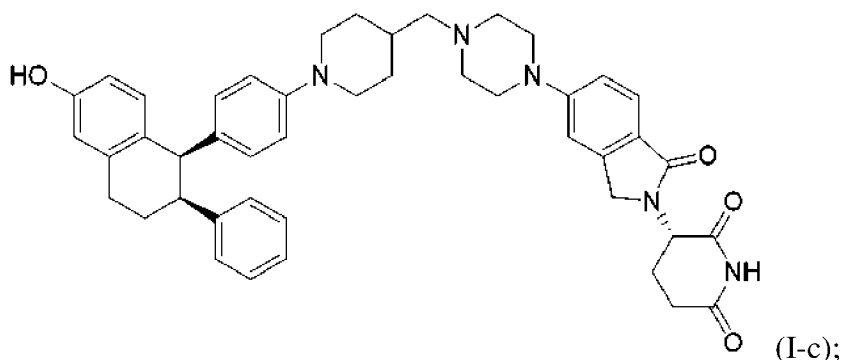
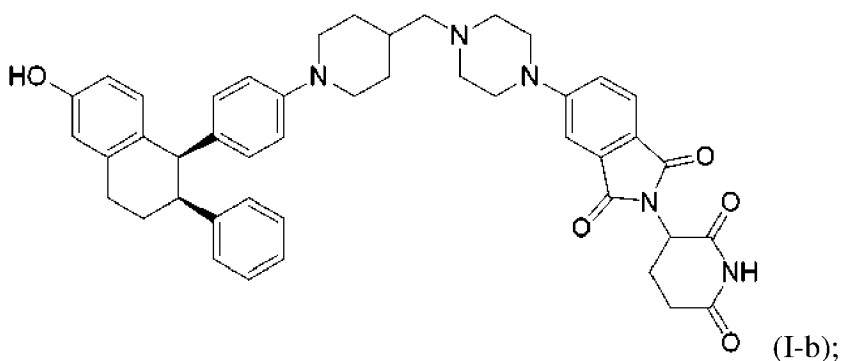
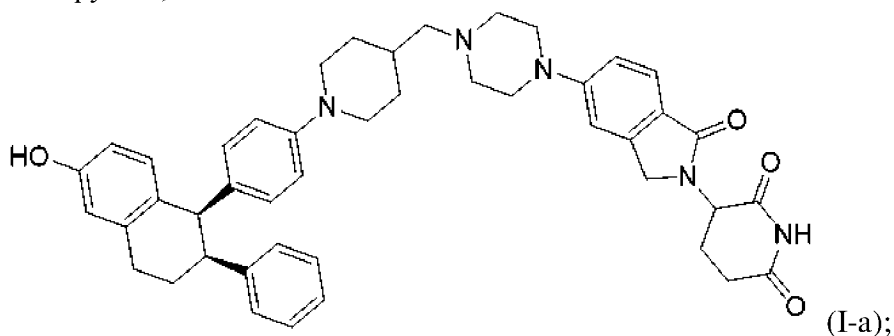
[00129] В некоторых вариантах осуществления введение дополнительного противоракового средства осуществляют после введения соединения формулы (I).

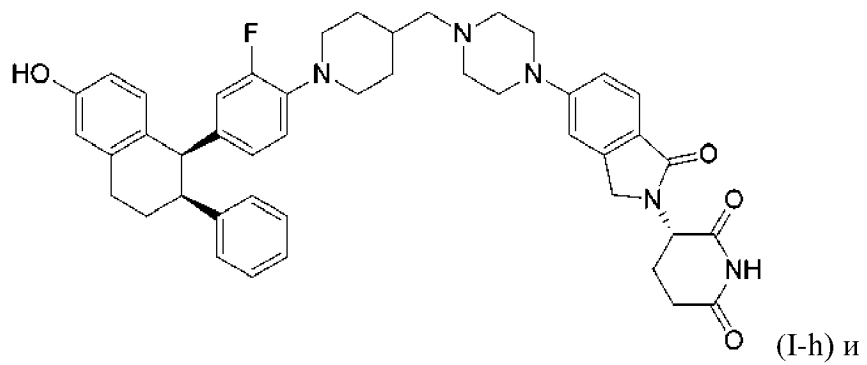
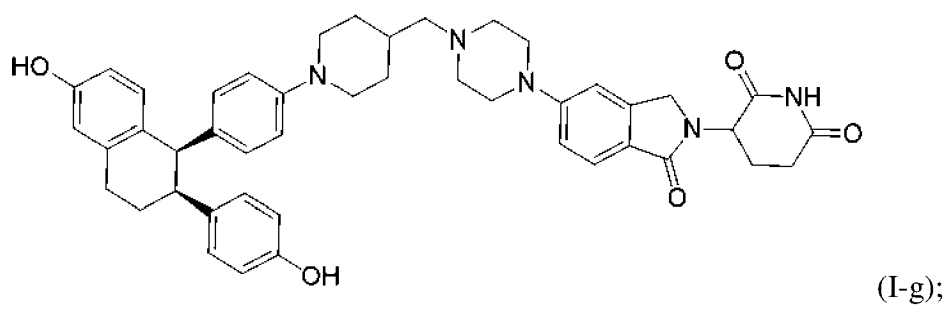
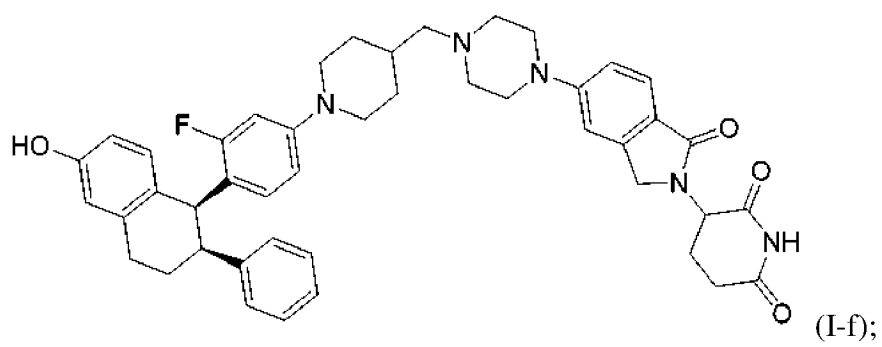
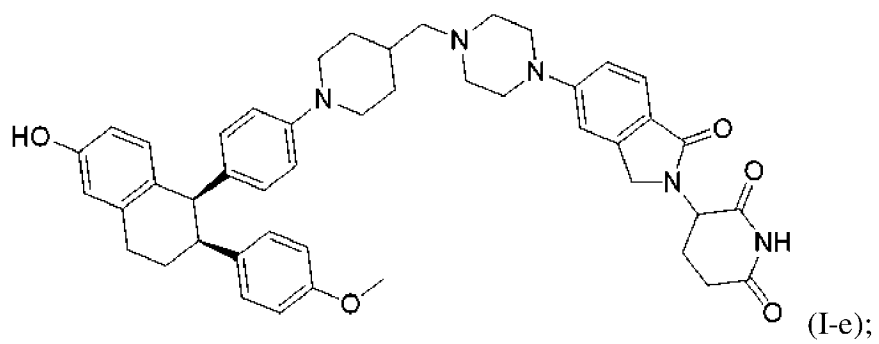
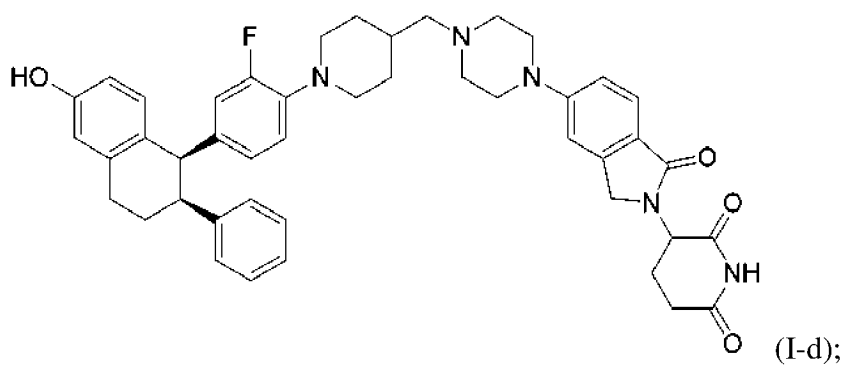
[00130] В некоторых вариантах осуществления введение дополнительного противоракового средства осуществляют через по меньшей мере 30 минут после введения соединения формулы (I).

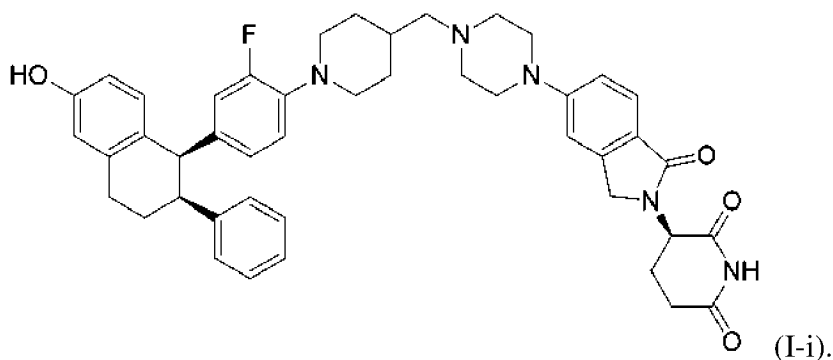
[00131] В некоторых вариантах осуществления способа лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающего введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) и дополнительно включающего введение терапевтически эффективного количества палбоциклиба, терапевтически эффективное количество палбоциклиба вводят субъекту один раз в день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество палбоциклиба составляет 60 мг, 75 мг, 100 мг или 125 мг. В некоторых вариантах осуществления палбоциклиб вводят один раз в день в течение не более 21 последовательного дня, за которыми следуют не более 7 последовательных дней без лечения, при этом курс лечения палбоциклибом, за которым следует период без лечения, повторяют один, два, три, четыре, пять или более раз. В некоторых вариантах

осуществления соединения формулы (I) вводят один раз в день в течение не более 21 последовательного дня, за которыми следуют не более 7 последовательных дней без лечения, при этом курс лечения соединением формулы (I), за которым следует период без лечения, повторяют один, два, три, четыре, пять или более раз. В некоторых вариантах осуществления введение соединения формулы (I) и палбоциклиба субъекту, нуждающемуся в этом, осуществляют, когда субъект находится в состоянии после приема пищи. В некоторых вариантах осуществления введение соединения формулы (I) и палбоциклиба субъекту, нуждающемуся в этом, осуществляют, когда субъект находится в состоянии натощак.

[00132] В одном аспекте данная заявка относится к способу лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где у субъекта имеется по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, включающему пероральное введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомера, стереоизомера, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства один раз в день, где соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:

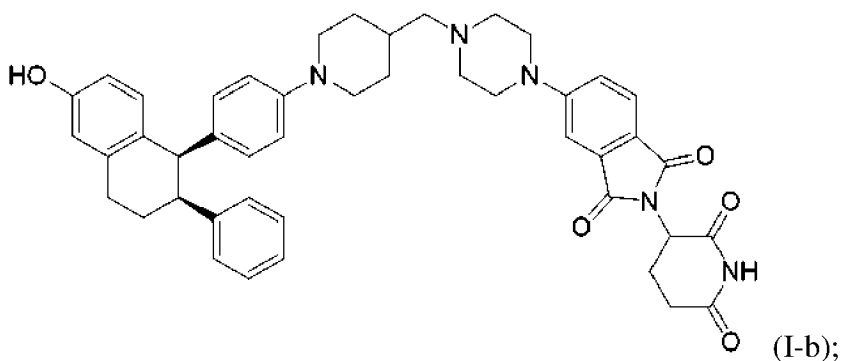
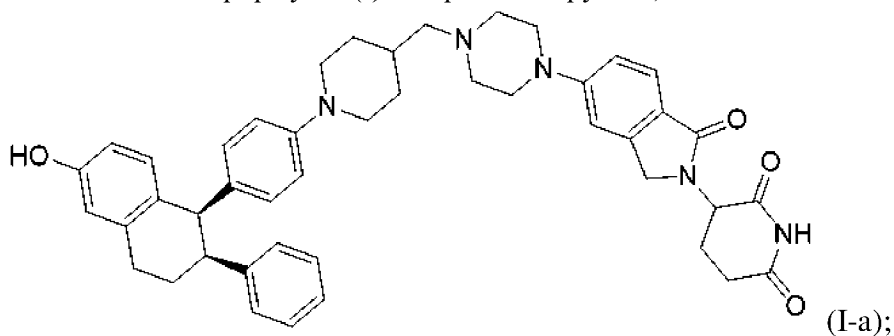


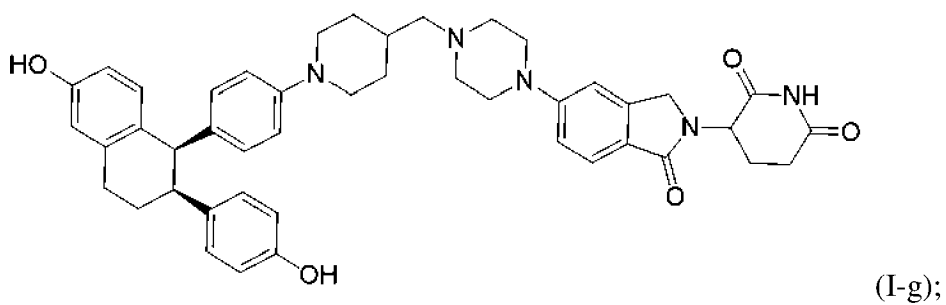
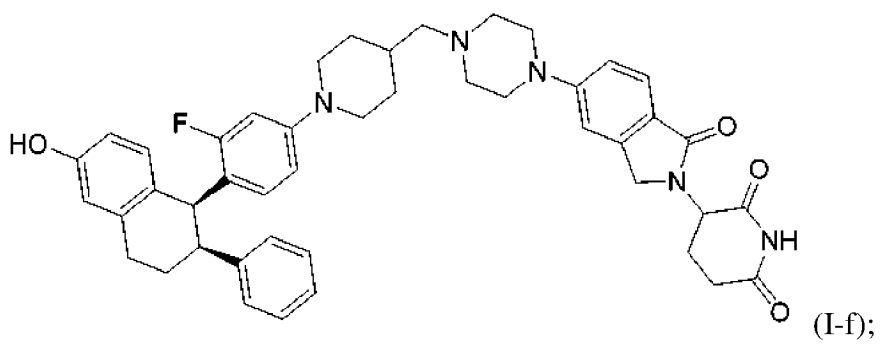
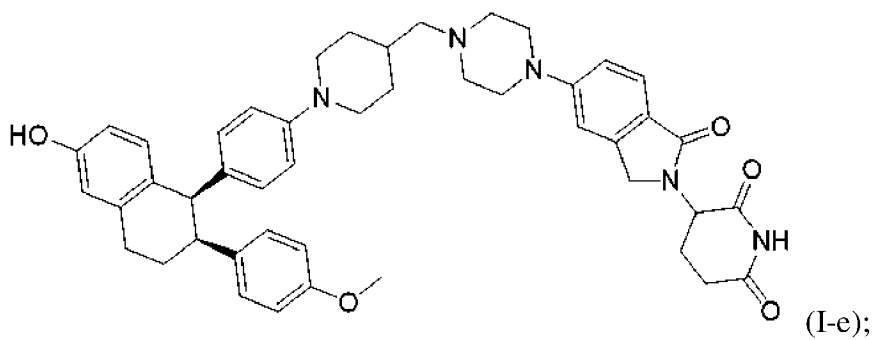
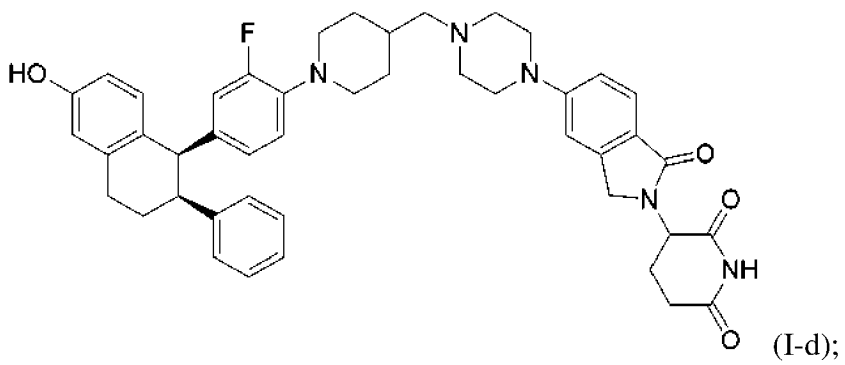
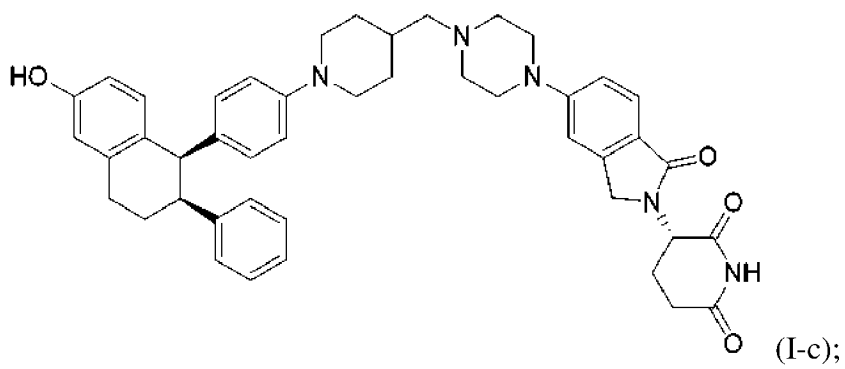


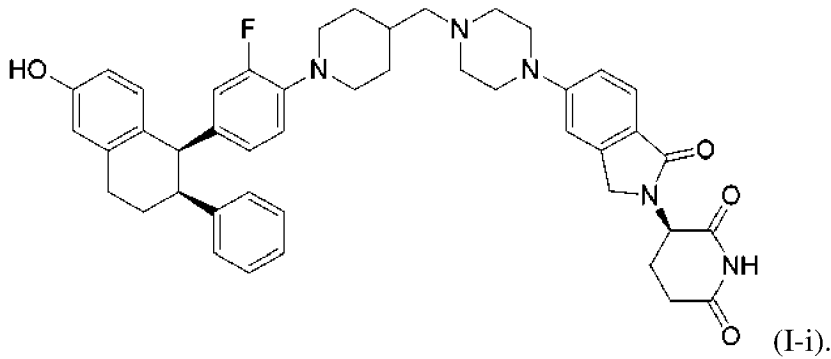
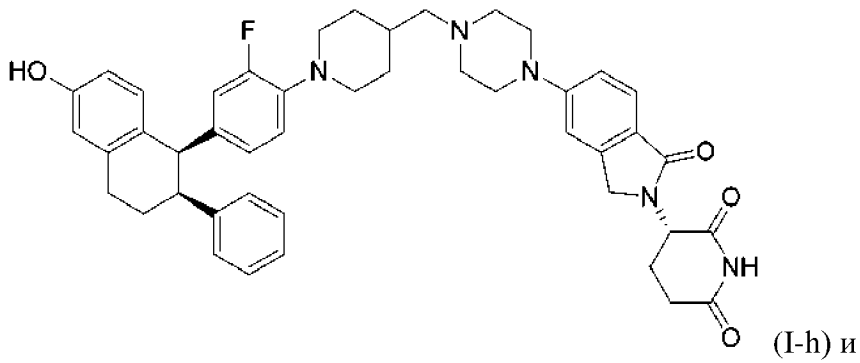


В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER, ассоциированной с опухолью.

[00133] В одном аспекте данная заявка относится к способу лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER, ассоциированной с опухолью, включающему пероральное введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомера, стереоизомера, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства один раз в день, где соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:







[00134] В одном аспекте данная заявка относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомеру, стереоизомеру, сольвату, полиморфу, изотопному производному или пролекарству для применения в способе лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER, ассоциированной с опухолью; при этом способ включает пероральное введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомера, стереоизомера, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства один раз в день, где соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h) и (I-i).

[00135] В одном аспекте данная заявка относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомеру, стереоизомеру, сольвату, полиморфу, изотопному производному или пролекарству для применения в лечении рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER, ассоциированной с опухолью; при этом лечение включает пероральное введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомера, стереоизомера, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства один раз в день, где соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h) и (I-i).

[00136] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-c).

[00137] В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, выбранная из группы,

состоящей из D538G, E380Q, V422del и L536P. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER, ассоциированной с опухолью, выбранной из группы, состоящей из D538G, E380Q, V422del и L536P.

[00138] В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой ER+, HER2- рак молочной железы.

[00139] В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы является метастатическим или местнораспространенным.

[00140] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) вводят субъекту полностью за один раз или вводят в виде двух, трех или четырех стандартных доз.

[00141] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет от приблизительно 30 мг до приблизительно 1000 мг.

[00142] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 40 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 40 мг до приблизительно 70 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 60 мг до приблизительно 90 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 80 мг до приблизительно 110 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 120 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 130 мг, от приблизительно 110 мг до приблизительно 140 мг, от приблизительно 120 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 130 мг до приблизительно 160 мг, от приблизительно 140 мг до приблизительно 170 мг, от приблизительно 150 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 160 мг до приблизительно 190 мг, от приблизительно 170 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 180 мг до приблизительно 210 мг, от приблизительно 190 мг до приблизительно 220 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 230 мг, от приблизительно 210 мг до приблизительно 240 мг, от приблизительно 220 мг до приблизительно 250 мг, от приблизительно 230 мг до приблизительно 260 мг, от приблизительно 240 мг до приблизительно 270 мг, от приблизительно 250 мг до приблизительно 280 мг, от приблизительно 260 мг до приблизительно 290 мг, от приблизительно 270 мг до приблизительно 300 мг, от приблизительно 280 мг до приблизительно 310 мг, от приблизительно 290 мг до приблизительно 320 мг, от приблизительно 300 мг до приблизительно 330 мг, от приблизительно 310 мг до приблизительно 340 мг, от приблизительно 320 мг до приблизительно 350 мг, от приблизительно 330 мг до приблизительно 360 мг, от приблизительно 340 мг до приблизительно 370 мг, от приблизительно 350 мг до приблизительно 380 мг, от приблизительно 360 мг до приблизительно 390 мг или от приблизительно 370 мг до

приблизительно 400 мг.

[00143] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) составлено в виде таблетки.

[00144] В одном аспекте данная заявка относится к способу лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-a), формулы (I-b), формулы (I-c), формулы (I-d), формулы (I-e), формулы (I-f), формулы (I-g), формулы (I-h), формулы (I-i) или его фармацевтически приемлемую соль, энантиомер, стереоизомер, сольват, полиморф, изотопное производное или пролекарство, дополнительно включающему введение терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного дополнительного противоракового средства, которое представляет собой ингибитор FLT-3, ингибитор VEGFR, ингибитор ТК EGFR, ингибитор аврора-киназы, модулятор PIK-1, ингибитор Bcl-2, ингибитор HDAC, ингибитор c-Met, ингибитор PARP, ингибитор CDK 4/6, антитело к HGF, ингибитор PI3-киназы, ингибитор АКТ, ингибитор mTORC1/2, ингибитор JAK/STAT, ингибитор иммунных контрольных точек 1, ингибитор иммунных контрольных точек 2, ингибитор киназы фокальной адгезии, ингибитор киназы Маркиназы, антитело-ловушку VEGF, SHR6390, трилациклиб, лероциклиб, AT7519M, динациклиб, рибоциклиб, абемациклиб, палбоциклиб, эверолимус, венетоклакс, инаволисиб (GDC-0077), пазопаниб, карбоплатин, цисплатин, оксалиплатин, паклитаксел, эпитилон В, фулвестрант, аколбифен, лазофоксифен, идоксифен, топотекан, пеметрексед, эрлотиниб, тицилимумаб, ипилимумаб, вориностат, этопозид, гемцитабин, доксорубицин, 5'-дезоксидезокси-5-фторуридин, винкристин, темозоломид, капецитабин, камптотецин, PD0325901, иринотекан, тамоксифен, торемифен, анастразол, летрозол, бевацизумаб, гозерелина ацетат, ралоксифен, алпелисиб, трастузумаб, трастузумаб эмтанзин, пертузумаб, фам-трастузумаб дерукстекан-пхкi (Энхерту) или эрибулин (Халавен).

[00145] В одном аспекте данная заявка относится к соединению формулы (I) для применения в способе лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-a), формулы (I-b), формулы (I-c), формулы (I-d), формулы (I-e), формулы (I-f), формулы (I-g), формулы (I-h), формулы (I-i) или его фармацевтически приемлемую соль, энантиомер, стереоизомер, сольват, полиморф, изотопное производное или пролекарство, дополнительно включает введение терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного дополнительного противоракового средства, которое представляет собой ингибитор FLT-3, ингибитор VEGFR, ингибитор ТК EGFR, ингибитор аврора-киназы, модулятор PIK-1, ингибитор Bcl-2, ингибитор HDAC, ингибитор c-Met, ингибитор PARP, ингибитор CDK 4/6, антитело к HGF, ингибитор PI3-киназы, ингибитор АКТ, ингибитор mTORC1/2, ингибитор JAK/STAT, ингибитор иммунных контрольных точек 1, ингибитор иммунных контрольных точек 2, ингибитор киназы фокальной адгезии, ингибитор киназы

Мар-киназы, антитело-ловушку VEGF, SHR6390, трилациклиб, лероциклиб, АТ7519М, динациклиб, рибоциклиб, абемациклиб, палбоциклиб, эверолимус, венетоклакс, инаволисиб (GDC-0077), пазопаниб, карбоплатин, цисплатин, оксалиплатин, паклитаксел, эпитилон В, фулвестрант, аколбифен, лазофоксифен, идоксифен, топотекан, пеметрексед, эрлотиниб, тицилимумаб, ипилимумаб, вориностат, этопозид, гемцитабин, доксорубицин, 5'-дезоксидезокси-5-фторуридин, винкристин, темозоломид, капецитабин, камптотецин, PD0325901, иринотекан, тамоксифен, торемифен, анастразол, летрозол, бевацизумаб, гозерелина ацетат, ралоксифен, алпелисиб, трастузумаб, трастузумаб эмтанзин, пертузумаб, фам-трастузумаб дерукстекан-пхкі (Энхерту) или эрибулин (Халавен).

[00146] В одном аспекте данная заявка относится к соединению формулы (I) для применения в лечении рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, при этом лечение включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-a), формулы (I-b), формулы (I-c), формулы (I-d), формулы (I-e), формулы (I-f), формулы (I-g), формулы (I-h), формулы (I-i) или его фармацевтически приемлемую соль, энантиомер, стереоизомер, сольват, полиморф, изотопное производное или пролекарство, дополнительно включает введение терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного дополнительного противоракового средства, которое представляет собой ингибитор FLT-3, ингибитор VEGFR, ингибитор ТК EGFR, ингибитор аврора-киназы, модулятор PIK-1, ингибитор Bcl-2, ингибитор HDAC, ингибитор c-Met, ингибитор PARP, ингибитор CDK 4/6, антитело к HGF, ингибитор PI3-киназы, ингибитор АКТ, ингибитор mTORC1/2, ингибитор JAK/STAT, ингибитор иммунных контрольных точек 1, ингибитор иммунных контрольных точек 2, ингибитор киназы фокальной адгезии, ингибитор киназы Мар-киназы, антитело-ловушку VEGF, SHR6390, трилациклиб, лероциклиб, АТ7519М, динациклиб, рибоциклиб, абемациклиб, палбоциклиб, эверолимус, венетоклакс, инаволисиб (GDC-0077), пазопаниб, карбоплатин, цисплатин, оксалиплатин, паклитаксел, эпитилон В, фулвестрант, аколбифен, лазофоксифен, идоксифен, топотекан, пеметрексед, эрлотиниб, тицилимумаб, ипилимумаб, вориностат, этопозид, гемцитабин, доксорубицин, 5'-дезоксидезокси-5-фторуридин, винкристин, темозоломид, капецитабин, камптотецин, PD0325901, иринотекан, тамоксифен, торемифен, анастразол, летрозол, бевацизумаб, гозерелина ацетат, ралоксифен, алпелисиб, трастузумаб, трастузумаб эмтанзин, пертузумаб, фам-трастузумаб дерукстекан-пхкі (Энхерту) или эрибулин (Халавен).

[00147] В одном аспекте данная заявка относится к комбинации, содержащей соединение формулы (I) и терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного дополнительного противоракового средства, для применения в лечении рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом; где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-a), формулы (I-b), формулы (I-c), формулы (I-d), формулы (I-e), формулы (I-f), формулы (I-g), формулы (I-h), формулы (I-i) или его фармацевтически приемлемую соль, энантиомер, стереоизомер, сольват, полиморф, изотопное производное или пролекарство, и где по меньшей мере одно дополнительное

противораковое средство представляет собой ингибитор FLT-3, ингибитор VEGFR, ингибитор ТК EGFR, ингибитор аврора-киназы, модулятор PIK-1, ингибитор Bcl-2, ингибитор HDAC, ингибитор c-Met, ингибитор PARP, ингибитор CDK 4/6, антитело к HGF, ингибитор PI3-киназы, ингибитор АКТ, ингибитор mTORC1/2, ингибитор JAK/STAT, ингибитор иммунных контрольных точек 1, ингибитор иммунных контрольных точек 2, ингибитор киназы фокальной адгезии, ингибитор киназы Маркиназы, антитело-ловушку VEGF, SHR6390, трилациклиб, лероциклиб, AT7519M, динациклиб, рибоциклиб, абемациклиб, палбоциклиб, эверолимус, венетоклакс, инаволисиб (GDC-0077), пазопаниб, карбоплатин, цисплатин, оксалиплатин, паклитаксел, эпитилон В, фулвестрант, аколбифен, лазофоксифен, идоксифен, топотекан, пеметрексед, эрлотиниб, тицилимумаб, ипилимумаб, вориностат, этопозид, гемцитабин, доксорубицин, 5'-дезоксидезокси-5-фторуридин, винкристин, темозоломид, капецитабин, камптотецин, PD0325901, иринотекан, тамоксифен, торемифен, анастразол, летрозол, бевацизумаб, гозерелина ацетат, ралоксифен, алпелисиб, трастузумаб, трастузумаб эмтанзин, пертузумаб, фам-трастузумаб дерукстекан-пхкi (Энхерту) или эрибулин (Халавен).

[00148] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно дополнительное противораковое средство представляет собой ингибитор CDK 4/6.

[00149] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно дополнительное противораковое средство представляет собой SHR6390, трилациклиб, лероциклиб, AT7519M, динациклиб, рибоциклиб, абемациклиб, эверолимус, венетоклакс, инаволисиб (GDC-0077) или палбоциклиб.

[00150] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно дополнительное противораковое средство представляет собой палбоциклиб. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно дополнительное противораковое средство представляет собой абемациклиб. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно дополнительное противораковое средство представляет собой алпелисиб. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно дополнительное противораковое средство представляет собой GDC-0077. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно дополнительное противораковое средство представляет собой эверолимус. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно дополнительное противораковое средство представляет собой венетоклакс.

[00151] В некоторых вариантах осуществления введение дополнительного противоракового средства осуществляют до введения соединения формулы (I).

[00152] В некоторых вариантах осуществления введение дополнительного противоракового средства осуществляют за по меньшей мере 30 минут до введения соединения формулы (I).

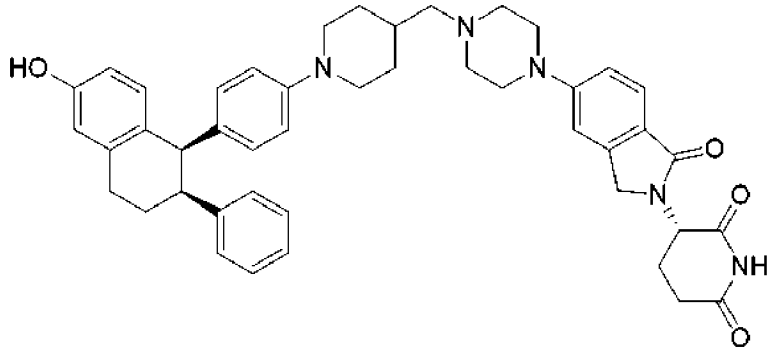
[00153] В некоторых вариантах осуществления введение дополнительного противоракового средства осуществляют после введения соединения формулы (I).

[00154] В некоторых вариантах осуществления введение дополнительного противоракового средства осуществляют через по меньшей мере 30 минут после введения

соединения формулы (I).

[00155] В одном аспекте данная заявка относится к способу лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где у субъекта имеется по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, при этом способ включает:

(i) пероральное введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I-c),

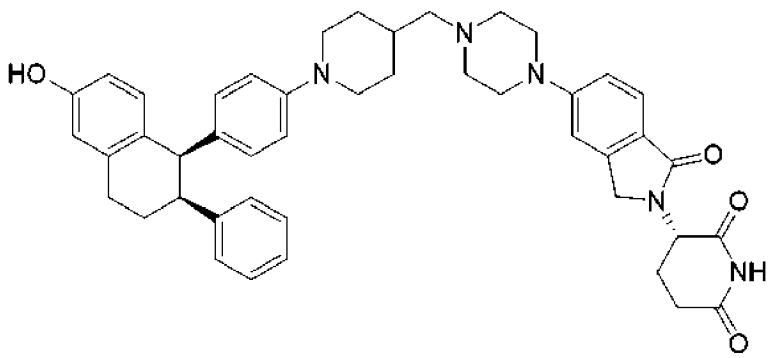


или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства один раз в день и

(ii) пероральное введение палбоциклиба один раз в день. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER, ассоциированной с опухолью.

[00156] В одном аспекте настоящая заявка относится к способу лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER, ассоциированной с опухолью, при этом способ включает:

(i) пероральное введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I-c),



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

(ii) пероральное введение палбоциклиба один раз в день.

[00157] В одном аспекте настоящая заявка относится к соединению формулы (I-c) для применения в способе лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической

мутацией ER, ассоциированной с опухолью, при этом способ включает:

(i) пероральное введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I-c) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства один раз в день и

(ii) пероральное введение палбоциклиба один раз в день.

[00158] В одном аспекте настоящая заявка относится к соединению формулы (I-c) для применения в лечении рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER, ассоциированной с опухолью, при этом лечение включает:

(i) пероральное введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I-c) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства один раз в день и

(ii) пероральное введение палбоциклиба один раз в день.

[00159] В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, выбранная из группы, состоящей из D538G, E380Q, V422del и L536P. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER, ассоциированной с опухолью, выбранной из группы, состоящей из D538G, E380Q, V422del и L536P.

[00160] В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой ER+, HER2- рак молочной железы.

[00161] В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы является метастатическим или местнораспространенным.

[00162] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I-c) составляет от приблизительно 30 мг до приблизительно 1000 мг.

[00163] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество палбоциклиба составляет 60 мг, 75 мг, 100 мг или 125 мг. В некоторых вариантах осуществления палбоциклиб вводят один раз в день в течение не более 21 последовательного дня, за которыми следуют не более 7 последовательных дней без лечения, при этом курс лечения палбоциклибом, за которым следует период без лечения, повторяют один, два, три, четыре, пять или более раз.

[00164] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I-c) вводят один раз в день в течение не более 21 последовательного дня, за которыми следуют не более 7 последовательных дней без лечения, при этом курс лечения соединением формулы (I-c), за которым следует период без лечения, повторяют один, два, три, четыре, пять или более раз.

[00165] В некоторых вариантах осуществления субъект находится в состоянии после приема пищи.

[00166] В некоторых вариантах осуществления субъект находится в состоянии

натощак.

[00167] В некоторых вариантах осуществления введение палбоциклиба осуществляют до введения соединения формулы (I-c).

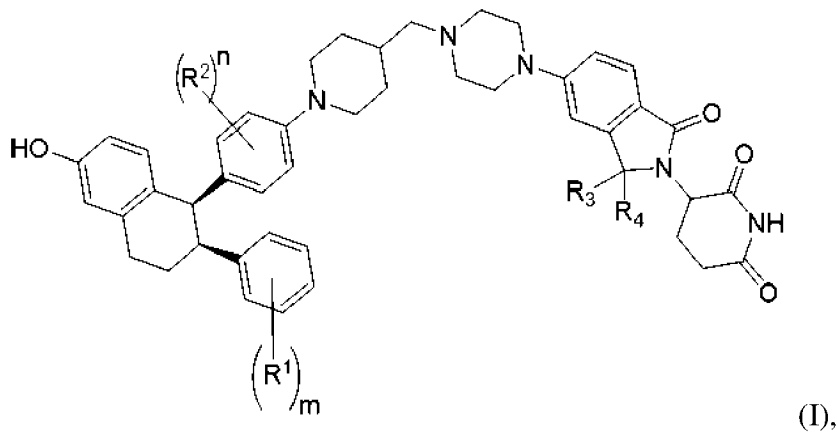
[00168] В некоторых вариантах осуществления введение палбоциклиба осуществляют за по меньшей мере 30 минут до введения соединения формулы (I-c).

[00169] В некоторых вариантах осуществления введение палбоциклиба осуществляют после введения соединения формулы (I-c).

[00170] В некоторых вариантах осуществления введение палбоциклиба осуществляют через по меньшей мере 30 минут после введения соединения формулы (I-c).

[00171] В одном аспекте данная заявка относится к способу лечения рака молочной железы у субпопуляции субъектов с раком молочной железы, включающему:

выбор субъекта с раком молочной железы для лечения на основании статуса биомаркеров соматической мутации ER, ассоциированной с опухолью, у субъекта; и
введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I),



или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства, где:

каждый R^1 и каждый R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, OR^5 , $N(R^5)(R^6)$, NO_2 , CN , $SO_2(R^5)$, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

R^3 и R^4 или одновременно представляют собой водород, или, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонил;

каждый R^5 и каждый R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

m составляет 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

n составляет 0, 1, 2, 3 или 4, и

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

[00172] В одном аспекте данная заявка относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, полиморфу, изотопному производному или пролекарству, где:

каждый R^1 и каждый R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из галогена,

OR^5 , $N(R^5)(R^6)$, NO_2 , CN , $SO_2(R^5)$, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

R^3 и R^4 или одновременно представляют собой водород, или, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонил;

каждый R^5 и каждый R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

m составляет 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

n составляет 0, 1, 2, 3 или 4,

для применения в способе лечения рака молочной железы у субпопуляции субъектов с раком молочной железы, при этом способ включает:

выбор субъекта с раком молочной железы для лечения на основании статуса биомаркеров соматической мутации ER, ассоциированной с опухолью, у субъекта; и

введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I),

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

[00173] В одном аспекте данная заявка относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, полиморфу, изотопному производному или пролекарству, где:

каждый R^1 и каждый R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, OR^5 , $N(R^5)(R^6)$, NO_2 , CN , $SO_2(R^5)$, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

R^3 и R^4 или одновременно представляют собой водород, или, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонил;

каждый R^5 и каждый R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

m составляет 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

n составляет 0, 1, 2, 3 или 4,

для применения в лечении рака молочной железы в субпопуляции субъектов с раком молочной железы, при этом лечение включает:

выбор субъекта с раком молочной железы для лечения на основании статуса биомаркеров соматической мутации ER, ассоциированной с опухолью, у субъекта; и

введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I),

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

[00174] В некоторых вариантах осуществления статус биомаркеров соматической мутации ER, ассоциированной с опухолью, у субъекта включает по меньшей мере одну соматическую мутацию ER, ассоциированную с опухолью, выбранную из D538G, E380Q, V422del и L536P.

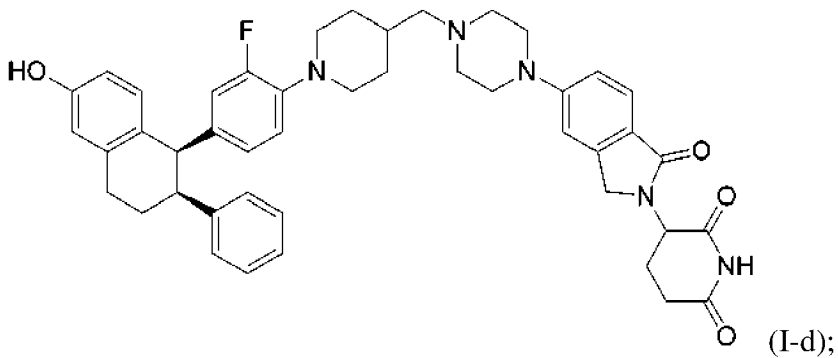
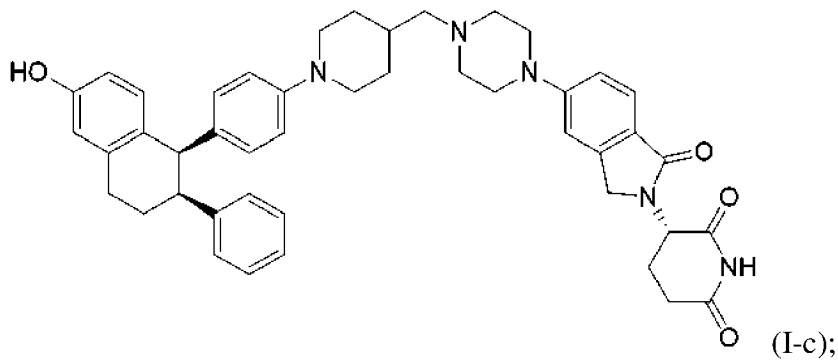
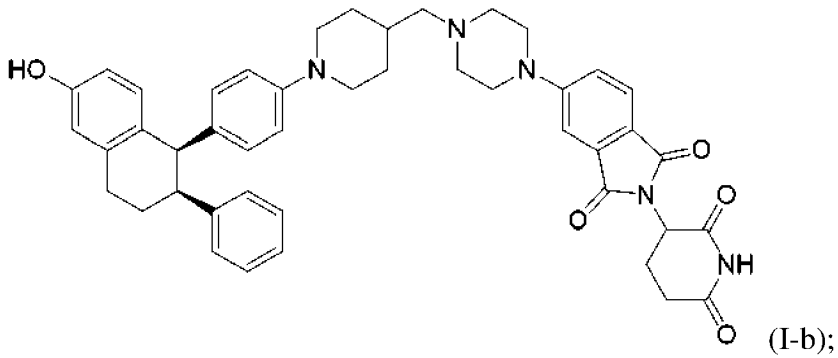
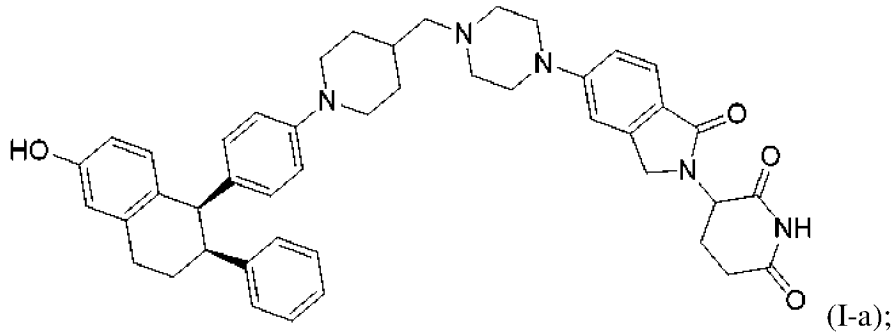
[00175] В некоторых вариантах осуществления статус субъекта по биомаркерам ER определяют с помощью анализа ctDNA, флуоресцентной гибридизации *in situ*,

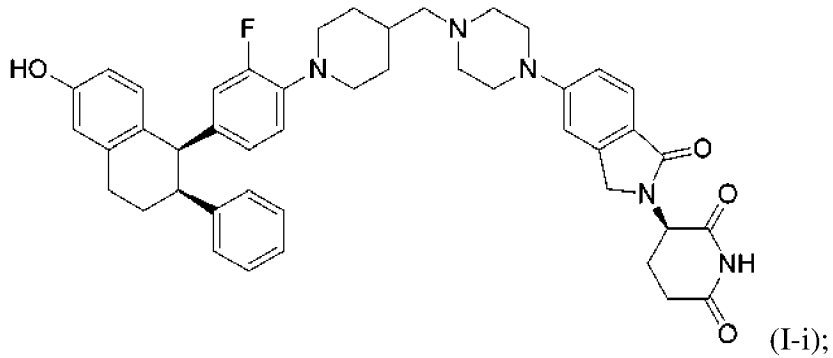
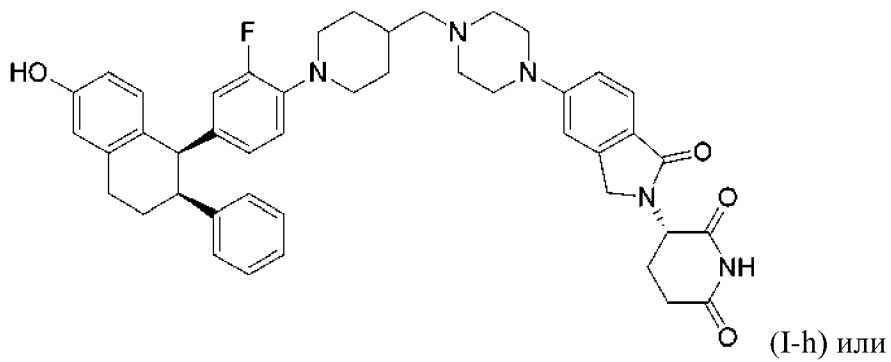
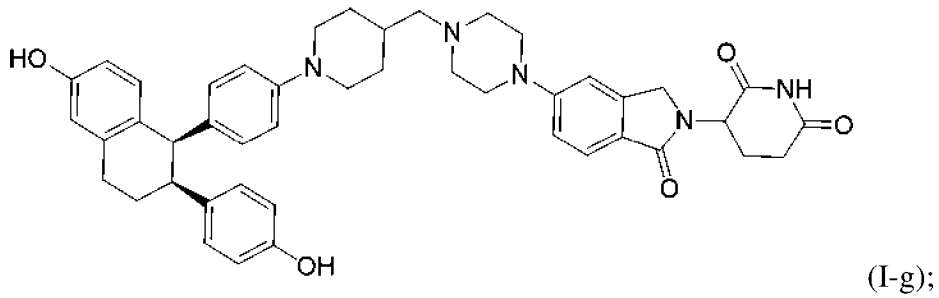
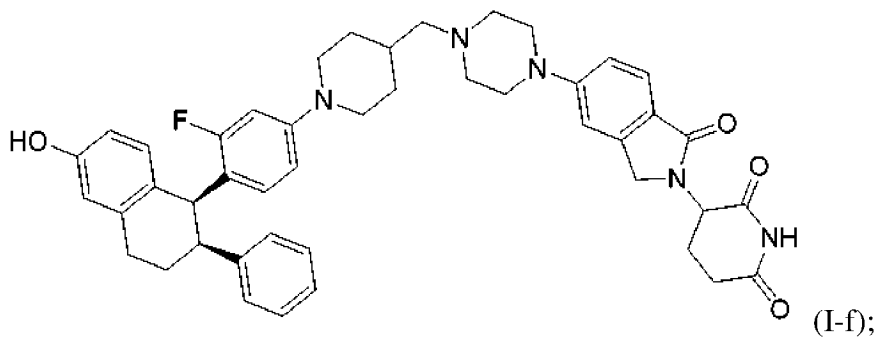
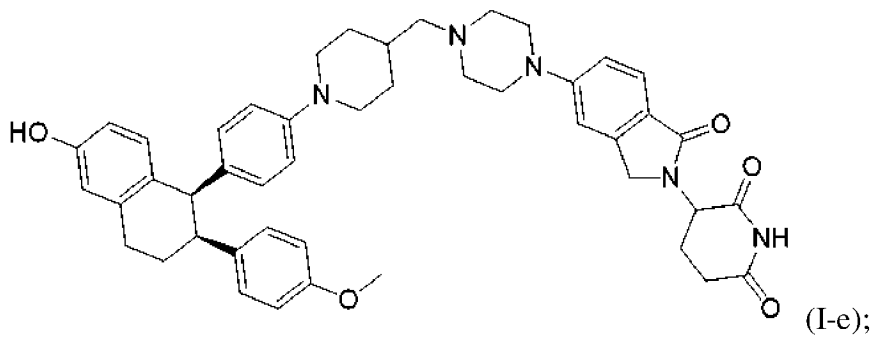
иммуногистохимического исследования, ПЦР-анализа или секвенирования.

[00176] В некоторых вариантах осуществления статус субъекта по биомаркерам ER определяют в образце крови, полученном от субъекта.

[00177] В некоторых вариантах осуществления статус субъекта по биомаркерам ER определяют в образце биопсии солидных образований, полученном из опухоли субъекта.

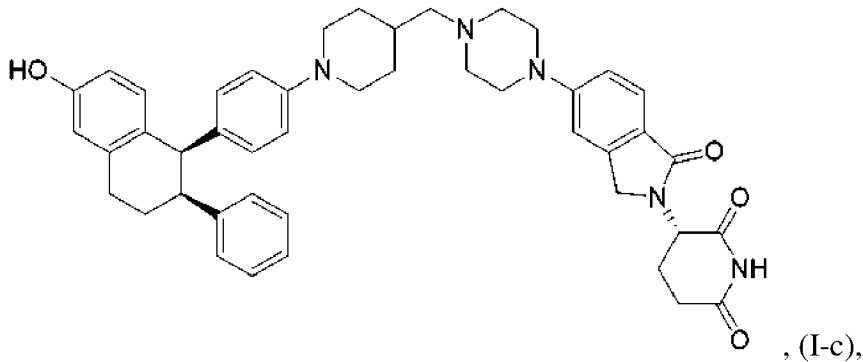
[00178] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:





или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства.

[00179] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, полиморф, изотопное производное или пролекарство.

[00180] В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой ER+, HER2- рак молочной железы.

[00181] В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы является метастатическим или местнораспространенным.

[00182] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение по меньшей мере одного дополнительного противоракового средства.

[00183] В некоторых вариантах осуществления дополнительное противораковое средство выбрано из группы, состоящей из ингибитора FLT-3, ингибитора VEGFR, ингибитора TK EGFR, ингибитора аврора-киназы, модулятора PIK-1, ингибитора Bcl-2, ингибитора HDAC, ингибитора c-Met, ингибитора PARP, ингибитора CDK 4/6, антитела к HGF, ингибитора PI3-киназы, ингибитора АКТ, ингибитора mTORC1/2, ингибитора JAK/STAT, ингибитора иммунных контрольных точек 1, ингибитора иммунных контрольных точек 2, ингибитора киназы фокальной адгезии, ингибитора киназы Мар-киназы и антитела-ловушки VEGF.

[00184] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно дополнительное противораковое средство представляет собой ингибитор CDK 4/6.

[00185] В некоторых вариантах осуществления дополнительное противораковое средство представляет собой SHR6390, трилациклиб, лероциклиб, AT7519M, динациклиб, рибоциклиб, абемациклиб, палбоциклиб, эверолимус, пазопаниб, венетоклакс, инаволисиб (GDC-0077), карбоплатин, цисплатин, оксалиплатин, паклитаксел, эпитилон В, фулвестрант, аколбифен, лазофоксифен, идоксифен, топотекан, пеметрексед, эрлотиниб, тицилимумаб, ипилимумаб, вориносат, этопозид, гемцитабин, доксорубин, 5'-дезоксидезокси-5-фторуридин, винкристин, темозоломид, капецитабин, камптотецин, PD0325901, иринотекан, тамоксифен, торемифен, анастразол, летрозол, бевацизумаб, гозерелина ацетат, ралоксифен, алпелисиб, трастузумаб, трастузумаб эмтанзин, пертузумаб, фам-трастузумаб дерукстекап-пхк1 (Энхерту) или эрибулин (Халавен).

[00186] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно дополнительное противораковое средство представляет собой SHR6390, трилациклиб,

лероциклиб, АТ7519М, динациклиб, рибоциклиб, абемациклиб, алпелисиб, эверолимус, венетоклакс, инаволисиб (GDC-0077) или палбоциклиб.

[00187] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно дополнительное противораковое средство представляет собой палбоциклиб. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно дополнительное противораковое средство представляет собой абемациклиб. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно дополнительное противораковое средство представляет собой алпелисиб. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно дополнительное противораковое средство представляет собой GDC-0077. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно дополнительное противораковое средство представляет собой эверолимус. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно дополнительное противораковое средство представляет собой венетоклакс.

[00188] В некоторых вариантах осуществления введение дополнительного противоракового средства осуществляют до введения соединения формулы (I).

[00189] В некоторых вариантах осуществления введение дополнительного противоракового средства осуществляют за по меньшей мере 30 минут до введения соединения формулы (I).

[00190] В некоторых вариантах осуществления введение дополнительного противоракового средства осуществляют после введения соединения формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления введение дополнительного противоракового средства осуществляют через по меньшей мере 30 минут после введения соединения формулы (I).

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[00191] «Н» относится к водороду.

[00192] Термин «галоген» или «галогено» относится к фтору (F), хлору (Cl), бром (Br) или йоду (I).

[00193] Термин «C₁-C₆алкил» относится к насыщенному углеводороду с прямой или разветвленной цепью, содержащему 1-6 атомов углерода. Примеры (C₁-C₆)алкильной группы включают без ограничения метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, изопропил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, изопентил, неопентил и изогексил.

[00194] Термин «C₃-C₆циклоалкил» означает моноциклические насыщенные углеродные кольца, содержащие 3-6 атомов углерода, т. е. циклопропиловый, циклобутиловый, циклопентиловый или циклогексиловый фрагмент.

[00195] 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, амонатные (4,4-диаминостильбен-2,2-дисульфат), бензолсульфонатные, бензонатные, бикарбонатные, бисульфатные, битартратные, боратные, бромидные, бутиратные, кальциевые, кальция эдетат, камзилатные, карбонатные, хлоридные, цитратные, клавулариятные, дигидрохлоридные, эдетатные, эдизилатные, эстолатные, эзилатные, фумаратные, глюцептатные, глюконатные, глутаматные, гликоллиларсанيلاتные, гексафторфосфатные, гексилрезорцинатные, гидрабиаминовые, 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, триэтийдидные и валератные соли.

[00196] 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.

[00197] Соединения формулы (I) могут существовать как в несольватированных, так и в сольватированных формах, таких как, например, гидраты.

[00198] 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.

[00199] 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.

[00200] 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 (^2H или D) или углерод-13 (^{13}C).

[00201] 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.

[00202] 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, 113-191 (1991); Bundgaard, et al., *Journal of Drug Delivery Reviews*, 8:1-38(1992); Bundgaard, *J. of Pharmaceutical Sciences*, 77:285 et seq. (1988); Higuchi 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).

[00203] Настоящее изобретение также охватывает фармацевтические композиции, содержащие фармацевтически приемлемые пролекарства соединений по настоящему

изобретению, и способы лечения нарушений посредством их введения. Например, соединения по настоящему изобретению, имеющие свободные аминогруппы, амидогруппы, гидроксигруппы или карбоксильные группы, можно превращать в пролекарства. Пролекарства включают соединения, в которых 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, сложные фосфатэфирные, диметиламиноацетатные или фосфорилоксиметилкарбонильные группы, как изложено в *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1996, 19, 1-15. Также включены карбаматные пролекарства для гидроксигрупп и аминогрупп, а также карбонатные пролекарства, сложные сульфонатные 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 из данных фрагментов пролекарства могут включать группы, в том числе без ограничения функциональные группы в виде простого эфира, амина и карбоновой кислоты. Комбинации заместителей и переменных, предусмотренные настоящим изобретением, представляют собой только таковые, которые приводят к образованию стабильных соединений.

[00204] Метастатический рак молочной железы или метастазы относятся к раку молочной железы, который распространился за пределы молочной железы и близлежащих лимфатических узлов в другие части тела, например, кости, печень, легкие, головной мозг. (<https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer>.)

[00205] Местнораспространенный рак молочной железы (LABC) определяется Национальной комплексной онкологической сетью США как подгруппа рака молочной железы, характеризующаяся наиболее распространенными опухолями молочной железы в отсутствие отдаленных метастазов, при этом подразумеваются опухоли размером более 5

см с регионарной лимфаденопатией; опухоли любого размера с прямым продолжением на стенку грудной клетки или кожу или оба региона (включая язвенные или сателлитные узелки), независимо от регионарной лимфаденопатии; наличие регионарной лимфаденопатии (клинически фиксированные или сросшиеся подмышечные лимфатические узлы или любая из подключичной, надключичной лимфаденопатии или внутренней лимфаденопатии молочной железы) вне зависимости от стадии опухоли. (Garg et al. *Curr Oncol.* 2015 Oct; 22(5): e409-e410; National Comprehensive Cancer Network NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Fort Washington, PA: NCCN; 2015. Ver. 2.2015.)

[00206] Используемый в данном документе термин «ER+, положительные по эстроновым рецепторам» относится к клеткам рака молочной железы, которые имеют рецепторный белок, который связывает гормон эстроген. Раковым клеткам, которые являются ER+ клетками, для роста может быть необходим эстроген, и они могут прекращать рост или погибать при обработке веществами, которые блокируют связывание эстрогена и виды его действия (<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/44404>).

[00207] Используемый в данном документе термин «HER2-, отрицательные по рецептору человеческого эпидермального фактора роста 2 типа», относится к клеткам рака молочной железы, которые не содержат на своей поверхности большое количество белка, называемого HER2. У нормальных клеток HER2 помогает контролировать рост клеток. Раковые клетки, которые являются HER2- клетками, могут расти более медленно и характеризуются более низкой вероятностью рецидива или распространения в другие части организма, чем раковые клетки, которые содержат большое количество HER2 на своей поверхности (<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/her2-negative>).

[00208] Используемый в данном документе термин «лечение» описывает ведение и уход за субъектом с целью борьбы с заболеванием, состоянием или нарушением и включает снижение, или уменьшение интенсивности симптомов или осложнений, или устранение заболевания, состояния или нарушения.

[00209] Используемый в данном документе термин «предупреждение» описывает остановку начала проявления симптомов или осложнений заболевания, состояния или нарушения.

[00210] Термин «введение» относится к внесению средства, такого как соединение формулы (I), в организм субъекта. Родственные термины «осуществление введения» и «введение чего-либо» (и грамматические эквиваленты) одновременно относятся к непосредственному введению, которое может представлять собой введение субъекту специалистом в области медицины или самостоятельное введение субъектом, 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.

[00211] Используемый в данном документе термин «противораковое средство» применяют для описания противоракового средства или терапевтического средства, вводимого одновременно с противораковым средством (например, палоносетроном), которое может совместно вводиться и/или совместно составляться с соединением формулы (I) для лечения рака и побочных эффектов, ассоциированных с лечением рака.

[00212] В некоторых вариантах осуществления противораковое средство выбрано из любого из следующих: ингибитор FLT-3, ингибитор VEGFR, ингибитор TK EGFR, ингибитор аврора-киназы, модулятор PIK-1, ингибитор Bcl-2, ингибитор HDAC, ингибитор c-Met, ингибитор PARP, ингибитор CDK 4/6, антитело к HGF, ингибитор PI3-киназы, ингибитор АКТ, ингибитор mTORC1/2, ингибитор JAK/STAT, ингибитор иммунных контрольных точек 1, ингибитор иммунных контрольных точек 2, ингибитор PD-1, ингибитор PD-L1, ингибитор B7-H3, ингибитор CTLA4, ингибитор LAG-3, агонист OX40, ингибитор киназы фокальной адгезии, ингибитор киназы Мар-киназы и антитело-ловушка VEGF.

[00213] В некоторых вариантах осуществления противораковое средство выбрано из любого из следующих: SHR6390, трилациклиб, лероциклиб, AT7519M, динациклиб, рибоциклиб, абемациклиб, палбоциклиб, эверолимус, венетоклакс, инаволисиб (GDC-0077), пазопаниб, карбоплатин, цисплатин, оксалиплатин, паклитаксел, эпитилон В, фулвестрант, аколбифен, лазофоксифен, идоксифен, топотекан, пеметрексед, эрлотиниб, тицилимумаб, ипилимумаб, вориностаб, этопозид, гемцитабин, доксорубицин, 5'-дезоксидезокси-5-фторуридин, винкристин, темозоломид, капецитабин, камптотецин, PD0325901, иринотекан, тамоксифен, торемифен, анастразол, летрозол, бевацизумаб, гозерелина ацетат, ралоксифен, алпелисиб, трастузумаб, трастузумаб эмтанзин, пертузумаб, фам-трастузумаб дерукстекан-пхкі (Энхерту) и эрибулин (Халавен). В некоторых вариантах осуществления противораковое средство представляет собой палбоциклиб. В некоторых вариантах осуществления противораковое средство представляет собой абемациклиб. В некоторых вариантах осуществления противораковое средство представляет собой эверолимус. В некоторых вариантах осуществления противораковое средство представляет собой алпелисиб. В некоторых вариантах осуществления противораковое средство представляет собой GDC-0077. В некоторых вариантах осуществления противораковое средство представляет собой венетоклакс.

[00214] Используемый в данном документе термин «терапевтически эффективное количество» означает количество свободного основания соединения формулы (I), которое является достаточным для лечения, облегчения или предупреждения указанного заболевания (например, рака молочной железы), симптома заболевания, нарушения или состояния, или для демонстрации выявляемого терапевтического или ингибирующего эффекта. Эффект можно выявлять посредством любого способа анализа, известного из уровня техники. Эффективное количество для конкретного субъекта может зависеть от

веса тела, размера и состояния здоровья субъекта; природы и распространенности состояния, а также от необходимости введения субъекту дополнительных терапевтических препаратов. Терапевтически эффективные количества для заданной ситуации можно определять с помощью стандартных экспериментов, находящихся в рамках навыков и мнения клинициста.

[00215] 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.

[00216] Используемый в данном документе термин «AUC» относится к общей площади под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени, которая представляет собой меру воздействия представляющего интерес соединения и является интегралом для 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).

[00217] Используемый в данном документе термин « AUC_{tau} » относится к AUC от 0 часов до конца интервала введения доз.

[00218] 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 заданным профилем, который может включать время и место осуществления высвобождения после перорального введения и/или указанную скорость высвобождения на протяжении указанного промежутка времени. Контролируемое высвобождение можно противопоставить неконтролируемому или немедленному высвобождению.

[00219] 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.

[00220] Используемый в данном документе термин «лекарственная форма для перорального применения» относится к продукту в виде фармацевтического лекарственного средства, который содержит в качестве активного ингредиента указанное количество (дозу) соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата и неактивные компоненты (вспомогательные вещества), составленные в виде конкретной конфигурации, которая является подходящей для перорального введения и доставки лекарственного средства, такой как таблетка, капсула или жидкий состав для

перорального применения. В некоторых вариантах осуществления композиции находятся в форме таблетки, которая может иметь риск.

[00221] Используемый в настоящем изобретении термин «носитель» охватывает носители, вспомогательные вещества и разбавители и означает материал, композицию или среду-носитель, такие как 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.

[00222] Термин «приблизительно» как часть выражения, описывающего количество, такого как «приблизительно X», включает любое значение, которое на 10% больше или меньше X, а также включает любое числовое 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. При использовании в данном документе для обозначения аминокислотных остатков в ER термин «приблизительно» означает любой аминокислотный остаток, который находится в пределах 5 аминокислотных остатков от указанного. Например, когда упоминается непрерывный участок из аминокислотных остатков, простирающийся от приблизительно аминокислотного остатка 181 до приблизительно аминокислотного остатка 263 в ER, это относится к непрерывному участку из аминокислотных остатков, простирающемуся от аминокислотного остатка 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185 или 186 до аминокислотного остатка 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267 или 268 в ER под SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления термин «приблизительно» означает любой аминокислотный остаток, который находится в пределах 3 аминокислотных остатков от указанного. В некоторых вариантах осуществления термин «приблизительно» означает любой аминокислотный остаток, который находится в пределах 1 аминокислотного остатка от указанного.

[00223] Используемый в данном документе термин «del» означает находящуюся внутри рамки считывания делецию аминокислотного(-ых) остатка(-ов) относительно дикого типа. Например, «V422del» указывает на мутант, в котором был удален валин в положении 422 в белке ER дикого типа.

[00224] Используемый в данном документе символ нижнего подчеркивания между обозначениями двух аминокислот указывает на то, что была изменена последовательность остатков, включая обе конечные точки. Например, «L536_D538>P» указывает на мутант, возникший за счет находящейся внутри рамки считывания делеции, в результате которой аминокислотные остатки, начиная от лизина в положении 536 и заканчивая аспарагиновой кислотой в положении 538, были заменены одним пролином.

[00225] Термин «содержащий» или «содержит» 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, лекарственной формы, способа, применения или процесса. Выражение «состоит из» и «состоящий из» означает исключение других ингредиентов, которые превышают следовые элементы, а также существенных стадий способа или процесса.

[00226] Выражение «в условиях натощак» или «состояние натощак», используемые для описания субъекта, означает, что субъект не ел в течение по меньшей мере 4 часов до представляющего интерес момента времени, такого как время введения соединения формулы (I). В варианте осуществления субъект, находящийся в состоянии натощак, не ел в течение по меньшей мере любого из промежутков времени, составляющих 6, 8, 10 или 12 часов, до введения соединения формулы (I).

[00227] Выражение «в условиях после приема пищи» или «состояние после приема пищи», используемые в данном документе для описания субъекта, означает, что субъект поел менее чем за 4 часа до представляющего интерес момента времени, такого как время введения соединения формулы (I). В варианте осуществления субъект, находящийся в состоянии после приема пищи, не ел в течение самое большее любого из периодов, составляющих 4, 3, 2, 1 или 0,5 часа до введения соединения формулы (I).

[00228] Используемый в данном документе термин «Tween 80» относится к полисорбату 80, также известному как полиоксиэтилен(20)-сорбитанмоноолеат, и сорбитан, моно-9-октадеценоат, поли(окси-1,2-этандинил)произв., (Z)-.

[00229] Используемый в данном документе термин «низкомолекулярный полиэтиленгликоль» или «низкомолекулярный PEG» обычно относится к полимерам на основе полиэтиленгликоля (PEG), имеющим молекулярную массу, составляющую менее чем 1500 дальтон, 1400 дальтон, 1300 дальтон, 1200 дальтон, 1100 дальтон, 1000 дальтон, 900 дальтон, 800 дальтон, 700 дальтон, 600 дальтон, 500 дальтон, 400 дальтон или 300 дальтон. Примеры низкомолекулярных PEG включают PEG-200, PEG-400 и PEG-600.

[00230] Используемый в данном документе термин «ингибитор CDK4/6» относится к соединению, которое ингибирует у человека ферменты, называемые циклинзависимыми киназами (CDK) 4 и 6. Примеры ингибитора CDK4/6 включают без ограничения SHR6390, трилациклиб, лероциклиб, AT7519M, динациклиб, рибоциклиб, абемациклиб, палбоциклиб или любую их фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой палбоциклиб или его фармацевтически приемлемую соль.

[00231] Формы единственного числа используются в настоящем изобретении для обозначения одного или более одного (т. е. по меньшей мере одного) грамматического объекта данной формы единственного числа. В качестве примера «элемент» означает один

элемент или более одного элемента.

[00232] Термин «и/или» используется в настоящем изобретении для обозначения либо «и», либо «или», если не указано иное.

[00233] Термины «пациент» и «субъект» используются в данном документе взаимозаменяемо и относятся к млекопитающему, например, человеку, мыши, крысе, морской свинке, собаке, кошке, лошади, корове, свинье или отличному от человека примату, такому как обезьяна, шимпанзе, бабуин или резус.

[00234] В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек.

[00235] В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек, у которого был диагностирован рак молочной железы.

[00236] В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек, у которого был диагностирован метастатический рак молочной железы.

[00237] В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек, у которого был диагностирован ER+, HER2- рак молочной железы.

[00238] В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек, у которого был диагностирован метастатический ER+, HER2- рак молочной железы.

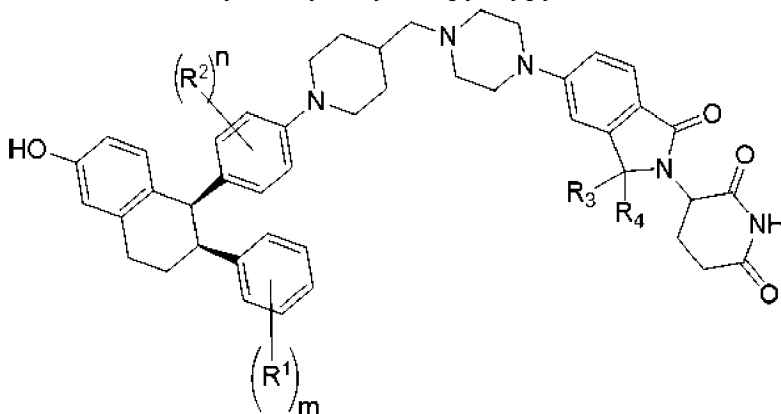
СОЕДИНЕНИЯ ФОРМУЛЫ (I)

[00239] В одном аспекте настоящая заявка относится к способам лечения и/или предупреждения рака, включающим введение соединения формулы (I) субъекту, нуждающемуся в этом.

[00240] В одном аспекте настоящая заявка относится к применению соединения формулы (I) в лечении и/или предупреждении рака молочной железы.

[00241] В одном аспекте настоящая заявка относится к применению соединения формулы (I) в изготовлении лекарственного препарата для лечения и/или предупреждения рака молочной железы.

[00242] Как упоминается в данном документе, соединение формулы (I) относится к соединению, имеющему следующую структуру:



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

каждый R¹ и каждый R² независимо выбраны из группы, состоящей из галогена,

OR^5 , $N(R^5)(R^6)$, NO_2 , CN , $SO_2(R^5)$, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

R^3 и R^4 или одновременно представляют собой водород, или, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонил;

каждый R^5 и каждый R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

m составляет 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

n составляет 0, 1, 2, 3 или 4.

[00243] В некоторых вариантах осуществления каждый R^1 и каждый R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, OR^5 и C_1 - C_6 алкила.

[00244] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой водород, галоген, OR^5 , $N(R^5)(R^6)$ или C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой OR^5 . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $N(R^5)(R^6)$. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил.

[00245] В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой водород, галоген, OR^5 , $N(R^5)(R^6)$ или C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой OR^5 . В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $N(R^5)(R^6)$. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой C_1 - C_6 алкил.

[00246] В некоторых вариантах осуществления R^3 и R^4 одновременно представляют собой водород.

[00247] В некоторых вариантах осуществления R^3 и R^4 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонил.

[00248] В некоторых вариантах осуществления каждый R^5 и каждый R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления R^5 и R^6 одновременно представляют собой водород.

[00249] В некоторых вариантах осуществления m составляет 0.

[00250] В некоторых вариантах осуществления m составляет 1.

[00251] В некоторых вариантах осуществления m составляет 2.

[00252] В некоторых вариантах осуществления m составляет 3.

[00253] В некоторых вариантах осуществления m составляет 4.

[00254] В некоторых вариантах осуществления m составляет 5.

[00255] В некоторых вариантах осуществления n составляет 0.

[00256] В некоторых вариантах осуществления n составляет 1.

[00257] В некоторых вариантах осуществления n составляет 2.

[00258] В некоторых вариантах осуществления n составляет 3.

[00259] В некоторых вариантах осуществления n составляет 4.

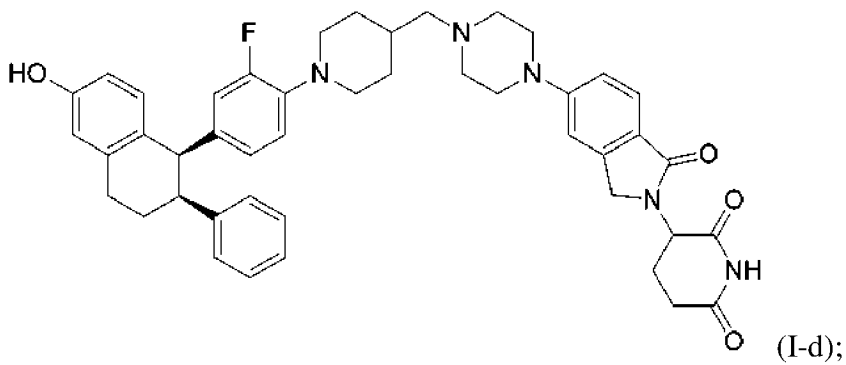
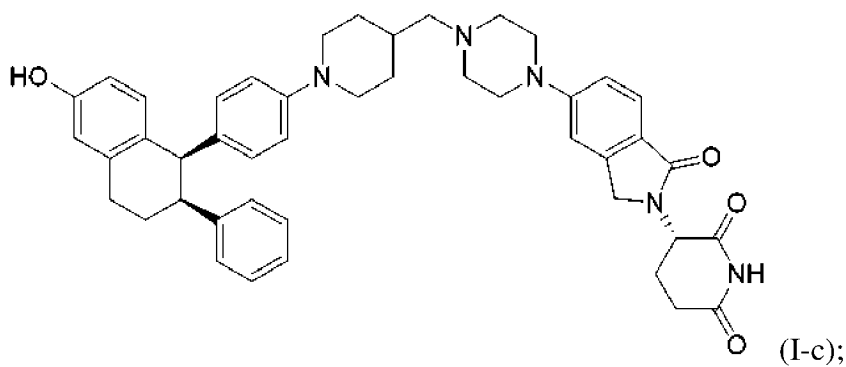
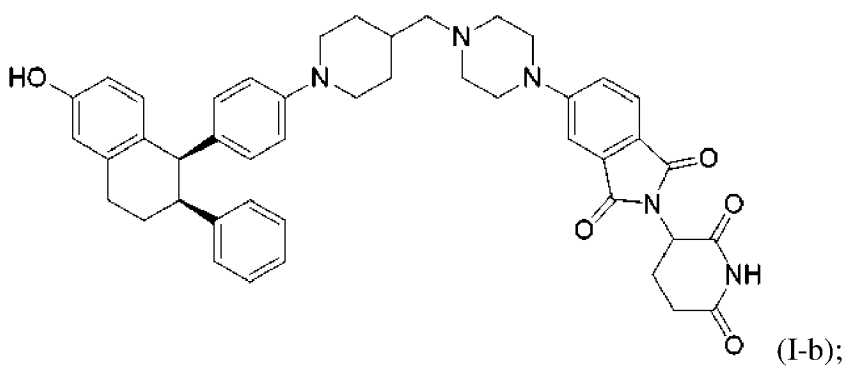
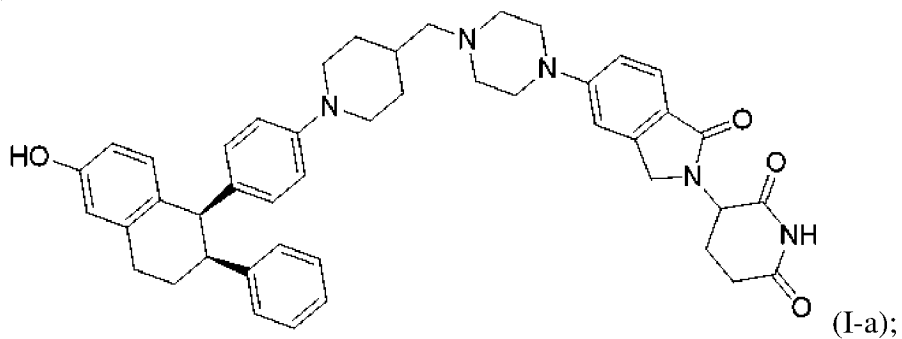
[00260] В некоторых вариантах осуществления каждый из m и n составляет 0.

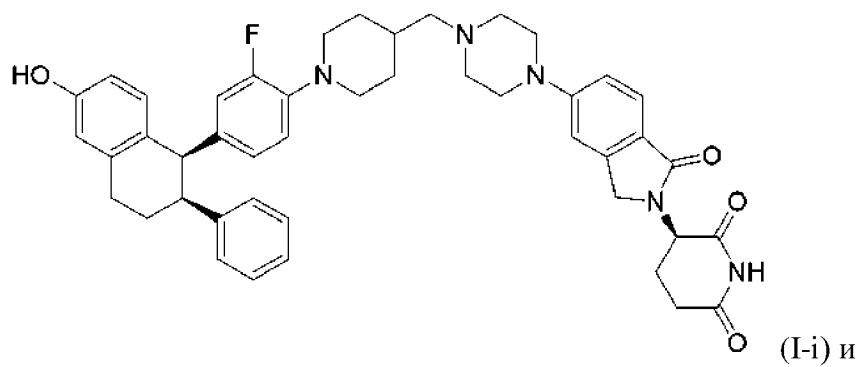
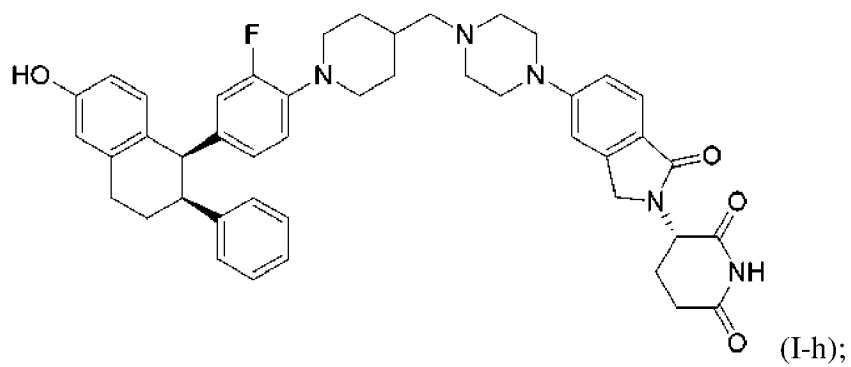
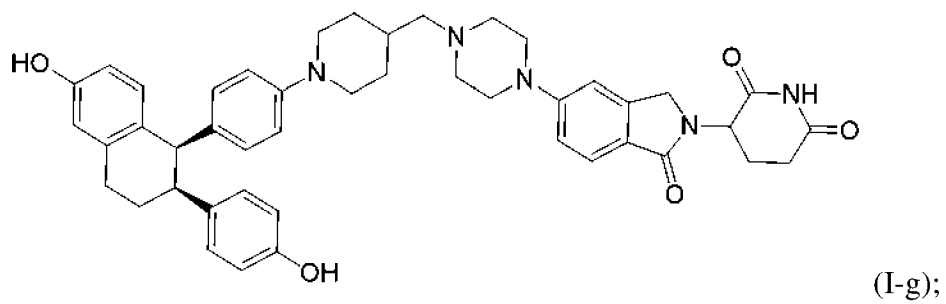
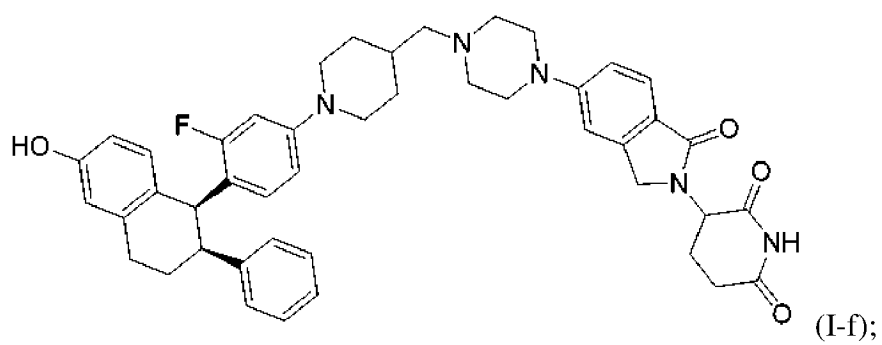
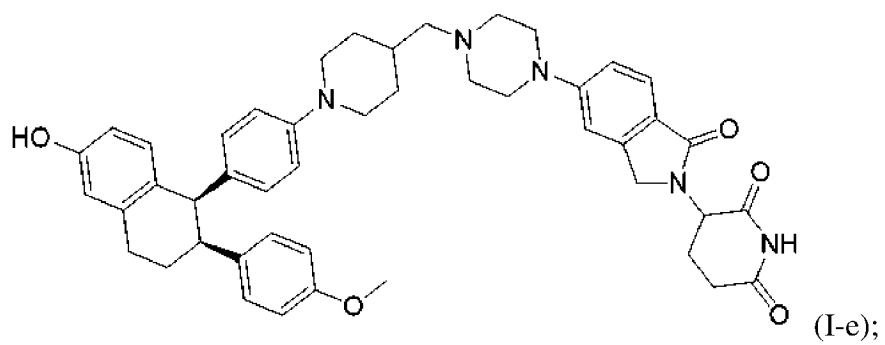
[00261] В некоторых вариантах осуществления m составляет 0, и n составляет 1.

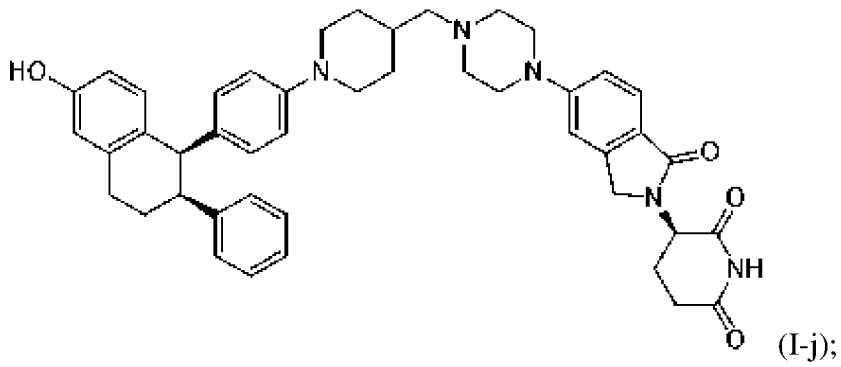
[00262] В некоторых вариантах осуществления m составляет 1, и n составляет 0.

[00263] В некоторых вариантах осуществления m составляет 1, и n составляет 1.

[00264] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:

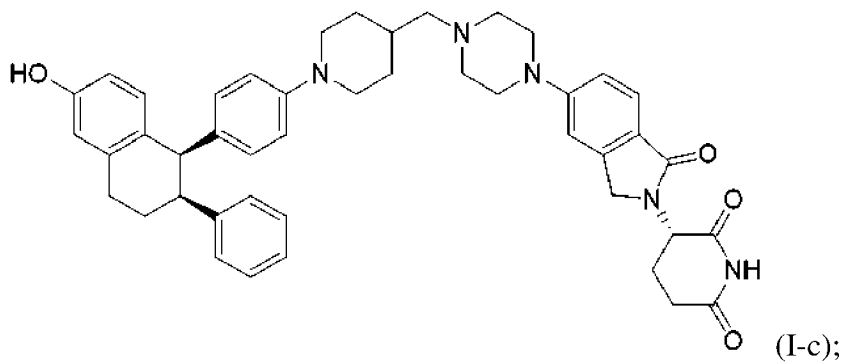
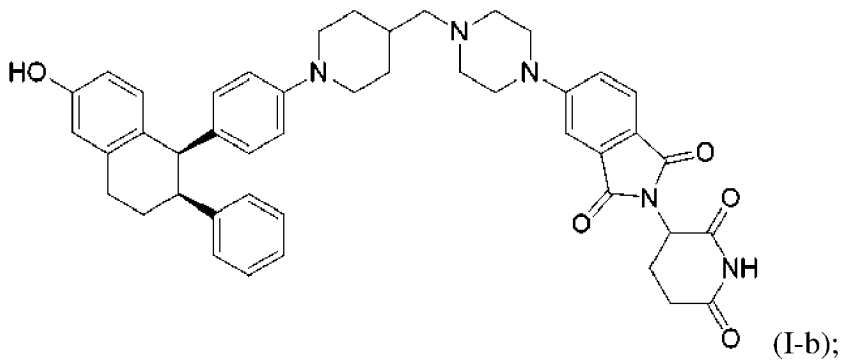
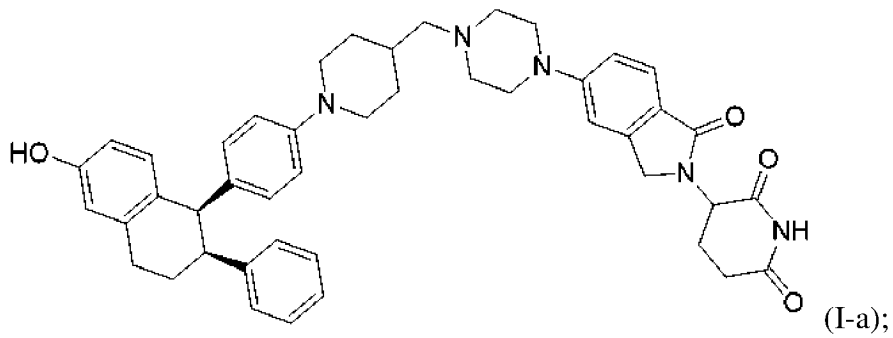


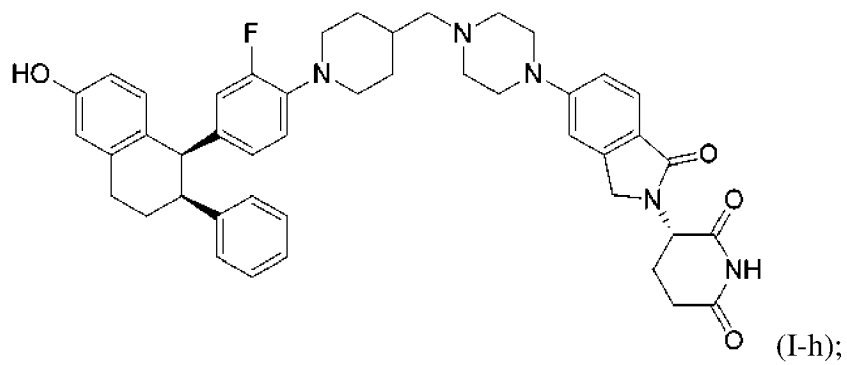
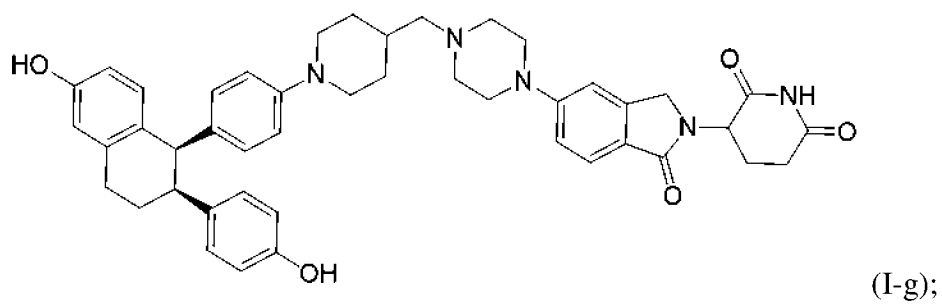
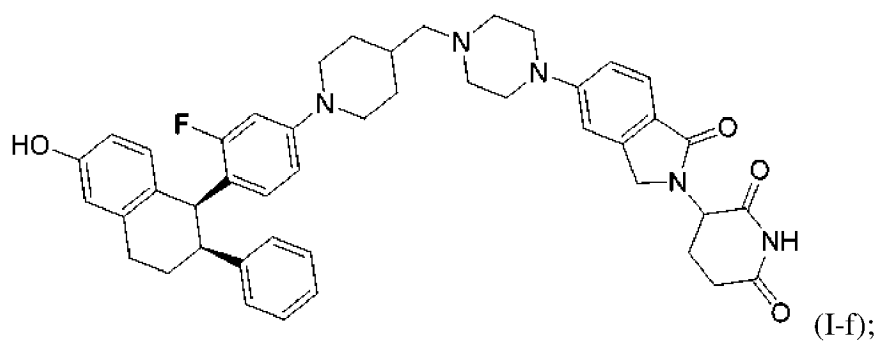
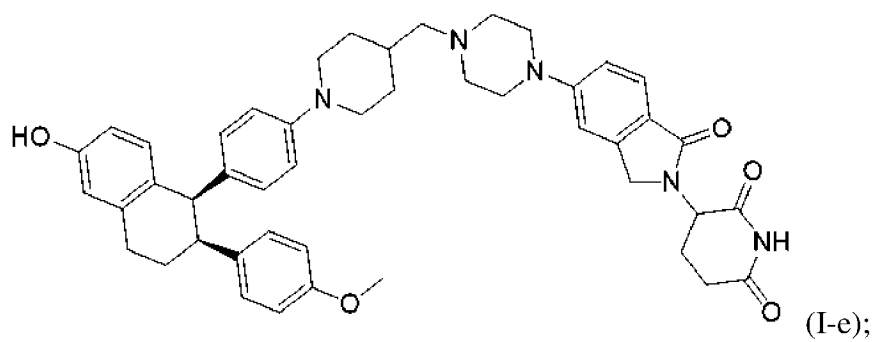
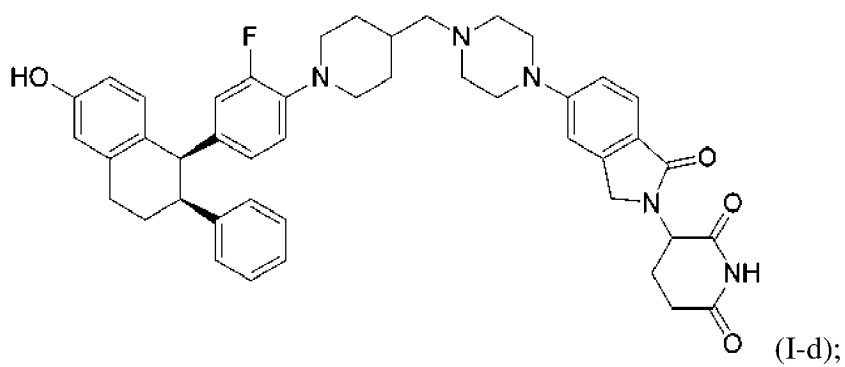


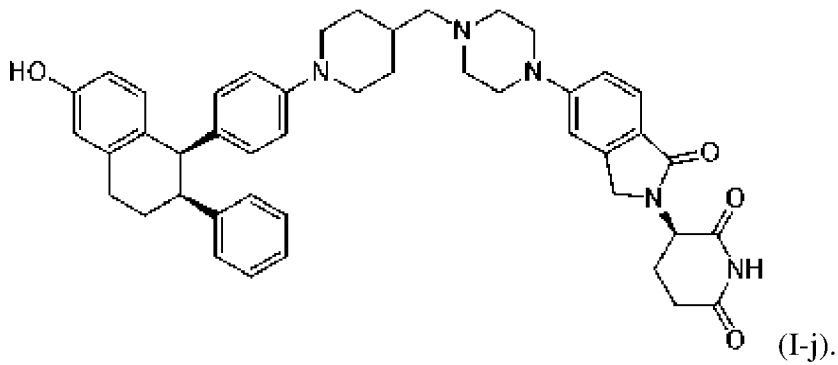
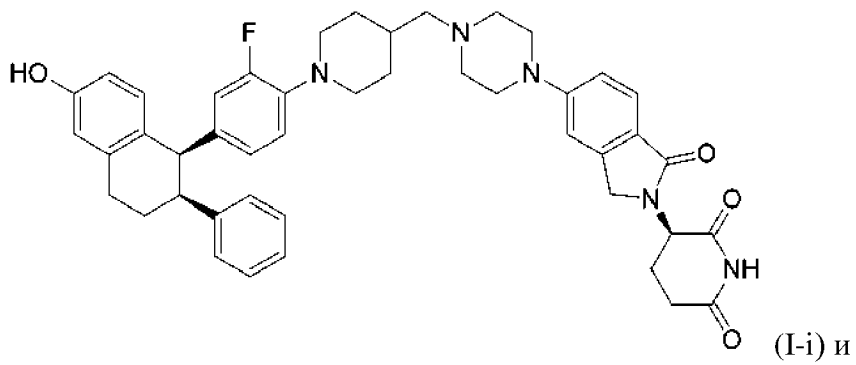


или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомера, стереоизомера, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства.

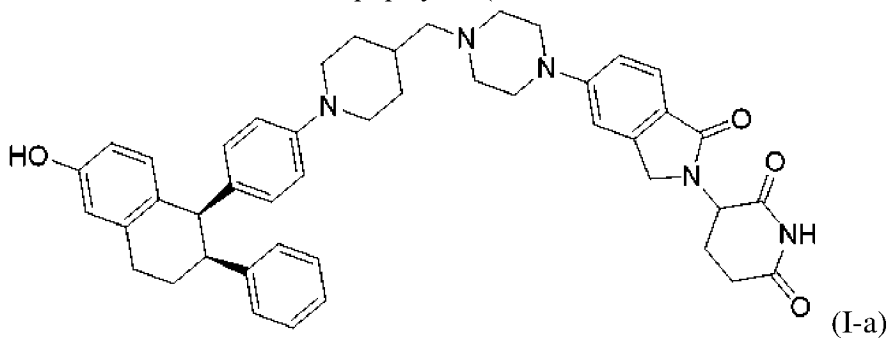
[00265] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:





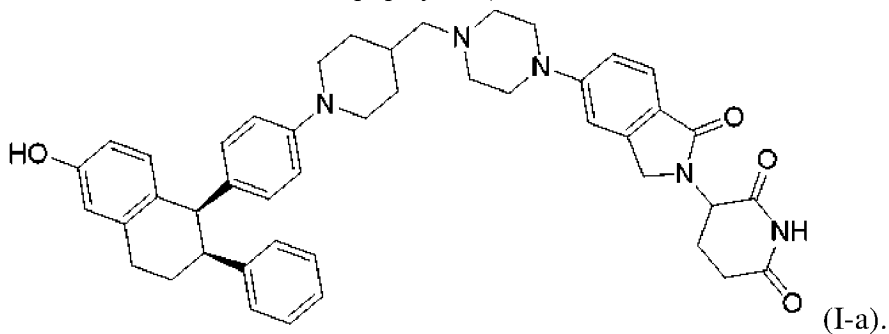


[00266] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-a):

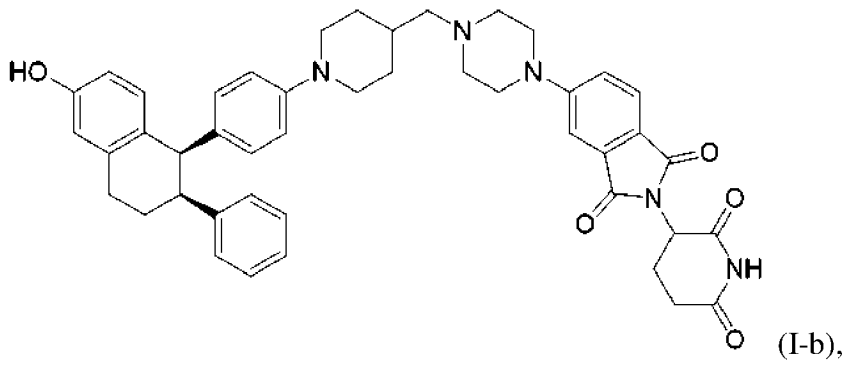


или его фармацевтически приемлемую соль, энантиомер, стереоизомер, сольват, полиморф, изотопное производное или пролекарство.

[00267] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-a):

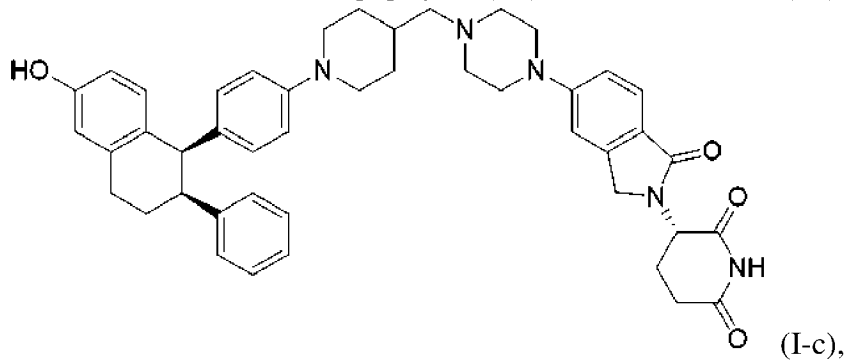


[00268] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-b):



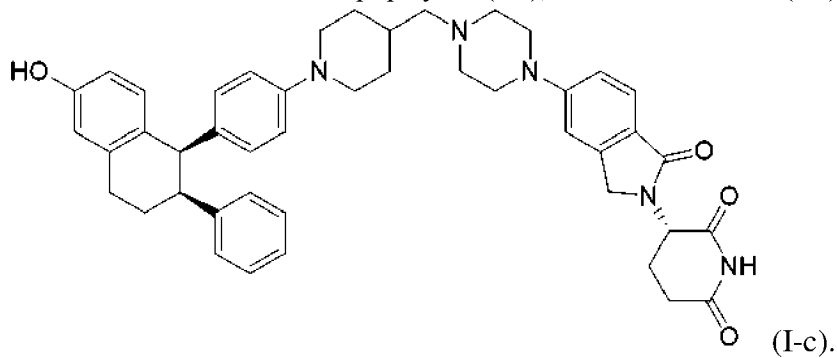
или его фармацевтически приемлемую соль, энантиомер, стереоизомер, сольват, полиморф, изотопное производное или пролекарство.

[00269] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-c), т. е. соединение (I-c) или соед. (I-c):

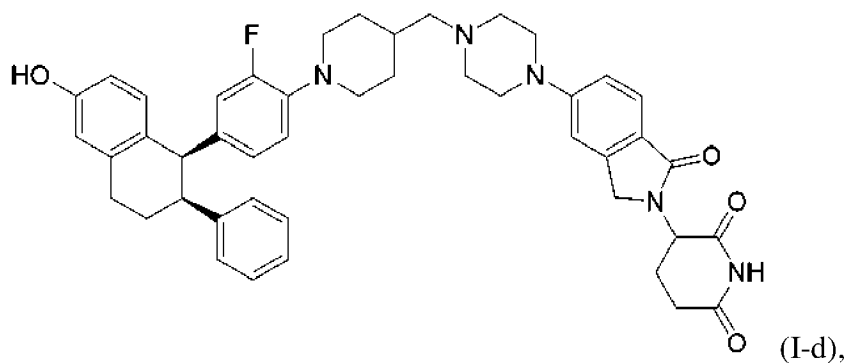


или его фармацевтически приемлемую соль, энантиомер, стереоизомер, сольват, полиморф, изотопное производное или пролекарство.

[00270] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-c), т. е. соединение (I-c) или соед. (I-c):

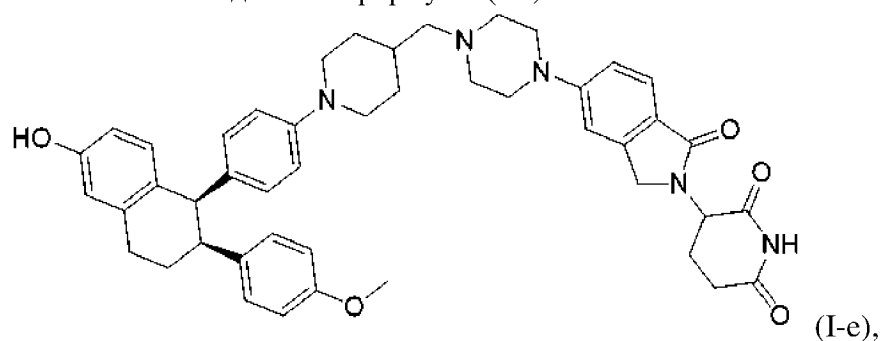


[00271] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-d):



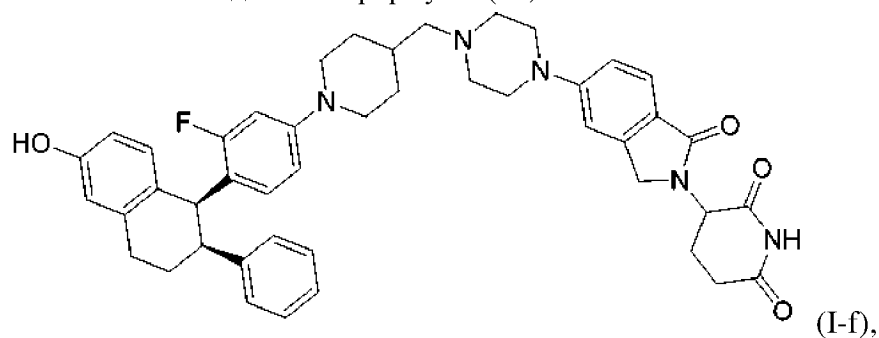
или его фармацевтически приемлемую соль, энантиомер, стереоизомер, сольват, полиморф, изотопное производное или пролекарство.

[00272] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-e):



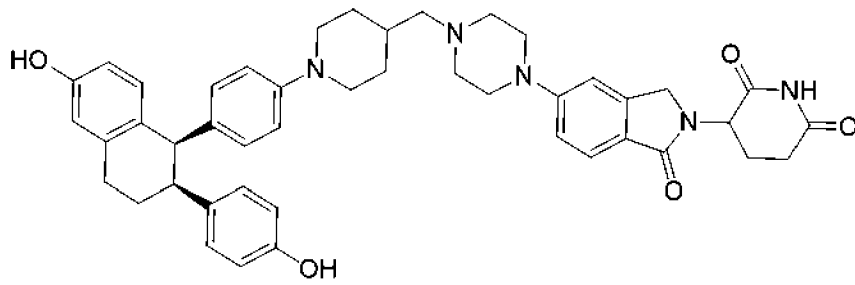
или его фармацевтически приемлемую соль, энантиомер, стереоизомер, сольват, полиморф, изотопное производное или пролекарство.

[00273] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-f):



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

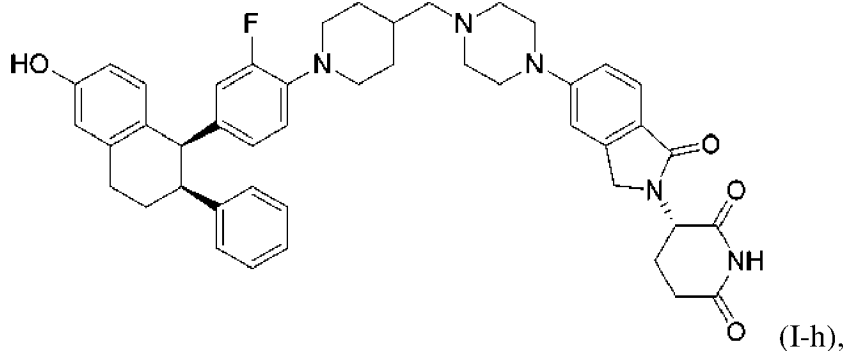
[00274] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-g):



(I-g),

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

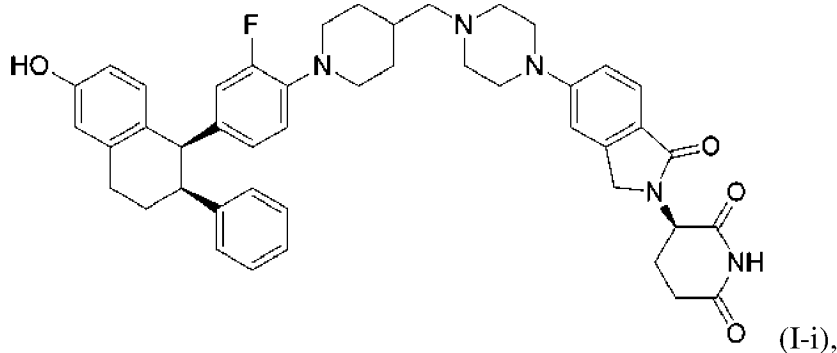
[00275] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-h):



(I-h),

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

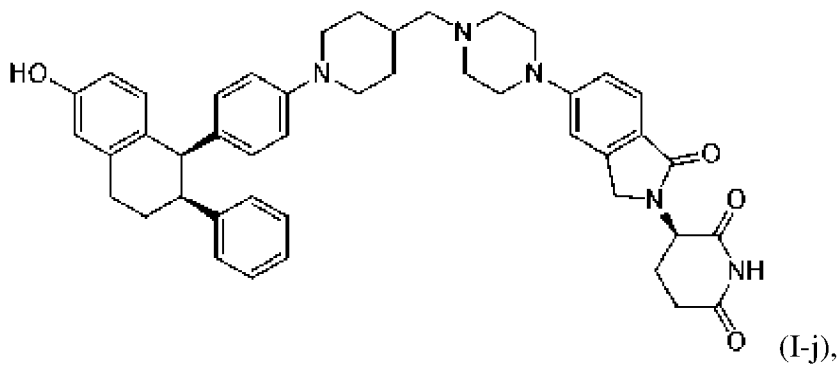
[00276] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-i):



(I-i),

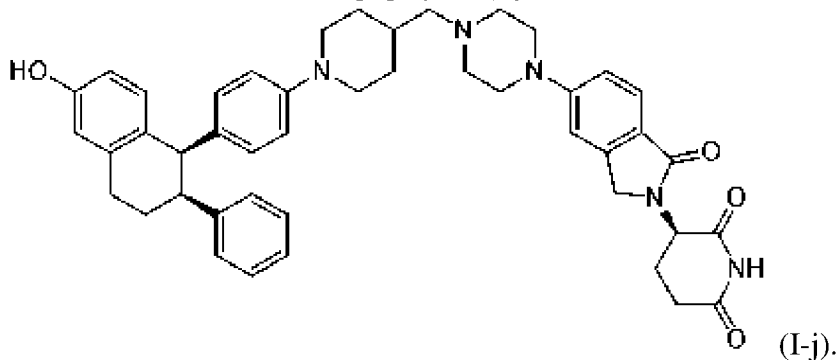
или его фармацевтически приемлемую соль, энантиомер, стереоизомер, сольват, полиморф, изотопное производное или пролекарство.

[00277] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-j):



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

[00278] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-j):

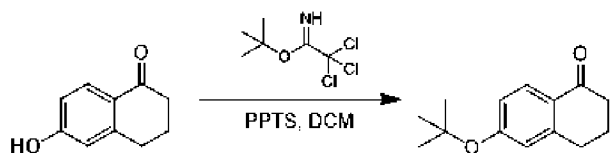


[00279] Соединение формулы (I) можно синтезировать с применением стандартных способов и процедур синтеза для получения органических молекул, а также превращений и манипуляций с участием функциональных групп, включая применение защитных групп, информацию о которых можно получить из соответствующей научной литературы или из стандартных справочников в указанной области в свете настоящего изобретения. Хотя отсутствует ограничение каким-либо одним или несколькими источниками, общепризнанные справочники в области органического синтеза включают Smith, M.B.; March, J. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th ed.; John Wiley & Sons: New York, 2001; и Greene, T.W.; Wuts, P. G. M. Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd; John Wiley & Sons: New York, 1999. Способ получения соединения формулы (I) описан в публикации заявки на патент США № 2018/0155322, которая была опубликована в виде патента США №10647698, содержание которых включено в данный документ во всей своей полноте.

[00280] Например, соединения (I-b) и (I-c) можно получать в соответствии с процедурами, описанными ниже.

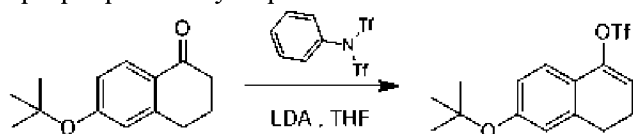
Синтез 3-[5-[4-[[1-[4-[(1R,2S)-6-гидрокси-2-фенилтетралин-1-ил]фенил]-4-типеридил]метил]типеразин-1-ил]-1-оксоизоиндолин-2-ил]типеридин-2,6-диона (соединения (I-b))

[00281] Стадия 1. Получение 6-трет-бутокситетралин-1-она



[00282] К перемешиваемому раствору 6-гидрокситетралин-1-она (50 г, 308,29 ммоль, 1 экв.) в безводном дихлорметане (2000 мл) при 0°C добавляли трет-бутил-2,2,2-трихлорэтанамидат (67,36 г, 308,29 ммоль, 55 мл, 1 экв.) и пара-толуолсульфонат пиридиния (7,75 г, 30,83 ммоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 3 часов. Добавляли дополнительную порцию трет-бутил-2,2,2-трихлорэтанамидата (67,36 г, 308,29 ммоль, 55 мл, 1 экв.) и пара-толуолсульфоната пиридиния (7,75 г, 30,83 ммоль, 0,1 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 15 часов. Данный процесс повторяли три раза. С помощью тонкослойной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат=3:1, $R_f=0,8$) показано, что все еще оставалась большая часть реагирующего вещества, поэтому реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 72 часов. Реакционную смесь гасили путем добавления раствора гидрокарбоната натрия (1500 мл) при 15°C и затем экстрагировали дихлорметаном (300 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (300 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=от 100:1 до 50:1) с получением 6-трет-бутокситетралин-1-она (21 г, 96,20 ммоль, выход 31%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,97 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,91 (dd, $J=2,4, 8,8$ Гц, 1H), 6,82 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 2,93-3,90 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,63-2,60 (m, t, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

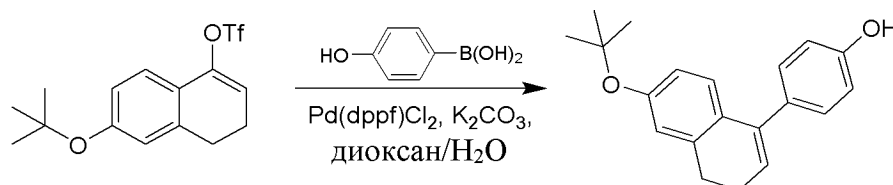
[00283] Стадия 2. Получение (6-трет-бутокси-3,4-дигидронафталин-1-ил) трифторметансульфоната



[00284] К раствору 6-трет-бутокситетралин-1-она (40 г, 183,24 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (500 мл) добавляли диизопропиламид лития (2 М, 137 мл, 1,5 экв.) при -70°C. Смесь перемешивали при -70°C в течение 1 часа, затем к смеси по каплям добавляли 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-(трифторметилсульфонил)метансульфонамид (72,01 г, 201,56 ммоль, 1,1 экв.) в тетрагидрофуране (200 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. С помощью тонкослойной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат=5:1) показано завершение реакции. К смеси добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (300 мл), органическую фазу отделяли. К смеси добавляли этилацетат (500 мл x 3), полученную смесь промывали солевым раствором (1000 мл x 2). Объединенную органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле

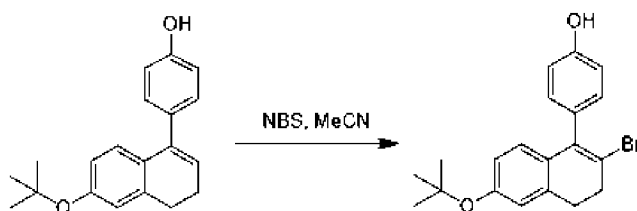
(петролейный эфир:этилацетат=от 1:0 до 50:1) с получением (6-трет-бутокси-3,4-дигидронафталин-1-ил)трифторметансульфоната (52 г, 144,64 ммоль, выход 78%, чистота 97%) в виде желтого масла. LC-MS (ESI) *масса/заряд*: 294,9 [M+1-56]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ : 7,30 (d, J=6,4 Гц, 1H), 6,91 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 2,93-2,78 (m, 2H), 2,59-2,46 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

[00285] Стадия 3. Получение 4-(6-трет-бутокси-3,4-дигидронафталин-1-ил)фенола



[00286] К раствору (6-трет-бутокси-3,4-дигидронафталин-1-ил)трифторметансульфоната (52 г, 148,42 ммоль, 1 экв.), (4-гидроксифенил)бороновой кислоты (24,57 г, 178,11 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (800 мл) и воде (150 мл) добавляли карбонат калия (41,03 г, 296,84 ммоль, 2 экв.) и дихлорид (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладия(II) (10,86 г, 14,84 ммоль, 0,1 экв.) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 10 часов. С помощью тонкослойной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат=5:1) показано завершение реакции. Остаток разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (500 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1000 мл x 2), сушили с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: тетрагидрофуран=от 50:1 до 20:1) с получением 4-(6-трет-бутокси-3,4-дигидронафталин-1-ил)фенола (43 г, 131,46 ммоль, выход 88%, чистота 90%) в виде желтого масла. LCMS (ESI) *масса/заряд*: 239,1 [M+1-56]⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,23 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,91 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,87-6,79 (m, 3H), 6,73 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,83-4,75 (m, 1H), 2,87-2,73 (m, 2H), 2,44-2,31 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

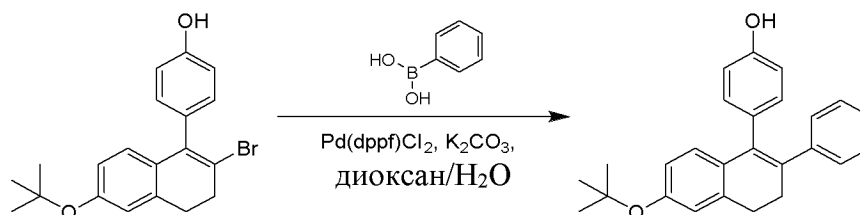
[00287] Стадия 4. Получение 4-(2-бром-6-трет-бутокси-3,4-дигидронафталин-1-ил)фенола



[00288] К раствору 4-(6-трет-бутокси-3,4-дигидронафталин-1-ил)фенола (1 г, 3,06 ммоль, 1 экв.) в ацетонитриле (20 мл) тремя порциями добавляли N-бромсукцинимид (489 мг, 2,75 ммоль, 0,9 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1,5 часа. С помощью LC-MS показано завершение реакции. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл x 2), сушили с помощью безводного сульфата натрия,

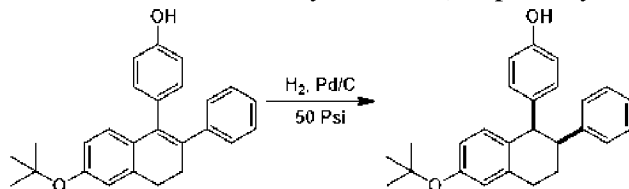
фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=от 1:0 до 20:1) с получением 4-(2-бром-6-*трет*-бутокси-3,4-дигидронафталин-1-ил)фенола (1 г, 2,46 ммоль, выход 80%, чистота 91%) в виде желтого масла. LC-MS (ESI) *масса/заряд*: 316,9 [M+1-56]⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,12 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,90 (d, J=8,0 Гц, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,69-6,62 (m, 1H), 6,60-6,53 (m, 1H), 4,86 (s, 1H), 2,96 (s, 4H), 1,35 (s, 9H).

[00289] Стадия 5. Получение 4-(6-*трет*-бутокси-2-фенил-3,4-дигидронафталин-1-ил)фенола



[00290] К раствору 4-(2-бром-6-*трет*-бутокси-3,4-дигидронафталин-1-ил)фенола (1 г, 2,46 ммоль, 1 экв.), фенилбороновой кислоты (314 мг, 2,58 ммоль, 1,05 экв.) в диоксане (10 мл) и воде (2 мл) добавляли карбонат калия (678 мг, 4,91 ммоль, 2 экв.) и дихлорид (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладия(II) (179 мг, 0,24 ммоль, 0,1 экв.) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов. С помощью LC-MS показано завершение реакции. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл x 3), сушили с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=от 1:0 до 10:1) с получением 4-(6-*трет*-бутокси-2-фенил-3,4-дигидронафталин-1-ил)фенола (930 мг, 2,35 ммоль, выход 95%, чистота 93%) в виде оранжевого масла. LCMS (ESI) *масса/заряд*: 314,1 [M+1-56]⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,16-7,09 (m, 2H), 7,08-6,99 (m, 3H), 6,97-6,89 (m, 2H), 6,86-6,82 (m, 1H), 6,74-6,66 (m, 4H), 4,70 (s, 1H), 2,99-2,89 (m, 2H), 2,84-2,75 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

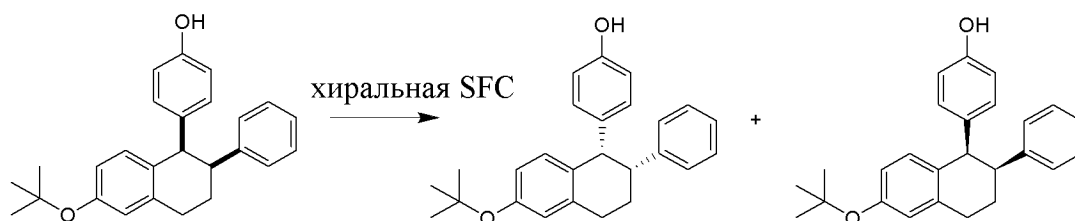
[00291] Стадия 6. Получение 4-(6-*трет*-бутокси-2-фенилтетралин-1-ил)фенола



[00292] К раствору 4-(6-*трет*-бутокси-2-фенил-3,4-дигидронафталин-1-ил)фенола (930 мг, 2,35 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (20 мл) и метаноле (4 мл) добавляли катализатор, представляющий собой палладий на активированном угле (100 мг, чистота 10%), в атмосфере азота. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували водородом три раза. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (50 фунтов/кв. дюйм) при 30°C в течение 36 часов. С помощью LC-MS показано завершение реакции. Реакционную смесь фильтровали и раствор концентрировали. Полученный материал непосредственно

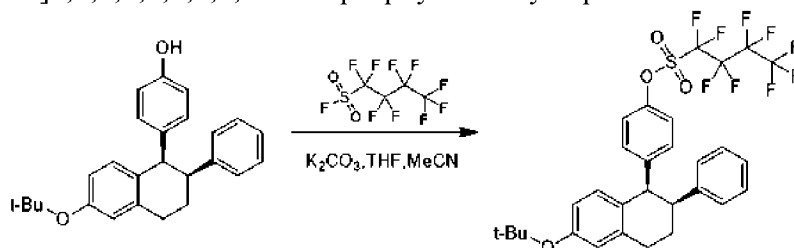
применяли на следующей стадии без дополнительной очистки с получением *цис*-4-(6-*трет*-бутокси-2-фенилтетралин-1-ил)фенола (870 мг, 2,14 ммоль, выход 91%, чистота 91%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI) *масса/заряд*: 317,0 [M+1-56]⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,22-7,12 (m, 3H), 6,89-6,78 (m, 4H), 6,74 (dd, J=2,0, 8,4 Гц, 1H), 6,45 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,27 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,51 (s, 1H), 4,25 (d, J=4,8 Гц, 1H), 3,38 (dd, J=3,2, 12,8 Гц, 1H), 3,08-2,99 (m, 2H), 2,27-2,08 (m, 1H), 1,87-1,76 (m, 1H), 1,37 (s, 9H).

[00293] Стадия 7. Получение 4-[(1S,2R)-6-*трет*-бутокси-2-фенилтетралин-1-ил]фенола



[00294] 4-(6-*трет*-Бутокси-2-фенилтетралин-1-ил)фенол (870 мг, 2,13 ммоль, 1 экв.) подвергали сверхкритической жидкостной хроматографии для хирального разделения (колонка: AD, 250 мм x 30 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 0,1% гидроксид аммония в метаноле, 20%-20%, 4,2 мин для каждого прогона) с получением 4-[(1S,2R)-6-*трет*-бутокси-2-фенилтетралин-1-ил]фенола (420 мг, 1,04 ммоль, выход 97%, чистота 92%) в виде первой фракции и 4-[(1R,2S)-6-*трет*-бутокси-2-фенилтетралин-1-ил]фенола (420 мг, 1,04 ммоль, выход 97%, чистота 92%) в виде второй фракции. Фракция 1: [α]_D=+336,9 (C=0,50 г/100 мл в этилацетате, 25°C), LC-MS (ESI) *масса/заряд*: 395,1 [M+23]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,02 (s, 1H), 7,20-7,07 (m, 3H), 6,87-6,79 (m, 3H), 6,79-6,72 (m, 1H), 6,71-6,64 (m, 1H), 6,36 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,15 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,19 (d, J=4,8 Гц, 1H), 3,31-3,26 (m, 1H), 3,09-2,89 (m, 2H), 2,17-2,04 (m, 1H), 1,79-1,65 (m, 1H), 1,29 (s, 9H). Фракция 2: [α]_D=-334,1 (C=0,50 г/100 мл в этилацетате, 25°C), LC-MS (ESI) *масса/заряд*: 395,2 [M+23]⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,02 (s, 1H), 7,21-7,06 (m, 3H), 6,88-6,78 (m, 3H), 6,78-6,72 (m, 1H), 6,71-6,64 (m, 1H), 6,36 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,15 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,19 (d, J=4,8 Гц, 1H), 3,30-3,27 (m, 1H), 3,08-2,90 (m, 2H), 2,16-2,04 (m, 1H), 1,79-1,65 (m, 1H), 1,29 (s, 9H).

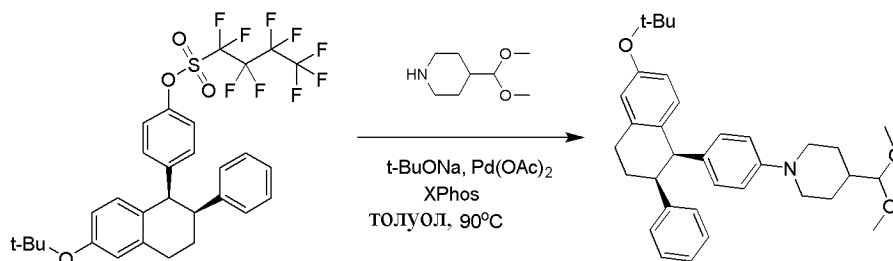
[00295] Стадия 8. Получение 4-(6-бензилокси-2-фенил-3,4-дигидронафталин-1-ил)фенил]1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфоната



[00296] К раствору 4-[(1R,2S)-6-*трет*-бутокси-2-фенилтетралин-1-ил]фенола (1 г, 2,68 ммоль, 1 экв.) и 1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонилфторида (811 мг, 2,68

ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (5 мл) и ацетонитриле (5 мл) добавляли карбонат калия (557 мг, 4,03 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. TLC (петролейный эфир:этилацетат=10:1) указывала на то, что исходное вещество было полностью израсходовано, и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=от 1:0 до 50:1). Получали требуемое соединение, [4-[(1R,2S)-6-трет-бутокси-2-фенилтетралин-1-ил]фенил]1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонат (1,6 г, 2,44 ммоль, выход 91%), в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,21-7,11 (m, 3H), 6,94-6,86 (m, 3H), 6,84-6,73 (m, 4H), 6,46 (d, J=8,8 Гц, 2H), 4,33 (d, J=5,2 Гц, 1H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,16-2,95 (m, 2H), 2,20-2,02 (m, 1H), 1,91-1,79 (m, 1H), 1,38 (s, 9H).

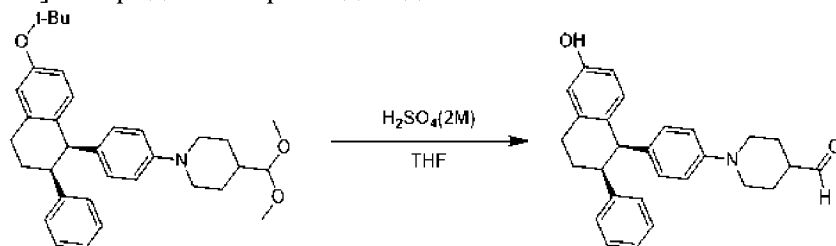
[00297] Стадия 9. Получение 1-[4-(6-бензилокси-2-фенил-3,4-дигидронафталин-1-ил)фенил]-4-(диметоксиметил)пиперидина



[00298] Смесь [4-[(1R,2S)-6-трет-бутокси-2-фенилтетралин-1-ил]фенил]1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфоната (1,6 г, 2,44 ммоль, 1 экв.), 4-(диметоксиметил)пиперидина (584 мг, 3,67 ммоль, 1,5 экв.), трет-бутоксид натрия (705 мг, 7,33 ммоль, 3 экв.), ацетата палладия (82 мг, 0,37 ммоль, 0,15 экв.) и дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (233 мг, 0,49 ммоль, 0,2 экв.) в толуоле (30 мл) дегазировали и три раза продували азотом, и затем смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов в атмосфере азота. С помощью LC-MS обнаружен один основной пик с требуемым значением MS. TLC (петролейный эфир:этилацетат=10:1) указывала на то, что исходное вещество было полностью израсходовано, и образовалось одно новое пятно. Смесь охлаждали, разбавляли этилацетатом (50 мл), фильтровали через пробку из диатомита, осадок на фильтре промывали этилацетатом (30 мл). Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=от 100:1 до 10:1). Получали требуемое соединение, 1-[4-[(1R,2S)-6-трет-бутокси-2-фенилтетралин-1-ил]фенил]-4-(диметоксиметил)пиперидин (1,1 г, 2,14 ммоль, выход 87%), в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI) *масса/заряд*: 514,3 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,21-7,11 (m, 3H), 6,88-6,78 (m, 4H), 6,73 (dd, J=2,4, 8,0 Гц, 1H), 6,57 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,27 (d, J=8,8 Гц, 2H), 4,23 (d, J=4,8 Гц, 1H), 4,06 (d, J=7,2 Гц, 1H), 3,63-3,52 (m, 2H), 3,41-3,30 (m, 7H), 3,13-2,96 (m, 2H), 2,54 (d, J=2,0, 12,0 Гц, 2H), 2,28-2,10 (m, 1H), 1,85-1,63 (m, 4H), 1,49-1,31 (m, 11H).

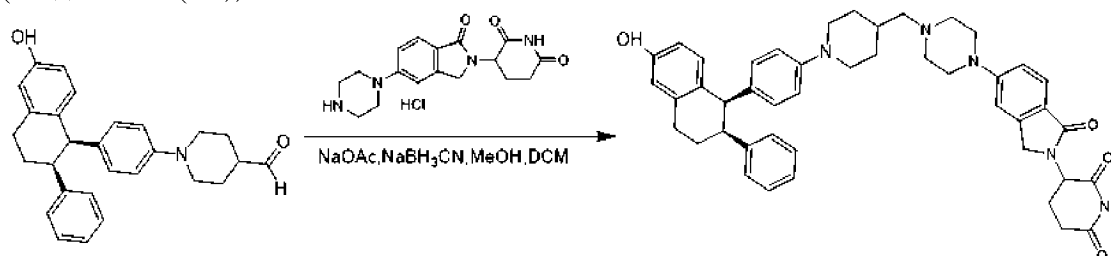
[00299] Стадия 10. Получение 1-[4-[(1R,2S)-6-гидрокси-2-фенилтетралин-1-

ил]фенил]пиперидин-4-карбальдегида



[00300] К раствору 1-[4-[(1R,2S)-6-трет-бутоксид-2-фенилтетралин-1-ил]фенил]-4-(диметоксиметил)пиперидина (1,1 г, 2,14 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (45 мл) добавляли серную кислоту (2 М, 43 мл, 40 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 1 часа. LC (петролейный эфир:этилацетат=3:1) указывала, что исходное вещество было полностью израсходовано, и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия до pH=7~8 и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Получали требуемое соединение, 1-[4-[(1R,2S)-6-гидрокси-2-фенилтетралин-1-ил]фенил]пиперидин-4-карбальдегид (900 мг, 2,14 ммоль, выход 99%, чистота 97%), в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS MS (ESI) *масса/заряд*: 412,1 [M+1]⁺.

[00301] Стадия 11. Получение 3-[5-[4-[[1-[4-[(1R, 2S)-6-гидрокси-2-фенилтетралин-1-ил]фенил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]-1-оксоизоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-диона (соединения (I-b))

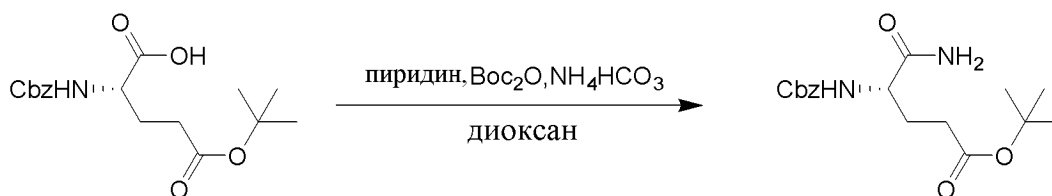


[00302] К раствору гидрохлорида 3-(1-оксо-5-пиперазин-1-илизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (319 мг, 0,87 ммоль, полученный на стадии 17, описанной для иллюстративного соединения 62) в метаноле (4 мл) и дихлорметане (4 мл) добавляли ацетат натрия (120 мг, 1,46 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч., затем к смеси добавляли 1-[4-[(1R,2S)-6-гидрокси-2-фенилтетралин-1-ил]фенил]пиперидин-4-карбальдегид (300 мг, 0,73 ммоль, 1 экв.) и цианоборгидрид натрия (137 мг, 2,19 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. С помощью LC-MS показано, что исходное вещество было полностью израсходовано, и обнаружили один основной пик с требуемым значением MW. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка Phenomenex luna C18, 250×50 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ацетонитрил]; В%: ацетонитрил 10%-40% за 30 мин). Получали требуемое

соединение, 3-[5-[4-[[1-[4-[(1R,2S)-6-гидрокси-2-фенилтетралин-1-ил]фенил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]-1-оксоизоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-дион (288,4 мг, 0,37 ммоль, выход 51%), в виде белого твердого вещества, представляющего собой гидрохлоридную соль. LC-MS (ESI) *масса/заряд*: 724,4 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,97 (s, 1H), 10,83 (s, 0,9H, HCl), 7,60 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,40 (br s, 2H), 7,22-7,11 (m, 5H), 6,83 (d, J=6,0 Гц, 2H), 6,69-6,63 (m, 2H), 6,58-6,47 (m, 3H), 5,07 (dd, J=5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,41-4,30 (m, 2H), 4,28-4,21 (m, 1H), 4,00 (d, J=12,7 Гц, 2H), 3,61 (d, J=11,0 Гц, 2H), 3,54-3,36 (m, 6H), 3,16 (br s, 4H), 3,06-2,84 (m, 3H), 2,76-2,53 (m, 1H), 2,43-2,33 (m, 1H), 2,27 (br s, 1H), 2,16-2,04 (m, 3H), 2,02-1,69 (m, 5H).

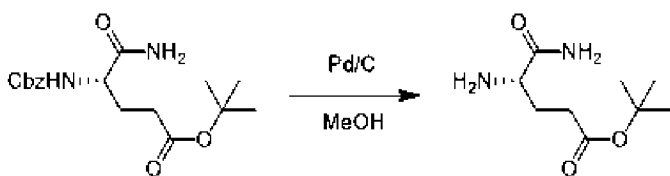
[00303] Синтез (3S)-3-[5-[4-[[1-[4-[(1R, 2S)-6-гидрокси-2-фенилтетралин-1-ил]фенил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]-1-оксоизоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-диона (соединения (I-c))

[00304] Стадия 1. Получение *трет*-бутил-(4S)-5-амино-4-(бензилоксикарбониламино)-5-оксопентаноата



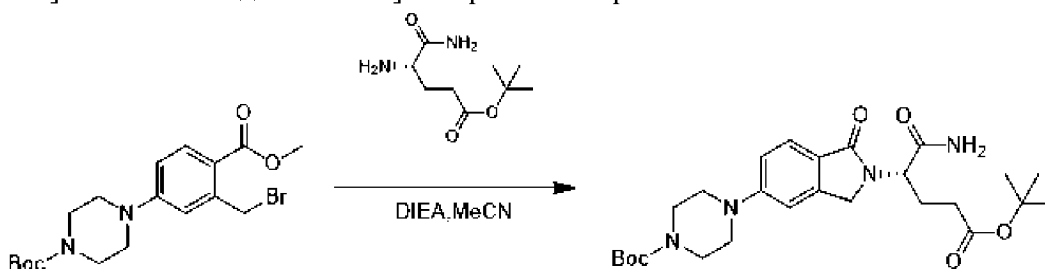
Смесь (2S)-2-(бензилоксикарбониламино)-5-*трет*-бутокси-5-оксопентановой кислоты (20 г, 59,28 ммоль, 1,00 экв.), ди-*трет*-бутилдикарбоната (94,85 ммоль, 21,79 мл, 1,60 экв.) и пиридина (9,38 г, 118,57 ммоль, 9,57 мл, 2,00 экв.) в 1,4-диоксане (200 мл) дегазировали при 0°C и 3 раза продували азотом, а затем смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 часа в атмосфере азота. Добавляли бикарбонат аммония (14,06 г, 177,85 ммоль, 14,65 мл, 3,00 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. С помощью LC-MS показана требуемая масса. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (300 мл x 1). Объединенную органическую фазу промывали водн. раствором хлористоводородной кислоты (0,5 М, 200 мл x 2), насыщенным раствором бикарбоната натрия (300 мл x 3) и соевым раствором (500 мл x 3), сушили с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирали (петролейный эфир:этилацетат=10:1, 300 мл) с получением *трет*-бутил-(4S)-5-амино-4-(бензилоксикарбониламино)-5-оксопентаноата (19 г, 56,08 ммоль, выход 94%, чистота 99%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI) *масса/заряд*: 359,0 [M+23]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц CDCl₃) δ 7,39-7,29 (m, 5H), 6,38 (s, 1H), 5,74 (d, J=7,2 Гц, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,25 (d, J=5,6 Гц, 1H), 2,55-2,41 (m, 1H), 2,39-2,27 (m, 1H), 2,18-2,04 (m, 1H), 2,02-1,85 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

[00305] Стадия 2. Получение *трет*-бутил-(4S)-4,5-диамино-5-оксопентаноата



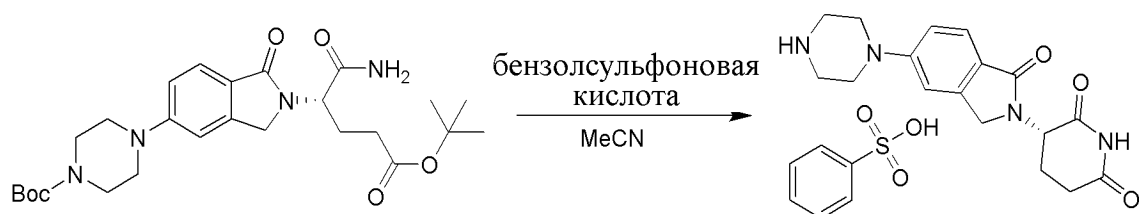
[00306] К раствору *трет*-бутил-(4S)-5-амино-4-(бензилоксикарбониламино)-5-оксопентаноата (19 г, 56,48 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (200 мл) добавляли палладий на угле (2 г, 10%) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали и 3 раза продували водородом. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (50 фунтов/кв. дюйм) при 25°C в течение 16 часов. С помощью тонкослойной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат=1:2) показано завершение реакции. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Получали соединение, *трет*-бутил-(4S)-4,5-диамино-5-оксопентаноат (11 г, 54,39 ммоль, выход 96%), в виде светло-зеленого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,03 (br s, 1H), 5,55 (br s, 1H), 3,44 (br s, 1H), 2,49-2,31 (m, 2H), 2,11 (dd, J=6,0, 12,8 Гц, 1H), 1,92-1,76 (m, 1H), 1,66 (s, 2H), 1,45 (s, 9H).

[00307] Стадия 3. Получение трет-бутил-4-[2-[(1S)-4-трет-бутоксипиперазин-1-карбамоил-4-оксобутил]-1-оксоизоиндолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата



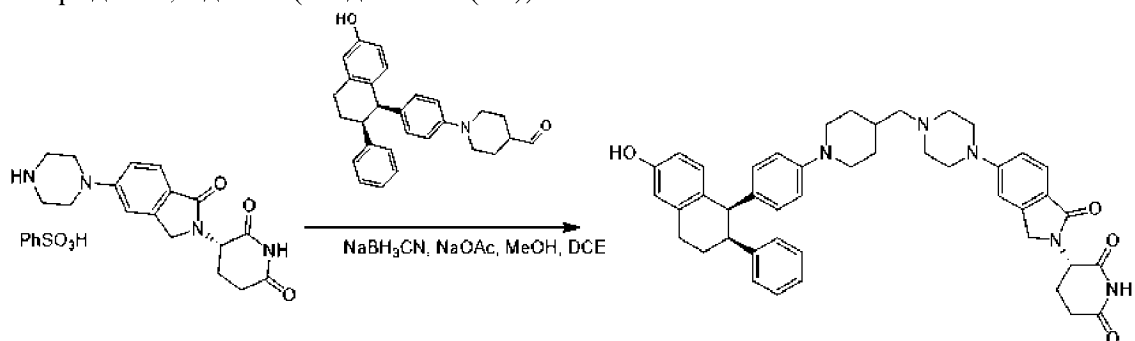
К раствору *трет*-бутил-4-[3-(бромметил)-4-метоксикарбонилфенил]пиперазин-1-карбоксилата (1,5 г, 3,63 ммоль, 1 экв., полученного на стадии 15 для иллюстративного соединения 62 в публикации заявки на патент США № 2018/0155322) в ацетонитриле (30 мл) добавляли трет-бутил-(4S)-4,5-диамино-5-оксопентаноат (1,10 г, 5,44 ммоль, 1,5 экв.) и диизопропилэтиламин (1,41 г, 10,89 ммоль, 1,90 мл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 часов. С помощью LC-MS показано завершение реакции. Смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (30 мл x 2), сушили с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (колонка: Phenomenex Synergi Max-RP 250×50 мм, 10 микрон; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ацетонитрил]; V%: 40% ацетонитрила-70% ацетонитрила за 30 мин) с получением *трет*-бутил-4-[2-[(1S)-4-трет-бутоксипиперазин-1-карбамоил-4-оксобутил]-1-оксоизоиндолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (1,6 г, 2,94 ммоль, выход 81,05%, чистота 92%) в виде грязно-белого твердого вещества. LC-MS (ESI) *масса/заряд*: 503,2 [M+1]⁺.

[00308] Стадия 4. Получение (3S)-3-(1-оксо-5-пиперазин-1-илизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона



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

[00309] Стадия 5. Получение (3S)-3-[5-[4-[[1-[4-[(1R,2S)-6-гидрокси-2-фенилтетралин-1-ил]фенил]пиперидин-4-карбальдегид]метил]пиперазин-1-ил]-1-оксоизоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-диона (соединения (I-c))



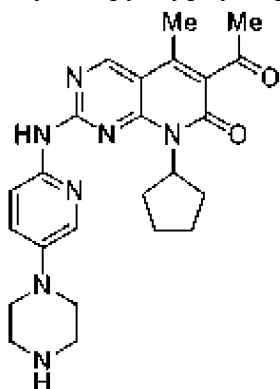
К смеси (3S)-3-(1-оксо-5-пиперазин-1-илизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (1,30 г, 3,47 ммоль, 1 экв., бензолсульфонат) в дихлорметане (8 мл) и метаноле (32 мл) одной порцией добавляли ацетат натрия (854 мг, 10,41 ммоль, 3 экв.) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 10 минут. Затем добавляли 1-[4-[(1R,2S)-6-гидрокси-2-фенилтетралин-1-ил]фенил]пиперидин-4-карбальдегид (1 г, 2,43 ммоль, 0,7 экв., полученный как описано выше для синтеза соединения (I-b)). Смесь перемешивали при 20°C в течение 10 минут. После этого одной порцией добавляли уксусную кислоту (0,2 мл) и цианоборгидрид натрия (436 мг, 6,94 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 40 минут. Смесь концентрировали в вакууме и добавляли 50 мл тетрагидрофурана и 20 мл воды. Смесь перемешивали в течение 20 минут. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия для доведения pH до 8-9. Водную фазу экстрагировали этилацетатом и тетрагидрофураном (об.:об.=2:1, 60 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (60 мл x 1), сушили с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (колонка: Phenomenex luna C18 250x50 мм, 10 микрон; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной

кислоты) - ацетонитрил]; В%: 20%-50% за 30 мин). Получали продукт, (3S)-3-[5-[4-[[1-[4-[(1R,2S)-6-гидрокси-2-фенилтетралин-1-ил]фенил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]-1-оксоизоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-дион (964 мг, 1,23 ммоль, выход 35%, чистота 98%, формиат), в виде белого твердого вещества, представляющего собой соль муравьиной кислоты после лиофилизации. Хиральную чистоту анализировали с помощью хиральной SFC (Chiralcel OJ-3 50 × 4,6 мм, 3 микрон; подвижная фаза: 50% этанол (0,05% DEA) в CO₂; расход: 3 мл/мин, длина волны: 220 нм) и наблюдаемый t_p=2,89 мин с д. и. более 95%. [α_D=-267,5 (c=0,2 в DMF, 25°C). LC-MS (ESI) масса/заряд: 724,2 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,94 (s, 1H), 8,16 (s, 1H, формиат), 7,51 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,21-6,98 (m, 5H), 6,83 (d, J=6,4 Гц, 2H), 6,68-6,57 (m, 2H), 6,56-6,44 (m, 3H), 6,20 (d, J=8,8 Гц, 2H), 5,04 (dd, J=5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,32 (d, J=16,8 Гц, 1H), 4,19 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,12 (d, J=4,8 Гц, 1H), 3,51 (br d, J=10,0 Гц, 4H), 3,27 (br s, 8H), 3,03-2,82 (m, 3H), 2,63-2,54 (m, 1H), 2,43-2,28 (m, 2H), 2,19 (d, J=6,8 Гц, 2H), 2,15-2,02 (m, 1H), 2,01-1,89 (m, 1H), 1,83-1,51 (m, 4H), 1,28-1,04 (m, 2H).

[00310] ¹H-ЯМР свободной несольевой формы: (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,93 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 7,51 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,18-7,09 (m, 3H), 7,08-7,02 (m, 2H), 6,83 (d, J=6,4 Гц, 2H), 6,64 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,60 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,53 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,48 (dd, J=2,4, 8,4 Гц, 1H), 6,20 (d, J=8,8 Гц, 2H), 5,04 (dd, J=5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,39-4,27 (m, 1H), 4,24-4,15 (m, 1H), 4,12 (d, J=4,8 Гц, 1H), 3,51 (d, J=9,6 Гц, 2H), 3,29-3,24 (m, 5H), 3,03-2,83 (m, 3H), 2,62-2,54 (m, 4H), 2,52 (s, 3H), 2,41-2,36 (m, 1H), 2,19 (d, J=7,2 Гц, 2H), 2,15-2,08 (m, 1H), 2,00-1,89 (m, 1H), 1,81-1,58 (m, 4H), 1,22-1,06 (m, 2H).

ПАЛБОЦИКЛИБ

[00311] Палбоциклиб, также называемый 6-ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-{[5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-оном, имеет следующую структурную формулу:



[00312] Палбоциклиб является ингибитором циклинзависимых киназ (CDK) 4 и 6. Циклин D1 и CDK4/6 находятся в нисходящем направлении сигнальных путей, которые ведут к пролиферации клеток. In vitro палбоциклиб снижал клеточную пролиферацию в линиях клеток рака молочной железы, положительных по эстрогеновым рецепторам (ER), путем блокирования перехода клеток из фазы G1 в фазу S клеточного цикла. Обработка линий клеток рака молочной железы комбинацией палбоциклиба и антиэстрогенов

приводит к снижению уровня фосфорилирования белка ретинобластомы (Rb), что приводит к снижению экспрессии E2F и передачи сигнала, и повышению уровня блокировки роста по сравнению с обработкой каждым лекарственным средством по отдельности. Обработка линий ER-положительных клеток рака молочной железы комбинацией палбоциклиба и антиэстрогенов *in vitro* приводила к повышению уровня старения клеток по сравнению с каждым лекарственным средством по отдельности, которое поддерживалось в течение не более 6 дней после удаления палбоциклиба и было более выраженным, если обработку антиэстрогенами продолжали. Исследования *in vivo* с применением ксенотрансплантатной модели с полученным от пациента ER-положительным раком молочной железы демонстрировали, что комбинация палбоциклиба и летрозола повышала уровень ингибирования фосфорилирования Rb, передачи сигнала в нисходящем направлении и роста опухоли по сравнению с каждым лекарственным средством по отдельности.

[00313] Мононуклеарные клетки костного мозга человека, обработанные палбоциклибом в присутствии или в отсутствие антиэстрогена *in vitro*, не становились стареющими и продолжали пролиферацию после отмены палбоциклиба.

[00314] В некоторых вариантах осуществления данная заявка относится к любому из способов лечения и/или предупреждения рака молочной железы, раскрытых в данном документе, где способ включает совместное введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и терапевтически эффективного количества ингибитора CDK4/6 или его фармацевтически приемлемой соли, или совместное введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества комбинации соединения формулы (I-c) или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора CDK4/6 или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I-c) представляет собой свободное основание или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой свободное основание или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой палбоциклиб или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой дигидрохлоридную соль палбоциклиба. Дигидрохлоридную соль палбоциклиба можно получить, например, путем осуществления реакции свободного основания палбоциклиба в эфирном растворе хлористого водорода. Палбоциклиб представляет собой коммерчески доступное лекарственное средство для лечения рака молочной железы, разработанного Pfizer и продающегося под торговым названием Ibrance®.

СПОСОБЫ УБИКВИТИНИРОВАНИЯ/РАЗРУШЕНИЯ БЕЛКА-МИШЕНИ В КЛЕТКЕ

[00315] В настоящем изобретении предусмотрен способ убиквитинирования/разрушения белка-мишени (например, внутриклеточного белка-

мишени) в клетке. Способ включает введение бифункционального соединения, содержащего фрагмент, связывающий убиквитинлигазу E3, и фрагмент, нацеливающийся на белок, предпочтительно соединенные посредством линкерного фрагмента, где фрагмент, связывающий убиквитинлигазу E3, распознает белок убиквитинового пути (например, убиквитинлигазу, предпочтительно убиквитинлигазу E3), а фрагмент, нацеливающийся на белок, распознает белок-мишень (например, внутриклеточный белок-мишень), так что убиквитинирование белка-мишени осуществляется, когда белок-мишень располагается в непосредственной близости от убиквитинлигазы E3, что приводит к разрушению белка-мишени посредством протеасомного пути и осуществлению контроля (например, снижению) уровня белка-мишени. В варианте осуществления фрагмент, нацеливающийся на белок, связывается с ядерным гормональным рецептором. В определенных вариантах осуществления фрагмент, нацеливающийся на белок, связывается с эстрогеновым рецептором или рецептором, связанным с эстрогеном. В варианте осуществления внутриклеточный белок-мишень представляет собой эстрогеновый рецептор или рецептор, связанный с эстрогеном. В варианте осуществления линкерный фрагмент представляет собой связь или химическую группу, ковалентно связывающую фрагмент, нацеливающийся на белок, с фрагментом, связывающим убиквитинлигазу E3. В определенном варианте осуществления линкер может содержать один или более алканов и один или более гетероциклических фрагментов. В определенном варианте осуществления алкан представляет собой C₁-C₆алкильную группу, а гетероциклический фрагмент представляет собой пирролидин, имидазолидин, пиперидин или пиперазин. В варианте осуществления убиквитинлигаза E3 представляет собой цереблон. В определенном варианте осуществления фрагмент, связывающий цереблон, представляет собой талидомид, леналидомид, помалидомид, их аналог, их изостер или их производное. Контроль (например, снижение) уровней белка, предоставляемый настоящим изобретением, обеспечивает лечение болезненного состояния или состояния, которое модулируется посредством белка-мишени, путем снижения уровня этого белка в клетках пациента.

[00316] В одном аспекте в данной заявке предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер, сольват, полиморф, изотопное производное или пролекарство, которые разрушают белок эстрогенового рецептора (ER). В некоторых вариантах осуществления ER, который разрушается с помощью соединения формулы (I), представляет собой ER дикого типа. В некоторых вариантах осуществления ER, который разрушается с помощью соединения формулы (I), представляет собой мутантную форму ER.

[00317] В некоторых вариантах осуществления мутантная форма ER, которая разрушается с помощью соединения формулы (I), содержит по меньшей мере одну соматическую мутацию ER, ассоциированную с опухолью.

[00318] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, выбрана из Y537X, D538X,

E380X, L379X, V422X, S463X и L536X, где «X» относится к любому аминокислотному остатку, отличному от остатка дикого типа в этом положении. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, выбрана из Y537X, D538X, E380X, L379X, V422X, S463X и L536X, где «X» относится к любому аминокислотному остатку, отличному от остатка дикого типа в этом положении, выбранному из аланина (A); валина (V); лейцина (L); изолейцина (I); фенилаланина (F); метионина (M); триптофана (W); пролина (P); глицина (G); серина (S); треонина (T); цистеина (C); аспарагина (N); глутамина (Q); тирозина (Y); лизина (K); аргинина (R); гистидина (H); аспартата (D) и глутамата (E).

[00319] В некоторых вариантах осуществления мутантная форма ER, которая разрушается с помощью соединения формулы (I), содержит по меньшей мере соматическую мутацию ER Y537X, ассоциированную с опухолью.

[00320] В некоторых вариантах осуществления мутантная форма ER, которая разрушается с помощью соединения формулы (I), содержит по меньшей мере соматическую мутацию ER D538X, ассоциированную с опухолью.

[00321] В некоторых вариантах осуществления мутантная форма ER, которая разрушается с помощью соединения формулы (I), содержит по меньшей мере соматическую мутацию ER E380X, ассоциированную с опухолью.

[00322] В некоторых вариантах осуществления мутантная форма ER, которая разрушается с помощью соединения формулы (I), содержит по меньшей мере соматическую мутацию ER L379X, ассоциированную с опухолью.

[00323] В некоторых вариантах осуществления мутантная форма ER, которая разрушается с помощью соединения формулы (I), содержит по меньшей мере соматическую мутацию ER V422X, ассоциированную с опухолью.

[00324] В некоторых вариантах осуществления мутантная форма ER, которая разрушается с помощью соединения формулы (I), содержит по меньшей мере соматическую мутацию ER S463X, ассоциированную с опухолью.

[00325] В некоторых вариантах осуществления мутантная форма ER, которая разрушается с помощью соединения формулы (I), содержит по меньшей мере соматическую мутацию ER L536X, ассоциированную с опухолью.

[00326] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, выбрана из Y537S, Y537N, D538G, E380Q, L379I, V422del, S463P, L536P и L536_D538>P.

[00327] В некоторых вариантах осуществления мутантная форма ER, которая разрушается с помощью соединения формулы (I), содержит по меньшей мере соматическую мутацию ER Y537S, ассоциированную с опухолью.

[00328] В некоторых вариантах осуществления мутантная форма ER, которая разрушается с помощью соединения формулы (I), содержит по меньшей мере соматическую мутацию ER Y537N, ассоциированную с опухолью.

[00329] В некоторых вариантах осуществления мутантная форма ER, которая

разрушается с помощью соединения формулы (I), содержит по меньшей мере соматическую мутацию ER D538G, ассоциированную с опухолью.

[00330] В некоторых вариантах осуществления мутантная форма ER, которая разрушается с помощью соединения формулы (I), содержит по меньшей мере соматическую мутацию ER E380Q, ассоциированную с опухолью.

[00331] В некоторых вариантах осуществления мутантная форма ER, которая разрушается с помощью соединения формулы (I), содержит по меньшей мере соматическую мутацию ER L379I, ассоциированную с опухолью.

[00332] В некоторых вариантах осуществления мутантная форма ER, которая разрушается с помощью соединения формулы (I), содержит по меньшей мере соматическую мутацию ER V422del, ассоциированную с опухолью.

[00333] В некоторых вариантах осуществления мутантная форма ER, которая разрушается с помощью соединения формулы (I), содержит по меньшей мере соматическую мутацию ER S463P, ассоциированную с опухолью.

[00334] В некоторых вариантах осуществления мутантная форма ER, которая разрушается с помощью соединения формулы (I), содержит по меньшей мере соматическую мутацию ER L536P, ассоциированную с опухолью.

[00335] В некоторых вариантах осуществления мутантная форма ER, которая разрушается с помощью соединения формулы (I), содержит по меньшей мере соматическую мутацию ER L536_D538>P, ассоциированную с опухолью.

[00336] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение направлено на способ лечения пациента, нуждающегося в этом, от болезненного состояния или состояния, имеющего причинно-следственную связь с белком, где разрушение данного белка будет оказывать терапевтический эффект на данного пациента, при этом способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I), необязательно в комбинации с другим биологически активным средством, например, противораковым средством. Болезненное состояние или состояние может представлять собой болезненное состояние или состояние, имеющие причинно-следственную связь с экспрессией или сверхэкспрессией белка.

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

[00337] В одном аспекте настоящая заявка относится к способу лечения и/или предупреждения рака, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомера, стереоизомера, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства.

[00338] В одном аспекте настоящая заявка относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомеру, стереоизомеру, сольвату, полиморфу, изотопному производному или пролекарству для применения в способе лечения и/или предупреждения рака. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного

количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомера, стереоизомера, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства.

[00339] В одном аспекте настоящая заявка относится к способу лечения и/или предупреждения рака, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомера, стереоизомера, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства в комбинации с одним или более дополнительными противораковыми средствами.

[00340] В одном аспекте настоящая заявка относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомеру, стереоизомеру, сольвату, полиморфу, изотопному производному или пролекарству в комбинации с одним или более дополнительными противораковыми средствами для применения в способе лечения и/или предупреждения рака. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомера, стереоизомера, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства.

[00341] В одном аспекте настоящая заявка относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомеру, стереоизомеру, сольвату, полиморфу, изотопному производному или пролекарству в комбинации с одним или более дополнительными противораковыми средствами для применения в лечении и/или предупреждении рака.

[00342] 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.

[00343] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы.

[00344] В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический рак молочной железы.

[00345] В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой местнораспространенный рак молочной железы.

[00346] В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой ER+, HER2- рак молочной железы.

[00347] В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический ER+, HER2- рак молочной железы.

[00348] В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический ER+, HER2- рак молочной железы, который также является местнораспространенным.

[00349] В некоторых вариантах осуществления у субъекта, страдающего раком

молочной железы, может наблюдаться разный ответ на лечение с помощью соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомера, стереоизомера, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства, в зависимости от статуса субъекта по биомаркерам ER, *т. е.* от того, имеется ли у субъекта одна или более соматических мутаций ER, ассоциированных с опухолью.

[00350] В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрены способы лечения рака молочной железы у субъекта, имеющего рак молочной железы, содержащий по меньшей мере одну соматическую мутацию ER, ассоциированную с опухолью.

[00351] Используемый в данном документе термин «ER» относится к человеческому эстрогеновому рецептору-альфа (ER α), кодируемому геном ESR1 человека. Соматические мутации ER, ассоциированные с опухолью, наблюдаются с повышенной частотой у пациентов, имеющих рак молочной железы, который приобрел резистентность к видам эндокринной терапии (Toy et al. (2013) *Nature Genetics* 45:1439-1445; Merenbakh-Lamin et al. (2013) *Cancer Research* 73:6856-6864; Robinson et al. (2013) *Nature Genetics* 45:1446-1451; Li et al. (2013) *Cell Reports* 4:1116-1130). Соматические мутации ER часто возникают в лиганд-связывающем домене ER, который является функциональным доменом человеческого ER, образующим гидрофобный карман для связывания гормонального лиганда ER (например, эстрогена) (Hamadeh et al (2018) *Cancer Treat Rev* 70:47-55; Jeselsohn, et al. (2015) *Nat Rev Clin Oncol* 12:573-583). Кроме того, было продемонстрировано, что соматические мутации ER, ассоциированные с опухолью, в лиганд-связывающем домене ER приобретаются в ответ на селективное давление видов эндокринной терапии, которые создают среду с низким содержанием эстрогенов (например, ингибиторы ароматазы) (Jeselsohn et al. (2014) *Clinical Cancer Research* 20:1757-1767; Schiavon, et al. (2015) *Sci Transl Med* 7:313ra182). Не ограничиваясь какой-либо теорией, мутации в лиганд-связывающем домене ER приводят к снижению специфичности к лиганду, что позволяет ER функционировать независимо от эстрогена. Такие мутации ER, ассоциированные с опухолью, придают опухолевым клеткам способность пролиферировать в обедненных эстрогенами средах и, таким образом, они селективируются в ответ на виды эндокринной терапии, которые блокируют или снижают уровни эстрогена.

[00352] Как понятно специалисту в данной области техники, ER представляет собой полипептид длиной 525 аминокислотных остатков, содержащий три функциональных домена: N-концевой домен регуляции транскрипции, ДНК-связывающий домен и лиганд-связывающий домен (Kumar, et al. (2011) *J. Amino Acids*, ID статьи 812540). ДНК-связывающий домен связан с лиганд-связывающим доменом посредством шарнира. Подходящая эталонная последовательность для ER изложена под SEQ ID NO: 1 и идентифицирована в базе данных UniProt как P03372 (ESR1_HUMAN).

[00353] Используемый в данном документе термин «N-концевой домен регуляции транскрипции» относится к непрерывному участку из аминокислотных остатков, простирающемуся от аминокислотного остатка 1 до приблизительно аминокислотного

остатка 180 в ER (например, аминокислотные остатки 1-180 из SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления термин «N-концевой домен регуляции транскрипции» относится к непрерывному участку из аминокислотных остатков, простирающемуся от аминокислотного остатка 1 до аминокислотного остатка 180 в ER (например, аминокислотные остатки 1-180 из SEQ ID NO: 1).

[00354] Используемый в данном документе термин «ДНК-связывающий домен» относится к непрерывному участку из аминокислотных остатков, простирающемуся от приблизительно аминокислотного остатка 181 до приблизительно аминокислотного остатка 263 в ER (например, аминокислотные остатки 181-263 из SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления «ДНК-связывающий домен» относится к непрерывному участку из аминокислотных остатков, простирающемуся от аминокислотного остатка 181 до аминокислотного остатка 263 в ER (например, аминокислотные остатки 181-263 из SEQ ID NO: 1).

[00355] Используемый в данном документе термин «шарнир» относится к непрерывному участку из аминокислотных остатков, простирающемуся от приблизительно аминокислотного остатка 264 до приблизительно аминокислотного остатка 302 в ER (например, аминокислотные остатки 264-302 из SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления «шарнир» относится к непрерывному участку из аминокислотных остатков, простирающемуся от аминокислотного остатка 264 до аминокислотного остатка 302 в ER (например, аминокислотные остатки 264-302 из SEQ ID NO: 1).

[00356] Используемый в данном документе термин «лиганд-связывающий домен» относится к непрерывному участку из аминокислотных остатков, простирающемуся от приблизительно аминокислотного остатка 303 до приблизительно аминокислотного остатка 552 (например, аминокислотные остатки 303-552 из SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления «лиганд-связывающий домен» относится к непрерывному участку из аминокислотных остатков, простирающемуся от аминокислотного остатка 303 до аминокислотного остатка 552 (например, аминокислотные остатки 303-552 из SEQ ID NO: 1).

[00357] В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется рак молочной железы, содержащий по меньшей мере одну соматическую мутацию ER, ассоциированную с опухолью, присутствующую в функциональном домене ER.

[00358] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой вставку, делецию или замену одного или более аминокислотных остатков в функциональном домене ER по сравнению с эталонной последовательностью ER (например, SEQ ID NO: 1).

[00359] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой замену одного или более аминокислотных остатков в функциональном домене ER по сравнению с эталонной последовательностью ER (например, SEQ ID NO: 1).

[00360] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, присутствует в лиганд-связывающем домене ER.

[00361] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой вставку, делецию или замену одного или более аминокислотных остатков в лиганд-связывающем домене ER по сравнению с эталонной последовательностью ER (например, SEQ ID NO: 1).

[00362] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой вставку, делецию или замену одного или более аминокислотных остатков, выбранных из аминокислотных остатков 303-552, по сравнению с эталонной последовательностью ER, где эталонная последовательность ER изложена под SEQ ID NO: 1.

[00363] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, в лиганд-связывающем домене ER обеспечивает ER, характеризующийся сниженной специфичностью к лиганду и/или повышенным рекрутированием кофактора. Не ограничиваясь какой-либо теорией, ER, характеризующийся сниженной специфичностью к лиганду и/или повышенным рекрутированием кофактора, характеризуется повышенной способностью запускать сигнальный путь ER, вследствие чего у опухолевой клетки, содержащей мутированный ER, обеспечивается преимущественный рост.

[00364] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, выбрана из любой одной из Y537X, D538X, E380X, L379X, V422X, S463X и L536X или любой их комбинации, где «X» относится к любому аминокислотному остатку, отличному от остатка дикого типа в этом положении. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, выбрана из любой одной из Y537X, D538X, E380X, L379X, V422X, S463X и L536X или любой их комбинации, где «X» относится к аминокислотному остатку, отличному от остатка дикого типа в этом положении, выбранному из аланина (A); валина (V); лейцина (L); изолейцина (I); фенилаланина (F); метионина (M); триптофана (W); пролина (P); глицина (G); серина (S); треонина (T); цистеина (C); аспарагина (N); глутамина (Q); тирозина (Y); лизина (K); аргинина (R); гистидина (H); аспартата (D) и глутамата (E).

[00365] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой Y537X.

[00366] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой D538X.

[00367] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой E380X.

[00368] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой L379X.

[00369] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой V422X.

[00370] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой S463X.

[00371] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой L536X.

[00372] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, предусматривает любую одну из Y537S, Y537N, D538G, E380Q, L379I, V422del, S463P, L536P и L536_D538>P или любую их комбинацию.

[00373] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой Y537S.

[00374] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой Y537N.

[00375] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой D538G.

[00376] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой E380Q.

[00377] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой L379I.

[00378] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой V422del.

[00379] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой S463P.

[00380] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой L536P.

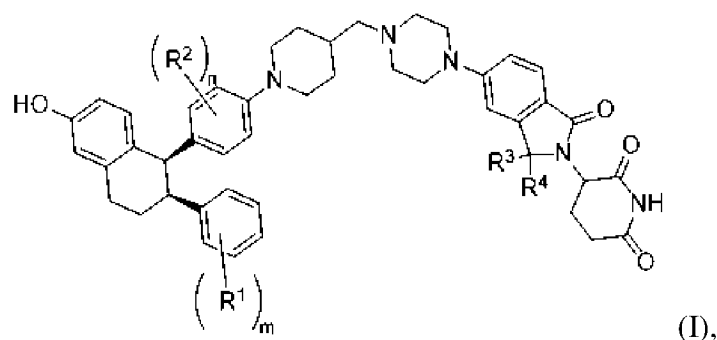
[00381] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой L536_D538>P.

[00382] В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы содержит раковые клетки, характеризующиеся экспрессией по меньшей мере одной соматической мутации ER, ассоциированной с опухолью, описанной в данном документе. Способы идентификации рака, характеризующегося экспрессией соматических мутаций, известны из уровня техники и включают, например, получение биологического образца от субъекта, сбор биологического образца для получения генетического материала (например, геномной ДНК или РНК) и выполнение анализа секвенирования, анализа секвенирования РНК или полимеразной цепной реакции в реальном времени (RT-PCR). Например, в некоторых вариантах осуществления сначала получают геномную ДНК (с использованием любой стандартной методики) из раковой ткани, полученной от субъекта, подготавливают кДНК и выполняют амплификацию (например, с использованием полимеразной цепной

реакции), чтобы получить кДНК в количестве, достаточном для анализа последовательности, и выполняют секвенирование с использованием, например, секвенирования нового поколения. Геномную ДНК или РНК, как правило, выделяют из биологических образцов, таких как ткани, извлеченные у субъекта, например, путем биопсии ткани. В некоторых вариантах осуществления биологический образец представляет собой образец биопсии ткани (например, образец биопсии опухоли молочной железы), где анализ последовательности геномной ДНК или РНК выполняют для идентификации наличия соматических мутаций в ER (например, соматической мутации ER, ассоциированной с опухолью, присутствующей в лиганд-связывающем домене ER). В некоторых вариантах осуществления биологический образец содержит плазму крови, полученную от субъекта, и используется для обнаружения соматических мутаций ER, ассоциированных с опухолью, присутствующих в опухолевой ДНК в кровотоке, например, с использованием амплификации на основе ПЦР и секвенирования генов.

[00383] В одном аспекте данная заявка относится к способу лечения рака молочной железы у субпопуляции пациентов с раком молочной железы, включающему:

выбор субъекта с раком молочной железы для лечения на основании статуса биомаркеров соматической мутации ER, ассоциированной с опухолью, у субъекта; и введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I),



или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства, где:

каждый R^1 и каждый R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, OR^5 , $N(R^5)(R^6)$, NO_2 , CN , $SO_2(R^5)$, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

R^3 и R^4 или одновременно представляют собой водород, или, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонил;

каждый R^5 и каждый R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

m составляет 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

n составляет 0, 1, 2, 3 или 4, и

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

[00384] В одном аспекте данная заявка относится к соединению формулы (I) или

его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, полиморфу, изотопному производному или пролекарству, где:

каждый R^1 и каждый R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, OR^5 , $N(R^5)(R^6)$, NO_2 , CN , $SO_2(R^5)$, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

R^3 и R^4 или одновременно представляют собой водород, или, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонил;

каждый R^5 и каждый R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

m составляет 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

n составляет 0, 1, 2, 3 или 4,

для применения в способе лечения рака молочной железы у субпопуляции пациентов с раком молочной железы, при этом способ включает:

выбор субъекта с раком молочной железы для лечения на основании статуса биомаркеров соматической мутации ER, ассоциированной с опухолью, у субъекта; и

введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I),

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

[00385] В одном аспекте данная заявка относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, полиморфу, изотопному производному или пролекарству, где:

каждый R^1 и каждый R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, OR^5 , $N(R^5)(R^6)$, NO_2 , CN , $SO_2(R^5)$, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

R^3 и R^4 или одновременно представляют собой водород, или, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонил;

каждый R^5 и каждый R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

m составляет 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

n составляет 0, 1, 2, 3 или 4,

для применения в лечении рака молочной железы у субпопуляции пациентов с раком молочной железы, при этом лечение включает:

выбор субъекта с раком молочной железы для лечения на основании статуса биомаркеров соматической мутации ER, ассоциированной с опухолью, у субъекта; и

введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I),

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

[00386] В некоторых вариантах осуществления статус субъекта, страдающего раком молочной железы, по биомаркерам ER можно определить посредством анализа опухолевой ДНК в кровотоке (ctDNA) субъекта. Альтернативные способы определения

статуса субъекта, страдающего раком молочной железы, по биомаркерам ER включают без ограничения флуоресцентную гибридизацию *in situ*, иммуногистохимическое исследование, ПЦР-анализ или секвенирование.

[00387] В некоторых вариантах осуществления статус субъекта, страдающего раком молочной железы, по биомаркерам ER определяют в образце крови, полученном от субъекта.

[00388] В некоторых вариантах осуществления статус субъекта, страдающего раком молочной железы, по биомаркерам ER определяют в образце биопсии солидных образований, полученном из опухоли субъекта.

[00389] В некоторых вариантах осуществления пациента с раком молочной железы выбирают для лечения на основании наличия по меньшей мере одной соматической мутации ER, ассоциированной с опухолью.

[00390] В некоторых вариантах осуществления пациента с раком молочной железы выбирают для лечения на основании наличия по меньшей мере одной соматической мутации ER, ассоциированной с опухолью, выбранной из группы, состоящей из Y537X, D538X, E380X, L379X, V422X, S463X и L536X, где «X» относится к любому аминокислотному остатку, отличному от остатка дикого типа в этом положении.

[00391] В некоторых вариантах осуществления пациента с раком молочной железы выбирают для лечения на основании наличия по меньшей мере одной соматической мутации ER, ассоциированной с опухолью, выбранной из группы, состоящей из Y537X, D538X, E380X, L379X, V422X, S463X и L536X, где «X» относится к аминокислотному остатку, отличному от остатка дикого типа в этом положении, выбранному из аланина (A); валина (V); лейцина (L); изолейцина (I); фенилаланина (F); метионина (M); триптофана (W); пролина (P); глицина (G); серина (S); треонина (T); цистеина (C); аспарагина (N); глутамина (Q); тирозина (Y); лизина (K); аргинина (R); гистидина (H); аспартата (D) и глутамата (E).

[00392] В некоторых вариантах осуществления пациента с раком молочной железы выбирают для лечения на основании наличия по меньшей мере одной соматической мутации ER, ассоциированной с опухолью, выбранной из группы, состоящей из Y537S, Y537N, D538G, E380Q, L379I, V422del, S463P, L536P и L536_D538>P.

[00393] В некоторых вариантах осуществления пациента с раком молочной железы выбирают для лечения на основании наличия соматической мутации ER Y537S, ассоциированной с опухолью.

[00394] В некоторых вариантах осуществления пациента с раком молочной железы выбирают для лечения на основании наличия соматической мутации ER Y537N, ассоциированной с опухолью.

[00395] В некоторых вариантах осуществления пациента с раком молочной железы выбирают для лечения на основании наличия соматической мутации ER D538G, ассоциированной с опухолью.

[00396] В некоторых вариантах осуществления пациента с раком молочной железы

выбирают для лечения на основании наличия соматической мутации ER E380Q, ассоциированной с опухолью.

[00397] В некоторых вариантах осуществления пациента с раком молочной железы выбирают для лечения на основании наличия соматической мутации ER L379I, ассоциированной с опухолью.

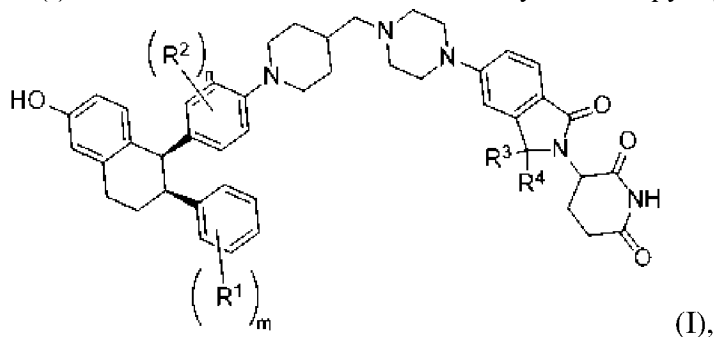
[00398] В некоторых вариантах осуществления пациента с раком молочной железы выбирают для лечения на основании наличия соматической мутации ER V422del, ассоциированной с опухолью.

[00399] В некоторых вариантах осуществления пациента с раком молочной железы выбирают для лечения на основании наличия соматической мутации ER S463P, ассоциированной с опухолью.

[00400] В некоторых вариантах осуществления пациента с раком молочной железы выбирают для лечения на основании наличия соматической мутации ER L536P, ассоциированной с опухолью.

[00401] В некоторых вариантах осуществления пациента с раком молочной железы выбирают для лечения на основании наличия соматической мутации ER L536_D538>P, ассоциированной с опухолью.

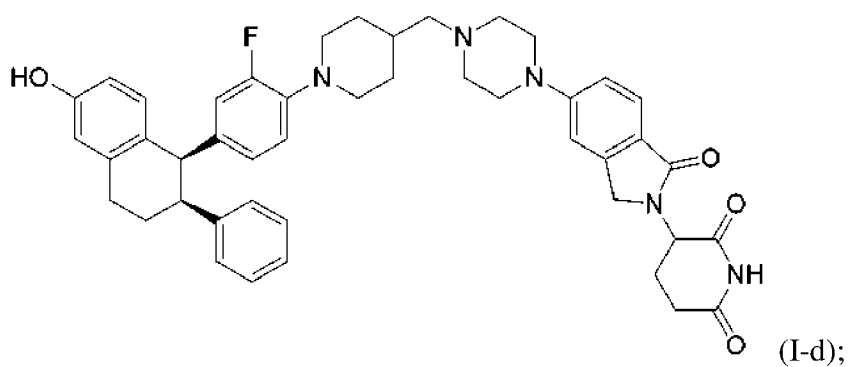
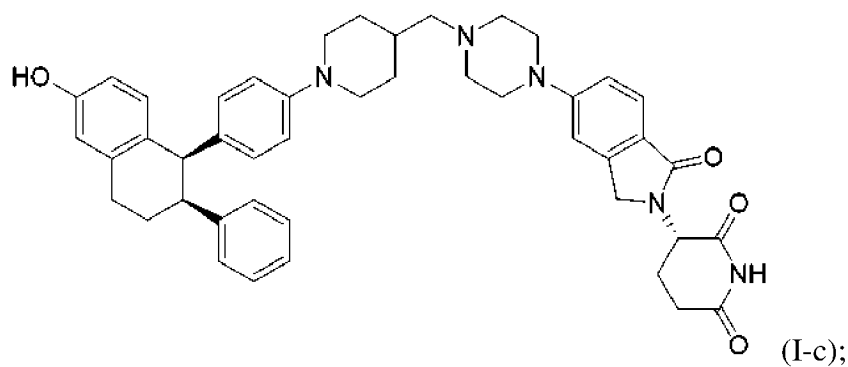
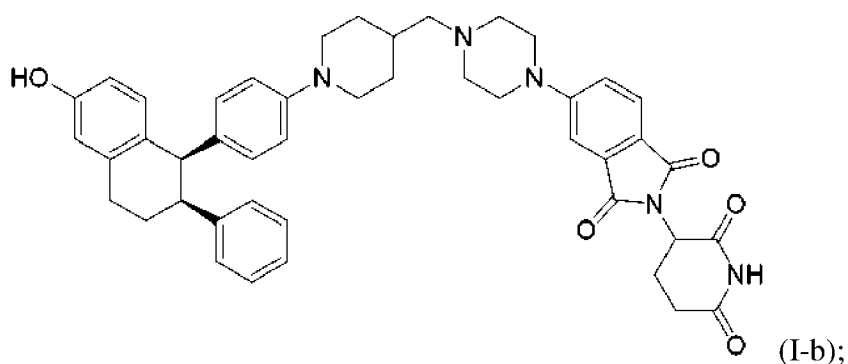
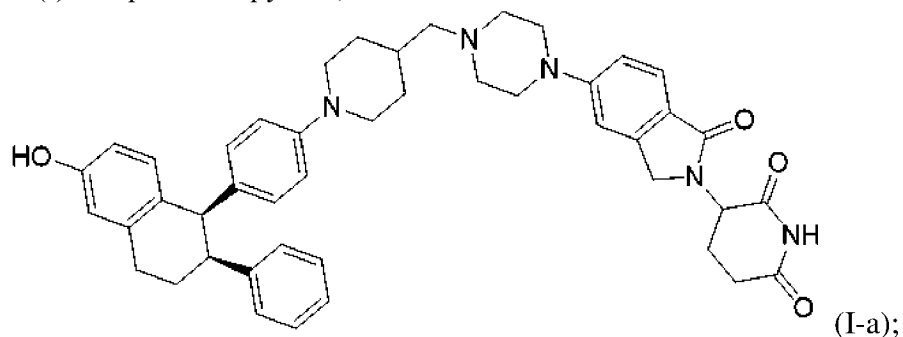
[00402] В одном аспекте настоящая заявка относится к лечению рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), где соединение формулы (I) относится к соединению со следующей структурой:

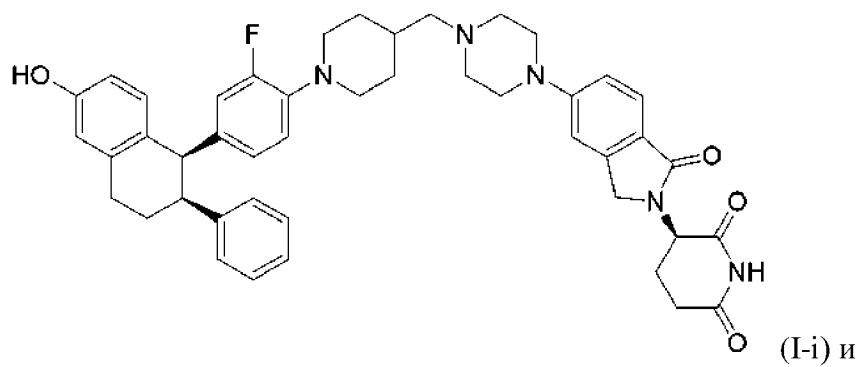
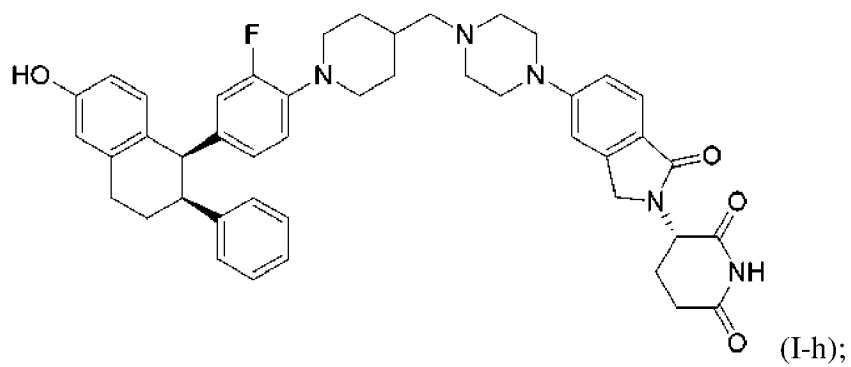
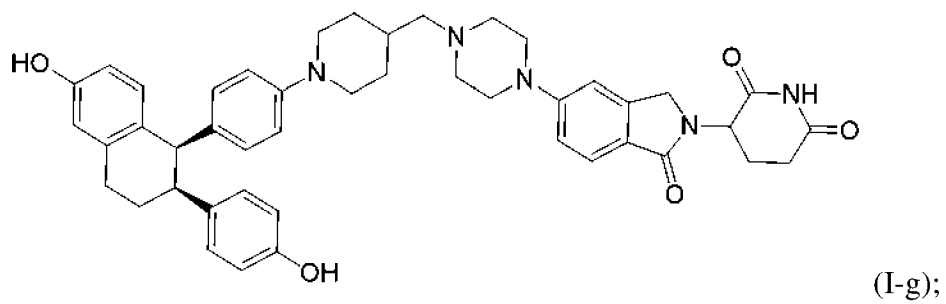
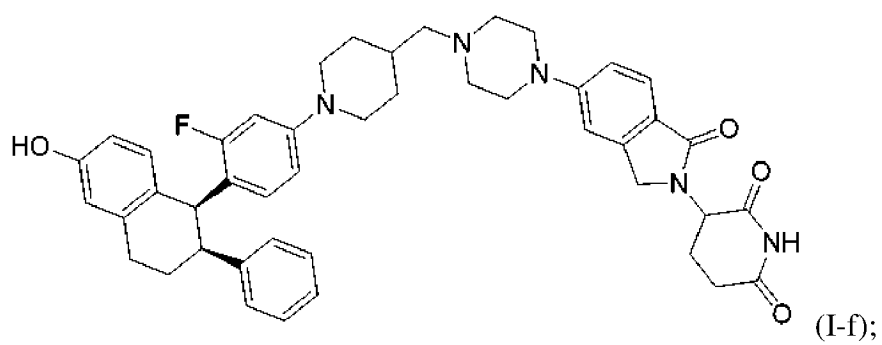
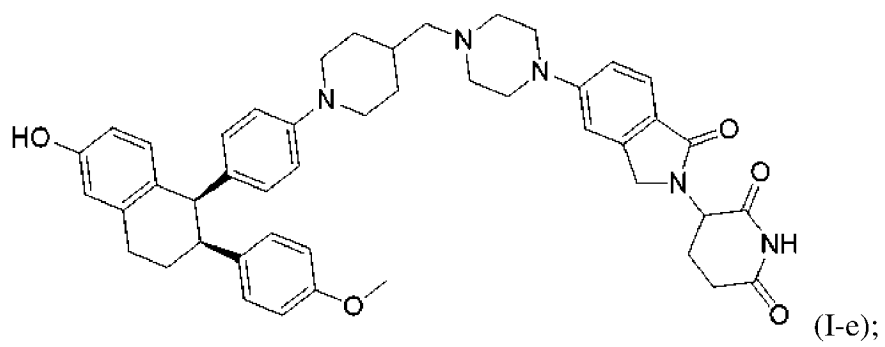


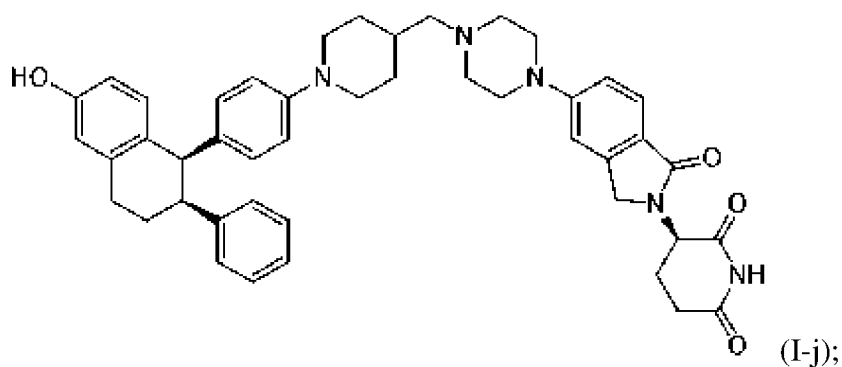
или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомеру, стереоизомеру, сольвату, полиморфу, изотопному производному или пролекарству, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m и n определены в данном документе. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой местнораспространенный рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой ER⁺, HER2- рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический ER⁺, HER2- рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический ER⁺, HER2- рак молочной железы, который

является местнораспространенным.

[00403] В одном аспекте настоящая заявка относится к лечению рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), где соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:

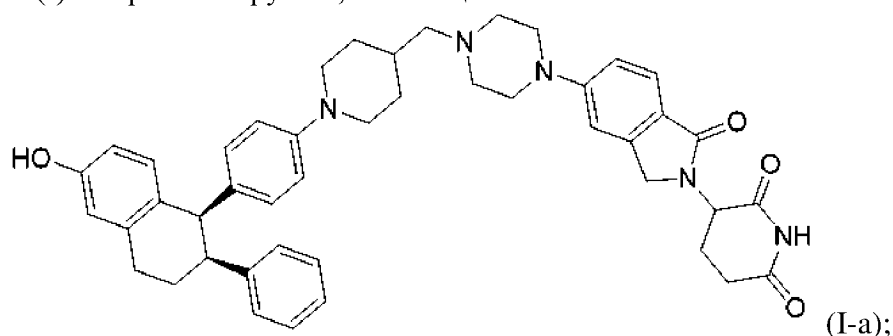


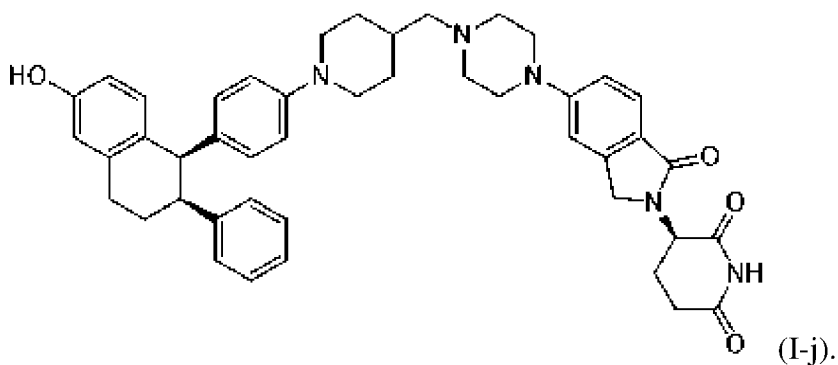
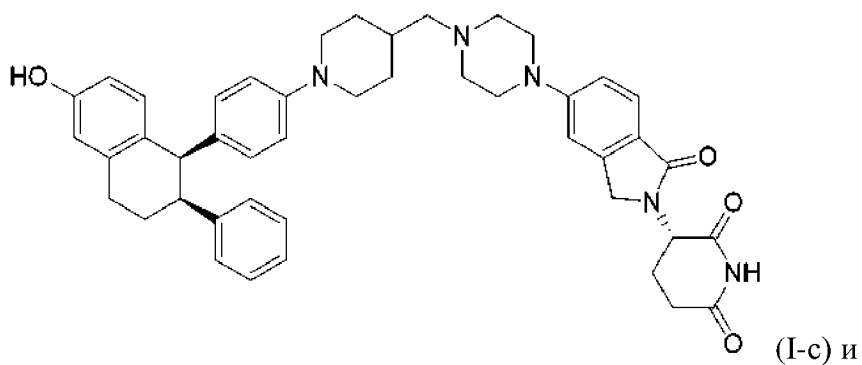




или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомера, стереоизомера, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-a). В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-c). В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-j). В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой местнораспространенный рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой ER+, HER2- рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический ER+, HER2- рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический ER+, HER2- рак молочной железы, который является местнораспространенным.

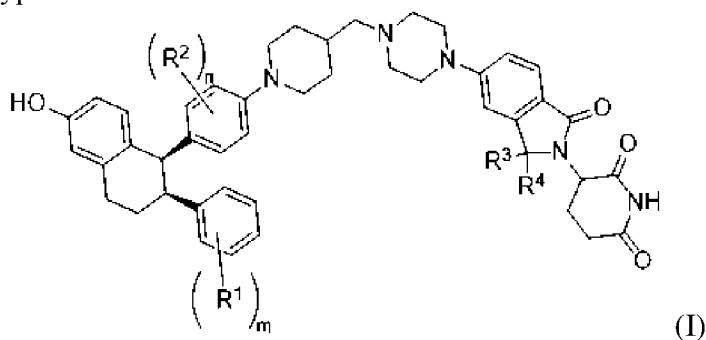
[00404] В одном аспекте настоящая заявка относится к лечению рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), где соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:





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

[00405] В одном аспекте настоящая заявка относится к лечению рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER, ассоциированной с опухолью, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), где соединение формулы (I) относится к соединению со следующей структурой:



или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомеру, стереоизомеру, сольвату,

полиморфу, изотопному производному или пролекарству, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m и n определены в данном документе. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой местнораспространенный рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой ER+, HER2- рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический ER+, HER2- рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический ER+, HER2- рак молочной железы, который является местнораспространенным.

[00406] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, выбрана из любой одной из Y537X, D538X, E380X, L379X, V422X, S463X и L536X или любой их комбинации, где «X» относится к любому аминокислотному остатку, отличному от остатка дикого типа в этом положении. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, выбрана из любой одной из Y537X, D538X, E380X, L379X, V422X, S463X и L536X или любой их комбинации, где «X» относится к аминокислотному остатку, отличному от остатка дикого типа в этом положении, выбранному из аланина (A); валина (V); лейцина (L); изолейцина (I); фенилаланина (F); метионина (M); триптофана (W); пролина (P); глицина (G); серина (S); треонина (T); цистеина (C); аспарагина (N); глутамина (Q); тирозина (Y); лизина (K); аргинина (R); гистидина (H); аспартата (D) и глутамата (E).

[00407] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой Y537X.

[00408] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой D538X.

[00409] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой E380X.

[00410] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой L379X.

[00411] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой V422X.

[00412] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой S463X.

[00413] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой L536X.

[00414] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, предусматривает любую одну из

Y537S, Y537N, D538G, E380Q, L379I, V422del, S463P, L536P и L536_D538>P или любую их комбинацию.

[00415] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой Y537S.

[00416] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой Y537N.

[00417] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой D538G.

[00418] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой E380Q.

[00419] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой L379I.

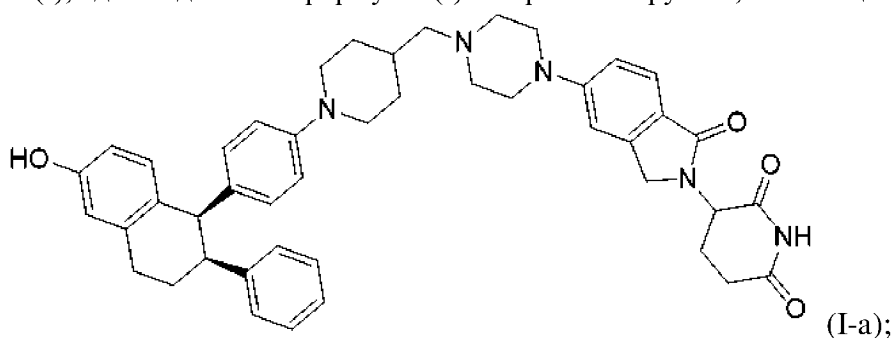
[00420] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой V422del.

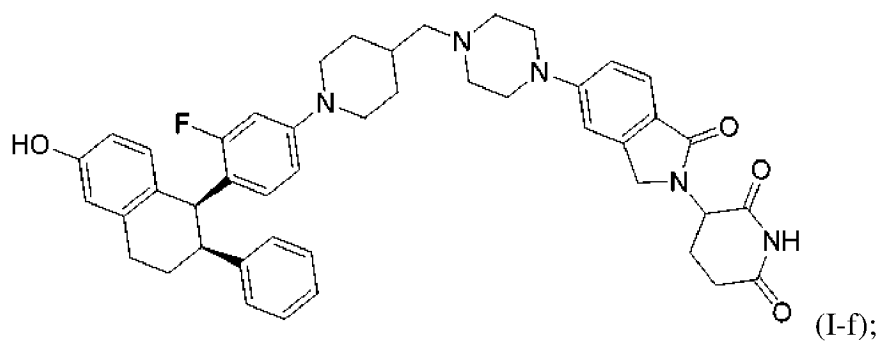
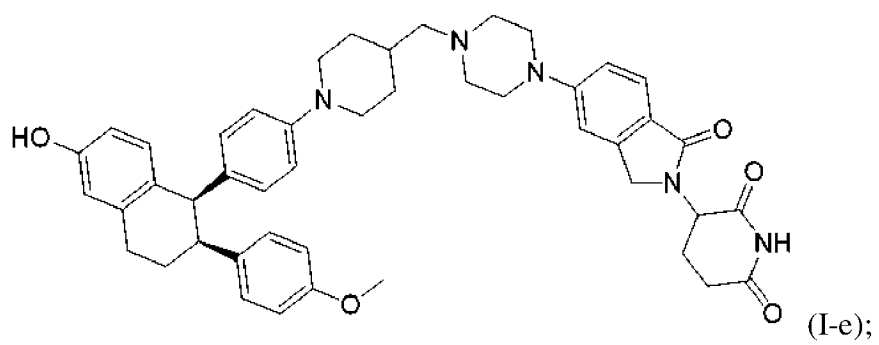
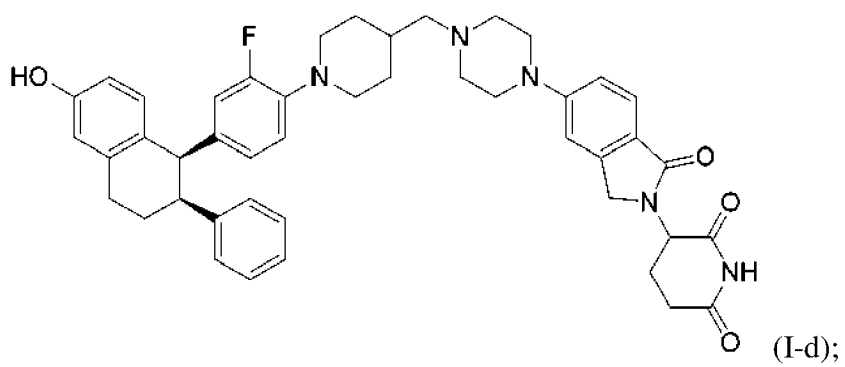
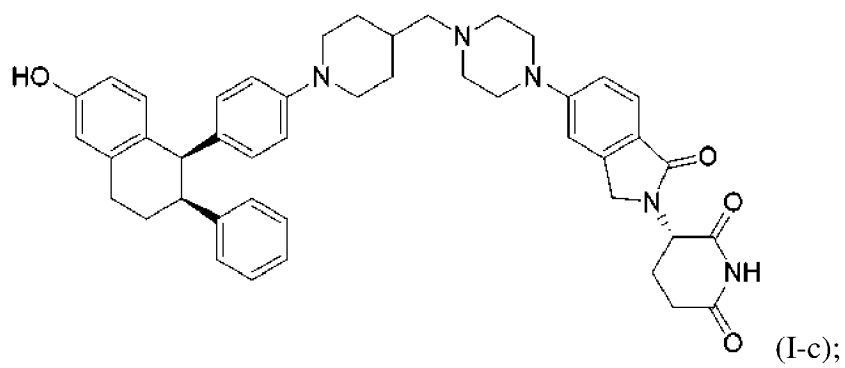
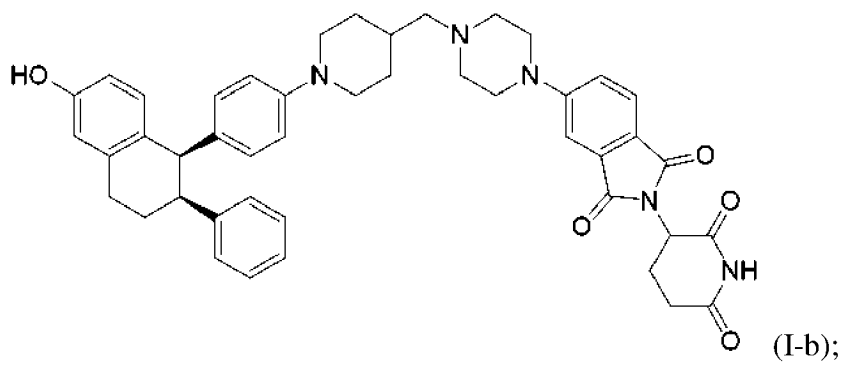
[00421] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой S463P.

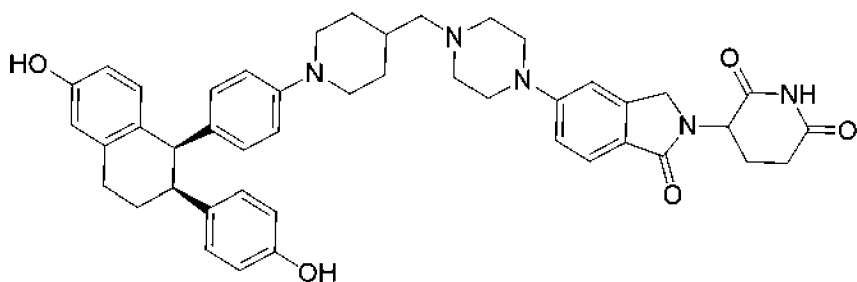
[00422] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой L536P.

[00423] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой L536_D538>P.

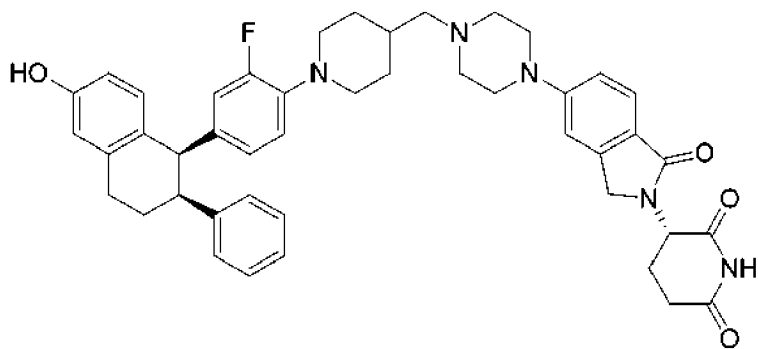
[00424] В одном аспекте настоящая заявка относится к лечению рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER, ассоциированной с опухолью, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), где соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:



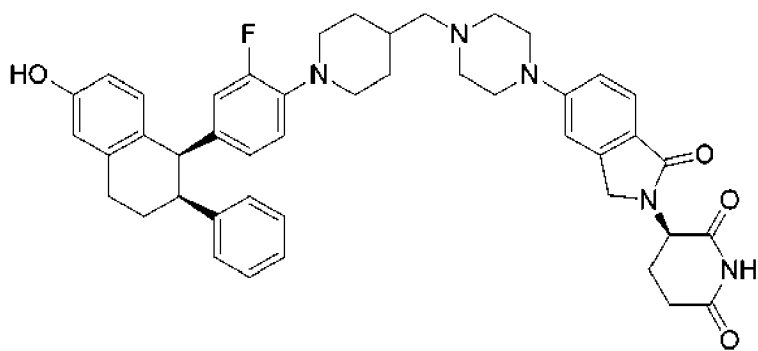




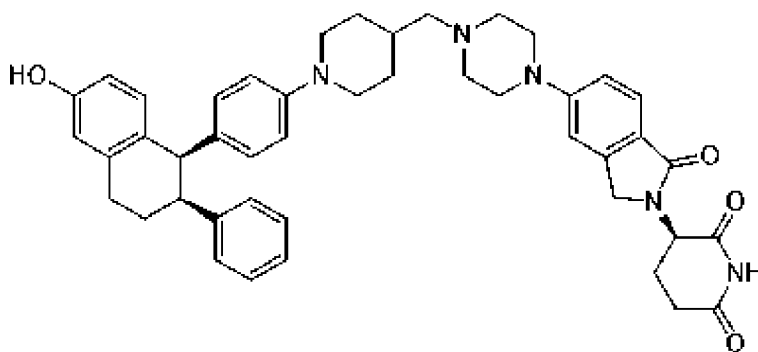
(I-g);



(I-h);



(I-i) и



(I-j);

или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомера, стереоизомера, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-a). В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-c). В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-c). В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой местнораспространенный рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления

рак молочной железы представляет собой ER+, HER2- рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический ER+, HER2- рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический ER+, HER2- рак молочной железы, который является местнораспространенным.

[00425] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, выбрана из любой одной из Y537X, D538X, E380X, L379X, V422X, S463X и L536X или любой их комбинации, где «X» относится к любому аминокислотному остатку, отличному от остатка дикого типа в этом положении. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, выбрана из любой одной из Y537X, D538X, E380X, L379X, V422X, S463X и L536X или любой их комбинации, где «X» относится к аминокислотному остатку, отличному от остатка дикого типа в этом положении, выбранному из аланина (A); валина (V); лейцина (L); изолейцина (I); фенилаланина (F); метионина (M); триптофана (W); пролина (P); глицина (G); серина (S); треонина (T); цистеина (C); аспарагина (N); глутамина (Q); тирозина (Y); лизина (K); аргинина (R); гистидина (H); аспартата (D) и глутамата (E).

[00426] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой Y537X.

[00427] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой D538X.

[00428] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой E380X.

[00429] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой L379X.

[00430] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой V422X.

[00431] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой S463X.

[00432] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой L536X.

[00433] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, предусматривает любую одну из Y537S, Y537N, D538G, E380Q, L379I, V422del, S463P, L536P и L536_D538>P или любую их комбинацию.

[00434] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой Y537S.

[00435] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой Y537N.

[00436] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна

соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой D538G.

[00437] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой E380Q.

[00438] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой L379I.

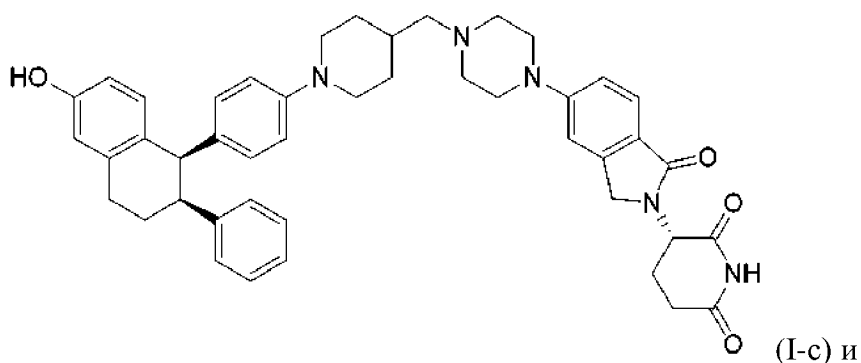
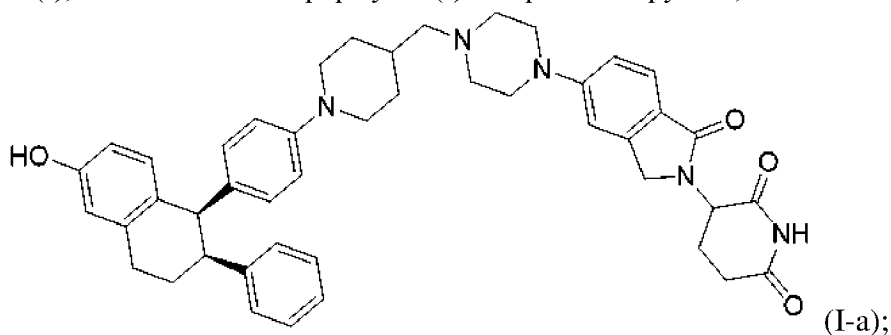
[00439] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой V422del.

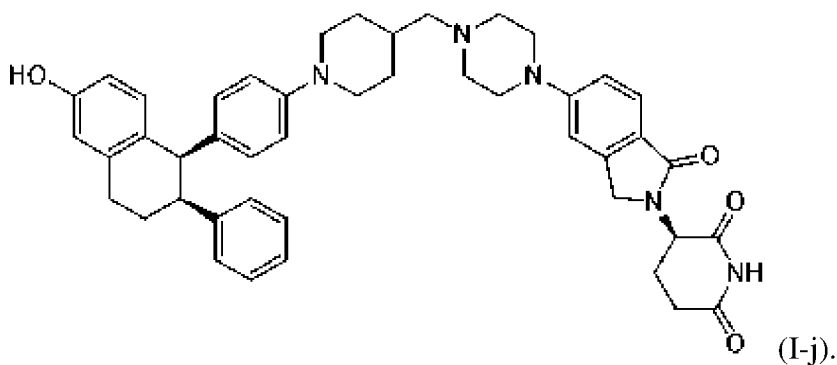
[00440] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой S463P.

[00441] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой L536P.

[00442] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой L536_D538>P.

[00443] В одном аспекте настоящая заявка относится к лечению рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER, ассоциированной с опухолью, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), где соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:





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

[00444] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, выбрана из любой одной из Y537X, D538X, E380X, L379X, V422X, S463X и L536X или любой их комбинации, где «X» относится к любому аминокислотному остатку, отличному от остатка дикого типа в этом положении. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, выбрана из любой одной из Y537X, D538X, E380X, L379X, V422X, S463X и L536X или любой их комбинации, где «X» относится к аминокислотному остатку, отличному от остатка дикого типа в этом положении, выбранному из аланина (A); валина (V); лейцина (L); изолейцина (I); фенилаланина (F); метионина (M); триптофана (W); пролина (P); глицина (G); серина (S); треонина (T); цистеина (C); аспарагина (N); глутамина (Q); тирозина (Y); лизина (K); аргинина (R); гистидина (H); аспартата (D) и глутамата (E).

[00445] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой Y537X.

[00446] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой D538X.

[00447] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой E380X.

[00448] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой L379X.

[00449] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой V422X.

[00450] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна

соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой S463X.

[00451] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой L536X.

[00452] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, предусматривает любую одну из Y537S, Y537N, D538G, E380Q, L379I, V422del, S463P, L536P и L536_D538>P или любую их комбинацию.

[00453] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой Y537S.

[00454] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой Y537N.

[00455] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой D538G.

[00456] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой E380Q.

[00457] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой L379I.

[00458] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой V422del.

[00459] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой S463P.

[00460] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой L536P.

[00461] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой L536_D538>P.

[00462] 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 с помощью любых воспроизводимых способов измерения. В предпочтительном аспекте размер опухоли можно измерять в виде диаметра опухоли.

[00463] 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 с помощью любых воспроизводимых способов измерения.

[00464] 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 с помощью любых воспроизводимых способов измерения. В предпочтительном аспекте число опухолей можно измерять с помощью подсчета опухолей, видимых невооруженным глазом или при указанном увеличении. В предпочтительном аспекте указанное увеличение составляет 2х, 3х, 4х, 5х, 10х или 50х.

[00465] 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 с помощью любых воспроизводимых способов измерения. В предпочтительном аспекте число метастатических очагов можно измерять с помощью подсчета метастатических очагов, видимых невооруженным глазом или при указанном увеличении. В предпочтительном аспекте указанное увеличение составляет 2х, 3х, 4х, 5х, 10х или 50х.

[00466] 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 с помощью любых воспроизводимых способов. В предпочтительном аспекте увеличение средней продолжительности выживания популяции можно измерять, например, с помощью расчета средней длительности периода выживания для популяции после начала лечения с применением активного средства или соединения. В другом предпочтительном аспекте увеличение средней продолжительности выживания популяции также можно измерять,

например, с помощью расчета средней длительности периода выживания для популяции после завершения первого курса лечения с применением активного средства или соединения.

[00467] 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 с помощью любых воспроизводимых способов. В предпочтительном аспекте увеличение средней продолжительности выживания популяции можно измерять, например, с помощью расчета средней длительности периода выживания для популяции после начала лечения с применением активного средства или соединения. В другом предпочтительном аспекте увеличение средней продолжительности выживания популяции также можно измерять, например, с помощью расчета средней длительности периода выживания для популяции после завершения первого курса лечения с применением соединения формулы (I).

[00468] 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 со значением 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 с помощью любых воспроизводимых способов измерения. В предпочтительном аспекте скорость роста опухоли измеряют в соответствии с изменением диаметра опухоли за единицу времени.

[00469] В другом аспекте лечение рака приводит к уменьшению повторного роста опухоли. Предпочтительно после лечения повторный рост опухоли составляет менее чем 5%; более предпочтительно повторный рост 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 с помощью любых воспроизводимых способов измерения. В предпочтительном аспекте повторный рост опухоли измеряют, например, с помощью измерения увеличения диаметра опухоли после предыдущего уменьшения размера опухоли, которое последовало за лечением. В другом предпочтительном аспекте об уменьшении повторного роста опухоли свидетельствует неспособность опухолей появляться снова после остановки лечения.

[00470] Дозировки соединения формулы (I) для любого из способов и путей применения, описанных в данном документе, изменяются в зависимости от средства, возраста, веса и клинического состояния субъекта-реципиента, и среди прочих факторов на выбранную дозировку влияет опыт и мнение клинициста или практикующего врача, осуществляющего введение терапевтического средства.

[00471] Терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) можно вводить один, два, три, четыре, пять или более раз на протяжении дня в течение 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180 или более дней, за которыми следуют 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 или более дней без введения соединения формулы (I). Данный тип плана 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.

[00472] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) можно вводить один или два раза на протяжении дня в течение не более 5, 10, 15, 20, 25 или 30 дней, за которыми следуют 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 дней без введения соединения формулы (I).

[00473] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) можно вводить один раз в день в течение не более 5, 10, 15, 20, 25 или 30 дней, за которыми следуют 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 дней без введения соединения формулы (I).

[00474] В некоторых вариантах осуществления курс лечения, предусматривающий применение соединения формулы (I), можно повторять столько раз, сколько необходимо для достижения предполагаемого влияния.

[00475] В некоторых вариантах 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 в течение 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев или дольше в виде одной дозы или разделенных доз.

[00476] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет приблизительно 30 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 120 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 180 мг, приблизительно 210 мг, приблизительно 240 мг, приблизительно 270 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 330 мг, приблизительно 360 мг, приблизительно 390 мг, приблизительно 420 мг, приблизительно 450 мг, приблизительно 480 мг, приблизительно 510 мг, приблизительно 540 мг, приблизительно 570 мг, приблизительно 600 мг, приблизительно 630 мг, приблизительно 660 мг, приблизительно 690 мг, приблизительно 720 мг, приблизительно 750 мг, приблизительно 780 мг, приблизительно 810 мг, приблизительно 840 мг, приблизительно 870 мг, приблизительно 900 мг, приблизительно 930 мг, приблизительно 960 мг или приблизительно 990 мг, которые вводят один раз, два раза, три раза, четыре раза или более в день в виде одной дозы или разделенных доз (при этом дозу можно корректировать с учетом веса пациента в кг, площади поверхности тела в m^2 и возраста в годах).

[00477] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет от приблизительно 30 мг до приблизительно 1000 мг, которые вводят один раз, два раза, три раза, четыре раза или больше в день в виде одной дозы или разделенных доз (при этом дозу можно корректировать с учетом веса пациента в кг, площади поверхности тела в m^2 и возраста в годах).

[00478] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет от приблизительно 10 до приблизительно 40 мг, от приблизительно 20 до приблизительно 50 мг, от приблизительно 30 до приблизительно 60 мг, от приблизительно 40 до приблизительно 70 мг, от приблизительно 50 до приблизительно 80 мг, от приблизительно 60 до приблизительно 90 мг, от приблизительно 70 до приблизительно 100 мг, от приблизительно 80 до приблизительно 110 мг, от приблизительно 90 до приблизительно 120 мг, от приблизительно 100 до приблизительно 130 мг, от приблизительно 110 до приблизительно 140 мг, от приблизительно 120 до приблизительно 150 мг, от приблизительно 130 до приблизительно 160 мг, от приблизительно 140 до приблизительно 170 мг, от приблизительно 150 до приблизительно 180 мг, от приблизительно 160 до приблизительно 190 мг, от приблизительно 170 до приблизительно 200 мг, от приблизительно 180 до приблизительно 210 мг, от приблизительно 190 до приблизительно 220 мг, от приблизительно 200 до приблизительно 230 мг, от приблизительно 210 до приблизительно 240 мг, от приблизительно 220 до приблизительно 250 мг, от приблизительно 230 до приблизительно

приблизительно 930 мг, от приблизительно 910 до приблизительно 940 мг, от приблизительно 920 до приблизительно 950 мг, от приблизительно 930 до приблизительно 960 мг, от приблизительно 940 до приблизительно 970 мг, от приблизительно 950 до приблизительно 980 мг, от приблизительно 960 до приблизительно 990 мг или от приблизительно 970 до приблизительно 1000 мг, которое 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 корректировать с учетом веса пациента в кг, площади поверхности тела в м² и возраста в годах).

[00479] 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.

[00480] В некоторых вариантах 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.

[00481] В некоторых вариантах 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.

[00482] В некоторых вариантах 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.

[00483] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) вводят субъекту один раз в день. В некоторых вариантах осуществления данную суточную дозу соединения формулы (I) вводят субъекту полностью за один раз. В некоторых вариантах осуществления данную суточную дозу соединения формулы (I) вводят субъекту в виде двух стандартных доз (разделенная доза). В некоторых вариантах осуществления данную суточную дозу соединения формулы (I) вводят субъекту в виде трех стандартных доз. В некоторых вариантах осуществления данную суточную дозу соединения формулы (I) вводят субъекту в виде четырех стандартных доз. В некоторых вариантах осуществления данную суточную дозу соединения формулы (I) вводят субъекту в виде пяти стандартных доз. В некоторых вариантах осуществления эти стандартные дозы вводят субъекту через регулярные промежутки времени на всем протяжении дня, например, каждые 12 часов, каждые 8 часов, каждые 6 часов, каждые 5 часов, каждые 4 часа и т. д.

[00484] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) приводит к получению среднего значения AUC_{TAU} в день 15, составляющего более чем приблизительно 3500 нг*ч/мл, приблизительно 3550 нг*ч/мл, приблизительно 3600 нг*ч/мл, приблизительно 3650 нг*ч/мл, приблизительно 3700 нг*ч/мл, приблизительно 3750 нг*ч/мл, приблизительно 3800 нг*ч/мл, приблизительно 3850 нг*ч/мл, приблизительно 3900 нг*ч/мл, приблизительно 3950 нг*ч/мл, приблизительно 4000 нг*ч/мл, приблизительно 4050 нг*ч/мл, приблизительно 4100 нг*ч/мл, приблизительно 4150 нг*ч/мл, приблизительно 4200 нг*ч/мл, приблизительно 4250 нг*ч/мл, приблизительно 4300 нг*ч/мл, приблизительно 4350 нг*ч/мл, 4400 нг*ч/мл, приблизительно 4450 нг*ч/мл, приблизительно 4500 нг*ч/мл, приблизительно 4550 нг*ч/мл, приблизительно 4600 нг*ч/мл, приблизительно 4650 нг*ч/мл, приблизительно 4700 нг*ч/мл, приблизительно 4750 нг*ч/мл, приблизительно 4800 нг*ч/мл, приблизительно 4850 нг*ч/мл, приблизительно 4900 нг*ч/мл, приблизительно 4950 нг*ч/мл или приблизительно 5000 нг*ч/мл.

[00485] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) приводит к получению среднего значения C_{max} в день 15, составляющего более чем приблизительно 150 нг/мл, приблизительно 155 нг/мл, приблизительно 160 нг/мл, приблизительно 165 нг/мл, приблизительно 170 нг/мл, приблизительно 175 нг/мл, приблизительно 180 нг/мл, приблизительно 185 нг/мл, приблизительно 190 нг/мл, приблизительно 195 нг/мл, приблизительно 200 нг/мл,

приблизительно 205 нг/мл, приблизительно 210 нг/мл, приблизительно 215 нг/мл, приблизительно 220 нг/мл, приблизительно 225 нг/мл, приблизительно 230 нг/мл, приблизительно 235 нг/мл, приблизительно 240 нг/мл, приблизительно 245 нг/мл, приблизительно 250 нг/мл, приблизительно 255 нг/мл, приблизительно 260 нг/мл, приблизительно 265 нг/мл, приблизительно 270 нг/мл, приблизительно 275 нг/мл, приблизительно 280 нг/мл, приблизительно 285 нг/мл, приблизительно 290 нг/мл, приблизительно 295 нг/мл, приблизительно 300 нг/мл, приблизительно 305 нг/мл, приблизительно 310 нг/мл, приблизительно 315 нг/мл, приблизительно 320 нг/мл, приблизительно 325 нг/мл, приблизительно 330 нг/мл, приблизительно 335 нг/мл, приблизительно 340 нг/мл, приблизительно 345 нг/мл или приблизительно 350 нг/мл.

[00486] Терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) можно изначально оценить либо на основании анализов на культуре клеток, либо на животных моделях, обычно крысах, мышах, кроликах, собаках или свиньях. Животную модель также можно применять для определения соответствующего диапазона концентраций и пути введения. Затем такую информацию можно применять для определения доз и путей введения, применимых для людей. Терапевтическую/профилактическую эффективность и токсичность можно определять с помощью стандартных фармацевтических процедур на культурах клеток или экспериментальных животных, например, ED_{50} (доза, терапевтически эффективная у 50% популяции) и LD_{50} (доза, летальная для 50% популяции). Соотношение дозы, обеспечивающей токсичный эффект, и дозы, обеспечивающей терапевтический эффект, представляет собой терапевтический индекс, и он может быть выражен в виде соотношения LD_{50}/ED_{50} . Фармацевтические композиции, которые демонстрируют высокие значения терапевтического индекса, являются предпочтительными. Дозировка может варьироваться в пределах данного диапазона в зависимости от используемой лекарственной формы, восприимчивости пациента и пути введения.

[00487] Дозировку и введение корректируют для обеспечения достаточных уровней соединения формулы (I) или для поддержания требуемого эффекта. Факторы, которые можно учитывать, включают тяжесть болезненного состояния, общее состояние здоровья субъекта, возраст, вес и пол субъекта, рацион, время и частоту введения, комбинацию(-ии) лекарственного средства, аллергические реакции и толерантность/ответ на терапию. Фармацевтические композиции длительного действия можно вводить каждые 3-4 дня, каждую неделю или один раз в две недели в зависимости от периода полувыведения и клиренса конкретного состава.

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ, ВКЛЮЧАЮЩИЕ ВВЕДЕНИЕ СОЕДИНЕНИЯ ФОРМУЛЫ (I) И ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ПРОТИВОРАКОВЫХ СРЕДСТВ

[00488] В одном аспекте данная заявка относится к способу лечения и/или предупреждения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающему совместное введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) и терапевтически эффективного количества дополнительного

противоракового средства.

[00489] В одном аспекте данная заявка относится к соединению формулы (I) для применения в способе лечения и/или предупреждения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает совместное введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) и терапевтически эффективного количества дополнительного противоракового средства.

[00490] В одном аспекте данная заявка относится к соединению формулы (I) для применения в лечении и/или предупреждении рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, при этом лечение и/или предупреждение включает совместное введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) и терапевтически эффективного количества дополнительного противоракового средства.

[00491] Данные способы предусматривают уменьшение размера опухоли. В качестве альтернативы или дополнительно рак молочной железы представляет собой метастатический рак молочной железы, и данный способ лечения предусматривает подавление инвазии метастатических раковых клеток. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой местнораспространенный рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой ER+, HER2- рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический ER+, HER2- рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический ER+, HER2- рак молочной железы, который является местнораспространенным.

[00492] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) и терапевтически эффективное количество дополнительного противоракового средства вводят одновременно (либо в одном и том же составе, либо в отдельных составах).

[00493] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) и терапевтически эффективное количество дополнительного противоракового средства вводят последовательно, т. е. сначала вводят соединение формулы (I), а затем вводят дополнительное противораковое средство; или сначала вводят дополнительное противораковое средство, а затем вводят соединение формулы (I). В некоторых вариантах осуществления сначала вводят дополнительное противораковое средство, а затем спустя один час вводят соединение формулы (I).

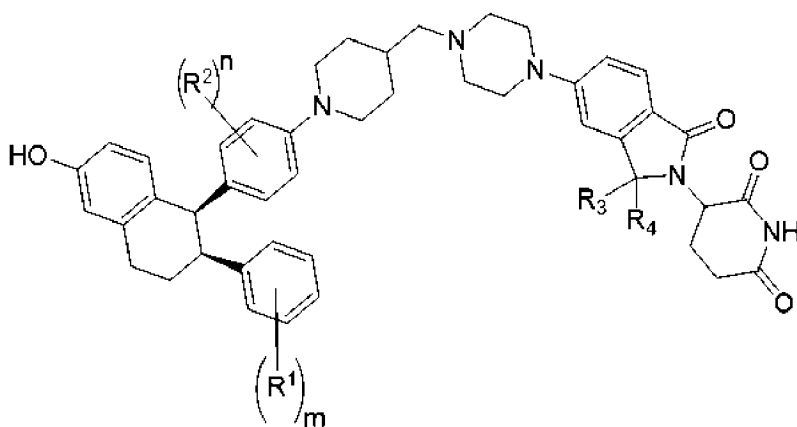
[00494] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) и терапевтически эффективное количество дополнительного противоракового средства вводят в непосредственной близости по времени.

[00495] В некоторых вариантах осуществления выражение «непосредственная близость по времени» означает, что введение соединения формулы (I) осуществляют в

пределах такого периода времени до или после введения дополнительного противоракового средства, что терапевтический эффект соединения формулы (I) перекрывается с терапевтическим эффектом дополнительного противоракового средства. В некоторых вариантах осуществления терапевтический эффект соединения формулы (I) полностью перекрывается с терапевтическим эффектом дополнительного противоракового средства. В некоторых вариантах осуществления выражение «непосредственная близость по времени» означает, что введение соединения формулы (I) осуществляют в пределах такого периода времени до или после введения дополнительного противоракового средства, что между соединением формулы (I) и дополнительным противораковым средством имеется синергический эффект.

[00496] «Непосредственная близость по времени» может меняться в соответствии с различными факторами, включая 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(-и), посредством которого(-ых) вводят терапевтические средства. В некоторых вариантах осуществления «непосредственная близость 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 можно осуществлять в непосредственной близости по времени от однократного введения другого терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления непосредственная близость по времени может изменяться на протяжении курса лечения или в пределах схемы введения доз.

[00497] В одном аспекте настоящая заявка относится к способу лечения и/или предупреждения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER, ассоциированной с опухолью, включающему введение субъекту соединения формулы (I) и дополнительного противоракового средства, где соединение формулы (I) относится к соединению со следующей структурой:



(I),

или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомеру, стереоизомеру, сольвату, полиморфу, изотопному производному или пролекарству, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m и n определены в данном документе.

[00498] В одном аспекте настоящая заявка относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомеру, стереоизомеру, сольвату, полиморфу, изотопному производному или пролекарству для применения в способе лечения и/или предупреждения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER, ассоциированной с опухолью, при этом способ включает введение субъекту соединения формулы (I) и дополнительного противоракового средства.

[00499] В одном аспекте настоящая заявка относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, энантиомеру, стереоизомеру, сольвату, полиморфу, изотопному производному или пролекарству для применения в лечении и/или предупреждении рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER, ассоциированной с опухолью, при этом лечение и/или предупреждение включает введение субъекту соединения формулы (I) и дополнительного противоракового средства.

[00500] В одном аспекте настоящая заявка относится к комбинации, содержащей его фармацевтически приемлемую соль, энантиомер, стереоизомер, сольват, полиморф, изотопное производное или пролекарство и дополнительное противораковое средство для применения в лечении и/или предупреждении рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER, ассоциированной с опухолью.

[00501] В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой местнораспространенный рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой ER+, HER2- рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический ER+, HER2- рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой

метастатический ER+, HER2- рак молочной железы, который является местнораспространенным.

[00502]

[00503] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, выбрана из любой одной из Y537X, D538X, E380X, L379X, V422X, S463X и L536X или любой их комбинации, где «X» относится к любому аминокислотному остатку, отличному от остатка дикого типа в этом положении. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, выбрана из любой одной из Y537X, D538X, E380X, L379X, V422X, S463X и L536X или любой их комбинации, где «X» относится к аминокислотному остатку, отличному от остатка дикого типа в этом положении, выбранному из аланина (A); валина (V); лейцина (L); изолейцина (I); фенилаланина (F); метионина (M); триптофана (W); пролина (P); глицина (G); серина (S); треонина (T); цистеина (C); аспарагина (N); глутамина (Q); тирозина (Y); лизина (K); аргинина (R); гистидина (H); аспартата (D) и глутамата (E).

[00504] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой Y537X.

[00505] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой D538X.

[00506] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой E380X.

[00507] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой L379X.

[00508] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой V422X.

[00509] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой S463X.

[00510] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой L536X.

[00511] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, предусматривает любую одну из Y537S, Y537N, D538G, E380Q, L379I, V422del, S463P, L536P и L536_D538>P или любую их комбинацию.

[00512] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой Y537S.

[00513] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой Y537N.

[00514] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой D538G.

[00515] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна

соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой E380Q.

[00516] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой L379I.

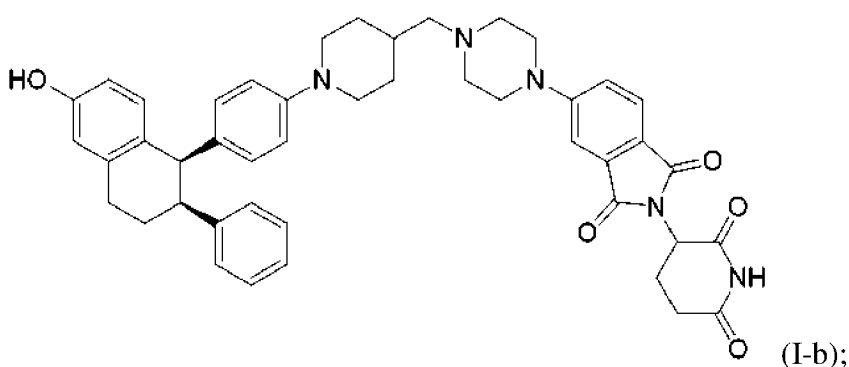
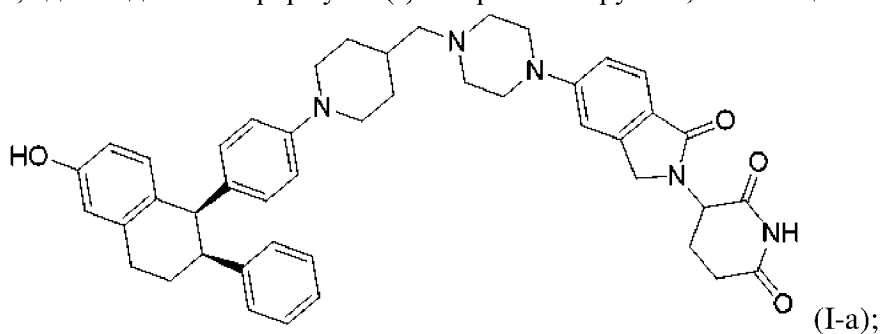
[00517] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой V422del.

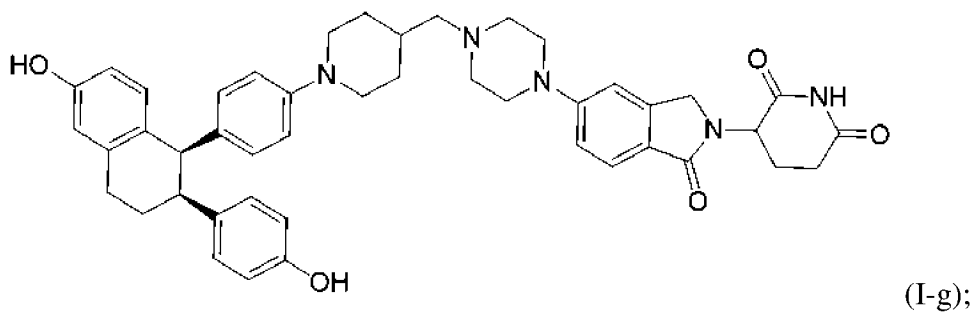
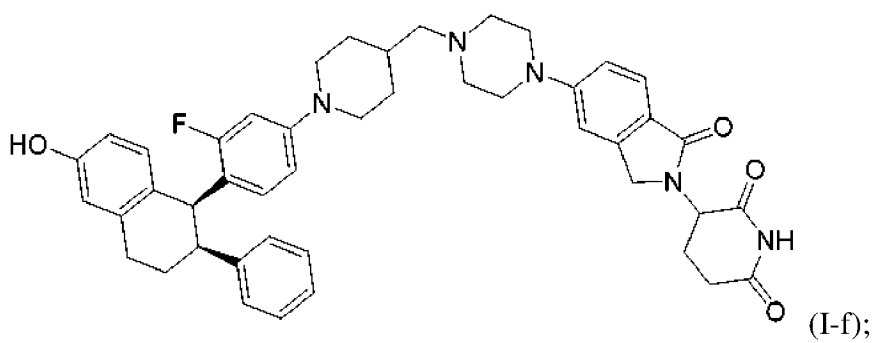
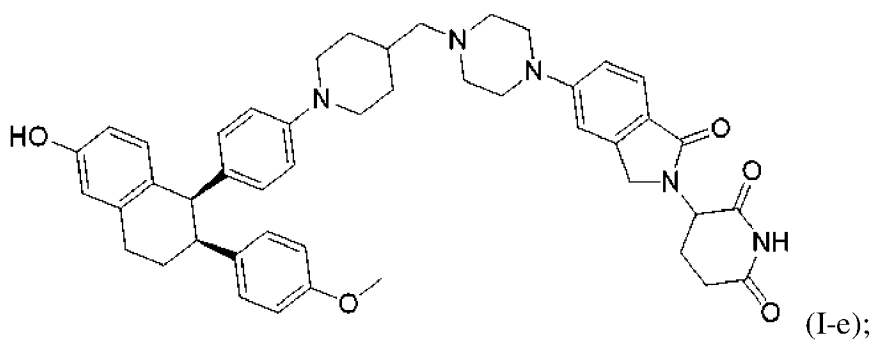
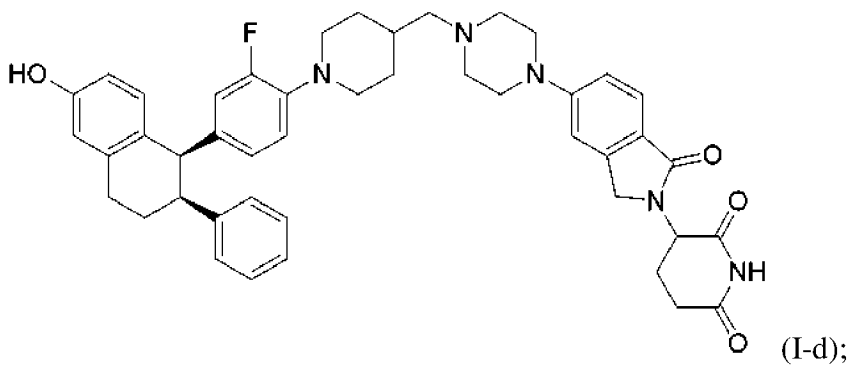
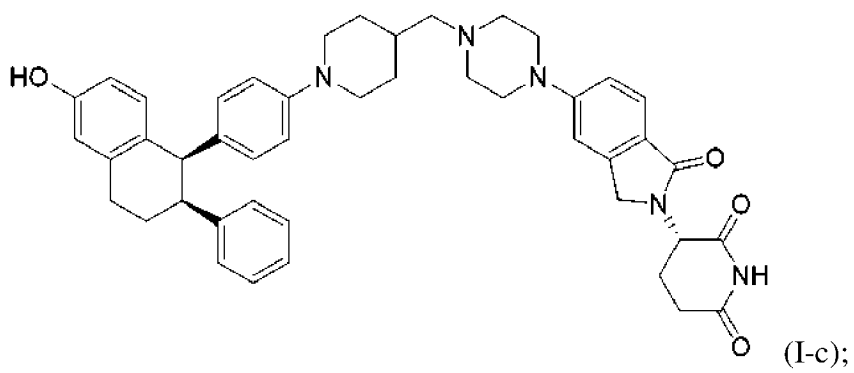
[00518] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой S463P.

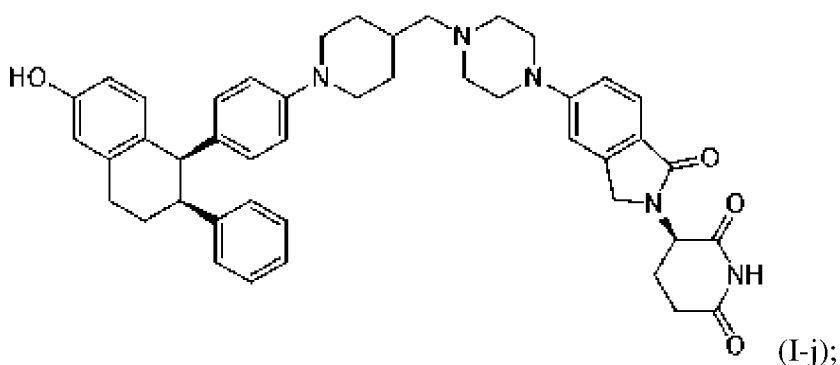
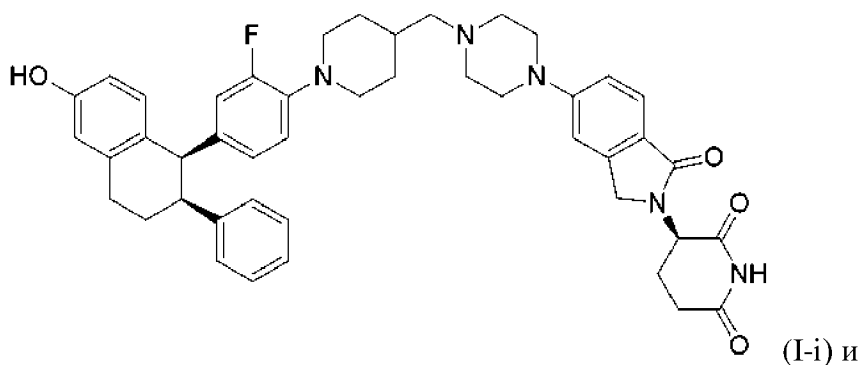
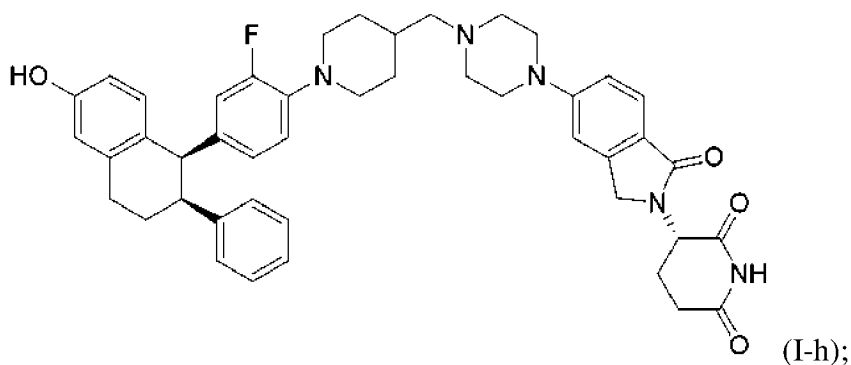
[00519] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой L536P.

[00520] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой L536_D538>P.

[00521] В одном аспекте настоящая заявка относится к способу лечения и/или предупреждения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER, ассоциированной с опухолью, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) и дополнительного противоракового средства, где соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:







или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, полиморфа, изотопного производного или пролекарства.

[00522] В одном аспекте настоящая заявка относится к соединению формулы (I) для применения в способе лечения и/или предупреждения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER, ассоциированной с опухолью, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) и дополнительного противоракового средства, где соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i) и (I-j).

[00523] В одном аспекте настоящая заявка относится к соединению формулы (I) для применения в лечении и/или предупреждении рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER, ассоциированной с опухолью, при этом лечение и/или предупреждение включает пероральное введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) и дополнительного противоракового средства, где

соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i) и (I-j).

[00524] В одном аспекте настоящая заявка относится к комбинации, содержащей соединение формулы (I) и дополнительное противораковое средство, для применения в лечении и/или предупреждении рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER, ассоциированной с опухолью, где соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i) и (I-j).

[00525] В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой местнораспространенный рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой ER+, HER2- рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический ER+, HER2- рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический ER+, HER2- рак молочной железы, который является местнораспространенным.

[00526] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, выбрана из любой одной из Y537X, D538X, E380X, L379X, V422X, S463X и L536X или любой их комбинации, где «X» относится к любому аминокислотному остатку, отличному от остатка дикого типа в этом положении. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, выбрана из любой одной из Y537X, D538X, E380X, L379X, V422X, S463X и L536X или любой их комбинации, где «X» относится к аминокислотному остатку, отличному от остатка дикого типа в этом положении, выбранному из аланина (A); валина (V); лейцина (L); изолейцина (I); фенилаланина (F); метионина (M); триптофана (W); пролина (P); глицина (G); серина (S); треонина (T); цистеина (C); аспарагина (N); глутамина (Q); тирозина (Y); лизина (K); аргинина (R); гистидина (H); аспартата (D) и глутамата (E).

[00527] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой Y537X.

[00528] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой D538X.

[00529] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой E380X.

[00530] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой L379X.

[00531] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой V422X.

[00532] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна

соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой S463X.

[00533] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой L536X.

[00534] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, предусматривает любую одну из Y537S, Y537N, D538G, E380Q, L379I, V422del, S463P, L536P и L536_D538>P или любую их комбинацию.

[00535] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой Y537S.

[00536] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой Y537N.

[00537] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой D538G.

[00538] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой E380Q.

[00539] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой L379I.

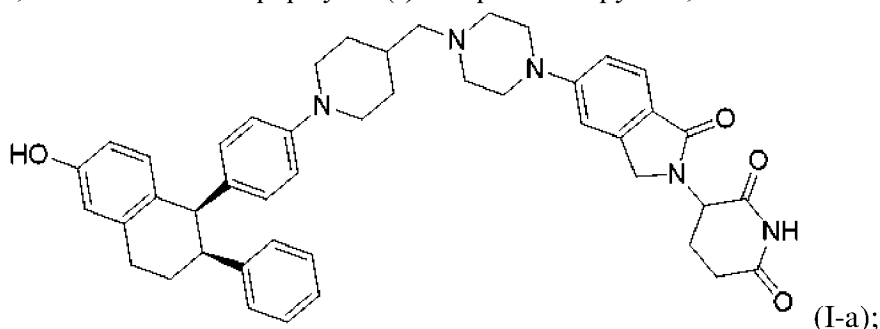
[00540] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой V422del.

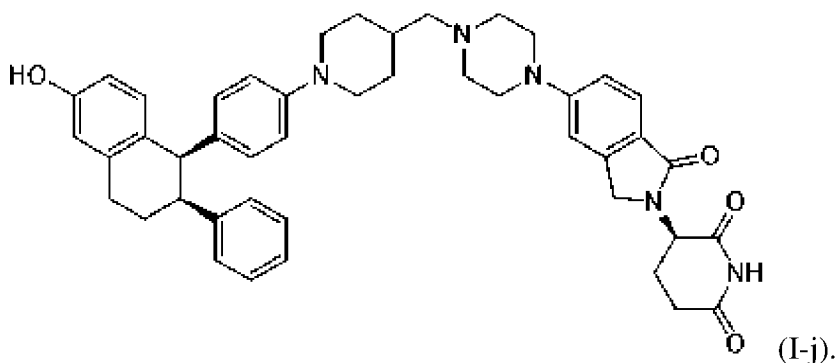
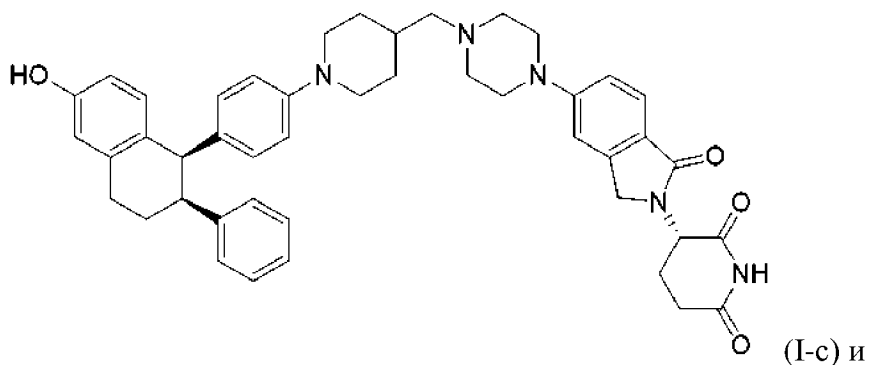
[00541] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой S463P.

[00542] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой L536P.

[00543] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой L536_D538>P.

[00544] В одном аспекте настоящая заявка относится к способу лечения и/или предупреждения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER, ассоциированной с опухолью, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) и дополнительного противоракового средства, где соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:





[00545] В одном аспекте настоящая заявка относится к соединению формулы (I) для применения в способе лечения и/или предупреждения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER, ассоциированной с опухолью, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) и дополнительного противоракового средства, где соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из (I-a), (I-c) и (I-j).

[00546] В одном аспекте настоящая заявка относится к соединению формулы (I) для применения в лечении и/или предупреждении рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER, ассоциированной с опухолью, при этом лечение и/или предупреждение включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) и дополнительного противоракового средства, где соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из (I-a), (I-c) и (I-j).

[00547] В одном аспекте настоящая заявка относится к комбинации, содержащей соединение формулы (I) и дополнительное противораковое средство, для применения в лечении и/или предупреждении рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией ER, ассоциированной с опухолью, где соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из (I-a), (I-c) и (I-j).

[00548] В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой местнораспространенный рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой ER+,

HER2- рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический ER+, HER2- рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический ER+, HER2- рак молочной железы, который является местнораспространенным.

[00549] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, выбрана из любой одной из Y537X, D538X, E380X, L379X, V422X, S463X и L536X или любой их комбинации, где «X» относится к любому аминокислотному остатку, отличному от остатка дикого типа в этом положении. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, выбрана из любой одной из Y537X, D538X, E380X, L379X, V422X, S463X и L536X или любой их комбинации, где «X» относится к аминокислотному остатку, отличному от остатка дикого типа в этом положении, выбранному из аланина (A); валина (V); лейцина (L); изолейцина (I); фенилаланина (F); метионина (M); триптофана (W); пролина (P); глицина (G); серина (S); треонина (T); цистеина (C); аспарагина (N); глутамина (Q); тирозина (Y); лизина (K); аргинина (R); гистидина (H); аспартата (D) и глутамата (E).

[00550] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой Y537X.

[00551] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой D538X.

[00552] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой E380X.

[00553] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой L379X.

[00554] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой V422X.

[00555] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой S463X.

[00556] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой L536X.

[00557] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, предусматривает любую одну из Y537S, Y537N, D538G, E380Q, L379I, V422del, S463P, L536P и L536_D538>P или любую их комбинацию.

[00558] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой Y537S.

[00559] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой Y537N.

[00560] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна

соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой D538G.

[00561] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой E380Q.

[00562] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой L379I.

[00563] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой V422del.

[00564] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой S463P.

[00565] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой L536P.

[00566] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, представляет собой L536_D538>P.

[00567] В одном аспекте настоящая заявка относится к комбинированному препарату на основе соединения формулы (I), как определено в данном документе, и дополнительного противоракового средства, как определено в данном документе, для одновременного, отдельного или последовательного применения в лечении и/или предупреждении рака молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой местнораспространенный рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой ER+, HER2- рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический ER+, HER2- рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический ER+, HER2- рак молочной железы, который является местнораспространенным.

[00568] В одном аспекте настоящая заявка относится к комбинированному препарату на основе соединения формулы (I-c), как определено в данном документе, и дополнительного противоракового средства, как определено в данном документе, для одновременного, отдельного или последовательного применения в лечении и/или предупреждении рака молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой местнораспространенный рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой ER+, HER2- рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический ER+, HER2- рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический ER+, HER2- рак молочной железы, который является местнораспространенным.

[00569] В одном аспекте настоящая заявка относится к комбинированному препарату на основе соединения формулы (I), как определено в данном документе, и палбоциклиба, как определено в данном документе, для одновременного, отдельного или последовательного применения в лечении и/или предупреждении рака молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой местнораспространенный рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой ER+, HER2- рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический ER+, HER2- рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический ER+, HER2- рак молочной железы, который является местнораспространенным.

[00570] В одном аспекте настоящая заявка относится к комбинированному препарату на основе соединения формулы (I-c), как определено в данном документе, и палбоциклиба, как определено в данном документе, для одновременного, отдельного или последовательного применения в лечении и/или предупреждении рака молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой местнораспространенный рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой ER+, HER2- рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический ER+, HER2- рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический ER+, HER2- рак молочной железы, который является местнораспространенным.

[00571] В одном аспекте лечение рака с применением соединения формулы (I) и дополнительного противоракового средства 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 с помощью любых воспроизводимых способов измерения. В предпочтительном аспекте размер опухоли можно измерять в виде диаметра опухоли.

[00572] В другом аспекте лечение рака с применением соединения формулы (I) и дополнительного противоракового средства 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 с помощью любых воспроизводимых способов измерения.

[00573] В другом аспекте лечение рака с применением соединения формулы (I) и дополнительного противоракового средства 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 с помощью любых воспроизводимых способов измерения. В предпочтительном аспекте число опухолей можно измерять с помощью подсчета опухолей, видимых невооруженным глазом или при указанном увеличении. В предпочтительном аспекте указанное увеличение составляет 2x, 3x, 4x, 5x, 10x или 50x.

[00574] В другом аспекте лечение рака с применением соединения формулы (I) и дополнительного противоракового средства 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 с помощью любых воспроизводимых способов измерения. В предпочтительном аспекте число метастатических очагов можно измерять с помощью подсчета метастатических очагов, видимых невооруженным глазом или при указанном увеличении. В предпочтительном аспекте указанное увеличение составляет 2x, 3x, 4x, 5x, 10x или 50x.

[00575] В другом аспекте лечение рака с применением соединения формулы (I) и дополнительного противоракового средства 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 с помощью любых

воспроизводимых способов. В предпочтительном аспекте увеличение средней продолжительности выживания популяции можно измерять, например, с помощью расчета средней длительности периода выживания для популяции после начала лечения с применением активного средства или соединения. В другом предпочтительном аспекте увеличение средней продолжительности выживания популяции также можно измерять, например, с помощью расчета средней длительности периода выживания для популяции после завершения первого курса лечения с применением активного средства или соединения.

[00576] В другом аспекте лечение рака с применением соединения формулы (I) и дополнительного противоракового средства 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 с помощью любых воспроизводимых способов. В предпочтительном аспекте увеличение средней продолжительности выживания популяции можно измерять, например, с помощью расчета средней длительности периода выживания для популяции после начала лечения с применением активного средства или соединения. В другом предпочтительном аспекте увеличение средней продолжительности выживания популяции можно измерять, например, с помощью расчета средней длительности периода выживания для популяции после завершения первого курса лечения с применением соединения формулы (I) и дополнительного противоракового средства.

[00577] В другом аспекте лечение рака с применением соединения формулы (I) и дополнительного противоракового средства приводит к снижению скорости роста опухоли. Предпочтительно после лечения скорость роста опухоли снижается на по меньшей мере 5% по сравнению со значением 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 с помощью любых воспроизводимых способов измерения. В предпочтительном аспекте скорость роста опухоли измеряют в соответствии с изменением диаметра опухоли за единицу времени.

[00578] В другом аспекте лечение рака с применением соединения формулы (I) и дополнительного противоракового средства приводит к уменьшению повторного роста опухоли. Предпочтительно после лечения повторный рост опухоли составляет менее чем 5%; более предпочтительно повторный рост 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 с помощью любых воспроизводимых способов измерения. В предпочтительном аспекте повторный рост опухоли измеряют, например, с помощью измерения увеличения диаметра или объема опухоли после предыдущего уменьшения размера опухоли, которое последовало за лечением. В другом предпочтительном аспекте об уменьшении повторного роста опухоли свидетельствует неспособность опухолей появляться снова после остановки лечения.

[00579] Дозировки соединения формулы (I) и дополнительного противоракового средства для любого из способов и путей применения, описанных в данном документе, варьируются в зависимости от средства, возраста, веса и клинического состояния субъекта-реципиента, и среди прочих факторов на выбранную дозировку влияет опыт и мнение клинициста или практикующего врача, осуществляющего введение терапевтического средства.

[00580] Терапевтически эффективное количество дополнительного противоракового средства можно вводить один, два, три, четыре, пять или более раз на протяжении дня в течение 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180 или более дней, за которыми следуют 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 или более дней без введения дополнительного противоракового средства. Данный тип плана лечения, т. е. введение дополнительного противоракового средства в последовательные дни, за которыми следует период без введения дополнительного противоракового средства в последовательные дни, может упоминаться как курс лечения.

[00581] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество дополнительного противоракового средства можно вводить один или два раза на протяжении дня в течение не более 5, 10, 15, 20, 25 или 30 дней, за которыми следуют 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 дней без введения дополнительного противоракового средства.

[00582] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество дополнительного противоракового средства можно вводить один раз в день в течение не более 5, 10, 15, 20, 25 или 30 дней, за которыми следуют 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 дней без введения дополнительного противоракового средства.

[00583] В некоторых вариантах осуществления курс лечения, предусматривающий применение дополнительного противоракового средства, можно повторять столько раз, сколько необходимо для достижения предполагаемого влияния.

[00584] В некоторых вариантах осуществления курс лечения с применением дополнительного противоракового средства является таким же, как курс лечения с применением соединения формулы (I).

[00585] В некоторых вариантах осуществления курс лечения с применением дополнительного противоракового средства отличается от курса лечения с применением

соединения формулы (I).

[00586] Терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) и дополнительного противоракового средства можно вводить один или более раз на протяжении дня в течение не более 30 или более дней, за которыми следуют 1 или более дней без введения соединения формулы (I) и/или дополнительного противоракового средства. Данный тип плана лечения, т. е. введение соединения формулы (I) и/или дополнительного противоракового средства в последовательные дни, за которыми следует период без введения соединения формулы (I) и/или дополнительного противоракового средства в последовательные дни, может упоминаться как курс лечения или курс. В некоторых вариантах осуществления курс лечения можно повторять один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или более раз. В некоторых вариантах осуществления курс лечения с применением дополнительного противоракового средства можно повторять столько раз, сколько необходимо для достижения предполагаемого влияния.

[00587] В некоторых вариантах осуществления для способов, раскрытых в данном документе, включающих введение соединения формулы (I) и дополнительного противоракового средства, 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 в течение 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев или дольше в виде одной дозы или разделенных доз.

[00588] В некоторых вариантах осуществления для способов, раскрытых в данном документе, включающих введение соединения формулы (I) и дополнительного противоракового средства, терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет приблизительно 30 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 90 мг,

приблизительно 120 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 180 мг, приблизительно 210 мг, приблизительно 240 мг, приблизительно 270 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 330 мг, приблизительно 360 мг, приблизительно 390 мг, приблизительно 420 мг, приблизительно 450 мг, приблизительно 480 мг, приблизительно 510 мг, приблизительно 540 мг, приблизительно 570 мг, приблизительно 600 мг, приблизительно 630 мг, приблизительно 660 мг, приблизительно 690 мг, приблизительно 720 мг, приблизительно 750 мг, приблизительно 780 мг, приблизительно 810 мг, приблизительно 840 мг, приблизительно 870 мг, приблизительно 900 мг, приблизительно 930 мг, приблизительно 960 мг или приблизительно 990 мг, которые вводят один раз, два раза, три раза, четыре раза или более в день в виде одной дозы или разделенных доз (при этом дозу можно корректировать с учетом веса пациента в кг, площади поверхности тела в м² и возраста в годах).

[00589] В некоторых вариантах осуществления для способов, раскрытых в данном документе, включающих введение соединения формулы (I) и дополнительного противоракового средства, терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет от приблизительно 30 мг до приблизительно 1000 мг, которые вводят один раз, два раза, три раза, четыре раза или более в день в виде одной дозы или разделенных доз (при этом дозу можно корректировать с учетом веса пациента в кг, площади поверхности тела в м² и возраста в годах).

[00590] В некоторых вариантах осуществления для способов, раскрытых в данном документе, включающих введение соединения формулы (I) и дополнительного противоракового средства, терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет от приблизительно 10 до приблизительно 40 мг, от приблизительно 20 до приблизительно 50 мг, от приблизительно 30 до приблизительно 60 мг, от приблизительно 40 до приблизительно 70 мг, от приблизительно 50 до приблизительно 80 мг, от приблизительно 60 до приблизительно 90 мг, от приблизительно 70 до приблизительно 100 мг, от приблизительно 80 до приблизительно 110 мг, от приблизительно 90 до приблизительно 120 мг, от приблизительно 100 до приблизительно 130 мг, от приблизительно 110 до приблизительно 140 мг, от приблизительно 120 до приблизительно 150 мг, от приблизительно 130 до приблизительно 160 мг, от приблизительно 140 до приблизительно 170 мг, от приблизительно 150 до приблизительно 180 мг, от приблизительно 160 до приблизительно 190 мг, от приблизительно 170 до приблизительно 200 мг, от приблизительно 180 до приблизительно 210 мг, от приблизительно 190 до приблизительно 220 мг, от приблизительно 200 до приблизительно 230 мг, от приблизительно 210 до приблизительно 240 мг, от приблизительно 220 до приблизительно 250 мг, от приблизительно 230 до приблизительно 260 мг, от приблизительно 240 до приблизительно 270 мг, от приблизительно 250 до приблизительно 280 мг, от приблизительно 260 до приблизительно 290 мг, от приблизительно 270 до приблизительно 300 мг, от приблизительно 280 до приблизительно 310 мг, от приблизительно 290 до приблизительно 320 мг, от приблизительно 300 до приблизительно 330 мг, от

приблизительно 1000 мг, которое 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 корректировать с учетом веса пациента в кг, площади поверхности тела в м² и возраста в годах).

[00591] В некоторых вариантах осуществления для способов, раскрытых в данном документе, включающих введение соединения формулы (I) и дополнительного противоракового средства, 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, от приблизительно 0,05 мг/кг в день до приблизительно 10 мг/кг в день, от приблизительно 0,075 мг/кг в день до приблизительно 5 мг/кг в день, от приблизительно 0,10 мг/кг в день до приблизительно 1 мг/кг в день или от приблизительно 0,20 мг/кг в день до приблизительно 0,70 мг/кг в день.

[00592] В некоторых вариантах осуществления для способов, раскрытых в данном документе, включающих введение соединения формулы (I) и дополнительного противоракового средства, 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.

[00593] В некоторых вариантах осуществления для способов, раскрытых в данном документе, включающих введение соединения формулы (I) и дополнительного противоракового средства, 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.

[00594] В некоторых вариантах осуществления для способов, раскрытых в данном документе, включающих введение соединения формулы (I) и дополнительного противоракового средства, 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.

[00595] В некоторых вариантах осуществления для способов, раскрытых в данном документе, включающих введение соединения формулы (I) и дополнительного противоракового средства, терапевтически эффективное количество дополнительного противоракового 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, или в течение 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев или дольше в виде одной дозы или разделенных доз. В некоторых вариантах осуществления дополнительное противораковое средство представляет собой палбоциклиб.

[00596] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) и палбоциклиб можно вводить одновременно. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) вводят первым, а палбоциклиб вводят вторым. В некоторых вариантах осуществления палбоциклиб вводят первым, а соединение формулы (I) вводят вторым. Например, в некоторых вариантах осуществления введение соединения формулы (I) и введение палбоциклиба является сопутствующим. В некоторых вариантах осуществления введение соединения формулы (I) и введение палбоциклиба является последовательным.

[00597] В некоторых вариантах осуществления палбоциклиб вводят до введения соединения формулы (I), так что два соединения и их соответствующие вспомогательные вещества не смешиваются в желудке субъекта. В некоторых вариантах осуществления

максимальный промежуток времени между введением палбоциклиба и введением соединения формулы (I) является таким, чтобы достигалась польза от применения комбинации. В некоторых вариантах осуществления палбоциклиб вводят за по меньшей мере 5, по меньшей мере 10, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20, по меньшей мере 25 или по меньшей мере 30 минут до введения соединения формулы (I). В некоторых вариантах осуществления палбоциклиб вводят за 5-35, 10-40, 15-25, 20-50, 25-55 или 30-60 минут до введения соединения формулы (I). В некоторых вариантах осуществления палбоциклиб вводят за 30-60, 30-70, 30-80, 30-90, 30-120, 30-180, 30-240, 30-300, 30-360, 30-480, 30-600 или 30-720 минут до введения соединения формулы (I).

[00598] В некоторых вариантах осуществления палбоциклиб вводят после введения соединения формулы (I), так что два соединения и их соответствующие вспомогательные вещества (при наличии) не смешиваются в желудке субъекта. В некоторых вариантах осуществления максимальный промежуток времени между введением палбоциклиба и введением соединения формулы (I) является таким, чтобы достигалась польза от применения комбинации. В некоторых вариантах осуществления палбоциклиб вводят через по меньшей мере 5, по меньшей мере 10, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20, по меньшей мере 25 или по меньшей мере 30 минут после введения соединения формулы (I). В некоторых вариантах осуществления палбоциклиб вводят через 5-35, 10-40, 15-25, 20-50, 25-55 или 30-60 минут после введения соединения формулы (I). В некоторых вариантах осуществления палбоциклиб вводят через 30-60, 30-70, 30-80, 30-90, 30-120, 30-180, 30-240, 30-300, 30-360, 30-480, 30-600 или 30-720 минут после введения соединения формулы (I).

[00599] В некоторых вариантах осуществления для способов, раскрытых в данном документе, включающих введение соединения формулы (I) и дополнительного противоракового средства, терапевтически эффективное количество дополнительного противоракового средства составляет 60 мг, 75 мг, 100 мг или 125 мг, которые вводят один раз в день в виде одной дозы или разделенных доз. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество дополнительного противоракового средства вводят один раз в день в течение 21 дня подряд, за которыми следуют 7 дней без лечения. В некоторых вариантах осуществления дополнительное противораковое средство представляет собой палбоциклиб.

[00600] Лечение с применением дополнительного противоракового средства в течение 21 дня подряд, за которыми следуют 7 дней без лечения, упоминается в данном документе как курс лечения или курс. В некоторых вариантах осуществления курс лечения с применением дополнительного противоракового средства можно повторять один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или более раз. В некоторых вариантах осуществления курс лечения с применением дополнительного противоракового средства можно повторять столько раз, сколько необходимо для достижения предполагаемого влияния. В некоторых вариантах осуществления дополнительное противораковое средство представляет собой палбоциклиб.

[00601] В некоторых вариантах осуществления для способов, раскрытых в данном документе, включающих введение соединения формулы (I) и дополнительного противоракового средства, терапевтически эффективное количество дополнительного противоракового средства составляет приблизительно 0,1 мг/кг в день, приблизительно 0,2 мг/кг в день, приблизительно 0,3 мг/кг в день, приблизительно 0,4 мг/кг в день, приблизительно 0,5 мг/кг в день, 0,6 мг/кг в день, приблизительно 0,7 мг/кг в день, приблизительно 0,8 мг/кг в день, приблизительно 0,9 мг/кг в день, приблизительно 1 мг/кг в день, приблизительно 1,1 мг/кг в день, приблизительно 1,2 мг/кг в день, приблизительно 1,3 мг/кг в день, приблизительно 1,4 мг/кг в день, приблизительно 1,5 мг/кг в день, 1,6 мг/кг в день, приблизительно 1,7 мг/кг в день, приблизительно 1,8 мг/кг в день, приблизительно 1,9 мг/кг в день, приблизительно 2 мг/кг в день, приблизительно 2,5 мг/кг в день, приблизительно 3 мг/кг в день, приблизительно 3,5 мг/кг в день, приблизительно 4 мг/кг в день, приблизительно 4,5 мг/кг в день, приблизительно 5 мг/кг в день, приблизительно 5,5 мг/кг в день, приблизительно 6 мг/кг в день, приблизительно 6,5 мг/кг в день, приблизительно 7 мг/кг в день, приблизительно 7,5 мг/кг в день, приблизительно 8,0 мг/кг в день, приблизительно 8,5 мг/кг в день, приблизительно 9,0 мг/кг в день, приблизительно 9,5 мг/кг в день или приблизительно 10 мг/кг в день. В некоторых вариантах осуществления дополнительное противораковое средство представляет собой палбоциклиб.

[00602] В некоторых вариантах осуществления для способов, раскрытых в данном документе, включающих введение соединения формулы (I) и дополнительного противоракового средства, терапевтически эффективное количество дополнительного противоракового средства составляет от приблизительно 0,5 мг/кг в день до приблизительно 3,0 мг/кг в день.

[00603] В некоторых вариантах осуществления для способов, раскрытых в данном документе, включающих введение соединения формулы (I) и дополнительного противоракового средства, терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) вводят субъекту один раз в день. В некоторых вариантах осуществления данную суточную дозу соединения формулы (I) вводят субъекту полностью за один раз. В некоторых вариантах осуществления данную суточную дозу соединения формулы (I) вводят субъекту в виде двух стандартных доз (разделенная доза). В некоторых вариантах осуществления данную суточную дозу соединения формулы (I) вводят субъекту в виде трех стандартных доз. В некоторых вариантах осуществления данную суточную дозу соединения формулы (I) вводят субъекту в виде четырех стандартных доз. В некоторых вариантах осуществления данную суточную дозу соединения формулы (I) вводят субъекту в виде пяти стандартных доз. В некоторых вариантах осуществления эти стандартные дозы вводят субъекту через регулярные промежутки времени на всем протяжении дня, например, каждые 12 часов, каждые 8 часов, каждые 6 часов, каждые 5 часов, каждые 4 часа и т. д.

[00604] В некоторых вариантах осуществления для способов, раскрытых в данном

документе, включающих введение соединения формулы (I) и дополнительного противоракового средства, терапевтически эффективное количество дополнительного противоракового средства вводят субъекту один раз в день. В некоторых вариантах осуществления данную суточную дозу дополнительного противоракового средства вводят субъекту полностью за один раз. В некоторых вариантах осуществления данную суточную дозу дополнительного противоракового средства вводят субъекту в виде двух стандартных доз (разделенная доза). В некоторых вариантах осуществления данную суточную дозу дополнительного противоракового средства вводят субъекту в виде трех стандартных доз. В некоторых вариантах осуществления данную суточную дозу дополнительного противоракового средства вводят субъекту в виде четырех стандартных доз. В некоторых вариантах осуществления данную суточную дозу дополнительного противоракового средства вводят субъекту в виде пяти или более стандартных доз. В некоторых вариантах осуществления эти стандартные дозы вводят субъекту через регулярные промежутки времени на всем протяжении дня, например, каждые 12 часов, каждые 8 часов, каждые 6 часов, каждые 5 часов, каждые 4 часа и т. д.

[00605] Терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) и дополнительного противоракового средства можно изначально оценить либо на основании анализов на культуре клеток, либо на животных моделях, обычно крысах, мышах, кроликах, собаках или свиньях. Животную модель также можно применять для определения соответствующего диапазона концентраций и пути введения. Затем такую информацию можно применять для определения доз и путей введения, применимых для людей. Терапевтическую/профилактическую эффективность и токсичность можно определять с помощью стандартных фармацевтических процедур на культурах клеток или экспериментальных животных, например, ED_{50} (доза, терапевтически эффективная у 50% популяции) и LD_{50} (доза, летальная для 50% популяции). Соотношение дозы, обеспечивающей токсичный эффект, и дозы, обеспечивающей терапевтический эффект, представляет собой терапевтический индекс, и он может быть выражен в виде соотношения LD_{50}/ED_{50} . Фармацевтические композиции, которые демонстрируют высокие значения терапевтического индекса, являются предпочтительными. Дозировка может варьироваться в пределах данного диапазона в зависимости от используемой лекарственной формы, восприимчивости пациента и пути введения.

[00606] Дозировку и введение корректируют для обеспечения достаточных уровней соединения формулы (I) и/или дополнительного противоракового средства или для поддержания требуемого эффекта. Факторы, которые можно учитывать, включают тяжесть болезненного состояния, общее состояние здоровья субъекта, возраст, вес и пол субъекта, рацион, время и частоту введения, комбинацию(-ии) лекарственного средства, аллергические реакции и толерантность/ответ на терапию. Фармацевтические композиции длительного действия можно вводить каждые 3-4 дня, каждую неделю или один раз в две недели в зависимости от периода полувыведения и клиренса конкретного состава.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

[00607] Соединения формулы (I) и дополнительное противораковое средство можно вводить в соответствии с настоящим изобретением посредством любого подходящего пути, в том числе перорально, парентерально (подкожно, внутримышечно, внутривенно (болусная инъекция или инфузия), в виде депо-формы, внутривагинально), интратекально, интраназально, интравагинально, сублингвально, трансбуккально, интраокулярно или ректально.

[00608] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) и дополнительное противораковое средство могут быть составлены в отдельные лекарственные формы. Данные отдельные лекарственные формы могут быть подходящими для введения посредством любого соответствующего пути, в том числе, например, перорально, парентерально (подкожно, внутримышечно, внутривенно, в виде депо-формы), интратекально, интраназально, интравагинально, сублингвально, трансбуккально, интраокулярно или ректально.

[00609] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) и дополнительное противораковое средство можно комбинировать и составлять в единую лекарственную форму. Данная единая лекарственная форма может быть подходящей для введения посредством любого соответствующего пути, в том числе, например, перорально, парентерально (подкожно, внутримышечно, внутривенно, в виде депо-формы), интратекально, интраназально, интравагинально, сублингвально, трансбуккально, интраокулярно или ректально.

[00610] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) и дополнительное противораковое средство могут быть составлены в отдельные лекарственные формы, каждая из которых является подходящей для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления дополнительное противораковое средство представляет собой SHR6390, трилациклиб, лероциклиб, AT7519M, динациклиб, рибоциклиб, абемациклиб, алпелисиб, эверолимус, венетоклакс, инаволисиб (GDC-0077), палбоциклиб или их любую фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления дополнительное противораковое средство представляет собой палбоциклиб, дигидрохлорид палбоциклиба или любую другую фармацевтически приемлемую соль палбоциклиба.

[00611] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) и дополнительное противораковое средство могут быть составлены в единую лекарственную форму, которая является подходящей для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления дополнительное противораковое средство представляет собой SHR6390, трилациклиб, лероциклиб, AT7519M, динациклиб, рибоциклиб, абемациклиб, алпелисиб, эверолимус, венетоклакс, инаволисиб (GDC-0077), палбоциклиб или их любую фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления дополнительное противораковое средство представляет собой палбоциклиб, дигидрохлорид палбоциклиба или любую другую фармацевтически приемлемую соль палбоциклиба.

[00612] В некоторых вариантах осуществления каждое из соединений формулы (I) и дополнительного противоракового средства составлены для перорального введения, либо по отдельности, либо совместно. Например, в некоторых вариантах осуществления оба из соединений формулы (I) и дополнительного противоракового средства составлены, либо по отдельности, либо совместно, в виде таблеток, содержащих нуль, одно, два или более из каждого из следующих: эмульгатор, поверхностно-активное вещество, связующее вещество, разрыхлитель, вещество, способствующее скольжению, и смазывающее средство, или в качестве альтернативы соединение формулы (I) и дополнительное противораковое средство могут быть составлены по отдельности или совместно в виде капсул, или в виде жидкостей для перорального применения, или их комбинации.

[00613] В некоторых вариантах осуществления эмульгатор представляет собой гипромеллозу.

[00614] В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой полиэтиленгликольсукцинат витамина E.

[00615] В некоторых вариантах осуществления связующее вещество (также упоминаемое в данном документе как наполнитель) выбрано из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы, моногидрата лактозы, сахарозы, глюкозы и сорбита.

[00616] В некоторых вариантах осуществления разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия.

[00617] В некоторых вариантах осуществления вещество, способствующее скольжению, относится к веществу, применяемому для содействия сыпучести порошка за счет уменьшения сцепления между частицами. В некоторых вариантах осуществления в лекарственных формах по настоящему изобретению вещество, способствующее скольжению, выбрано из группы, состоящей из диоксида кремния, безводного коллоидного диоксида кремния, крахмала и талька.

[00618] В некоторых вариантах осуществления смазывающее средство относится к веществу, которое предупреждает слипание и/или комкование ингредиентов в устройствах, применяемых при получении лекарственных форм по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления в лекарственных формах по настоящему изобретению смазывающее средство выбрано из группы, состоящей из стеарата магния, стеарилфумарата натрия, стеариновой кислоты и растительного стеарина.

[00619] Фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) и дополнительные противораковые средства (либо по отдельности, либо совместно), можно изготавливать способом, который является общеизвестным, например, посредством традиционных процессов 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 переработку соединения формулы (I) в препараты, которые можно применять в фармацевтике. Безусловно, соответствующий состав зависит от выбранного пути введения.

[00620] Фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) и дополнительные противораковые средства (либо по отдельности, либо совместно), подходящие для инъекционного применения, включают стерильные водные растворы (если они растворимы в воде) или дисперсии и стерильные порошки для экстемпорального приготовления стерильных растворов или дисперсий для инъекции. Носители, подходящие для внутривенного введения, включают физиологический раствор, бактериостатическую воду, Stremphor EL™ (BASF, Парсиппани, Нью-Джерси, США) или фосфатно-солевой буфер (PBS). Во всех случаях композиция должна быть стерильной и должна быть текучей настолько, чтобы обеспечивалась возможность легкого введения через шприц. Она должна быть стабильной при условиях изготовления и хранения и должна быть защищена от контаминирующего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы. 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, с помощью применения покрытия, такого как лецитин, с помощью поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и с помощью применения поверхностно-активных веществ. Предупреждение действия микроорганизмов может достигаться с помощью применения различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, аскорбиновой кислоты, тимеросала и т. п. Во многих случаях, будет предпочтительным включать в композицию изотонические средства, например, сахара, полиспирты, такие как маннит, сорбит, хлорид натрия. Пролонгированное всасывание композиций для инъекции может быть обусловлено включением в композицию средства, которое замедляет всасывание, например, моностеарата алюминия и желатина.

[00621] Стерильные растворы для инъекции, можно получать за счет включения соединения формулы (I) и/или дополнительного противоракового средства в требуемом количестве в соответствующий растворитель с одним ингредиентом или комбинацией ингредиентов, перечисленных выше, при необходимости с последующей стерилизующей фильтрацией. В целом дисперсии получают путем 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 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.

[00622] Композиции для перорального применения обычно включают инертный разбавитель или съедобный фармацевтически приемлемый носитель. Они могут быть заключены в желатиновые капсулы или спрессованы в таблетки. Для целей перорального терапевтического введения соединение формулы (I) и/или дополнительные противораковые средства можно объединять со вспомогательными веществами и применять в форме таблеток, пастилок или капсул. Композиции для перорального применения можно также получать с использованием 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 типа: 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, Primogel или кукурузный крахмал; смазывающее средство, такое как стеарат магния; вещество, способствующее скольжению, такое как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или ароматизирующее средство, такое как мята перечная, метилсалицилат или ароматизатор с запахом апельсина.

[00623] Для введения посредством ингаляции соединение формулы (I) и/или дополнительные противораковые средства 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.

[00624] Системное введение соединения формулы (I) и/или дополнительных противораковых средств также можно осуществлять через слизистую оболочку или трансдермально. Для введения через слизистую оболочку или путем трансдермального введения в составе применяют вещества, обеспечивающие проникновение, соответствующие барьеру, через который они будут проникать. Такие вещества, обеспечивающие проникновение, в целом известны из уровня техники и включают, например, в случае 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 в целом известно из уровня техники.

[00625] В одном аспекте соединение формулы (I) и/или дополнительные противораковые средства получают с фармацевтически приемлемыми носителями, которые будут защищать средство или соединение от быстрого выведения из организма, такими как состав для контролируемого высвобождения, в том числе имплантаты и микроинкапсулированные системы доставки. Можно применять биоразлагаемые биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды,

полигликолевая кислота, коллаген, сложные полиортоэфиры и полимолочная кислота. Способы получения таких составов будут очевидны специалистам в данной области техники. Материалы также можно приобрести у компаний Alza Corporation и Nova Pharmaceuticals, Inc. Липосомальные суспензии (включающие липосомы, нацеливающиеся на инфицированные клетки с помощью моноклональных антител 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.

[00626] Особенное преимущество имеет составление композиций для перорального или парентерального применения на основе соединения формулы (I) и/или дополнительных противораковых средств в виде стандартной лекарственной формы для легкого введения и равномерного дозирования. Используемые в данном документе термины «стандартные лекарственные формы» или «стандартные дозы» относятся к физически дискретным единицам, подходящим в качестве однократных дозировок для субъекта, подлежащего лечению, при этом каждая единица содержит предварительно заданное количество активного средства или соединения, рассчитанное для получения требуемого терапевтического эффекта, в ассоциации 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.

[00627] Фармацевтические композиции на основе соединения формулы (I) и/или дополнительных противораковых средств можно помещать в контейнер, упаковку или дозирующее устройство вместе с инструкциями по введению.

[00628] Иллюстративные способы введения для соединения формулы (I) и/или дополнительных противораковых средств включают системное или местное введение, такое как пероральный, назальный, парентеральный, трансдермальный, подкожный, интравагинальный, трансбуккальный, ректальный или топический способы введения. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) вводят в виде таблетки, капсулы, капсуловидной таблетки, раствора, суспензии, сиропа, гранулы, микросферы, порошка или пеллеты.

[00629] Иллюстративные фармацевтические композиции представляют собой таблетки и желатиновые капсулы, содержащие соль соединения формулы (I) и/или дополнительных противораковых средств 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, натриевая соль целлюлозы, 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, карбоксиметилцеллюлоза натрия, 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, Peseol, Transcutol, Capmul MCM, Capmul PG-12, Captex 355, Gelucire, TGPS витамина E или другие приемлемые эмульгаторы, и/или g) средство, которое усиливает всасывание соли, такое как циклодекстрин, гидроксипропилциклодекстрин, PEG400 и/или PEG200.

[00630] Для получения фармацевтических композиций из соединения формулы (I) и/или дополнительных противораковых средств или любой их соли или гидрата инертные фармацевтически приемлемые носители могут быть либо твердыми, либо жидкими. Твердые формы препаратов включают порошки, пилюли, таблетки, диспергируемые гранулы, капсулы (в том числе капсулы с медленным высвобождением), облатки и суппозитории. Активный ингредиент может составлять от приблизительно 5 до приблизительно 95 процентов порошков и таблеток. Из уровня техники известны подходящие твердые носители, например, карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар или лактоза. В качестве твердых лекарственных форм, подходящих для перорального введения можно применять таблетки, порошки, облатки и капсулы. 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.

[00631] Жидкие формы препаратов на основе соединения формулы (I) и/или дополнительных противораковых средств включают растворы, суспензии, настои, настойки, эмульсии, сиропы, суспензии и эмульсии. Например, водные или водно-пропиленгликолевые растворы для парентеральной инъекции или добавление подсластителей и замутняющих средств для растворов, суспензий и эмульсий для перорального применения. Жидкие формы препаратов могут также включать растворы для интраназального введения.

[00632] Жидкие, в частности, пригодные для инъекции, композиции на основе соединения формулы (I) и/или дополнительных противораковых средств, например, можно получать с помощью 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.,

вследствие чего образуется изотонический раствор или суспензия для инъекции. Белки, такие как альбумин, хиломикронные частицы или белки сыворотки крови, можно применять для солюбилизации раскрытых соединений.

[00633] Также включены твердые формы препаратов на основе соединения формулы (I) и/или дополнительных противораковых средств, которые предназначены для превращения, непосредственно перед применением, в жидкие формы препаратов либо для перорального, либо для парентерального введения. Такие жидкие формы включают растворы, суспензии и эмульсии.

[00634] Парентеральное введение соединения формулы (I) и/или дополнительных противораковых средств посредством инъекции в целом используют для подкожных, внутримышечных или внутривенных инъекций и инфузий. Средства 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.

[00635] Аэрозольные препараты на основе соединения формулы (I) и/или дополнительных противораковых средств, 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.

[00636] Фармацевтические композиции на основе соединения формулы (I) и/или дополнительных противораковых средств можно получать в соответствии с традиционными способами смешивания, гранулирования или нанесения покрытий 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% соединения формулы (I) и/или дополнительных противораковых средств по весу.

[00637] Если не указано иное, все количества любого компонента лекарственной формы для перорального применения, описанной в данном документе, например, таблетки, которые указаны из расчета % вес/вес, относятся к общему весу лекарственной формы для перорального применения.

ПРИМЕРЫ

[00638] 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 различным другим вариантам осуществления, модификациям и их эквивалентам, которые могут прийти на ум специалистам в данной области техники без отступления от сущности настоящего изобретения и/или объема прилагаемой формулы изобретения.

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

[00639] Рак молочной железы является вторым по частоте встречаемости видом рака у женщин. Ожидается, что инвазивный рак молочной железы будет диагностирован у приблизительно 268000 женщин в США в 2019 году (Американское общество борьбы с раком). На метастатический рак молочной железы приходится ~6% от новых выявленных случаев (Malmgren, J.A., Breast Cancer Res Treat (2018) 167:579-590). 80% новых диагностированных случаев рака молочной железы представляют собой рак, положительный по эстрогеновым рецепторам (ER) (Национальный институт онкологии, Гормональная терапия рака молочной железы).

[00640] Применение фулвестранта подтвердило важность разрушения ER при раке молочной железы.

[00641] После 6 месяцев лечения с применением фулвестранта остается не более 50% от исходных уровней ER (Gutteridge et al., Breast Cancer Res Treat 2004;88 suppl 1:S177).

[00642] Соединение (I-c) представляет собой эффективное средство, разрушающее эстрогеновый рецептор ($DC_{50}=1,8$ нМ), которое находится в разработке для лечения пациентов с ER+ местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы.

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

[00643] В ходе доклинических исследований с использованием животных введение соединения (I-c) осуществляли в дозах, составляющих 3 мг/кг, 10 мг/кг и 30 мг/кг (перорально один раз в день). Результаты исследования фармакокинетических свойств показаны ниже в таблице 1. На модели с ксенотрансплантатом MCF7 при дозах 3 мг/кг, 10 мг/кг и 30 мг/кг соединения (I-c) наблюдали подавление роста опухоли (TGI), составляющее 85%, 98% и 124% соответственно, по сравнению с контрольной группой.

[00644] На фиг. 1 показаны результаты экспериментов по подавлению роста опухоли при тестируемых дозах (среднее значение объема опухоли (mm^3) в зависимости от времени).

[00645] На фиг. 2 показано снижение количества ER в ксенотрансплантатных опухолях MCF7 в ответ на введение доз соединения (I-c), составляющих 3 мг/кг, 10 мг/кг и 30 мг/кг (перорально один раз в день).

ТАБЛИЦА 1.

Доза (перорально один раз в день)	Среднее значение AUC_{0-24} (нг*ч/мл)	Среднее значение C_{max} (нг/мл)
3 мг/кг	658	84
10 мг/кг	2538	312
30 мг/кг ^a	5717	962

^aоднократная доза

Значения представляют показатели общей концентрации лекарственного средства

ПРИМЕР 3. Токсикологические исследования

[00646] Животным перорально вводили соединение (I-c) один раз в день в течение 28 дней, за которыми следовал 28-дневный период восстановления для животных, получавших высокие дозы. Собакам перорально вводили дозы соединения (I-c), составляющие 15 мг/кг, 45 мг/кг или 90 мг/кг, один раз в день. Крысам перорально вводили дозы соединения (I-c), составляющие 3 мг/кг, 10 мг/кг, 30 мг/кг или 100 мг/кг, один раз в день. Данные исследования показали отсутствие клинических признаков токсичности после перорального введения соединения (I-c) один раз в день в дозах, составляющих не более 100 мг/кг/день у крыс и 90 мг/кг/день у собак. Кроме того наблюдали отсутствие эффектов в отношении общего состояния здоровья животных или самочувствия животных.

ПРИМЕР 4. Дизайн исследования для клинического испытания фазы I с применением соединения (I-c)

[00647] Проводили клиническое испытание фазы I с применением соединения (I-c). Реализовывали традиционный дизайн экскалации дозы 3+3. Начальная доза соединения (I-c) составляла 30 мг, ее вводили перорально один раз в день с пищей. Повышение дозы зависело от наличия токсических эффектов.

[00648] Ключевыми критериями отбора для данного испытания были: наличие ER+/HER2- распространенного рака молочной железы; по меньшей мере два предшествующих вида эндокринной терапии при любых условиях заболевания и ингибитор CDK4/6; и не более трех предшествующих схем цитотоксической химиотерапии.

[00649] Ключевыми целями данного испытания было получение максимальной переносимой дозы соединения (I-c) и рекомендованной дозы для испытания фазы II. Дополнительные цели включали осуществление оценки общей безопасности соединения (I-c), фармакокинетических свойств, противоопухолевой активности (например, RECIST, SBR) и биомаркеров, в том числе, например, мутационного статуса гена ER (ESR1) в ctDNA и/или ткани опухоли; и уровни ER, прогестеронового рецептора и Ki-67 в образцах биопсии опухоли до и после лечения у пациентов с доступной тканью опухоли.

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

[00650] В ходе клинического испытания фазы I соединение (I-c) вводили перорально в дозе 30 мг/день. Наблюдали, что лечение с применением соединения (I-c) в дозе 30 мг/день входило в доклинический диапазон эффективности, ассоциированный с подавлением роста опухоли.

[00651] Предварительные результаты исследования фармакокинетических свойств показаны ниже в таблице 2, а также на фиг. 3 и фиг. 4. На фиг. 3 представлено изображение концентрации соединения (I-c) на протяжении 24 часов после введения дозы

как в день 1, так и в день 15. На фиг. 4 представлено изображение средних значений остаточной концентрации соединения (I-c) на всем протяжении клинического испытания.

ТАБЛИЦА 2.

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

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

ПРИМЕР 6. Исследования эскалации дозы фазы I с применением соединения (I-c)

[00652] Соединение (I-c) вводили субъектам перорально в дозе 30 мг/день или 60 мг/день (n=3 для обеих групп дозы). В когорте, получавшей 30 мг/день, наблюдали отсутствие ограничивающей дозу токсичности. Кроме того, в группе когорты, получавшей 30 мг/день, наблюдали отсутствие нежелательных явлений, связанных с лечением.

ПРИМЕР 7. Оценка противоопухолевой активности и активности соединения (I-c) в отношении разрушения эстрогенового рецептора-альфа на модели с ER-положительным ортотопическим ксенотрансплантатом MCF7

[00653] Часть 1: разрушение ER α in vivo

[00654] Немедленную активность соединения (I-c) в отношении разрушения эстрогенового рецептора-альфа (ER α) оценивали на модели с ортотопическим ксенотрансплантатом MCF7 после 3 пероральных введений соединения (I-c) один раз в день. Для оценки индуцированного соединением (I-c) разрушения ER α in vivo соединение (I-c) вводили в дозе 10 мг/кг с помощью желудочного зонда мышам NOD/SCID, несущим опухоль MCF7, и изменения уровней ER α оценивали после перорального введения 3 доз один раз в день. Как показано на фиг. 5, соединение (I-c) снижало уровни ER α опухоли на не более 95% по сравнению с уровнями ER α в опухолях у мышей, обработанных средой-носителем.

[00655] Мышам NOD/SCID, несущим опухоль MCF7, вводили среду-носитель или соединение (I-c) (10 мг/кг, перорально) один раз в день в течение трех последовательных дней. Через примерно 18 часов после заключительного введения мышей умерщвляли и ксенотрансплантаты MCF7 собирали и подвергали лизису для определения уровней ER посредством иммуноблотинга. Соединение (I-c) снижало уровни ER на не более 95% по сравнению со средой-носителем (как представлено с помощью 3 образцов из каждой группы на фиг. 5). β -актин служил контролем загрузки для иммуноблотов. Рацион дополняли арахисовым маслом для содействия поддержанию веса тела.

[00656] Подробная информация об исследованиях с использованием животных

[00657] Вид: самки мышей NOD/SCID (Charles River, возраст 6-7 недель по прибытию).

[00658] Манипуляции с животными: имплантация в аксиальную жировую подушку

молочной железы 5×10^6 клеток MCF7/200 мкл на мышь (за день до этого имплантировали пеллету с 0,36 мг 17 β -эстрадиола с 90-дневным высвобождением).

[00659] Введение дозы: перорально (через желудочный зонд) один раз в день (QD) в течение 3 дней (QDx3). Среда-носитель: 2% Tween 80/PEG 400 («PEG/Tween»).

[00660] Таблица 3. Исследуемые группы

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

[00661] Отбор образцов: умерщвление по завершении исследования проводили через ~18 часов после введения последней дозы; опухоли собирали, разделяли и мгновенно замораживали. Уровни ER α определяли с помощью иммуноблотинга.

[00662] Подробное описание процедуры анализа разрушения ER α

[00663] Лизис клеток: подвергнутые мгновенному замораживанию опухоли извлекали из хранилища с температурой -80°C и помещали на сухой лед. Буфер для лизиса RIPA и ингибиторы протеаз Halt применяли из расчета 400 мкл на образец опухоли. Стальной шарик (5 мм) помещали в каждый образец для разрушения ткани. Образцы подвергали лизису с помощью TissueLyzer при 24 Гц в течение 4 минут. Гомогенизацию останавливали посередине процесса и блок переворачивали на всем протяжении процесса. Стальные гранулы извлекали из пробирок и лизаты осаждали центрифугированием при 21000 x g в течение 15 минут при 4°C . Затем в лизатах измеряли общую концентрацию белка с помощью BCA (согласно протоколу изготовителя).

[00664] Обнаружение белков с помощью иммуноблотинга: лизаты смешивали с буфером для образцов и восстанавливающим средством (согласно протоколу изготовителя). Образцы подвергали денатурации при 95°C в течение 5 минут в термоциклере. Образцы охлаждали и осаждали центрифугированием (5000 x g; 1 минута) перед загрузкой на гель. Гели загружали из расчета 10 мкг общего белка на дорожку. Образцы загружали в 4-15% гели Criterion с Tris/глицином и прогоняли в течение 25 минут при 250 вольтах постоянного тока в 1X буфере Tris/глицин/SDS. Белок переносили из гелей на нитроцеллюлозу с помощью Bio-Rad Turbo с программой по умолчанию. Все блоты промывали дистиллированной водой и блокировали в течение 1 часа при к. т. в 5% BSA в TBS-T (TBS с 0,1% Tween) на встряхивателе-качалке. Блоты разрезали так, чтобы можно было выявить бета-актин и ER α из одной и той же дорожки/образца.

[00665] Блоты инкубировали с первичным антителом в 5% BSA в TBST (0,1%) на протяжении ночи при 4°C на встряхивателе-качалке:

антитело к ER α от Bethyl Labs (1:2000);

антитело к бета-актину от CST (1:3000).

[00666] Блот промывали с помощью TBST (0,1%) три раза в течение 5 минут на встряхивателе-качалке при к. т. Добавляли вторичное антитело и блоты инкубировали при

к. т. на встряхивателе-качалке в течение 1 часа (антитела к Ig кролика, меченные HRP, в TBS-T из расчета 1:18000). Блоты промывали 3 раза в TBST (0,1%) в течение 5 минут при к. т. на встряхивателе-качалке. Сигнал проявляли с помощью субстрата с максимальной чувствительностью Pierce WestFemto в течение 5 минут, и фотографии блотов получали с помощью BioRad ChemiDoc.

[00667] Часть 2: противоопухолевые эффекты на модели с ксенотрансплантатом MCF7.

[00668] Противоопухолевую активность и продленную активность соединения (I-c) в отношении разрушения ER α оценивали на модели с ортотопическим ксенотрансплантатом MCF7.

[00669] На данной модели с ксенотрансплантатом MCF7 соединение (I-c) демонстрировало дозозависимую эффективность (фиг. 6), при этом дозы 3 и 10 мг/кг/день демонстрировали подавление роста опухоли (TGI), составляющее 85% и 98% соответственно по сравнению со средой-носителем, а доза 30 мг/кг/день приводила к уменьшению размера опухоли (124% TGI) (таблица 4).

[00670] В ходе экспериментов наблюдали дозозависимое подавление роста опухоли соединением (I-c) на мышинной модели с ортотопическим ксенотрансплантатом MCF7. Самкам мышей NOD/SCID имплантировали клетки MCF7 в жировую подушку молочной железы, и введение соединения (I-c) (QDx28; перорально) начинали, как только опухоли достигали 200 мм³. Объемы опухоли оценивали два раза в неделю в течение двадцати восьми дней. Соединение (I-c) в дозе 3, 10 или 30 мг/кг подавляло рост стимулируемых эстрадиолом ксенотрансплантатов MCF7 (85%, 98% и 124% TGI соответственно).

[00671] Таблица 4. Подавление роста опухоли (TGI)

	Среда-носитель (n=10)	Соединение (I-c), 3 мг/кг (n=10)	Соединение (I-c), 10 мг/кг (n=9)	Соединение (I-c), 30 мг/кг (n=10)
Объем опухоли* (мм ³) в день 0	218 ± 69	217 ± 67	218 ± 65	217 ± 66
Объем опухоли* (мм ³) в день 28	656 ± 536	286 ± 206	226 ± 118	115 ± 79
TGI (% от показателя для среды-носителя)	n/a	85	98	124

*Объемы опухолей представляют собой средние значения ± SD.

[00672] Отбор образцов: опухоли измеряли два раза в неделю. Умерщвление по завершении исследования проводили через ~18 часов после введения последней дозы; опухоли собирали, разделяли и мгновенно замораживали. Уровни ER α определяли с помощью иммуноблотинга.

[00673] Расчет объема опухоли: объем опухоли=(ширина x ширина x длина)/2, где все измерения представлены в мм, а объем опухоли представлен мм³.

[00674] Расчет подавления роста опухоли (TGI): TGI (%)

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

где объем опухоли представлен в мм³

[00675] По завершении исследования опухоли извлекали из тел мышей, и уровни ER α определяли с помощью иммуноблотинга гомогенатов опухоли. Как видно на фиг. 7, соединение (I-c) при всех дозах значительно снижало уровни ER α (на >94%) по сравнению с мышами, которым вводили только среду-носитель. Взятые вместе, эти данные демонстрируют, что соединение (I-c) демонстрирует сильную противоопухолевую активность в отношении модели развившегося ER-положительного рака молочной железы *in vivo* одновременно со стабильным разрушением ER α в опухолях.

[00676] Таблица 5. Исследуемые группы

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

[00677] Часть 2: противоопухолевые эффекты в комбинации с ингибитором CDK4/6

[00678] Чтобы оценить противоопухолевую активность соединения (I-c) в комбинации с ингибитором CDK4/6 на модели с ортотопическим ксенотрансплантатом MCF7, эффекты комбинирования соединения (I-c) с ингибитором CDK4/6 оценивали у мышей, несущих опухоль MCF7.

[00679] Самкам мышей NOD/SCID (Charles River, возраст 6-7 недель по прибытию) в аксиальную жировую подушку молочной железы имплантировали 5×10^6 клеток MCF7/200 мкл на мыш (за день до этого имплантировали пеллету с 0,36 мг 17 β -эстрадиола с 90-дневным высвобождением). Введение соединения начинали, как только опухоли достигали 200 мм³. Рацион дополняли арахисовым маслом для содействия поддержанию веса тела.

[00680] Соединение (I-c) (30 мг/кг/день) и ингибитор CDK4/6 палбоциклиб (60 мг/кг/день) вводили в течение двадцати восьми дней. При сравнении с активностью монотерапии с применением соединения (I-c) (105% TGI) на данной модели, комбинация соединения (I-c) и палбоциклиба обеспечивала получение значительного регресса опухоли (131% TGI). Напротив, монотерапия с применением фулвестранта, дозу которого вводили подкожно, приводила лишь к незначительному подавлению роста опухоли (46% TGI), в то время как комбинация фулвестранта и палбоциклиба приводила к усилению подавления

роста опухоли (108% TGI), однако не на тех уровнях, которые достигались с применением соединения (I-c) и палбоциклиба (фиг. 8 и таблица 6).

[00681] Таблица 6. Исследования подавления роста опухоли (TGI).

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

*Объемы опухолей представляют собой средние значения ± SD.

[00682] Введение дозы:

Соединение (I-c) и палбоциклиб: перорально (через желудочный зонд) один раз в день в течение 28 дней (QDx28)

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

Фулвестрант: подкожно (SC) два раза в неделю (BIW) в течение 2 недель (BIWx2), затем один раз в неделю (QW) в течение 2 недель (QWx2)

[00683] Среда-носители:

Для соединения (I-c): 2% Tween 80/PEG-400 («PEG/Tween»). Отношение Tween 80 к PEG-400 составляет 0,02 г Tween 80 к 1 мл PEG-400. PEG-400 добавляют к предварительно разделенному на алиquotы объему Tween 80.

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

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

[00684] Таблица 7. Исследуемые группы

Группа	Соединение(-я)	мг/кг	Путь введения/дни введения дозы	Среда-носитель	Объем дозы	Число животных
1	Среда-носитель	0	Перорально/QDx28	PEG/Tween	5 мл/кг	15
2	Фулвестрант	200	SC/BIWx2, QWx2	ЕВВ/касторовое масло	4 мл/кг	10
3	Соединение (I-c)	30	Перорально/QDx28	PEG/Tween	5 мл/кг	10

4	Фулвестрант+ палбоциклиб	200/60	SC/BIWx2, QWx2; перорально/QDx28	ЕВВ/касторовое масло; лактат натрия	4 мл/кг; 5 мл/кг	10
5	Соединение (I-c) + палбоциклиб	30/60	Перорально/QDx28	PEG/Tween, лактат натрия	5 мл/кг	10

[00685] Отбор образцов: опухоли измеряли два раза в неделю. Умерщвление по завершении исследования проводили через ~18 часов после введения последней дозы; опухоли собирали, разделяли и мгновенно замораживали. Уровни ER α определяли с помощью иммуноблотинга.

ПРИМЕР 8. Оценка противоопухолевой активности и активности соединения (I-c) в отношении разрушения эстрогенового рецептора-альфа на модели с ER-положительным ортотопическим ксенотрансплантатом из резистентных к тамоксифену клеток MCF7

[00686] Противоопухолевую активность соединения (I-c) на модели с ортотопическим ксенотрансплантатом резистентного к тамоксифену рака молочной железы, положительного по эстрогеновым рецепторам (ER $^{+}$), оценивали в виде монотерапии и в комбинации с ингибитором CDK4/6. Кроме того, активность соединения (I-c) в отношении разрушения ER α оценивали на модели с ортотопическим ксенотрансплантатом резистентного к тамоксифену ER $^{+}$ рака молочной железы.

[00687] Сводные данные

[00688] На фиг. 9 и в таблице 8 рост ксенотрансплантатов резистентных к тамоксифену MCF7 подавлялся на 65% после перорального введения соединения (I-c) в дозе 30 мг/кг/день один раз в день в течение 28 дней. Когда соединение (I-c) комбинировали с палбоциклибом в дозе 60 мг/кг/день, схема с применением комбинации вызывала большее подавление роста опухоли (113% TGI) при сравнении с группой монотерапии с применением палбоциклиба (91% TGI).

[00689] По завершении исследования опухоли извлекали из тел мышей, и уровни ER α определяли с помощью иммуноблотинга гомогенатов опухоли. Как видно на фиг. 10, по сравнению со средой-носителем соединение (I-c) в дозе 30 мг/кг снижало уровни ER α на 73%, а комбинация с палбоциклибом в дозе 60 мг/кг аналогичным образом снижала уровни ER α на 72% (фиг. 11). Палбоциклиб отдельно (60 мг/кг), однако, не снижал уровни ER α (фиг. 12). Уровни ER α для различных групп, получавших соединение, сравнивали с животными, обработанными средой-носителем, путем анализа лизатов опухоли на отдельных иммуноблотах (на графиках на фиг. 10, фиг. 11 и фиг. 12 изображены данные для отдельных иммуноблотов), и показаны средние значения уровней ER α со стандартным отклонением.

[00690] Таблица 8. Подавление роста опухоли (TGI)

	Среда- носитель (n=9)	Соединение (I-c), 30 мг/кг (n=9)	Палбоциклиб, 60 мг/кг (n=9)	Соединение (I-c) (30 мг/кг) и палбоциклиб (60 мг/кг) (n=9)
Объем опухоли* (мм ³) в день 0	179 \pm 69	178 \pm 76	180 \pm 80	176 \pm 70

Объем опухоли* (мм ³) в день 28	721 ± 459	361 ± 181	222 ± 139	102 ± 53
TGI (% от показателя для среды-носителя)	n/a	65	91	113

*Объемы опухолей представляют собой средние значения ± SD.

[00691] Подробная информация об исследованиях с использованием животных

[00692] Вид: самки мышей Nu/Nu, подвергнутые овариэктомии. Манипуляции с животными: имплантация в аксиальную жировую подушку молочной железы фрагмента резистентной к тамоксифену опухоли (из пассажа E45). Одну пеллету тамоксифена на мышь (5 мг, высвобождение в течение 60 дней) имплантировали SC с применением такой же анестезии, как и для фрагмента опухоли (пеллета - дорсально; опухоль - вентрально).

[00693] Введение дозы: перорально (через желудочный зонд) один раз в день в течение 28 дней (QDx28)

[00694] Среда-носители: для соединения (I-c): 2% Tween80/PEG400 («PEG/Tween»); для палбоциклиба: 50 mM лактата натрия, pH 4 («лактат натрия»)

[00695] Таблица 9. Исследуемые группы.

Группы	Соединение	Доза (мг/кг)	Путь введения, дни введения дозы	Среда-носитель	Объем дозы	Число животных
1	Среда-носитель	0	Перорально, QDx28	PEG/Tween	5 мл/кг	9
2	Соединение (I-c)	30	Перорально, QDx28	PEG/Tween	5 мл/кг	9
3	Палбоциклиб	60	Перорально, QDx28	Лактат натрия	5 мл/кг	9
4	Соединение (I-c)/палбоциклиб	30/60	Перорально, QDx28	PEG/Tween/лактат натрия	5 мл/кг	9

[00696] Отбор образцов: опухоли измеряли два раза в неделю. Умерщвление по завершении исследования проводили через ~18 часов после введения последней дозы; опухоли собирали, разделяли и мгновенно замораживали. Уровни ER α определяли с помощью иммуноблотинга (подробную информацию см. в приложении 1).

[00697] Подробное описание процедуры анализа разрушения ER α

[00698] Лизис клеток

[00699] Подвергнутые мгновенному замораживанию опухоли извлекали из хранилища с температурой -80°C и помещали на сухой лед. Буфер для лизиса RIPA и ингибиторы протеаз Halt применяли из расчета 400 мкл на образец опухоли. Стальной шарик (5 мм) помещали в каждый образец для разрушения ткани. Образцы подвергали лизису с помощью TissueLyzer при 24 Гц в течение 4 минут. Гомогенизацию останавливали посередине процесса и блок переворачивали на всем протяжении процесса. Стальные гранулы извлекали из пробирок и лизаты осаждали центрифугированием при 21000 x g в течение 15 минут при 4°C. Затем в лизатах измеряли общую концентрацию

белка с помощью BSA (согласно протоколу изготовителя).

[00700] Выявление белков с помощью иммуноблотинга.

[00701] Лизаты смешивали с буфером для образцов и восстанавливающим средством (согласно протоколу изготовителя). Образцы подвергали денатурации при 95°C в течение 5 минут в термоциклере. Образцы охлаждали и осаждали центрифугированием (5000 x g; 1 минута) перед загрузкой на гель. Гели загружали из расчета 10 мкг общего белка на дорожку. Образцы загружали в 4-15% гели Criterion с Tris/глицином и прогоняли в течение 25 минут при 250 вольтах постоянного тока в 1X буфере Tris/глицин/SDS.

[00702] Белок переносили из гелей на нитроцеллюлозу с помощью Bio-Rad Turbo с программой по умолчанию. Все блоты промывали дистиллированной водой и блокировали в течение 1 часа при к. т. в 5% BSA в TBS-T (TBS с 0,1% Tween) на встряхивателе-качалке. Блоты разрезали так, чтобы можно было выявить бета-актин и ER α из одной и той же дорожки/образца. Блоты инкубировали с первичным антителом в 5% BSA в TBST (0,1%) в течение ночи при 4°C на встряхивателе-качалке:

- антитело к ER α от Bethyl Labs (1:2000)
- антитело к бета-актину от CST (1:3000)

[00703] Блот промывали с помощью TBST (0,1%) три раза в течение 5 минут на встряхивателе-качалке при к. т. Добавляли вторичное антитело и блоты инкубировали при к. т. на встряхивателе-качалке в течение 1 часа (антитела к Ig кролика, меченные HRP, в TBS-T из расчета 1:18000). Блоты промывали 3 раза в TBST (0,1%) в течение 5 минут при к. т. на встряхивателе-качалке. Сигнал проявляли с помощью субстрата с максимальной чувствительностью Pierce WestFemto в течение 5 минут, и фотографии блотов получали с помощью BioRad ChemiDoc.

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

[00704] Соединения формулы (I), раскрытые в данном документе, в том числе соединение (I-c), представляют собой гетеробифункциональные молекулы, которые облегчают взаимодействия между ER-альфа и внутриклеточным комплексом лигазы E3, что приводит к убиквитинированию и последующему разрушению эстрогеновых рецепторов с помощью протеасомы. Биодоступное при пероральном введении соединение (I-c) демонстрирует активность в отношении разрушения ER α в одноразрядном наномолярном диапазоне у линий клеток, экспрессирующих ER α дикого типа и вариант ER α .

[00705] Соединение (I-c) надежно разрушает ER в линиях клеток ER-положительного рака молочной железы с полумаксимальной концентрацией для разрушения (DC₅₀), составляющей ~ 1 нМ (фиг. 13 и фиг. 14). Разрушение ER, опосредованное соединением (I-c), снижает экспрессию классически регулируемых генов-мишеней для ER MCF7 и T47D (от фиг. 13 до фиг. 16) и подавляет клеточную пролиферацию линий ER-зависимых клеток. Кроме того, соединение (I-c) разрушает клинически значимые варианты ESR1 Y537S и D538G (фиг. 15) и подавляет рост линий клеток, экспрессирующих данные варианты. На утеротрофной модели с использованием

неполовозрелых крыс соединение (I-c) разрушает ER матки крысы и демонстрирует отсутствие агонистической активности (фиг. 17). Ежедневное пероральное введение соединения (I-c) в виде монотерапии (3, 10 и 30 мг/кг) приводит к значительной противоопухолевой активности в отношении зависимых от эстрадиола ксенотрансплантатов MCF7 и сопутствующему снижению уровня белка ER опухоли, составляющему >90%, при завершении исследования (фиг. 1, фиг. 5 и фиг. 7). Более того, когда ингибитор CDK4/6 комбинируют с соединением (I-c) в модели MCF7, наблюдается еще более выраженное подавление роста опухоли (131% TGI)(фиг. 8). Соединение (I-c) подавляло рост на 65% в ксенотрансплантате резистентных тамоксифену MCF7, а когда соединение (I-c) комбинировали с палбоциклибом, приводило к еще большему подавлению роста опухоли (113% TGI) по сравнению с группой, получавшей палбоциклиб в виде монотерапии (91% TGI) (таблица 8 и фиг. 9). На модели с клинически значимым мутантом ESR1 Y537S, не модели с полученным от пациента гормон-независимым ксенотрансплантатом, соединение (I-c) в дозе 10 мг/кг полностью подавляло рост и также значимо снижало уровни белка мутантного ER (фиг. 22). В совокупности данные доклинических испытаний соединения (I-c) поддерживают его продолжающуюся разработку в качестве биодоступного при пероральном введении средства, разрушающего белок ER.

[00706] Таблица 10. Сводные данные для исследований *in vivo* с применением соединения (I-c).

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

н. о.=не определено

[00707] Пероральное введение соединения (I-c) обеспечивает более надежное подавление роста опухоли и разрушение ER α по сравнению с фулвестрантом на модели ортотопического ксенотрансплантата MCF7/эстрадиол (фиг. 19 и фиг. 20, таблица 10). Комбинация соединения (I-c) и палбоциклиба приводит к значимому регрессу опухоли и в целом превосходящей противоопухолевой активности по сравнению с комбинацией фулвестранта и палбоциклиба (от фиг. 20 до фиг. 22 и таблица 10).

[00708] Соединение (I-c) подавляет рост резистентных к тамоксифену и содержащих ESR1 (Y537S) опухолей, также одновременно снижая уровни ER α опухоли (фиг. 22, таблица 10).

ПРИМЕР 10. Комбинирование соединения (I-c) с ингибиторами CDK4/6, mTOR, PI3K или BCL2 повышает эффективность в линиях клеток рака молочной железы *in vitro*

[00709] Часть А: оценка эффектов комбинирования соединения (I-c) с ингибиторами CDK4/6, mTOR, PI3K или BCL2 на пролиферацию клеток MCF7 с использованием матрицы зависимости доза-ответ.

[00710] Эффекты комбинирования соединения (I-c) с ингибитором CDK 4/6 абемациклибом, ингибитором mTOR эверолимусом, ингибиторами PI3K алпелисибом и GDC-0077 или ингибитором BCL2 венетоклаксом на пролиферацию линий клеток рака молочной железы *in vitro* измеряли для каждого лекарственного средства отдельно с использованием схемы серийных 3-кратных разведений с 8 точками данных при диапазонах концентраций, показанных в таблице 12, и для всех комбинаций концентраций двух лекарственных средств с использованием матрицы зависимости доза-ответ 8 x 8. В таблице 11 приведен пример карты планшета со схемами разведения для матрицы зависимости доза-ответ 8x8. Клетки MCF7 высевали при плотности 2×10^4 клеток в 200 мкл среды на лунку в 2 технических повторностях в 96-луночные черные планшеты с прозрачным дном и инкубировали на протяжении ночи при 37°C в инкубаторе с 5% CO₂. Затем в соответствующие лунки добавляли соединение (I-c) и одно из абемациклиба, эверолимуса, алпелисиба, GDC-0077 или венетоклакса. DMSO использовали в качестве контроля со средой-носителем. Затем планшеты инкубировали в течение 5 дней при 37°C в инкубаторе с 5% CO₂.

Таблица 11. Пример карты планшета для матрицы зависимости доза-ответ

нМ	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	DMSO	A 100	B 100	A 100 + B 100	A 100 + B 33,33	A 100 + B 11,11	A 100 + B 3,7	A 100 + B 1,24	A 100 + B 0,41	A 100 + B 0,137	A 100 + B 0,046	DMSO
B	DMSO	A 33,33	B 33,33	A 33,33 + B 100	A 33,33 + B 33,33	A 33,33 + B 11,11	A 33,33 + B 3,7	A 33,33 + B 1,24	A 33,33 + B 0,41	A 33,33 + B 0,137	A 33,33 + B 0,046	DMSO
C	DMSO	A 11,11	B 11,11	A 11,11 + B 100	A 11,11 + B 33,33	A 11,11 + B 11,11	A 11,11 + B 3,7	A 11,11 + B 1,24	A 11,11 + B 0,41	A 11,11 + B 0,137	A 11,11 + B 0,046	DMSO
D	DMSO	A 3,7	B 3,7	A 3,7 + B 100	A 3,7 + B 33,33	A 3,7 + B 11,11	A 3,7 + B 3,7	A 3,7 + B 1,24	A 3,7 + B 0,41	A 3,7 + B 0,137	A 3,7 + B 0,046	DMSO
E	DMSO	A 1,24	B 1,24	A 1,24 + B 100	A 1,24 + B 33,33	A 1,24 + B 11,11	A 1,24 + B 3,7	A 1,24 + B 1,24	A 1,24 + B 0,41	A 1,24 + B 0,137	A 1,24 + B 0,046	DMSO
F	DMSO	A 0,41	B 0,41	A 0,41 + B 100	A 0,41 + B 33,33	A 0,41 + B 11,11	A 0,41 + B 3,7	A 0,41 + B 1,24	A 0,41 + B 0,41	A 0,41 + B 0,137	A 0,41 + B 0,046	DMSO
G	DMSO	A 0,137	B 0,137	A 0,137 + B 100	A 0,137 + B 33,33	A 0,137 + B 11,11	A 0,137 + B 3,7	A 0,137 + B 1,24	A 0,137 + B 0,41	A 0,137 + B 0,137	A 0,137 + B 0,046	DMSO
H	DMSO	A 0,046	B 0,046	A 0,046 + B 100	A 0,046 + B 33,33	A 0,046 + B 11,11	A 0,046 + B 3,7	A 0,046 + B 1,24	A 0,046 + B 0,41	A 0,046 + B 0,137	A 0,046 + B 0,046	DMSO

A=соединение (I-с); B=лекарственное средство для комбинации. Цифры рядом с A или B представляют концентрации соединения в нМ. Диапазоны концентраций варьировались в зависимости от лекарственного средства и линии клеток в соответствии с таблицей 12.

Таблица 12. Диапазоны концентраций соединений, тестируемые в исследованиях с матрицей зависимости доза-ответ

Линия клеток	Диапазоны концентрации соединений* (нМ)					
	Соединение (I-c)	Абемациклиб	Эверолимус	Алпелисиб	GDC-0077	Венетоклакс
MCF7	100-0,046	100-0,046	100-0,046	3000-1,37	1000-0,46	30000-13,7

*Для каждого соединения выполняли 3-кратные серийные разведения.

[00711] Планшеты уравнивали до комнатной температуры в течение примерно 30 минут. Во все лунки планшетов добавляли по 50 мкл Cell-Titer Glo (Promega), накрывали алюминиевой фольгой и осторожно встряхивали вручную в течение менее 1 минуты. Затем планшеты инкубировали в течение 10 минут при комнатной температуре. Люминесценцию регистрировали с использованием устройства для считывания нескольких меток от Envision. Для оценки жизнеспособности клеток значения люминесценции для лунок, обработанных лекарственным средством, нормализовали по среднему значению люминесценции лунок со средой-носителем (DMSO), чтобы получить процент жизнеспособности по сравнению с контрольными клетками. Данные анализировали с помощью программного обеспечения Combenefit.

[00712] Часть В: оценка эффектов комбинирования соединения (I-c) с ингибиторами CDK4/6, mTOR, PI3K или BCL2 на кинетику роста линий клеток рака молочной железы с использованием визуализации живых клеток.

[00713] Клетки MCF7, T47D, T47D ESR1 Y537S или T47D ESR1 D538G высевали при плотности 2×10^5 на лунку в 6-луночные планшеты, обработанные для выращивания культуры ткани, в среде DMEM/F12/10%FBS (общий объем 2 мл). После инкубации на протяжении ночи при 37°C/5% CO₂ среду восполняли и соединение (I-c) и лекарственное средство для комбинации добавляли по отдельности или в комбинации в соответствующие лунки при концентрациях, приближающихся к полумаксимальной эффективной концентрации для подавления роста (EC₅₀), каждого соединения в представляющей интерес линии клеток, как определено в предыдущих исследованиях зависимости доза-ответ (таблица 12). Затем планшет помещали в систему анализа живых клеток Incucyte® S3, и фотографии получали каждые 4 часа в течение в общей сложности 5 дней (120 часов). Данные анализировали с использованием программного обеспечения Incucyte® v2020C, которое количественно определяло покрытие клетками площади поверхности в качестве значений конfluence. Относительный рост рассчитывали для всех моментов времени для всех условий роста относительно значения конfluence, наблюдаемого для контроля через 120 часов. Построение графиков и статистический анализ выполняли с использованием Graphpad Prism (программное обеспечение GraphPad).

Таблица 12. Приблизительные полумаксимальные эффективные концентрации (EC₅₀) соединений, используемых для исследований на основе визуализации живых

клеток

Линия клеток	Соединение (I-c)	EC ₅₀ соединения (нМ)				
		Абемациклиб	Эверолимус	Алпелисиб	GDC-0077	Венетоклакс
MCF7	10	40	10	100	40	10000
T47D	10	ND	100	100	30	ND
T47D ESR1 Y537S	50	ND	10	ND	ND	ND
T47D ESR1 D537G	10	ND	10	ND	ND	ND

ND=не выполнено

[00714] Краткое изложение

[00715] На фиг. 23A-23F продемонстрировано усиление эффектов подавления роста, наблюдаемое при комбинировании ингибитора CDK4/6 абемациклиба с соединением (I-c) в анализе пролиферации клеток MCF7 на основе люминесценции после 120 часов обработки *in vitro*. Фиг. 23A) Анализ зависимости доза-ответ для эффектов соединения (I-c) в отношении пролиферации клеток по сравнению с клетками, обработанными контролем со средой-носителем (DMSO) (изменение в %); фиг. 23B) анализ зависимости доза-ответ для эффектов абемациклиба в отношении пролиферации клеток по сравнению с клетками, обработанными контролем со средой-носителем (DMSO) (изменение в %); фиг. 23C) сдвиг кривой доза-ответ для соединения (I-c) при добавлении абемациклиба; фиг. 23D) анализ эффективности комбинации лекарственных средств с использованием модели независимости по Блисссу; фиг. 23E) анализ эффективности комбинации лекарственных средств с использованием модели аддитивности Лоу; фиг. 23F) анализ эффективности комбинации лекарственных средств с использованием модели максимальной монотерапии. На фиг. 23D-F синяя заливка указывает на признаки синергического подавления роста при применении комбинации лекарственных средств, а красная указывает на антагонизм. Данные соответствуют 2 независимым экспериментам. EC₅₀=полумаксимальная эффективная концентрация лекарственного средства для подавления роста.

[00716] На фиг. 24A и 24B показан анализ визуализации живых клеток, демонстрирующий усиление эффектов подавления роста для комбинации соединения (I-c) (при дозе 10 нМ) и абемациклиба (при дозе 40 нМ) в отношении клеток MCF7 по сравнению с любым из средств по отдельности. Рост клеток, обработанных лекарственным средством, рассчитывали относительно клеток, обработанных DMSO (контроль). Фиг. 24A) Изменение роста клеток у обработанных лекарственным средством

клеток по сравнению с контрольными клетками на протяжении 120 часов; фиг. 24B) Изменение роста клеток у обработанных лекарственным средством клеток по сравнению с контрольными клетками в момент времени 120 часов. Данные представлены как среднее значение из 3 независимых экспериментов. Однофакторный дисперсионный анализ, * $p=0,011$, ** $p=0,002$, **** $p<0,0001$.

[00717] На фиг. 25A-25F продемонстрировано усиление эффектов подавления роста, наблюдаемое при комбинировании ингибитора mTOR эверолимуса с соединением (I-c) в анализе пролиферации клеток MCF7 на основе люминесценции после 120 часов обработки *in vitro*. Фиг. 25A) Анализ зависимости доза-ответ для эффектов соединения (I-c) в отношении пролиферации клеток по сравнению с клетками, обработанными контролем со средой-носителем (DMSO) (изменение в %); фиг. 25B) анализ зависимости доза-ответ для эффектов эверолимуса в отношении пролиферации клеток по сравнению с клетками, обработанными контролем со средой-носителем (DMSO) (изменение в %); фиг. 25C) сдвиг кривой доза-ответ для соединения (I-c) при добавлении эверолимуса; фиг. 25D) анализ эффективности комбинации лекарственных средств с использованием модели независимости по Блисссу; фиг. 25E) анализ эффективности комбинации лекарственных средств с использованием модели аддитивности Лоу; фиг. 25F) анализ эффективности комбинации лекарственных средств с использованием модели максимальной монотерапии. На фиг. 25D-F синяя заливка указывает на признаки синергического подавления роста при применении комбинации лекарственных средств, а красная указывает на антагонизм. Данные соответствуют 3 независимым экспериментам. EC_{50} =полумаксимальная эффективная концентрация лекарственного средства для подавления роста.

[00718] На фиг. 26A-26D показан анализ визуализации живых клеток, демонстрирующий усиление эффектов подавления роста для комбинации соединения (I-c) и эверолимуса в отношении клеток MCF7 (фиг. 26A, фиг. 26B) или T47D (фиг. 26C, фиг. 26D) по сравнению с клетками, обработанными любым из лекарственных средств по отдельности на протяжении 120 часов. Соединение (I-c) вводили в дозе 10 нМ в случае обеих линий клеток. Эверолимус вводили в дозе 10 нМ в случае клеток MCF7 и 100 нМ в случае клеток T47D. Рост клеток, обработанных лекарственным средством, рассчитывали относительно клеток, обработанных DMSO (контроль). Фиг. 26A) Изменение роста клеток у обработанных лекарственным средством клеток MCF7 по сравнению с контрольными клетками с течением времени; фиг. 26B) Изменение роста клеток у обработанных лекарственным средством клеток MCF7 по сравнению с контрольными клетками в момент времени 120 часов. Фиг. 26C) Изменение роста клеток у обработанных лекарственным средством клеток T47D по сравнению с контрольными клетками с течением времени; фиг. 26D) Изменение роста клеток у обработанных лекарственным средством клеток T47D по сравнению с контрольными клетками в момент времени 120 часов. Данные представлены как среднее значение из 3 независимых экспериментов. Столбики погрешностей=стандартные ошибки среднего. Однофакторный дисперсионный анализ,

** $p < 0,005$, **** $p < 0,0001$.

[00719] На фиг. 27А-27D показан анализ визуализации живых клеток, демонстрирующий усиление эффектов подавления роста для комбинации соединения (I-с) и эверолимуса в отношении клеток Т47D, несущих мутации в ESR1, Y537S (фиг. 27А, фиг. 27В) или D538G (фиг. 27С, фиг. 27D), по сравнению с клетками, обработанными любым из лекарственных средств по отдельности на протяжении 120 часов. Соединение (I-с) вводили в дозе 50 нМ в случае клеток Т47D с ESR1 Y537S и 10 нМ в случае клеток Т47D с ESR1 D538G. Эверолимус вводили в дозе 10 нМ в случае обеих линий клеток. Рост клеток, обработанных лекарственным средством, рассчитывали относительно клеток, обработанных DMSO (контроль). Фиг. 27А) Изменение роста клеток у обработанных лекарственным средством клеток MCF7 по сравнению с контрольными клетками с течением времени; фиг. 27В) Изменение роста клеток у обработанных лекарственным средством клеток MCF7 по сравнению с контрольными клетками в момент времени 120 часов. Фиг. 27С) Изменение роста клеток у обработанных лекарственным средством клеток Т47D по сравнению с контрольными клетками с течением времени; фиг. 27D) Изменение роста клеток у обработанных лекарственным средством клеток Т47D по сравнению с контрольными клетками в момент времени 120 часов. Данные представлены как среднее значение из 3 независимых экспериментов. Столбики погрешностей=стандартные ошибки среднего. Однофакторный дисперсионный анализ, * $p < 0,05$, *** $p = 0,0002$, **** $p < 0,0001$.

[00720] На фиг. 29А-29F продемонстрировано усиление эффектов подавления роста, наблюдаемое при комбинировании ингибитора Р13-киназы алпелисиба с соединением (I-с) в анализе пролиферации клеток MCF7 на основе люминесценции после 120 часов обработки *in vitro*. Фиг. 29А) Анализ зависимости доза-ответ для эффектов соединения (I-с) в отношении пролиферации клеток по сравнению с клетками, обработанными контролем со средой-носителем (DMSO) (изменение в %); фиг. 29В) анализ зависимости доза-ответ для эффектов алпелисиба в отношении пролиферации клеток по сравнению с клетками, обработанными контролем со средой-носителем (DMSO) (изменение в %); фиг. 29С) сдвиг кривой доза-ответ для соединения (I-с) при добавлении алпелисиба; фиг. 29D) анализ эффективности комбинации лекарственных средств с использованием модели независимости по Блисссу; фиг. 29Е) анализ эффективности комбинации лекарственных средств с использованием модели аддитивности Лоу; фиг. 29F) анализ эффективности комбинации лекарственных средств с использованием модели максимальной монотерапии. На фиг. 29D-F синяя заливка указывает на признаки синергического подавления роста при применении комбинации лекарственных средств, а красная указывает на антагонизм. Данные соответствуют 3 независимым экспериментам. EC_{50} =полумаксимальная эффективная концентрация лекарственного средства для подавления роста.

[00721] На фиг. 30А-30D показан анализ визуализации живых клеток, демонстрирующий усиление эффектов подавления роста для комбинации соединения (I-с)

и алпелисиба в отношении клеток MCF7 (фиг. 30А, фиг. 30В) или T47D (фиг. 30С, фиг. 30D) по сравнению с клетками, обработанными любым из лекарственных средств по отдельности на протяжении 120 часов. Соединение (I-с) вводили в дозе 10 нМ в случае обеих линий клеток. Алпелисиб вводили в дозе 100 нМ в случае обеих линий клеток. Рост клеток, обработанных лекарственным средством, рассчитывали относительно клеток, обработанных DMSO (контроль). Фиг. 30А) Изменение роста клеток у обработанных лекарственным средством клеток MCF7 по сравнению с контрольными клетками с течением времени; фиг. 30В) Изменение роста клеток у обработанных лекарственным средством клеток MCF7 по сравнению с контрольными клетками в момент времени 120 часов. Фиг. 30С) Изменение роста клеток у обработанных лекарственным средством клеток T47D по сравнению с контрольными клетками с течением времени; фиг. 30D) Изменение роста клеток у обработанных лекарственным средством клеток T47D по сравнению с контрольными клетками в момент времени 120 часов. Данные представлены как среднее значение из 2 (T47D) или 3 (MCF7) независимых экспериментов. Столбики погрешностей=стандартные ошибки среднего. Однофакторный дисперсионный анализ, * $p < 0,03$, *** $p = 0,0002$, **** $p < 0,0001$.

[00722] На фиг. 32А-32F продемонстрировано усиление эффектов подавления роста, наблюдаемое при комбинировании ингибитора PI3-киназы инаволисиба (GDC-0077) с соединением (I-с) в анализе пролиферации клеток MCF7 на основе люминесценции после 120 часов обработки *in vitro*. Фиг. 32А) Анализ зависимости доза-ответ для эффектов соединения (I-с) в отношении пролиферации клеток по сравнению с клетками, обработанными контролем со средой-носителем (DMSO) (изменение в %); фиг. 32В) анализ зависимости доза-ответ для эффектов GDC-0077 в отношении пролиферации клеток по сравнению с клетками, обработанными контролем со средой-носителем (DMSO) (изменение в %); фиг. 32С) сдвиг кривой доза-ответ для соединения (I-с) при добавлении GDC-0077; D) анализ эффективности комбинации лекарственных средств с использованием модели независимости по Блисссу; фиг. 32Е) анализ эффективности комбинации лекарственных средств с использованием модели аддитивности Лоу; фиг. 32F) анализ эффективности комбинации лекарственных средств с использованием модели максимальной монотерапии. На фиг. 32D-F синяя заливка указывает на признаки синергического подавления роста при применении комбинации лекарственных средств, а красная указывает на антагонизм. Данные соответствуют 3 независимым экспериментам. EC_{50} =полумаксимальная эффективная концентрация лекарственного средства для подавления роста.

[00723] На фиг. 33А-33D показан анализ визуализации живых клеток, демонстрирующий усиление эффектов подавления роста для комбинации соединения (I-с) и GDC-0077 в отношении клеток MCF7 (фиг. 33А, фиг. 33В) или T47D (фиг. 33С, фиг. 33D) по сравнению с клетками, обработанными любым из лекарственных средств по отдельности на протяжении 120 часов. Соединение (I-с) вводили в дозе 10 нМ в случае обеих линий клеток. GDC-0077 вводили в дозе 40 нМ в случае клеток MCF7 и 30 нМ в

случае клеток T47D. Рост клеток, обработанных лекарственным средством, рассчитывали относительно клеток, обработанных DMSO (контроль). Фиг. 33А) Изменение роста клеток у обработанных лекарственным средством клеток MCF7 по сравнению с контрольными клетками с течением времени; фиг. 33В) Изменение роста клеток у обработанных лекарственным средством клеток MCF7 по сравнению с контрольными клетками в момент времени 120 часов. Фиг. 33С) Изменение роста клеток у обработанных лекарственным средством клеток T47D по сравнению с контрольными клетками с течением времени; фиг. 33D) Изменение роста клеток у обработанных лекарственным средством клеток T47D по сравнению с контрольными клетками в момент времени 120 часов. Данные представлены как среднее значение из 3 независимых экспериментов. Столбики погрешностей=стандартные ошибки среднего. Однофакторный дисперсионный анализ, * $p=0,01$, *** $p=0,0005$, **** $p<0,0001$.

[00724] На фиг. 34А-34F продемонстрировано усиление эффектов подавления роста, наблюдаемое при комбинировании ингибитора BCL2 венетоклакса с соединением (I-с) в анализе пролиферации клеток MCF7 на основе люминесценции после 120 часов обработки *in vitro*. Фиг. 34А) Анализ зависимости доза-ответ для эффектов соединения (I-с) в отношении пролиферации клеток по сравнению с клетками, обработанными контролем со средой-носителем (DMSO) (изменение в %); фиг. 34В) анализ зависимости доза-ответ для эффектов венетоклакса в отношении пролиферации клеток по сравнению с клетками, обработанными контролем со средой-носителем (DMSO) (изменение в %); фиг. 34С) сдвиг кривой доза-ответ для соединения (I-с) при добавлении венетоклакса; фиг. 34D) анализ эффективности комбинации лекарственных средств с использованием модели независимости по Блисссу; фиг. 34Е) анализ эффективности комбинации лекарственных средств с использованием модели аддитивности Лоу; фиг. 34F) анализ эффективности комбинации лекарственных средств с использованием модели максимальной монотерапии. На фиг. 34D-F синяя заливка указывает на признаки синергического подавления роста при применении комбинации лекарственных средств, а красная указывает на антагонизм. Данные соответствуют 3 независимым экспериментам. EC_{50} =полумаксимальная эффективная концентрация лекарственного средства для подавления роста.

[00725] На фиг. 35А и 35В показан анализ визуализации живых клеток, демонстрирующий усиление эффектов подавления роста для соединения (I-с) (в дозе 10 нМ), венетоклакса (в дозе 10 мМ) и комбинации в отношении роста клеток по сравнению с клетками, обработанными DMSO (контроль), на протяжении 120 часов (5 дней). Фиг. 35А) Изменение роста клеток у обработанных лекарственным средством клеток по сравнению с контрольными клетками с течением времени; фиг. 35В) Изменение роста клеток у обработанных лекарственным средством клеток по сравнению с контрольными клетками в момент времени 120 часов. Данные представлены как среднее значение из 5 независимых экспериментов. Столбики погрешностей=стандартные ошибки среднего. Однофакторный дисперсионный анализ, * $p=0,0139$, *** $p=0,0002$, **** $p<0,0001$.

[00726] В качестве монотерапии в исследованиях на основе матрицы зависимости доза-ответ соединение (I-c) (фиг. 23A, 25A, 29A, 32A, 34A), ингибитор CDK 4/6 абемациклиб (фиг. 23B), ингибитор mTOR эверолимус (фиг. 25B), ингибиторы PI3K алпелисиб (фиг. 29B) и GDC-0077 (фиг. 32B) и ингибитор BCL2 венетоклак (фиг. 34B) вызывали дозозависимое снижение пролиферации клеток MCF7. Добавление абемациклиба (фиг. 23C), эверолимуса (фиг. 25C), алпелисиба (фиг. 29C), GDC-0077 (фиг. 32C) и венетоклакса (фиг. 34C) увеличивало активность соединения (I-c), а комбинация была более эффективной, чем любое из соединений по отдельности. Для выявления потенциального синергизма между соединением (I-c) и каждым из этих соединений в подавлении роста клеток MCF7 данные матрицы зависимости доза-ответ анализировали с использованием программного обеспечения Combeneft, которое выполняет комбинированные анализы на основе трех способов: по Блиссу (модель независимости), Лоу (модель аддитивности) и HSA (модель максимальной монотерапии). Признаки синергического подавления роста клеток MCF7 наблюдали при применении комбинаций соединения (I-c) и абемациклиба (фиг. 23D-23F), эверолимуса (фиг. 25D-25F), алпелисиба (фиг. 29D-29F), GDC-0077 (фиг. 32D-32F) или венетоклакса (фиг. 34D-34F) с использованием всех трех моделей, на которые указывает синяя заливка на графиках.

[00727] Эффект комбинирования соединения (I-c) с каждым из этих средств на рост клеток рака молочной железы с течением времени оценивали с использованием визуализации живых клеток для измерения конфлюентности клеток на протяжении 120 часов. Комбинирование соединения (I-c) с абемациклибом (фиг. 24A и 24B), эверолимусом (фиг. 26A и 26B), алпелисибом (фиг. 30A и 30B), GDC-0077 (фиг. 33A и 33B) или венетоклаксом (фиг. 35A и 35B) с соединением (I-c) продемонстрировало значительно большее подавление роста клеток MCF7 с течением времени по сравнению с каждым из средств по отдельности. Аналогичные эффекты наблюдали в клетках рака молочной железы T47D при применении комбинации соединения (I-c) и эверолимуса (фиг. 26C и 26D), алпелисиба (фиг. 30C и 30D) и GDC-0077 (фиг. 33C и 33D). В клетках T47D, экспрессирующих клинически значимые варианты ESR1 Y537S (фиг. 37A и 37B) и D538G (фиг. 37C и 37D), комбинация соединения (I-c) и эверолимуса также проявляла значительно большее подавление роста клеток, чем любое из средств по отдельности.

[00728] В совокупности эти данные позволяют предположить, что комбинирование соединения (I-c) с эверолимусом, абемациклибом, алпелисибом, GDC-0077 и/или венетоклаксом может оказывать положительное действие при ER+ раке молочной железы.

ПРИМЕР 11. Противоопухолевые эффекты при комбинации с ингибитором mTOR

[00729] Противоопухолевую активность соединения (I-c) в комбинации с ингибитором mTOR эверолимусом оценивали на модели с ортотопическим ксенотрансплантатом MCF7.

[00730] Самкам мышей NOD/SCID (Charles River, 6-7 недель по прибытию) имплантировали пеллеты с 0,72 мг 17 β -эстрадиола с 90-дневным высвобождением. На следующий день каждой мыши имплантировали 5 \times 10⁶ клеток MCF7/100 мл в аксиальную

жировую подушку молочной железы. Введение соединения начинали, как только опухоли достигали 175-200 мм³. Рацион дополняли арахисовым маслом для содействия поддержанию веса тела. При сравнении монотерапии с применением соединения (I-c) (102% TGI) или эверолимуса (89% TGI) комбинация соединения (I-c) и эверолимуса продемонстрировала значительно большее уменьшение размера опухоли (122% TGI) (фиг. 28 и таблица 13).

[00731] На фиг. 28 показаны результаты экспериментов по подавлению роста опухоли (TGI) (среднее значение объема опухоли (мм³) в зависимости от времени), ассоциированному с пероральным введением соединения (I-c) в дозе, составляющей 30 мг/кг (mpk), один раз в день в течение 26 дней, эверолимуса (2,5 мг/кг перорально один раз в день в течение 26 дней) и соединения (I-c) с эверолимусом (перорально в дозах, составляющих 30 и 2,5 мг/кг соответственно, один раз в день в течение 26 дней) по сравнению со средой-носителем. Столбики погрешностей представляют стандартное отклонение. При сравнении монотерапии с применением соединения (I-c) (102% TGI) или эверолимуса (89% TGI) комбинация соединения (I-c) и эверолимуса продемонстрировала значительно большее уменьшение размера опухоли (122% TGI)

Таблица 13. Исследования подавления роста опухоли (TGI)

	Среда-носитель (n=10)	Соединение (I-c), 30 мг/кг (n=10)	Эверолимус, 2,5 мг/кг (n=10)	Соединение (I-c), 30 мг/кг+ эверолимус, 2,5 мг/кг (n=10)
Объем опухоли* (мм ³) в день 0	184 ± 23	183 ± 22	183 ± 21	183 ± 20
Объем опухоли* (мм ³) в день 26	832 ± 73	169 ± 77	252 ± 50	40 ± 14
TGI (% относительно среды-носителя)	n/a	102	89	122

*Объемы опухолей представляют собой средние значения ± SD

Введение дозы:

- Соединение (I-c) и эверолимус: перорально (через желудочный зонд) один раз в день в течение 26 дней (QDx26)

Среды-носители:

Для соединения (I-c): 2% Tween 80/PEG-400 («PEG/Tween»). Отношение Tween 80 к PEG-400 составляет 0,02 г Tween 80 к 1 мл PEG-400. PEG-400 добавляют к предварительно разделенному на аликвоты объему Tween 80.

Для эверолимуса: 10% DMSO, 90% (2% Tween 80, PEG 400) (DMSO/PEG/Tween)

Отбор образцов: опухоли измеряли два раза в неделю. Умерщвление животного по завершении исследования проводили через ~18 часов после введения последней дозы.

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

Расчет подавления роста опухоли (TGI): TGI (%)

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

где объем опухоли представлен в мм³

Таблица 14. Исследуемые группы

Группа	Соединение(-я) мг/кг Объем Животные	Доза (мг/кг)	Путь введения/дни введения дозы	Среда- носитель	Объем дозы	Число животных
1	Среда-носитель	0	Перорально/ QDx26	PEG/Tween	5 мл/кг	10
2	Соединение (I-c)	30	Перорально/ QDx26	PEG/Tween	5 мл/кг	10
3	Эверолимус	2,5	Перорально/ QDx26	DMSO/PEG/ Tween	5 мл/кг	10
3	Соединение (I-c) + эверолимус	30/2,5	Перорально/ QDx26	PEG/Tween DMSO/PEG/ Tween	5 мл/кг	10

ПРИМЕР 12. Противоопухолевые эффекты при комбинации с ингибитором PI3K

[00732] Противоопухолевую активность соединения (I-c) в комбинации с ингибитором PI3K алпелисибом оценивали на модели с ортотопическим ксенотрансплантатом MCF7.

[00733] Самкам мышей NOD/SCID (Charles River, 6-7 недель по прибытию) имплантировали пеллеты с 0,72 мг 17 β -эстрадиола с 90-дневным высвобождением. На следующий день каждой мыши имплантировали 5 \times 10⁶ клеток MCF7/100 мл в аксиальную жировую подушку молочной железы. Введение соединения начинали, как только опухоли достигали 175-200 мм³. Рацион дополняли арахисовым маслом для содействия поддержанию веса тела. Перерывы во введении доз осуществляли в дни 6, 7, 8 и 9 из-за потери массы тела у некоторых животных в группах исследования 3 и 4. При сравнении с любой из монотерапий с применением соединения (I-c) (95% TGI) или алпелисиба (74% TGI) комбинация соединения (I-c) и эверолимуса продемонстрировала значительно

большее уменьшение размера опухоли (135% TGI) (фиг. 31 и таблица 15).

[00734] На фиг. 31 показаны результаты экспериментов по подавлению роста опухоли (TGI) (среднее значение объема опухоли (мм³) в зависимости от времени), ассоциированному с пероральным введением соединения (I-c) один раз в день в дозе, составляющей 30 мг/кг (mpk), в течение 19 дней, алпелисиба (25 мг/кг перорально один раз в день в течение 19 дней) и соединения (I-c) с алпелисибом (перорально в дозах, составляющих 30 и 25 мг/кг соответственно, один раз в день в течение 19 дней) по сравнению со средой-носителем. Перерывы во введении доз осуществляли в дни 6, 7, 8 и 9. Столбики погрешностей представляют стандартное отклонение. При сравнении с любой из монотерапий с применением соединения (I-c) (95% TGI) или алпелисиба (74% TGI) комбинация соединения (I-c) и алпелисиба продемонстрировала значительно большее уменьшение размера опухоли (135% TGI).

Таблица 15. Исследования подавления роста опухоли (TGI)

	Среда-носитель (n=10)	Соединение (I-c), 30 мг/кг (n=10)	Алпелисиб, 25 мг/кг (n=10)	Соединение (I-c), 30 мг/кг+алпелисиб, 25 мг/кг (n=10)
Объем опухоли* (мм ³) в день 0	190 ± 24	190 ± 21	189 ± 22	189 ± 21
Объем опухоли* (мм ³) в день 19	540 ± 90	207 ± 62	281 ± 37	67 ± 18
TGI (% относительно среды-носителя)	n/a	95	74	135

*Объемы опухолей представляют собой средние значения ± SD

Введение дозы:

- Соединение (I-c) и алпелисиб: перорально (через желудочный зонд) один раз в день в течение 19 дней (QDx19)

Среды-носители:

Для соединения (I-c): 2% Tween 80/PEG-400 («PEG/Tween»). Отношение Tween 80 к PEG-400 составляет 0,02 г Tween 80 к 1 мл PEG-400. PEG-400 добавляют к предварительно разделенному на аликвоты объему Tween 80.

Для алпелисиба: 1% карбоксиметилцеллюлоза (СМС), 0,5% Tween 80/DI вода («СМС/Tween»)

Отбор образцов: опухоли измеряли два раза в неделю. Умерщвление животного по завершении исследования проводили через ~18 часов после введения последней дозы.

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

Расчет подавления роста опухоли (TGI): TGI (%)

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

где объем опухоли представлен в мм³

Таблица 16. Исследуемые группы

Группа	Соединение(-я) мг/кг Объем Животные	Доза (мг/ кг)	Путь введения/дни введения дозы	Среда- носитель	Объем дозы	Число животных
1	Среда-носитель	0	Перорально/ QDx19	PEG/Tween	5 мл/кг	10
2	Соединение (I-c)	30	Перорально/ QDx19	PEG/Tween	5 мл/кг	10
3	Алпелисиб	25	Перорально/ QDx19	DMSO/PEG/ Tween	5 мл/кг	10
3	Соединение (I-c) + алпелисиб	30/25	Перорально/ QDx19	PEG/Tween DMSO/PEG/ Tween	5 мл/кг	10

ЭКВИВАЛЕНТЫ

[00735] Специалистам в данной области техники будет очевидно 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.

[00736] 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 описания настоящего изобретения, изложенного в данном документе, настоящее изобретение не следует считать ограниченным ими.

[00737] 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.

[00738] 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 в целях обеспечения ясности устраняются 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.

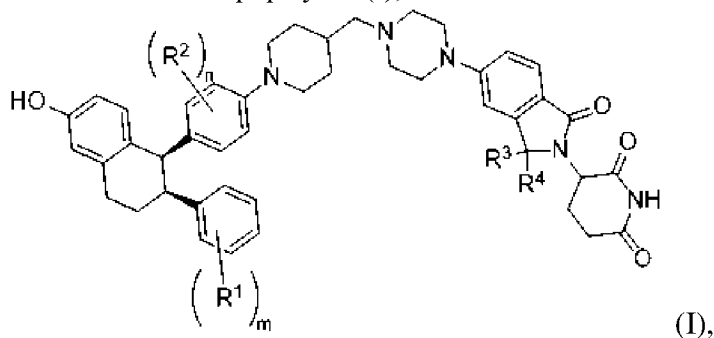
[00739] Более того, с учетом того, что способ не зависит от конкретного порядка стадий, изложенных в данном документе, конкретный порядок стадий, перечисленных в пункте формулы изобретения, не должен толковаться как ограничение данного пункта формулы изобретения.

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

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией эстрогенового рецептора (ER), ассоциированной с опухолью;

при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I),



или его фармацевтически приемлемой соли, где:

каждый R^1 и каждый R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, OR^5 , $N(R^5)(R^6)$, NO_2 , CN , $SO_2(R^5)$, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

R^3 и R^4 или одновременно представляют собой водород, или, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонил;

каждый R^5 и каждый R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

m составляет 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

n составляет 0, 1, 2, 3 или 4,

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

2. Способ по п. 1, где по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, выбрана из группы, состоящей из Y537X, D538X, E380X, L379X, V422X, S463X и L536X, где «X» относится к любому аминокислотному остатку, отличному от остатка дикого типа в этом положении.

3. Способ по п. 1 или п. 2, где по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, выбрана из группы, состоящей из Y537S, Y537N, D538G, E380Q, L379I, V422del, S463P, L536P и L536_D538>P.

4. Способ по любому из пп. 1-3, где рак молочной железы является положительным по эстрогеновым рецепторам (ER+), отрицательным по рецепторам человеческого эпидермального фактора роста 2 (HER2-).

5. Способ по любому из пп. 1-4, где рак молочной железы является метастатическим или местнораспространенным.

6. Способ по любому из пп. 1-5, где каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из группы, состоящей из галогена и OR^5 .

7. Способ по любому из пп. 1-6, где R^3 и R^4 одновременно представляют собой

водород.

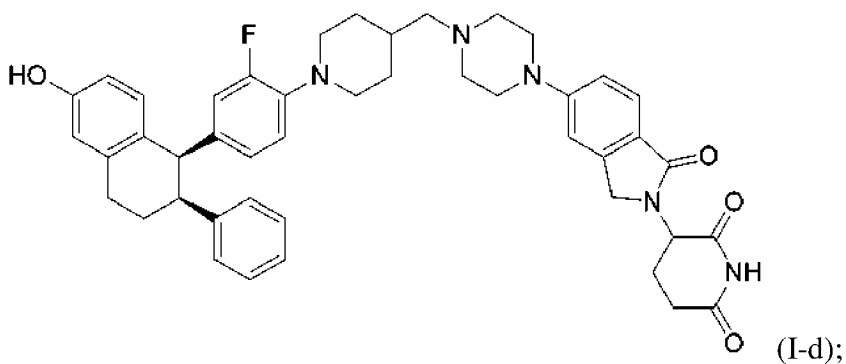
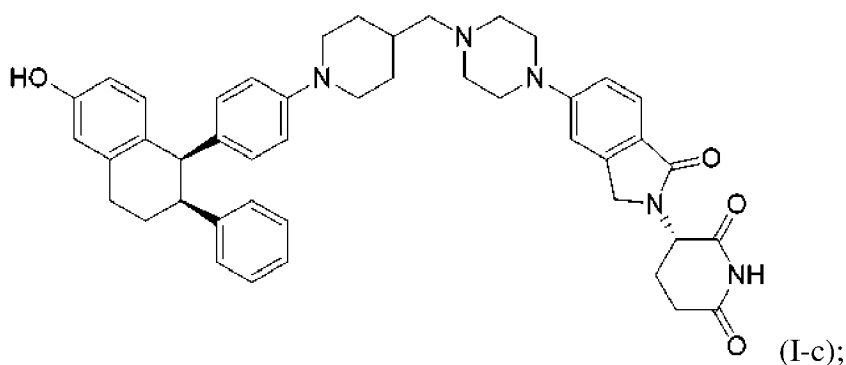
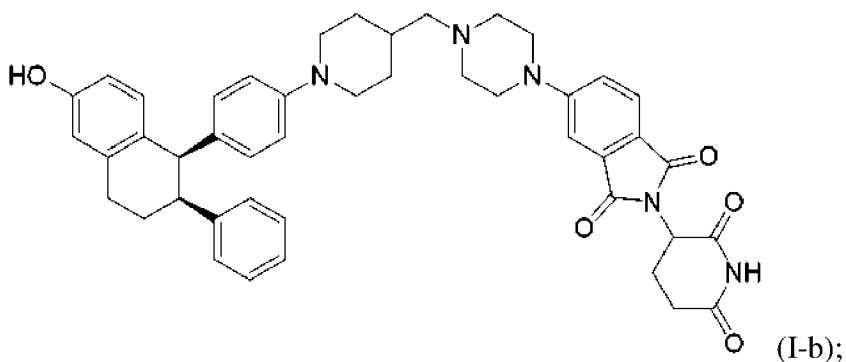
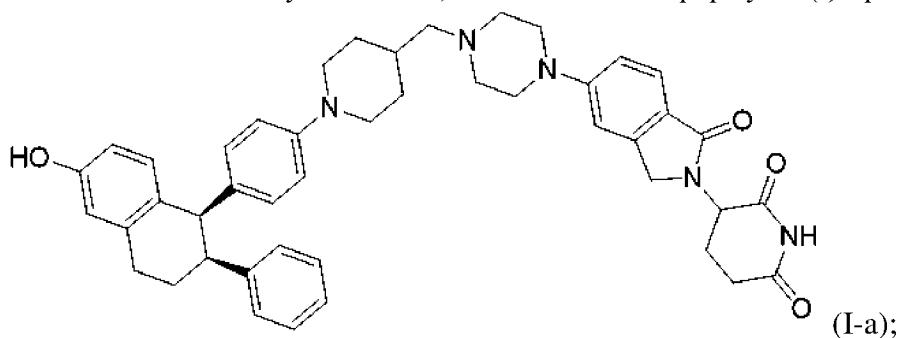
8. Способ по любому из пп. 1-6, где R^3 и R^4 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонил.

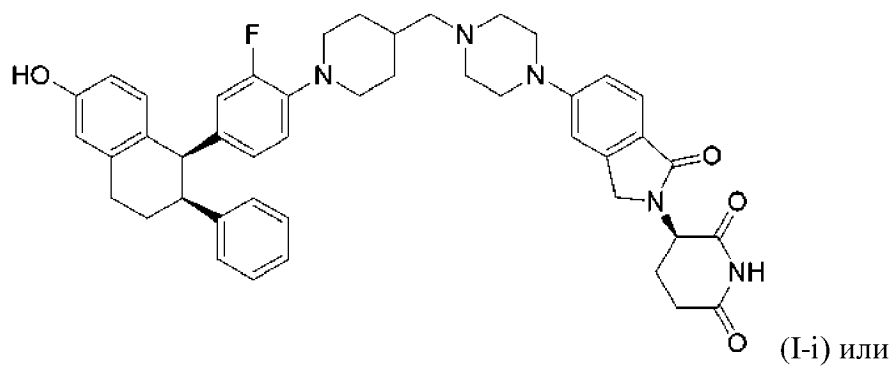
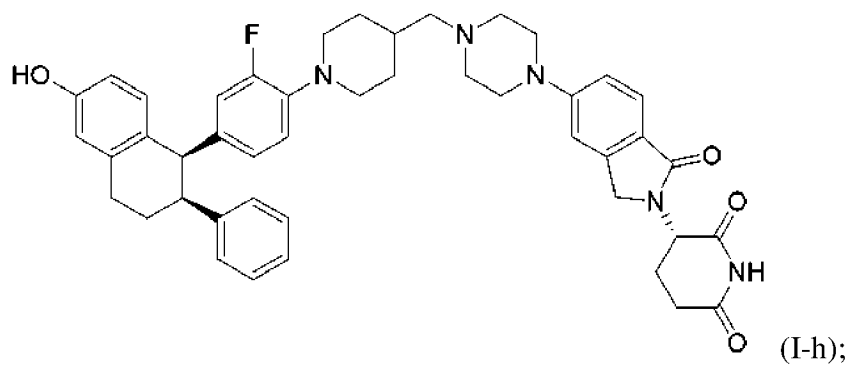
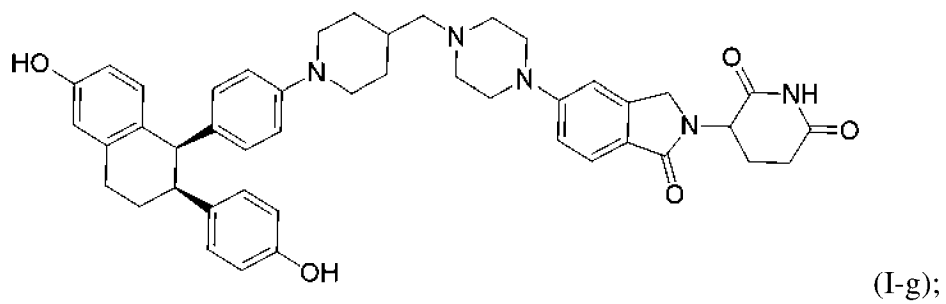
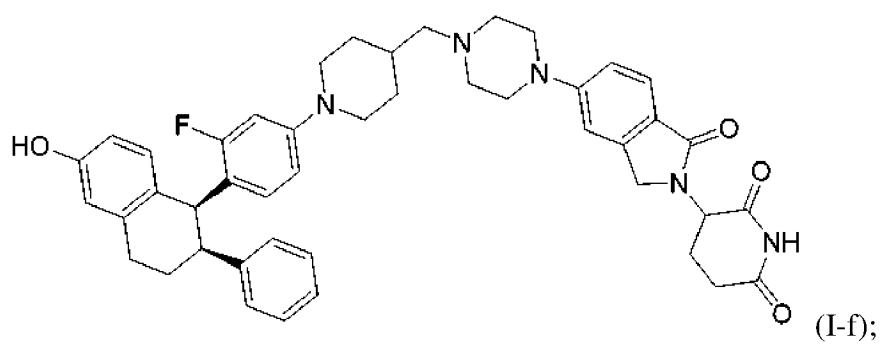
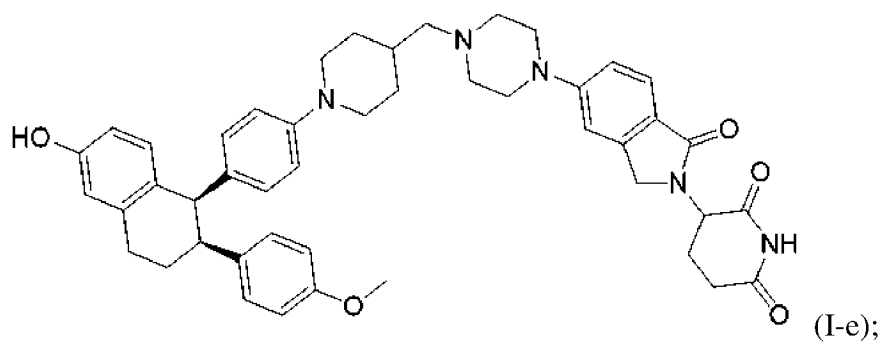
9. Способ по любому из пп. 1-5, п. 7 или п. 8, где каждый из m и n составляет 0.

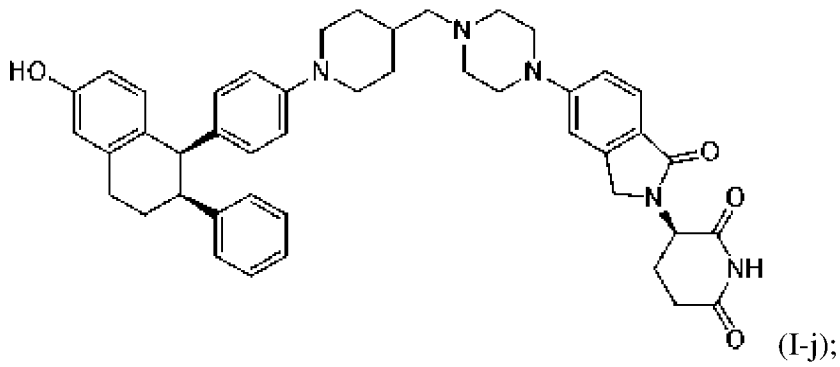
10. Способ по любому из пп. 1-8, где каждый из m и n составляет 1.

11. Способ по любому из пп. 1-5, п. 7 или п. 8, где один из m и n составляет 0, а другой составляет 1.

12. Способ по любому из пп. 1-5, где соединение формулы (I) представляет собой:

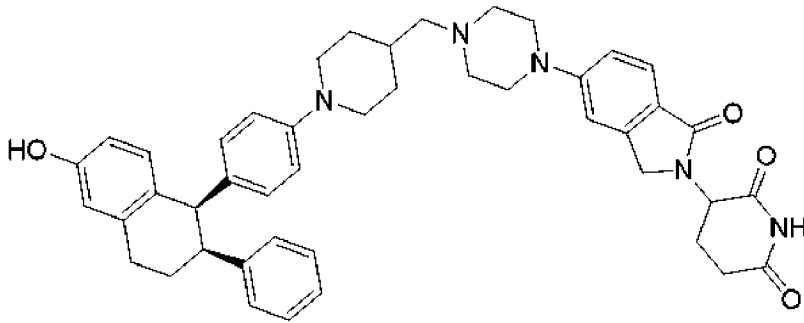




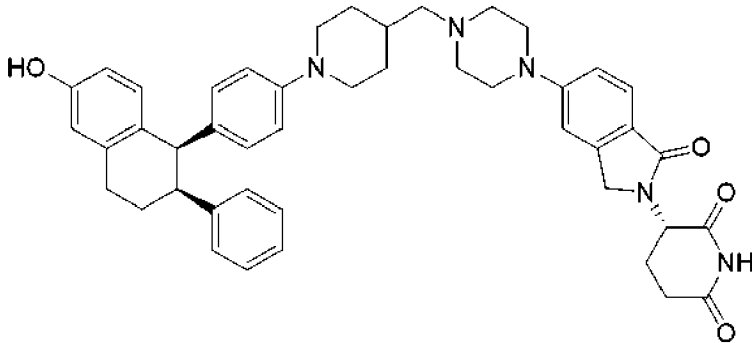


или его фармацевтически приемлемую соль.

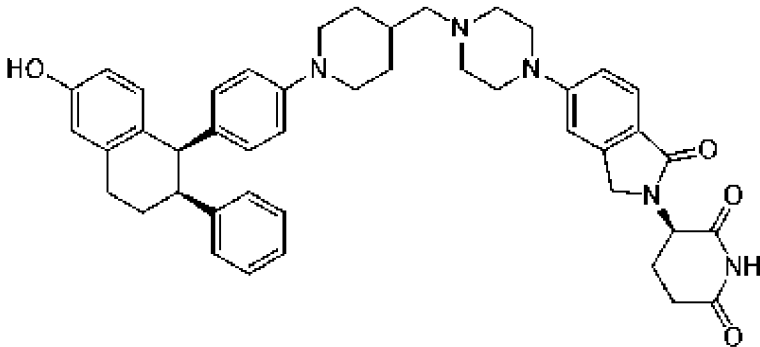
13. Способ по любому из пп. 1-5, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-a):



14. Способ по любому из пп. 1-5, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-c):



15. Способ по любому из пп. 1-5, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-j):



16. Способ по любому из пп. 1-15, где соединение формулы (I) вводят субъекту перорально.

17. Способ по любому из пп. 1-16, 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.

18. Способ по любому из пп. 1-17, где терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) вводят субъекту один раз в день.

19. Способ по пп. 1-16, где терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) вводят субъекту полностью за один раз или вводят в виде двух, трех или четырех стандартных доз.

20. Способ по любому из пп. 1-19, где терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет приблизительно 10 мг, приблизительно 15 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 40 мг.

21. Способ по любому из пп. 1-19, где терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет от приблизительно 20 мг до приблизительно 750 мг.

22. Способ по любому из пп. 1-19, где терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет от приблизительно 30 мг до приблизительно 500 мг.

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

24. Способ по любому из пп. 1-23, где терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) приводит к получению среднего значения AUC_{TAU} в день 15, составляющего более чем приблизительно 3500 нг*ч/мл, более чем приблизительно 3600 нг*ч/мл, более чем приблизительно 3700 нг*ч/мл, более чем приблизительно 3800 нг*ч/мл, более чем приблизительно 3900 нг*ч/мл, более чем приблизительно 4000 нг*ч/мл, более чем приблизительно 4100 нг*ч/мл, более чем приблизительно 4200 нг*ч/мл, более чем приблизительно 4300 нг*ч/мл, более чем приблизительно 4400 нг*ч/мл, более чем приблизительно 4500 нг*ч/мл, более чем приблизительно 4600 нг*ч/мл, более чем приблизительно 4700 нг*ч/мл, более чем приблизительно 4800 нг*ч/мл, более чем приблизительно 4900 нг*ч/мл или более чем приблизительно 5000 нг*ч/мл.

25. Способ по любому из пп. 1-23, где терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) приводит к получению среднего значения AUC_{TAU} в день 15, составляющего от более чем приблизительно 4000 нг*ч/мл до менее чем приблизительно 4500 нг*ч/мл.

26. Способ по любому из пп. 1-25, где терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) приводит к получению среднего значения C_{max} в день 15, составляющего более чем приблизительно 200 нг/мл, более чем приблизительно 205 нг/мл, более чем приблизительно 210 нг/мл, более чем приблизительно 215 нг/мл, более чем приблизительно 220 нг/мл, более чем приблизительно 225 нг/мл, более чем приблизительно 230 нг/мл, более чем приблизительно 235 нг/мл, более чем приблизительно 240 нг/мл, более чем приблизительно 245 нг/мл или более чем

приблизительно 250 нг/мл.

27. Способ по любому из пп. 1-25, где терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) приводит к получению среднего значения C_{\max} в день 15, составляющего от более чем приблизительно 215 нг/мл до менее чем приблизительно 235 нг/мл.

28. Способ по любому из пп. 1-27, где соединение формулы (I) составлено в виде таблетки.

29. Способ по п. 28, где таблетка содержит соединение формулы (I) и одно или более из следующих вспомогательных веществ, выбранных из группы, состоящей из эмульгатора; поверхностно-активного вещества; связующего вещества; разрыхлителя; вещества, способствующего скольжению, и смазывающего средства.

30. Способ по п. 29, где эмульгатор представляет собой гипромеллозу.

31. Способ по п. 29 или п. 30, где поверхностно-активное вещество представляет собой полиэтиленгликольсукцинат витамина E.

32. Способ по п. 29, п. 30 или п. 31, где связующее вещество представляет собой микрокристаллическую целлюлозу или моногидрат лактозы.

33. Способ по любому из пп. 29-32, где разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия.

34. Способ по любому из пп. 29-33, где вещество, способствующее скольжению, представляет собой диоксид кремния.

35. Способ по любому из пп. 29-34, где смазывающее средство представляет собой стеарилфумарат натрия.

36. Способ по любому из пп. 1-35, дополнительно включающий введение терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного дополнительного противоракового средства субъекту, нуждающемуся в этом.

37. Способ по п. 36, где дополнительное противораковое средство выбрано из группы, состоящей из ингибитора FLT-3, ингибитора VEGFR, ингибитора TK EGFR, ингибитора аврора-киназы, модулятора PIK-1, ингибитора Bcl-2, ингибитора HDAC, ингибитора c-Met, ингибитора PARP, ингибитора CDK 4/6, антитела к HGF, ингибитора PI3-киназы, ингибитора АКТ, ингибитора mTORC1/2, ингибитора JAK/STAT, ингибитора иммунных контрольных точек 1, ингибитора иммунных контрольных точек 2, ингибитора PD-1, ингибитора PD-L1, ингибитора B7-H3, ингибитора CTLA4, ингибитора LAG-3, агониста OX40, ингибитора киназы фокальной адгезии, ингибитора киназы Map-киназы и антитела-ловушки VEGF.

38. Способ по п. 36 или п. 37, где дополнительное противораковое средство представляет собой ингибитор CDK 4/6.

39. Способ по п. 36, где дополнительное противораковое средство представляет собой SHR6390, трилациклиб, лероциклиб, AT7519M, динациклиб, рибоциклиб, абемациклиб, палбоциклиб, эверолимус, венетоклакс, инаволисиб, пазопаниб, карбоплатин, цисплатин, оксалиплатин, паклитаксел, эпитилон B, фулвестрант,

аколбифен, лазофоксифен, идоксифен, топотекан, пеметрексед, эрлотиниб, тицилимумаб, ипилимумаб, вориностат, этопозид, гемцитабин, доксорубицин, 5'-дезоксидезокси-5-фторуридин, винкристин, темозоломид, капецитабин, камптотецин, PD0325901, иринотекан, тамоксифен, торемифен, анастразол, летрозол, бевацизумаб, гозерелина ацетат, ралоксифен, алпелисиб, трастузумаб, трастузумаб эмтанзин, пертузумаб, фам-трастузумаб дерукстекан-пхкі (Энхерту) или эрибулин (Халавен).

40. Способ по п. 39, где дополнительное противораковое средство представляет собой палбоциклиб.

41. Способ по п. 40, где терапевтически эффективное количество палбоциклиба вводят субъекту один раз в день.

42. Способ по п. 40 или п. 41, где терапевтически эффективное количество палбоциклиба составляет 60 мг, 75 мг, 100 мг или 125 мг.

43. Способ по любому из пп. 40-42, где палбоциклиб вводят один раз в день в течение не более 21 последовательного дня, за которыми следуют не более 7 последовательных дней без лечения, при этом курс лечения палбоциклибом, за которым следует период без лечения, повторяют один, два, три, четыре, пять или более раз.

44. Способ по любому из пп. 1-43, где соединение формулы (I) вводят один раз в день в течение не более 21 последовательного дня, за которыми следуют не более 7 последовательных дней без лечения, при этом курс лечения соединением формулы (I), за которым следует период без лечения, повторяют один, два, три, четыре, пять или более раз.

45. Способ по любому из пп. 1-44, где субъект находится в состоянии после приема пищи.

46. Способ по любому из пп. 1-44, где субъект находится в состоянии натощак.

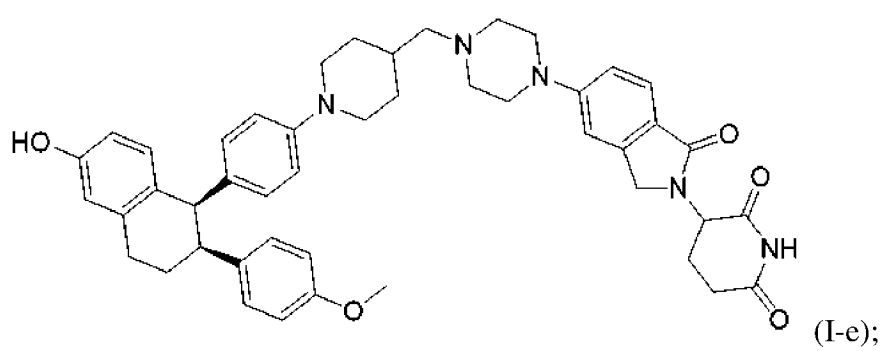
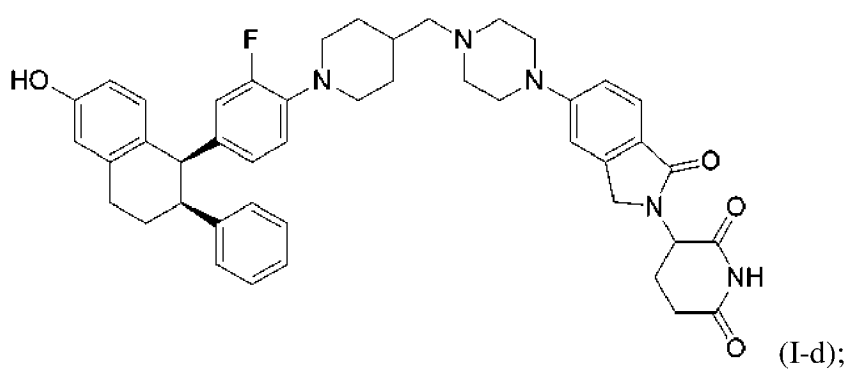
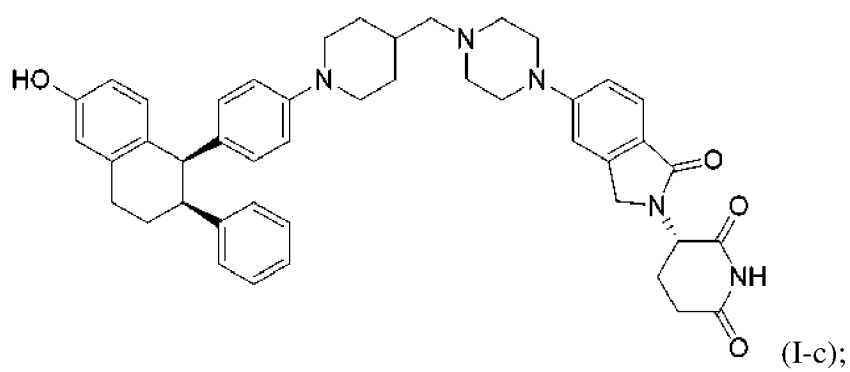
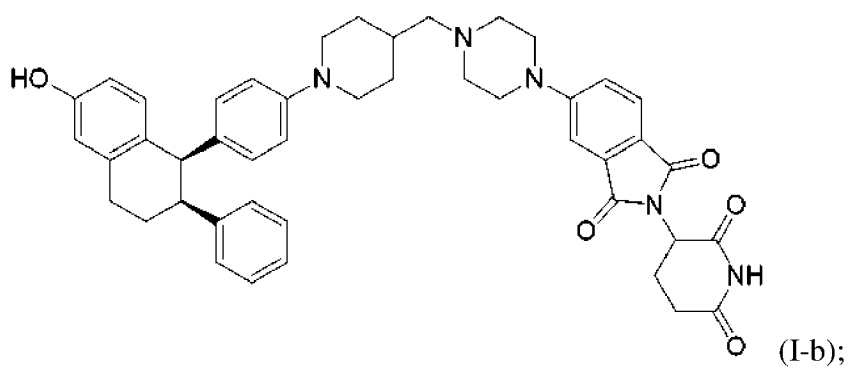
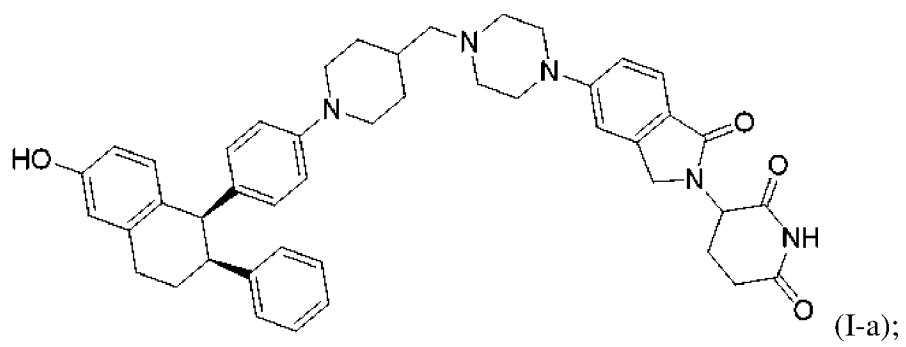
47. Способ по любому из пп. 36-46, где введение дополнительного противоракового средства осуществляют до введения соединения формулы (I).

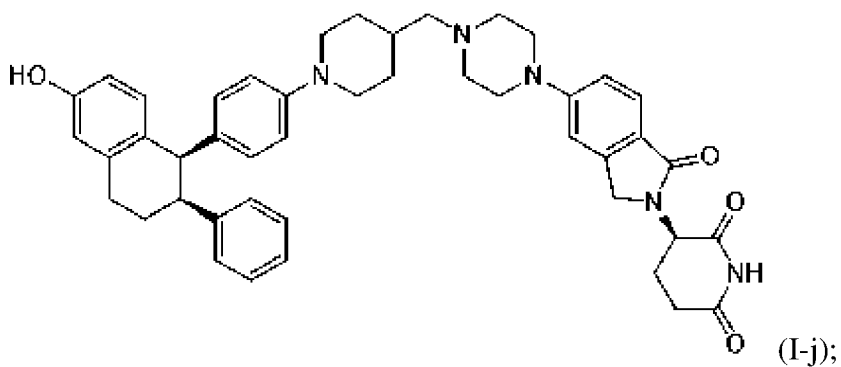
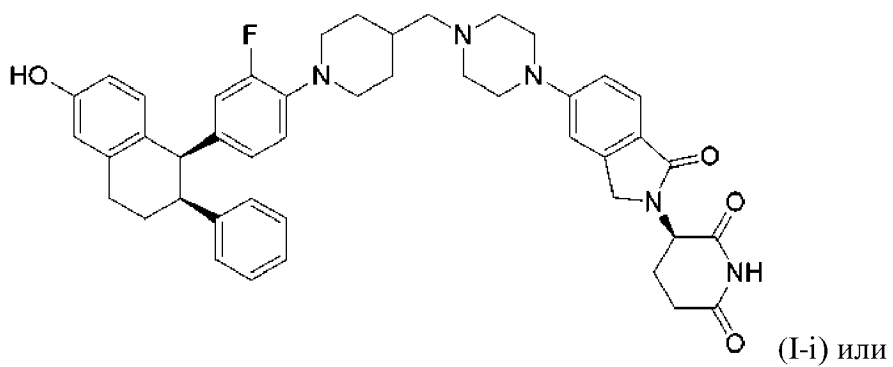
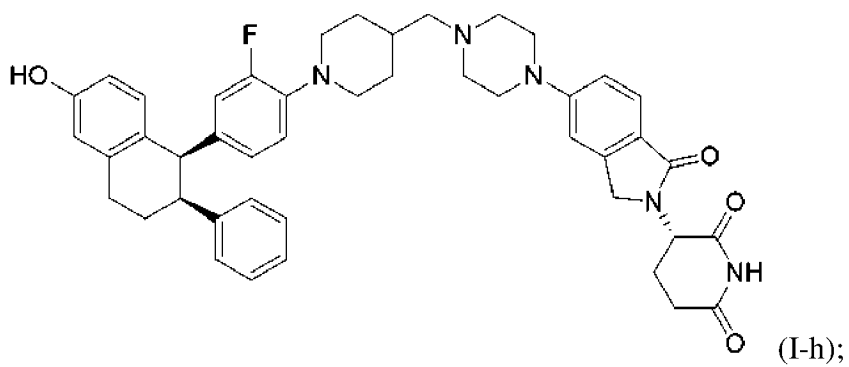
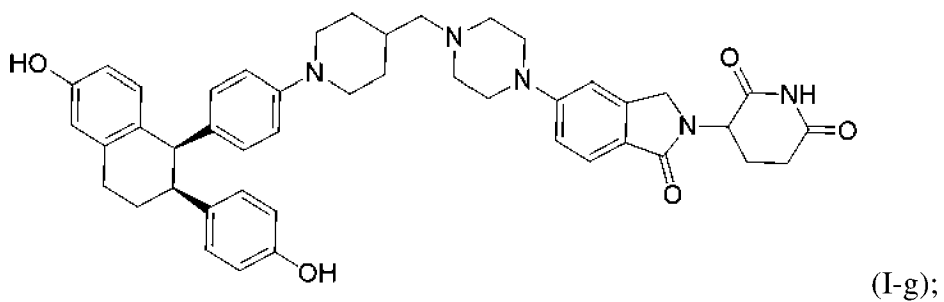
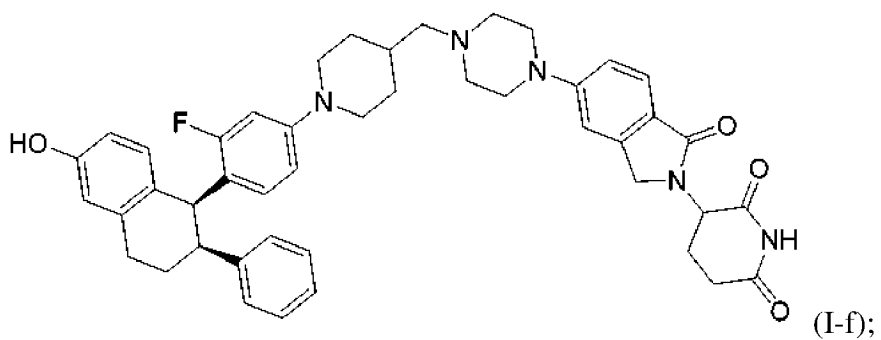
48. Способ по п. 47, где введение дополнительного противоракового средства осуществляют за по меньшей мере 30 минут до введения соединения формулы (I).

49. Способ по любому из пп. 36-46, где введение дополнительного противоракового средства осуществляют после введения соединения формулы (I).

50. Способ по п. 49, где введение дополнительного противоракового средства осуществляют через по меньшей мере 30 минут после введения соединения формулы (I).

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





или его фармацевтически приемлемую соль, где R₁ - лактоферрин

характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией эстрогенового рецептора (ER), ассоциированной с опухолью.

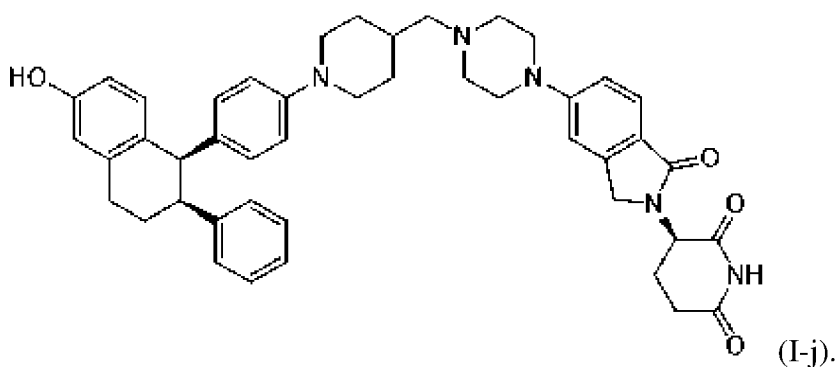
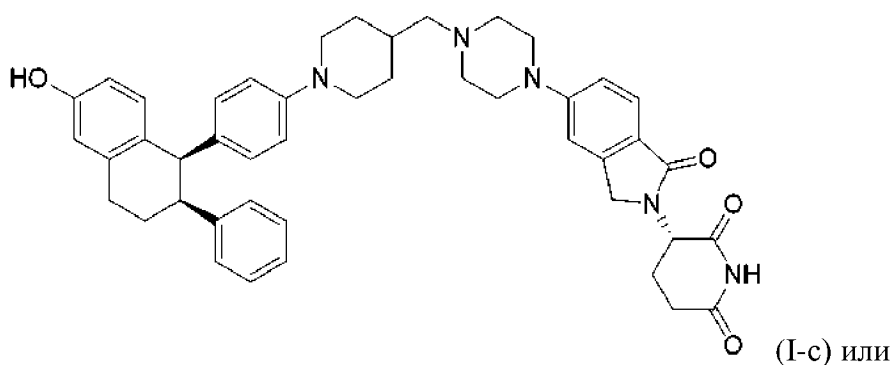
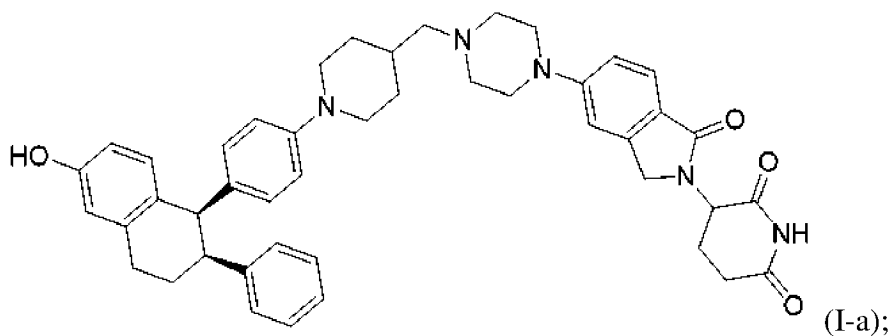
52. Способ по п. 51, где по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, выбрана из группы, состоящей из Y537X, D538X, E380X, L379X, V422X, S463X и L536X, где «X» относится к любому аминокислотному остатку, отличному от остатка дикого типа в этом положении.

53. Способ по п. 51 или п. 52, где по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, выбрана из группы, состоящей из Y537S, Y537N, D538G, E380Q, L379I, V422del, S463P, L536P и L536_D538>P.

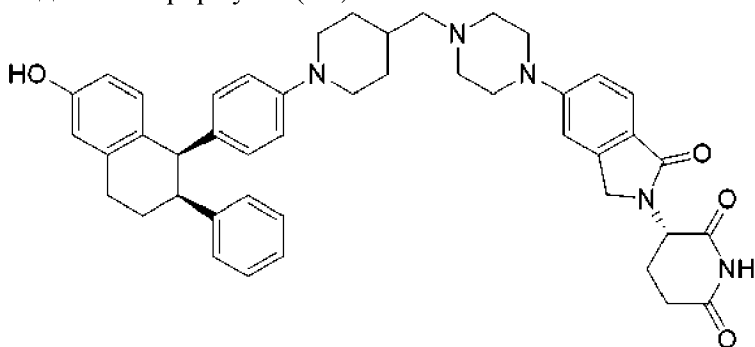
54. Способ по любому из пп. 51-53, где рак молочной железы является положительным по эстрогеновым рецепторам (ER+), отрицательным по рецепторам человеческого эпидермального фактора роста 2 (HER2-).

55. Способ по любому из пп. 51-54, где рак молочной железы является метастатическим или местнораспространенным.

56. Способ по любому из пп. 51-55, где соединение формулы (I) представляет собой:



57. Способ по любому из пп. 51-56, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-с):



58. Способ по любому из пп. 51-57, где терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) вводят субъекту полностью за один раз или вводят в виде двух, трех или четырех стандартных доз.

59. Способ по любому из пп. 51-58, где терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) составляет от приблизительно 30 мг до приблизительно 1000 мг.

60. Способ по любому из пп. 51-59, где соединение формулы (I) составлено в виде таблетки.

61. Способ по любому из пп. 51-60, дополнительно включающий введение терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного дополнительного противоракового средства субъекту, нуждающемуся в этом.

62. Способ по п. 61, где дополнительное противораковое средство выбрано из группы, состоящей из ингибитора FLT-3, ингибитора VEGFR, ингибитора TK EGFR, ингибитора аврора-киназы, модулятора PIK-1, ингибитора Bcl-2, ингибитора HDAC, ингибитора c-Met, ингибитора PARP, ингибитора CDK 4/6, антитела к HGF, ингибитора PI3-киназы, ингибитора АКТ, ингибитора mTORC1/2, ингибитора JAK/STAT, ингибитора иммунных контрольных точек 1, ингибитора иммунных контрольных точек 2, ингибитора PD-1, ингибитора PD-L1, ингибитора B7-H3, ингибитора CTLA4, ингибитора LAG-3, агониста OX40, ингибитора киназы фокальной адгезии, ингибитора киназы Мар-киназы и антитела-ловушки VEGF.

63. Способ по п. 61, где дополнительное противораковое средство представляет собой ингибитор CDK 4/6.

64. Способ по п. 61, где дополнительное противораковое средство представляет собой SHR6390, трилациклиб, лероциклиб, AT7519M, динациклиб, рибоциклиб, абемациклиб, палбоциклиб, эверолимус, венетоклакс, инаволисиб, пазопаниб, карбоплатин, цисплатин, оксалиплатин, паклитаксел, эпитилон В, фулвестрант, аколбифен, лазофоксифен, идоксифен, топотекан, пеметрексед, эрлотиниб, тицилимумаб, ипилимумаб, вориностат, этопозид, гемцитабин, доксорубицин, 5'-дезоксидезокси-5-фторуридин, винкристин, темозоломид, капецитабин, камптотецин, PD0325901, иринотекан, тамоксифен, торемифен, анастразол, летрозол, бевацизумаб, гозерелина ацетат, ралоксифен, алпелисиб, трастузумаб, трастузумаб эмтанзин, пертузумаб, фам-трастузумаб

дерукстекан-пхкі (Энхерту) или эрибулин (Халавен).

65. Способ по п. 64, где дополнительное противораковое средство представляет собой палбоциклиб.

66. Способ по п. 65, где терапевтически эффективное количество палбоциклиба вводят субъекту один раз в день.

67. Способ по п. 65 или п. 66, где терапевтически эффективное количество палбоциклиба составляет 60 мг, 75 мг, 100 мг или 125 мг.

68. Способ по любому из пп. 65-67, где палбоциклиб вводят один раз в день в течение не более 21 последовательного дня, за которыми следуют не более 7 последовательных дней без лечения, при этом курс лечения палбоциклибом, за которым следует период без лечения, повторяют один, два, три, четыре, пять или более раз.

69. Способ по любому из пп. 51-68, где соединение формулы (I) вводят один раз в день в течение не более 21 последовательного дня, за которыми следуют не более 7 последовательных дней без лечения, при этом курс лечения соединением формулы (I), за которым следует период без лечения, повторяют один, два, три, четыре, пять или более раз.

70. Способ по любому из пп. 51-69, где субъект находится в состоянии после приема пищи.

71. Способ по любому из пп. 51-69, где субъект находится в состоянии натошак.

72. Способ по любому из пп. 51-71, где введение дополнительного противоракового средства осуществляют до введения соединения формулы (I).

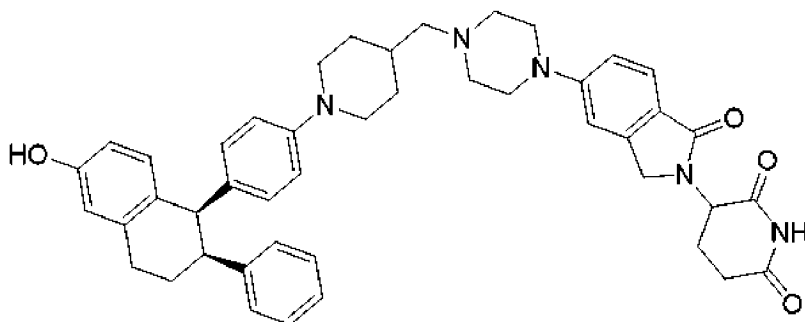
73. Способ по п. 72, где введение дополнительного противоракового средства осуществляют за по меньшей мере 30 минут до введения соединения формулы (I).

74. Способ по любому из пп. 51-71, где введение дополнительного противоракового средства осуществляют после введения соединения формулы (I).

75. Способ по п. 74, где введение дополнительного противоракового средства осуществляют через по меньшей мере 30 минут после введения соединения формулы (I).

76. Способ лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией эстрогенового рецептора (ER), ассоциированной с опухолью, при этом способ включает:

(i) пероральное введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I-a),

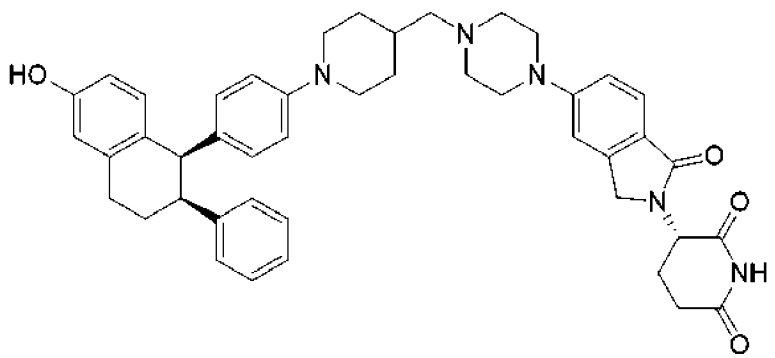


или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день и

(ii) пероральное введение палбоциклиба один раз в день.

77. Способ лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией эстрогенового рецептора (ER), ассоциированной с опухолью, при этом способ включает:

(i) пероральное введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I-c),

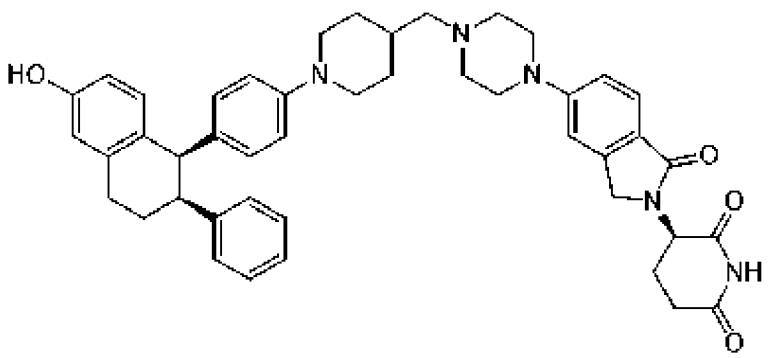


или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день и

(ii) пероральное введение палбоциклиба один раз в день.

78. Способ лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией эстрогенового рецептора (ER), ассоциированной с опухолью, при этом способ включает:

(i) пероральное введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I-j),



или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день и

(ii) пероральное введение палбоциклиба один раз в день.

79. Способ по любому из пп. 76-78, где по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, выбрана из группы, состоящей из Y537X, D538X, E380X, L379X, V422X, S463X и L536X, где «X» относится к любому аминокислотному остатку, отличному от остатка дикого типа в этом положении.

80. Способ по любому из пп. 76-79, где по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, выбрана из группы, состоящей из Y537S, Y537N, D538G, E380Q, L379I, V422del, S463P, L536P и L536_D538>P.

81. Способ по любому из пп. 76-80, где рак молочной железы является

положительным по эстрогеновым рецепторам (ER+), отрицательным по рецепторам человеческого эпидермального фактора роста 2 (HER2-).

82. Способ по любому из пп. 76-81, где рак молочной железы является метастатическим или местнораспространенным.

83. Способ по любому из пп. 76-82, где терапевтически эффективное количество соединения формулы (I-a), (I-c) или (I-j) составляет от приблизительно 30 мг до приблизительно 1000 мг.

84. Способ по любому из пп. 76-83, где терапевтически эффективное количество палбоциклиба составляет 60 мг, 75 мг, 100 мг или 125 мг.

85. Способ по любому из пп. 76-84, где палбоциклиб вводят один раз в день в течение не более 21 последовательного дня, за которыми следуют не более 7 последовательных дней без лечения, при этом курс лечения палбоциклибом, за которым следует период без лечения, повторяют один, два, три, четыре, пять или более раз.

86. Способ по любому из пп. 76-85, где соединение формулы (I-a), (I-c) или (I-j) вводят один раз в день в течение не более 21 последовательного дня, за которыми следуют не более 7 последовательных дней без лечения, при этом курс лечения соединением формулы (I-c), за которым следует период без лечения, повторяют один, два, три, четыре, пять или более раз.

87. Способ по любому из пп. 76-86, где субъект находится в состоянии после приема пищи.

88. Способ по любому из пп. 76-86, где субъект находится в состоянии натошак.

89. Способ по любому из пп. 76-88, где введение палбоциклиба осуществляют до введения соединения формулы (I-a), (I-c) или (I-j).

90. Способ по п. 89, где введение палбоциклиба осуществляют за по меньшей мере 30 минут до введения соединения формулы (I-a), (I-c) или (I-j).

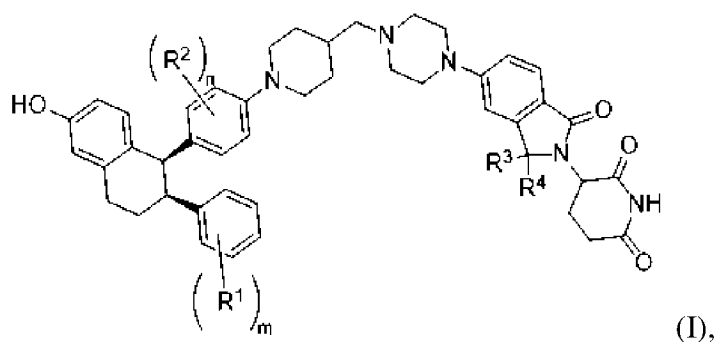
91. Способ по любому из пп. 76-90, где введение палбоциклиба осуществляют после введения соединения формулы (I-a), (I-c) или (I-j).

92. Способ по п. 91, где введение палбоциклиба осуществляют через по меньшей мере 30 минут после введения соединения формулы (I-a), (I-c) или (I-j).

93. Способ лечения рака молочной железы у субпопуляции субъектов с раком молочной железы, включающий:

выбор субъекта с раком молочной железы для лечения на основании статуса биомаркеров соматической мутации эстрогенового рецептора (ER), ассоциированной с опухолью, у субъекта; и

введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I),



или его фармацевтически приемлемой соли, где:

каждый R^1 и каждый R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, OR^5 , $N(R^5)(R^6)$, NO_2 , CN , $SO_2(R^5)$, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

R^3 и R^4 или одновременно представляют собой водород, или, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонил;

каждый R^5 и каждый R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

m составляет 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

n составляет 0, 1, 2, 3 или 4, и

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

94. Способ по п. 93, где статус субъекта по биомаркерам соматической мутации ER, ассоциированной с опухолью, включает по меньшей мере одну соматическую мутацию ER, ассоциированную с опухолью, выбранную из группы, состоящей из Y537X, D538X, E380X, L379X, V422X, S463X и L536X, где «X» относится к любому аминокислотному остатку, отличному от остатка дикого типа в этом положении.

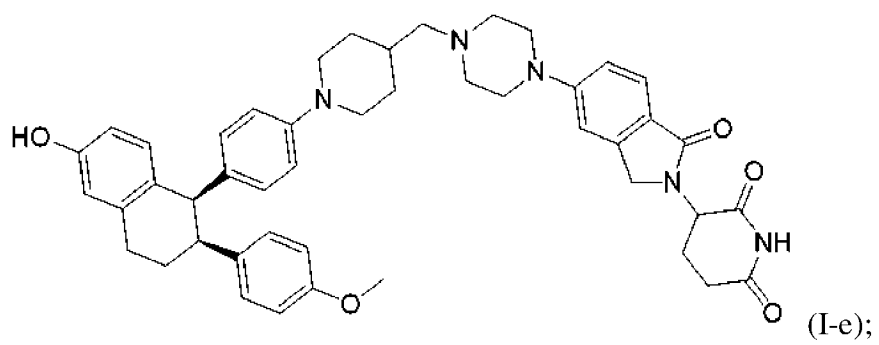
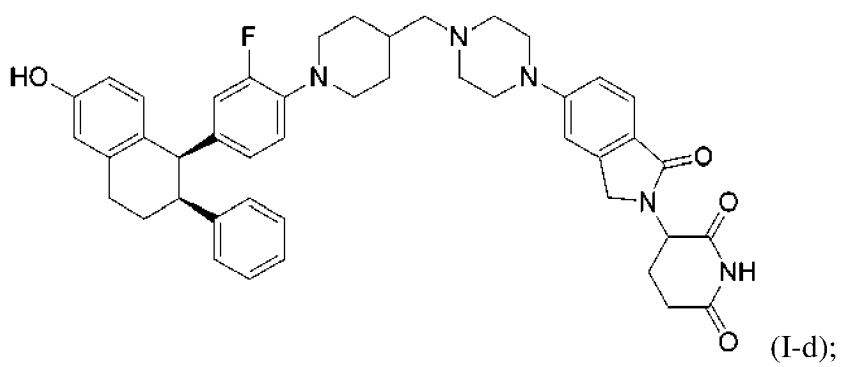
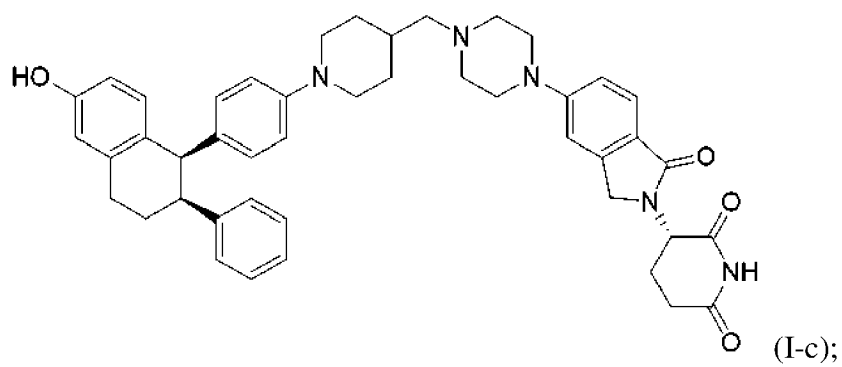
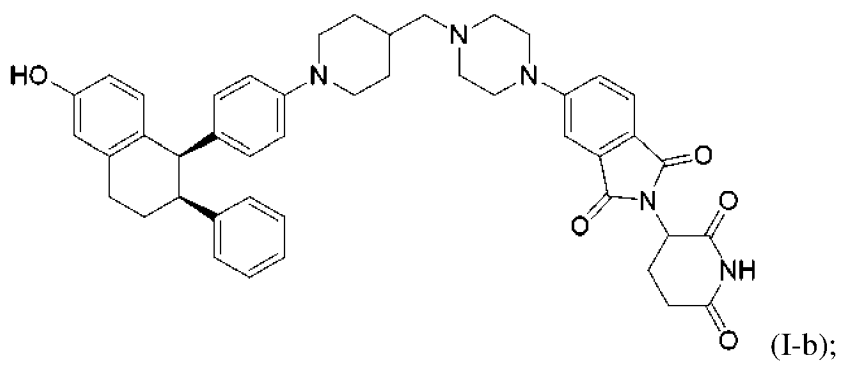
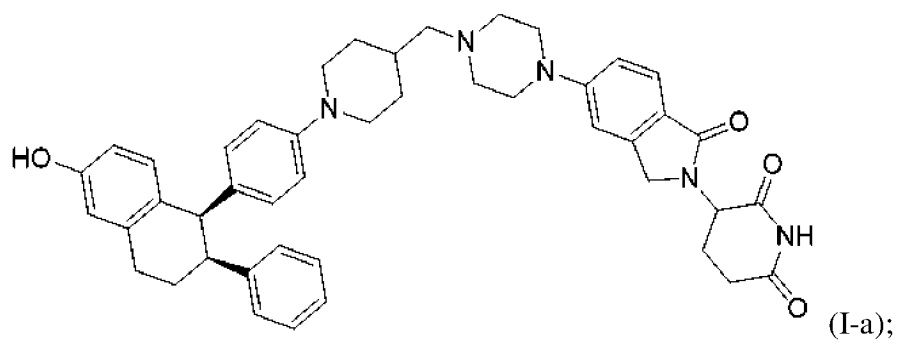
95. Способ по п. 93 или п. 94, где статус субъекта по биомаркерам соматической мутации ER, ассоциированной с опухолью, включает по меньшей мере одну соматическую мутацию ER, ассоциированную с опухолью, выбранную из Y537S, Y537N, D538G, E380Q, L379I, V422del, S463P, L536P и L536_D538>P.

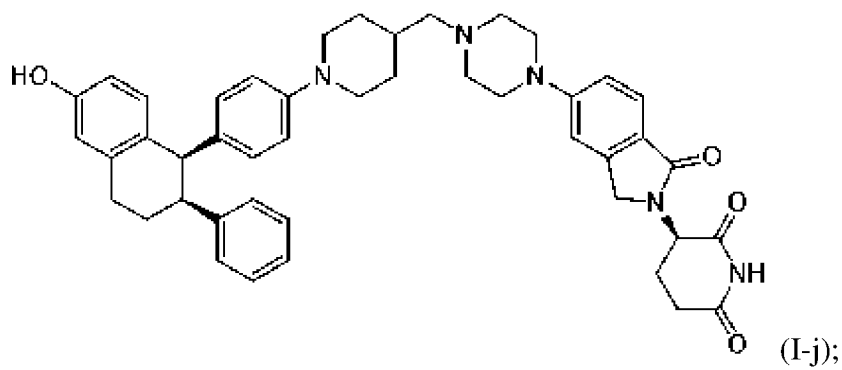
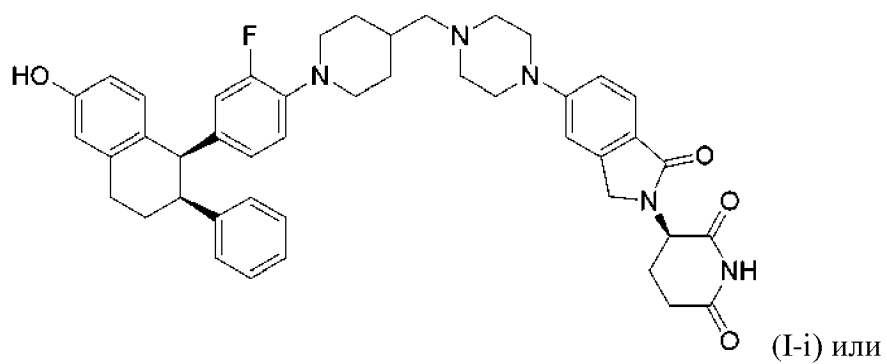
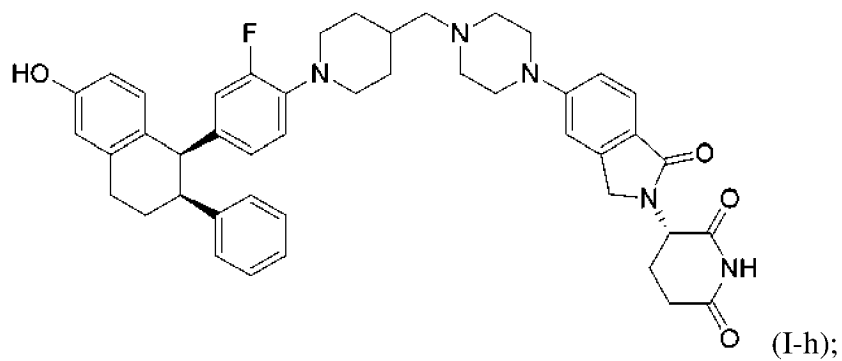
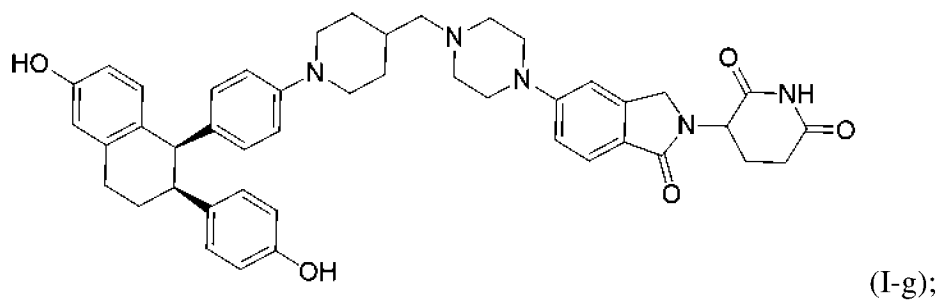
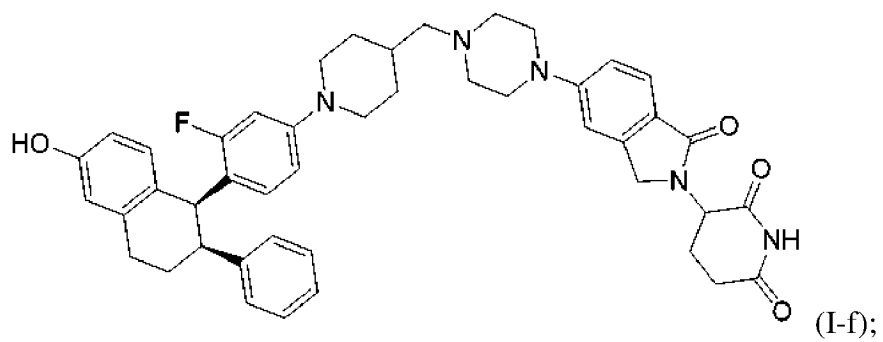
96. Способ по любому из пп. 93-95, где статус субъекта по биомаркерам ER определяют с помощью анализа ctDNA, флуоресцентной гибридизации *in situ*, иммуногистохимического исследования, ПЦР-анализа или секвенирования.

97. Способ по любому из пп. 93-95, где статус субъекта по биомаркерам ER определяют в образце крови, полученном от субъекта.

98. Способ по любому из пп. 93-95, где статус субъекта по биомаркерам ER определяют в образце биопсии солидных образований, полученном из опухоли субъекта.

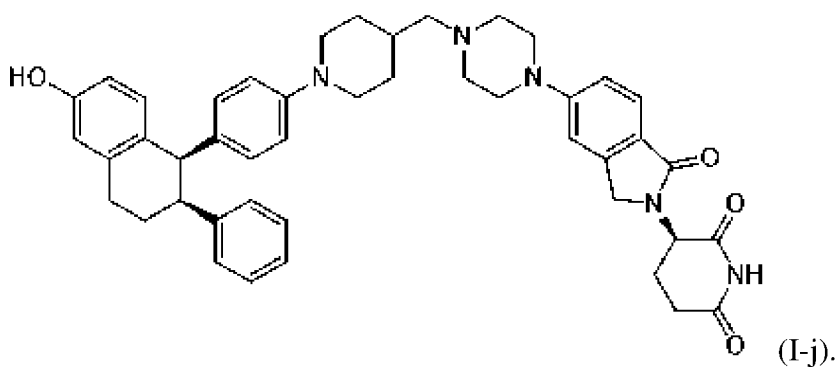
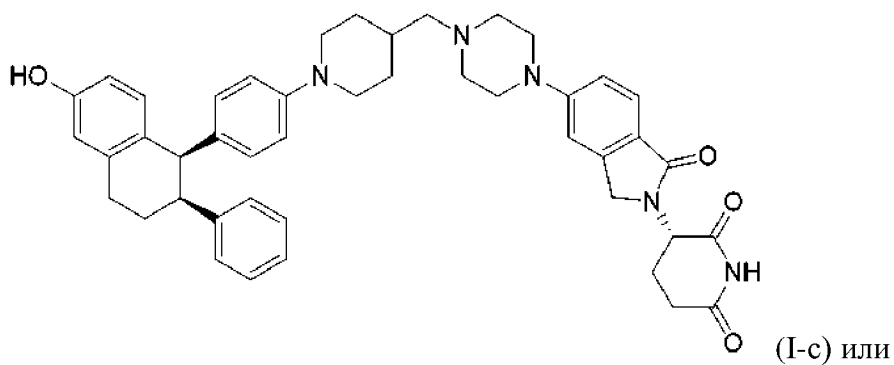
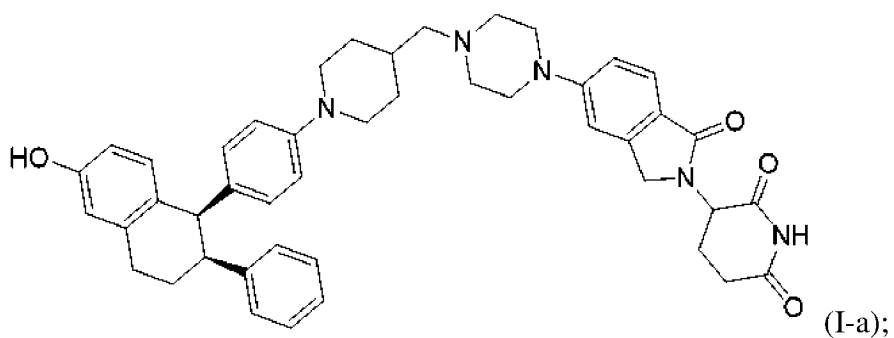
99. Способ по любому из пп. 93-98, где соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:



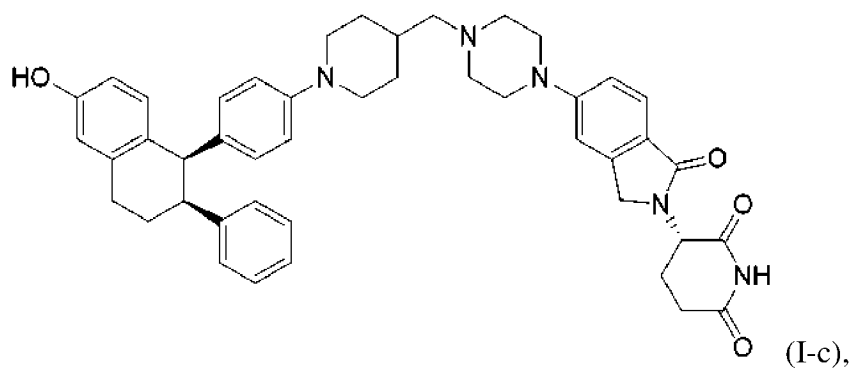


или их фармацевтически приемлемой соли.

100. Способ по любому из пп. 93-99, где соединение формулы (I) представляет собой:

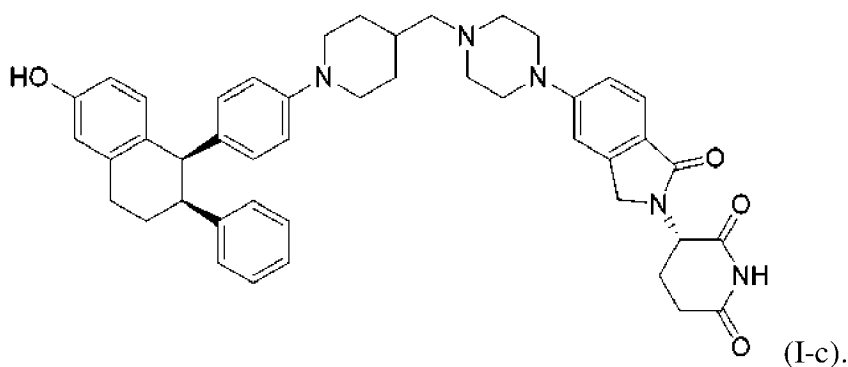


101. Способ по любому из пп. 93-100, где соединение формулы (I) представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

102. Способ по любому из пп. 93-100, где соединение формулы (I) представляет собой



103. Способ по любому из пп. 93-102, где рак молочной железы является положительным по эстрогеновым рецепторам (ER+), отрицательным по рецепторам человеческого эпидермального фактора роста 2 (HER2-).

104. Способ по любому из пп. 93-103, где рак молочной железы является метастатическим или местнораспространенным.

105. Способ по любому из пп. 93-104, дополнительно включающий введение по меньшей мере одного дополнительного противоракового средства.

106. Способ по п. 105, где дополнительное противораковое средство выбрано из группы, состоящей из ингибитора FLT-3, ингибитора VEGFR, ингибитора TK EGFR, ингибитора аврора-киназы, модулятора PIK-1, ингибитора Bcl-2, ингибитора HDAC, ингибитора c-Met, ингибитора PARP, ингибитора CDK 4/6, антитела к HGF, ингибитора PI3-киназы, ингибитора АКТ, ингибитора mTORC1/2, ингибитора JAK/STAT, ингибитора иммунных контрольных точек 1, ингибитора иммунных контрольных точек 2, ингибитора PD-1, ингибитора PD-L1, ингибитора B7-H3, ингибитора CTLA4, ингибитора LAG-3, агониста OX40, ингибитора киназы фокальной адгезии, ингибитора киназы Мар-киназы и антитела-ловушки VEGF.

107. Способ по п. 105, где дополнительное противораковое средство представляет собой ингибитор CDK 4/6.

108. Способ по п. 105, где дополнительное противораковое средство представляет собой SHR6390, трилациклиб, лероциклиб, AT7519M, динациклиб, рибоциклиб, абемациклиб, палбоциклиб, эверолимус, венетоклакс, инаволисиб, пазопаниб, карбоплатин, цисплатин, оксалиплатин, паклитаксел, эпитилон В, фулвестрант, аколбифен, лазофоксифен, идоксифен, топотекан, пеметрексед, эрлотиниб, тицилимумаб, ипилимумаб, вориностат, этопозид, гемцитабин, доксорубицин, 5'-дезоксидезокси-5-фторуридин, винкристин, темозоломид, капецитабин, камптотецин, PD0325901, иринотекан, тамоксифен, торемифен, анастразол, летрозол, бевацизумаб, гозерелина ацетат, ралоксифен, алпелисиб, трастузумаб, трастузумаб эмтанзин, пертузумаб, фам-трастузумаб дерукстефан-пхк1 (Энхерту) или эрибулин (Халавен).

109. Способ по п. 108, где дополнительное противораковое средство представляет собой палбоциклиб.

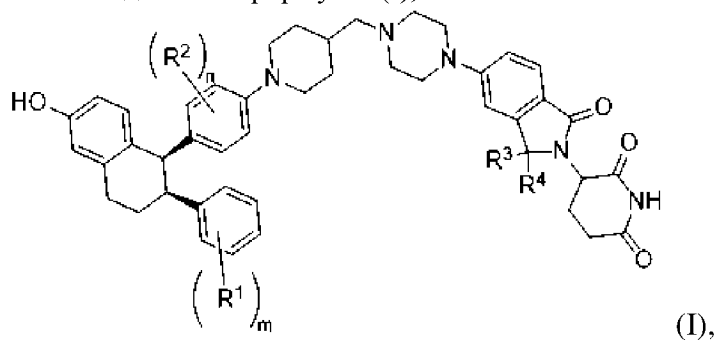
110. Способ по любому из пп. 105-109, где введение дополнительного противоракового средства осуществляют до введения соединения формулы (I).

111. Способ по п. 110, где введение дополнительного противоракового средства осуществляют за по меньшей мере 30 минут до введения соединения формулы (I).

112. Способ по любому из пп. 105-109, где введение дополнительного противоракового средства осуществляют после введения соединения формулы (I).

113. Способ по п. 112, где введение дополнительного противоракового средства осуществляют через по меньшей мере 30 минут после введения соединения формулы (I).

114. Соединение формулы (I),



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый R^1 и каждый R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, OR^5 , $N(R^5)(R^6)$, NO_2 , CN , $SO_2(R^5)$, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

R^3 и R^4 или одновременно представляют собой водород, или, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонил;

каждый R^5 и каждый R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

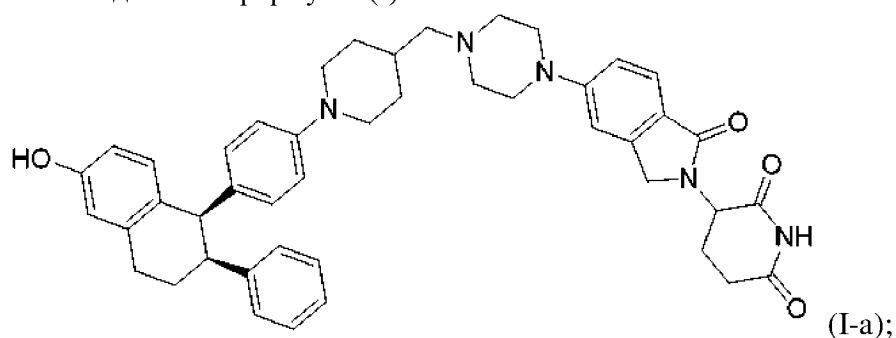
m составляет 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

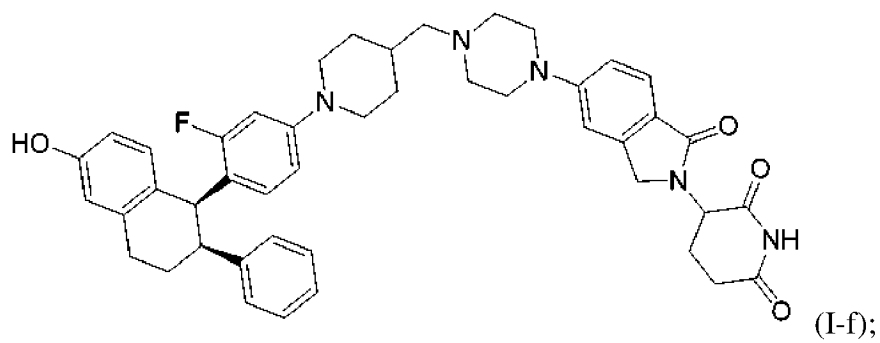
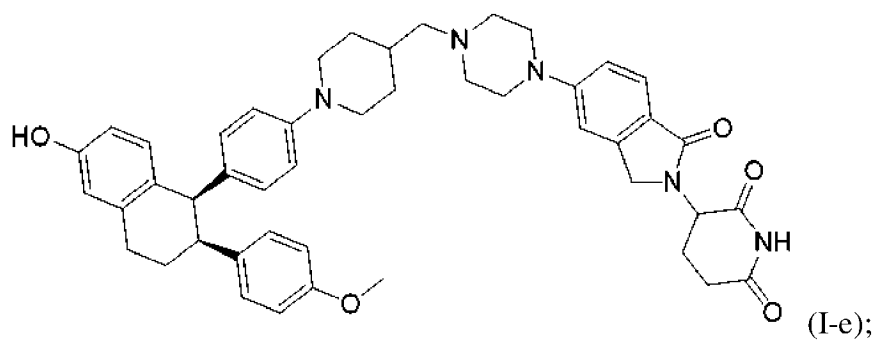
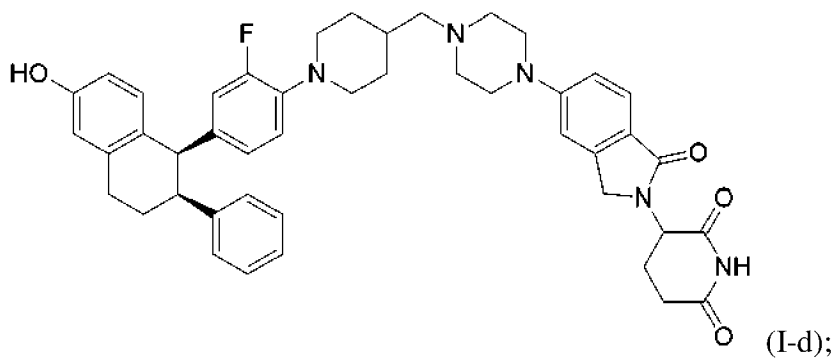
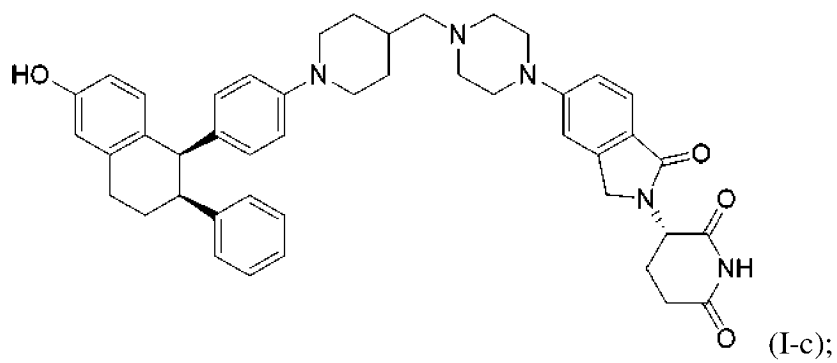
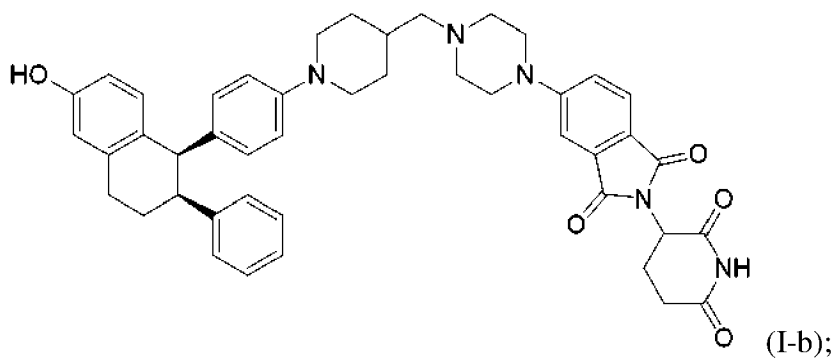
n составляет 0, 1, 2, 3 или 4,

для применения в лечении рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией эстрогенового рецептора (ER), ассоциированной с опухолью; и

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

115. Соединение формулы (I):





средство выбрано из группы, состоящей из ингибитора FLT-3, ингибитора VEGFR, ингибитора ТК EGFR, ингибитора аврора-киназы, модулятора PIK-1, ингибитора Bcl-2, ингибитора HDAC, ингибитора c-Met, ингибитора PARP, ингибитора CDK 4/6, антитела к HGF, ингибитора PI3-киназы, ингибитора АКТ, ингибитора mTORC1/2, ингибитора JAK/STAT, ингибитора иммунных контрольных точек 1, ингибитора иммунных контрольных точек 2, ингибитора PD-1, ингибитора PD-L1, ингибитора В7-Н3, ингибитора CTLA4, ингибитора LAG-3, агониста OX40, ингибитора киназы фокальной адгезии, ингибитора киназы Мар-киназы и антитела-ловушки VEGF.

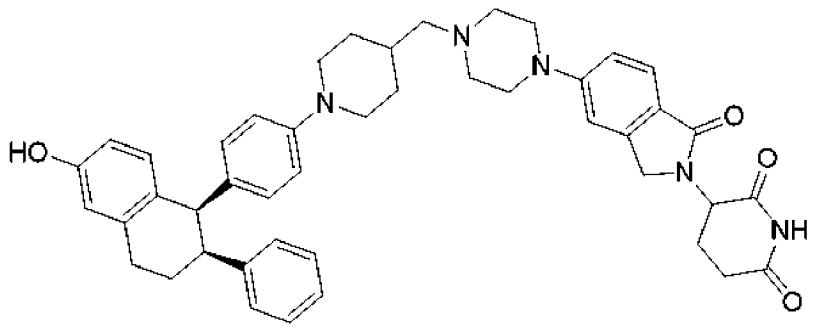
118. Комбинация для применения по п. 116, где дополнительное противораковое средство представляет собой ингибитор CDK 4/6.

119. Комбинация для применения по п. 116, где дополнительное противораковое средство представляет собой SHR6390, трилациклиб, лероциклиб, АТ7519М, динациклиб, рибоциклиб, абемациклиб, палбоциклиб, эверолимус, венетоклак, инаволисиб, пазопаниб, карбоплатин, цисплатин, оксалиплатин, паклитаксел, эпитилон В, фулвестрант, аколбифен, лазофоксифен, идоксифен, топотекан, пеметрексед, эрлотиниб, тицилимумаб, ипилимумаб, вориностат, этопозид, гемцитабин, доксорубицин, 5'-дезоксидезокси-5-фторуридин, винкристин, темозоломид, капецитабин, камптотецин, PD0325901, иринотекан, тамоксифен, торемифен, анастразол, летрозол, бевацизумаб, гозерелина ацетат, ралоксифен, алпелисиб, трастузумаб, трастузумаб эмтанзин, пертузумаб, фам-трастузумаб дерукстекан-пхкі (Энхерту) или эрибулин (Халавен).

120. Комбинация для применения по п. 119, где дополнительное противораковое средство представляет собой палбоциклиб.

121. Комбинация, содержащая

(i) соединение формулы (I-a),



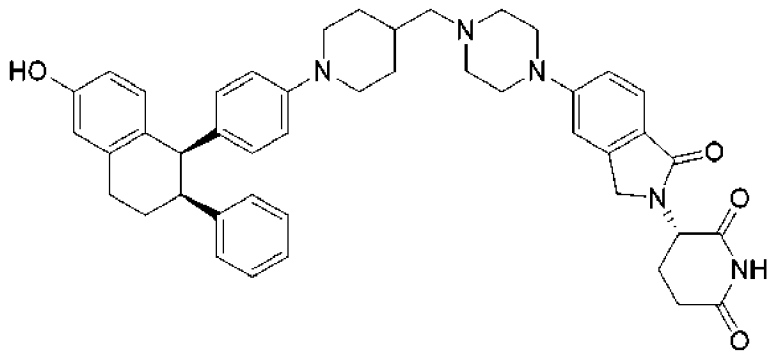
или его фармацевтически приемлемую соль и

(ii) палбоциклиб,

для применения в лечении рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией эстрогенового рецептора (ER), ассоциированной с опухолью.

122. Комбинация, содержащая

(i) соединение формулы (I-c),



или его фармацевтически приемлемую соль и

(ii) палбоциклиб,

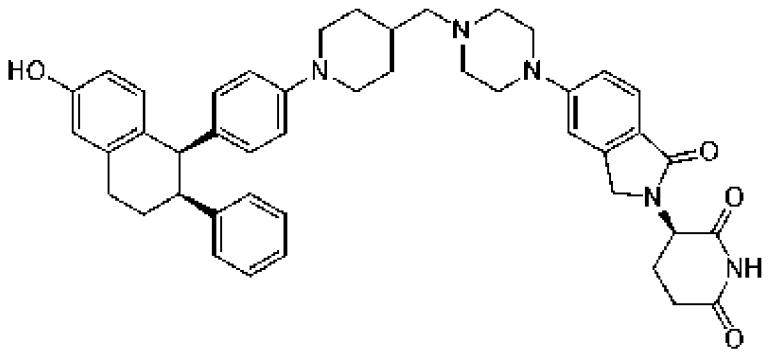
для применения в лечении рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией эстрогенового рецептора (ER), ассоциированной с опухолью.

123. Комбинация, содержащая

(i) соединение

формулы

(I-j),



или его фармацевтически приемлемую соль и

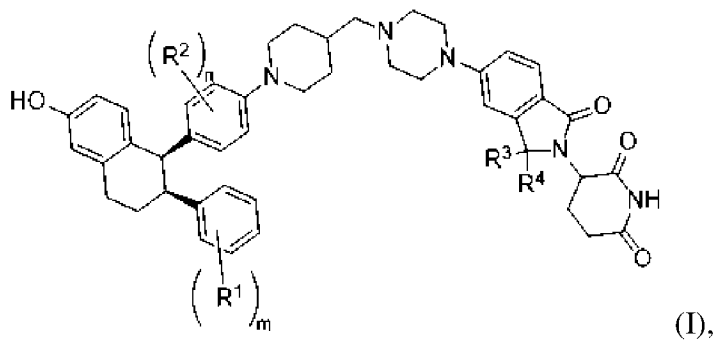
(ii) палбоциклиб,

для применения в лечении рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией эстрогенового рецептора (ER), ассоциированной с опухолью.

124. Комбинация для применения по любому из пп. 114-123, где по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, выбрана из группы, состоящей из Y537X, D538X, E380X, L379X, V422X, S463X и L536X, где «X» относится к любому аминокислотному остатку, отличному от остатка дикого типа в этом положении.

125. Комбинация для применения по любому из пп. 114-124, где по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, выбрана из группы, состоящей из Y537S, Y537N, D538G, E380Q, L379I, V422del, S463P, L536P и L536_D538>P.

126. Соединение формулы (I),



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый R^1 и каждый R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, OR^5 , $N(R^5)(R^6)$, NO_2 , CN , $SO_2(R^5)$, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

R^3 и R^4 или одновременно представляют собой водород, или, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонил;

каждый R^5 и каждый R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

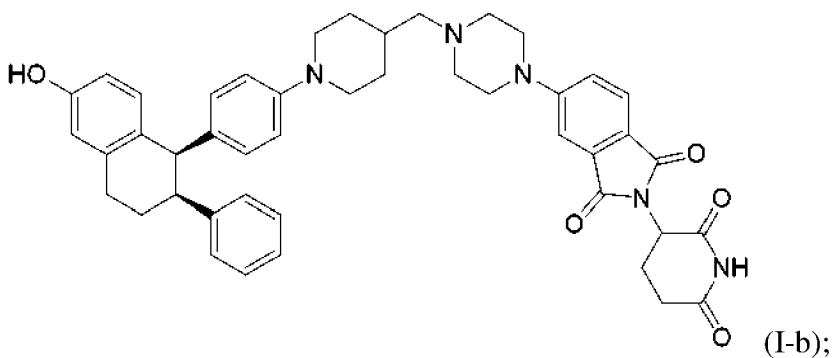
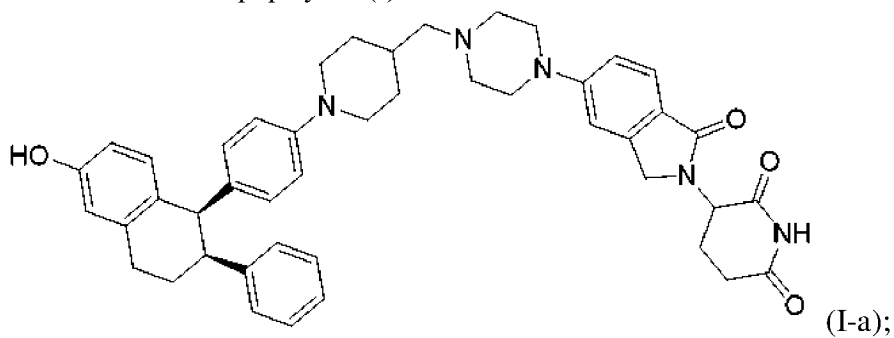
m составляет 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

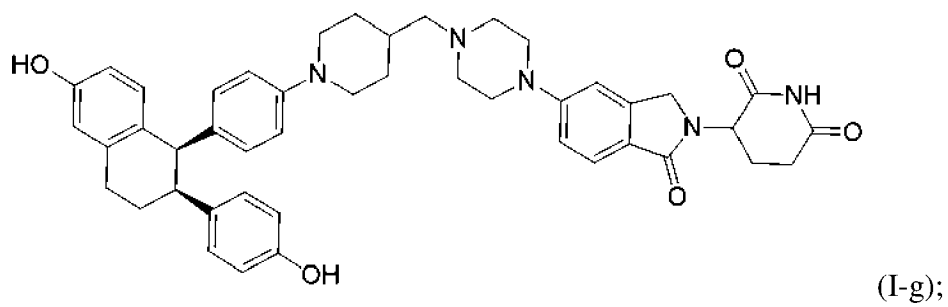
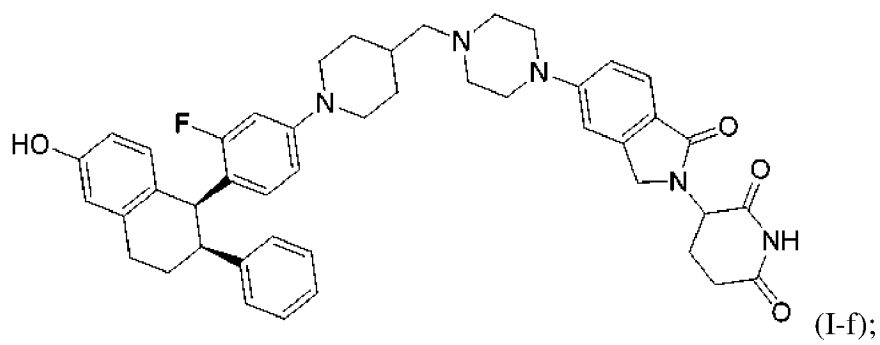
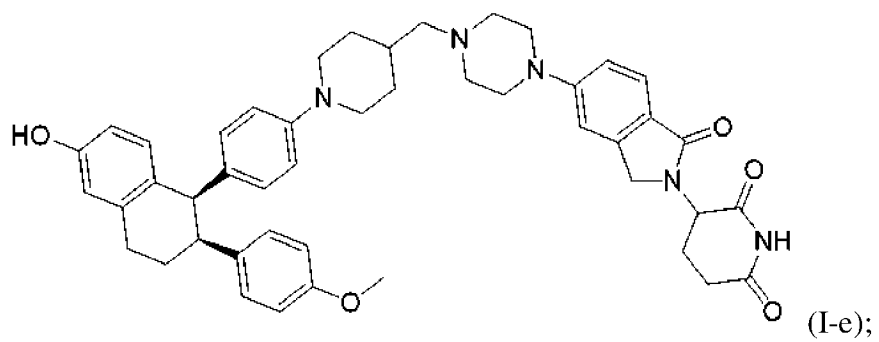
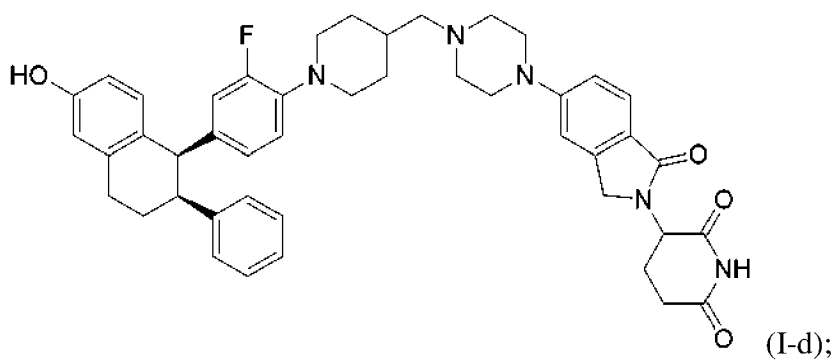
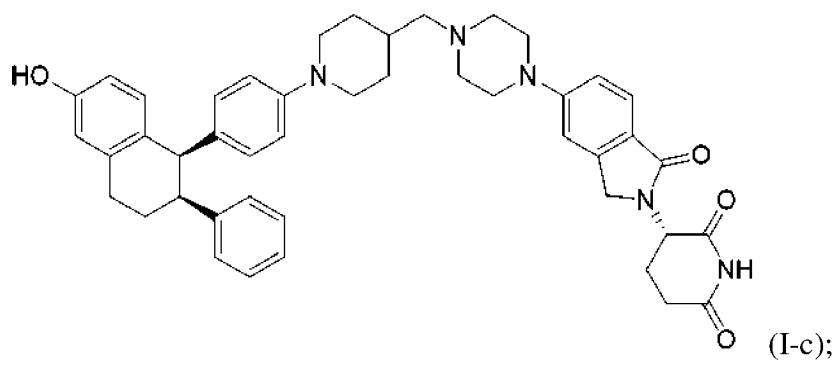
n составляет 0, 1, 2, 3 или 4,

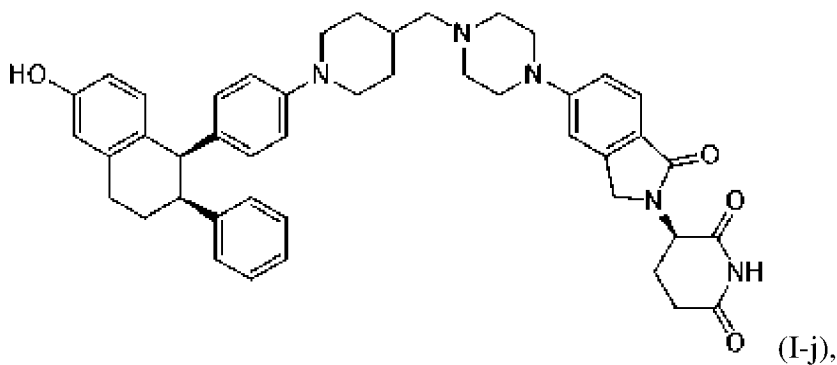
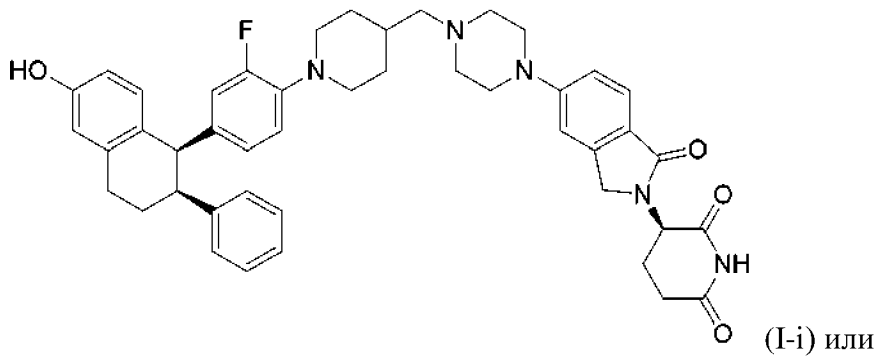
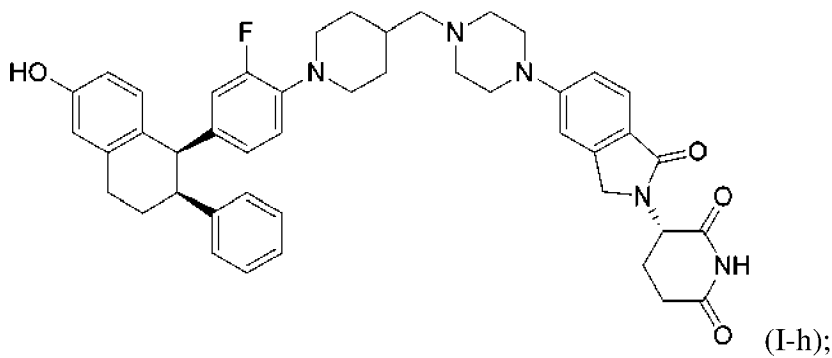
для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией эстрогенового рецептора (ER), ассоциированной с опухолью; и

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

127. Соединение формулы (I):







или его фармацевтически приемлемая соль для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией эстрогенового рецептора (ER), ассоциированной с опухолью.

128. Соединение для применения по п. 126 или п. 127, дополнительно предусматривающее введение по меньшей мере одного дополнительного противоракового средства.

129. Соединение для применения по п. 128, где дополнительное противораковое средство выбрано из группы, состоящей из ингибитора FLT-3, ингибитора VEGFR, ингибитора ТК EGFR, ингибитора аврора-киназы, модулятора PIK-1, ингибитора Bcl-2, ингибитора HDAC, ингибитора c-Met, ингибитора PARP, ингибитора CDK 4/6, антитела к HGF, ингибитора PI3-киназы, ингибитора АКТ, ингибитора mTORC1/2, ингибитора JAK/STAT, ингибитора иммунных контрольных точек 1, ингибитора иммунных контрольных точек 2, ингибитора PD-1, ингибитора PD-L1, ингибитора B7-H3, ингибитора CTLA4, ингибитора LAG-3, агониста OX40, ингибитора киназы фокальной адгезии, ингибитора киназы Мар-киназы и антитела-ловушки VEGF.

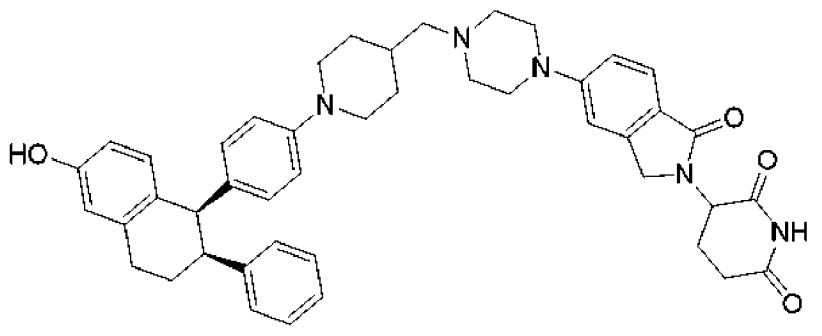
130. Соединение для применения по п. 128, где дополнительное противораковое средство представляет собой ингибитор CDK 4/6.

131. Соединение для применения по п. 128, где дополнительное противораковое средство представляет собой SHR6390, трилациклиб, лероциклиб, АТ7519М, динациклиб, рибоциклиб, абемациклиб, палбоциклиб, эверолимус, венетоклак, инаволисиб, пазопаниб, карбоплатин, цисплатин, оксалиплатин, паклитаксел, эпитилон В, фулвестрант, аколбифен, лазофоксифен, идоксифен, топотекан, пеметрексед, эрлотиниб, тицилимумаб, ипилимумаб, вориностат, этопозид, гемцитабин, доксорубицин, 5'-дезоксидезокси-5-фторуридин, винкристин, темозоломид, капецитабин, камптотецин, PD0325901, иринотекан, тамоксифен, торемифен, анастразол, летрозол, бевацизумаб, гозерелина ацетат, ралоксифен, алпелисиб, трастузумаб, трастузумаб эмтанзин, пертузумаб, фам-трастузумаб дерукстекан-пхкі (Энхерту) или эрибулин (Халавен).

132. Соединение для применения по п. 131, где дополнительное противораковое средство представляет собой палбоциклиб.

133. Комбинация, содержащая

(i) соединение формулы (I-a),



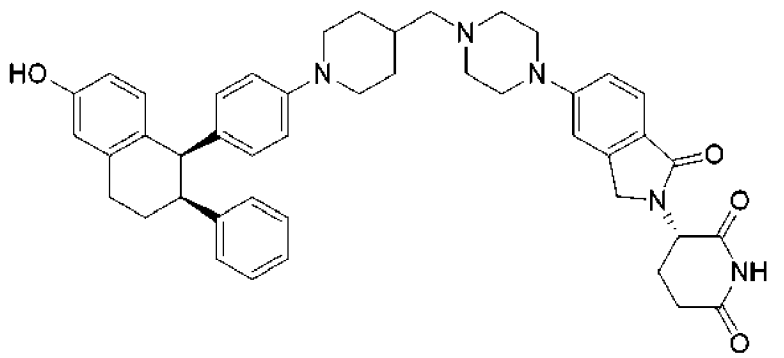
или его фармацевтически приемлемую соль и

(ii) палбоциклиб,

для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией эстрогенового рецептора (ER), ассоциированной с опухолью.

134. Комбинация, содержащая

(i) соединение формулы (I-c),



или его фармацевтически приемлемую соль и

(ii) палбоциклиб,

для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией эстрогенового рецептора (ER), ассоциированной с опухолью.

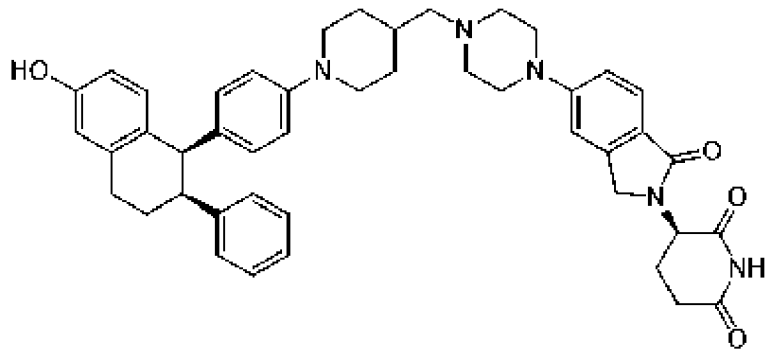
135. Комбинация, содержащая

(i)

соединение

формулы

(I-j),



или его фармацевтически приемлемую соль и

(ii) палбоциклиб,

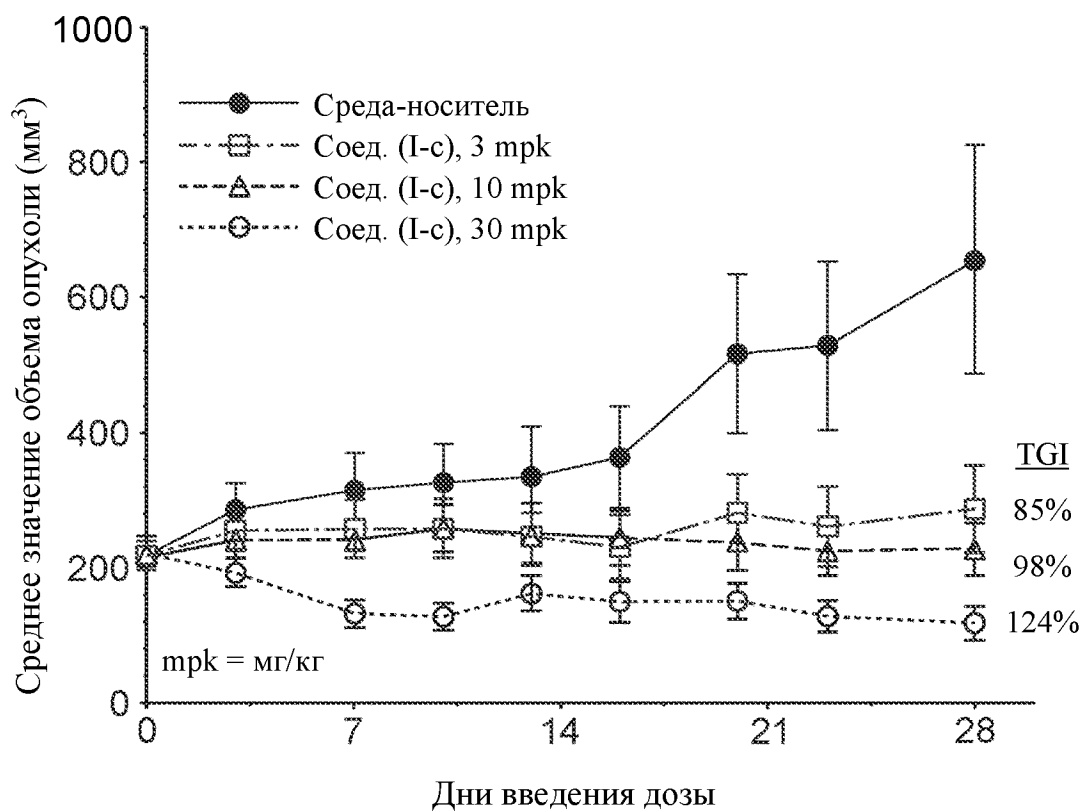
для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, где рак молочной железы характеризуется по меньшей мере одной соматической мутацией эстрогенового рецептора (ER), ассоциированной с опухолью.

136. Соединение или комбинация для применения по любому из пп. 126-135, где по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, выбрана из группы, состоящей из Y537X, D538X, E380X, L379X, V422X, S463X и L536X, где «X» относится к любому аминокислотному остатку, отличному от остатка дикого типа в этом положении.

137. Соединение или комбинация для применения по любому из пп. 126-136, где по меньшей мере одна соматическая мутация ER, ассоциированная с опухолью, выбрана из группы, состоящей из Y537S, Y537N, D538G, E380Q, L379I, V422del, S463P, L536P и L536_D538>P.

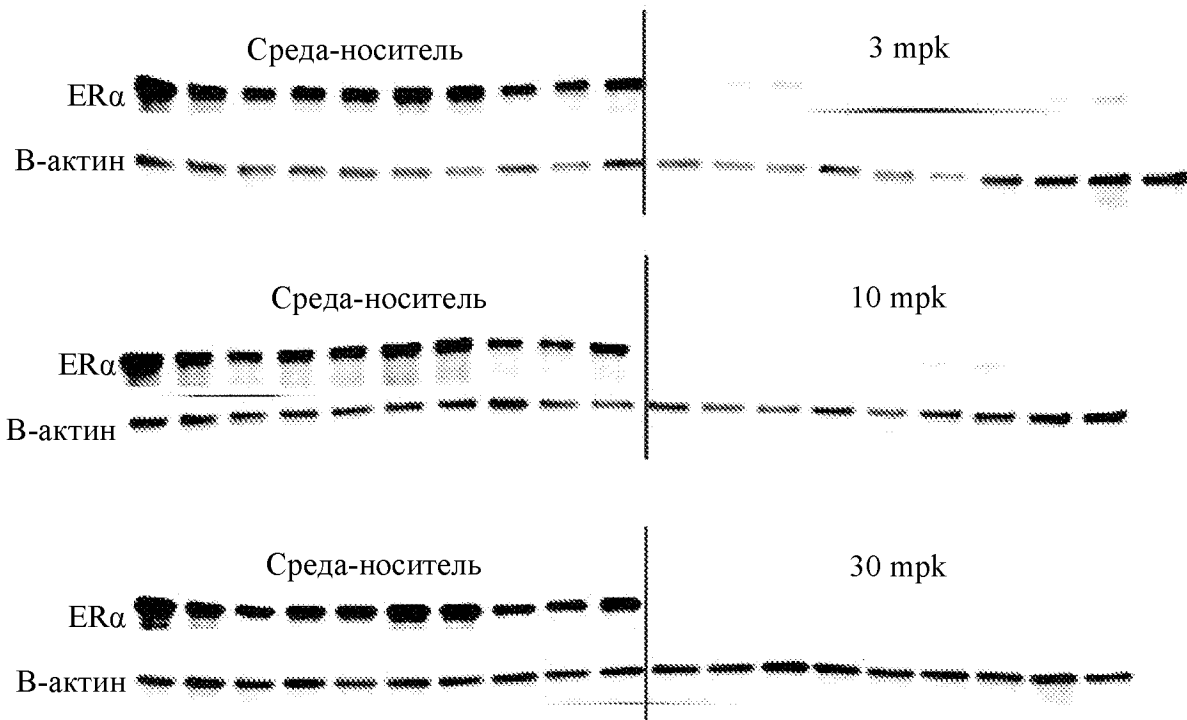
По доверенности

ФИГ. 1

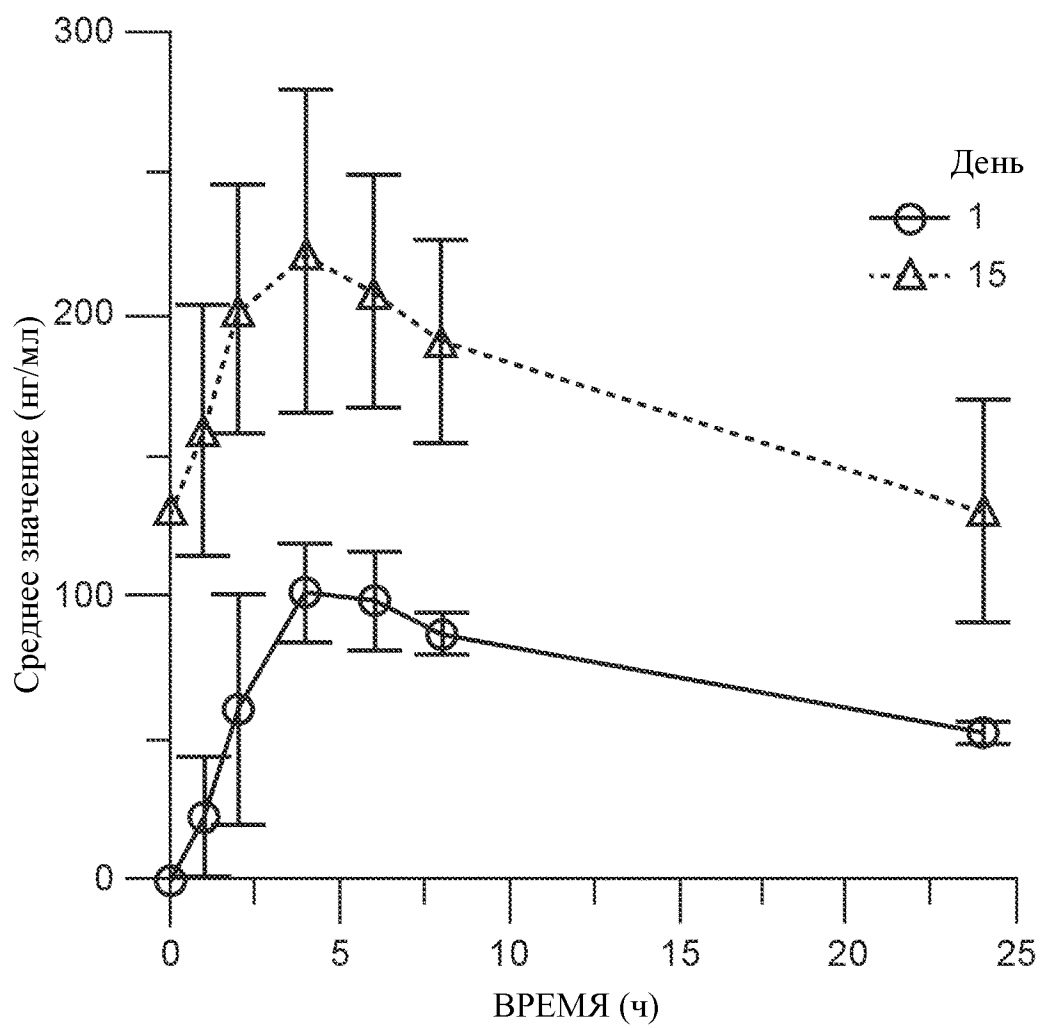


ФИГ. 2

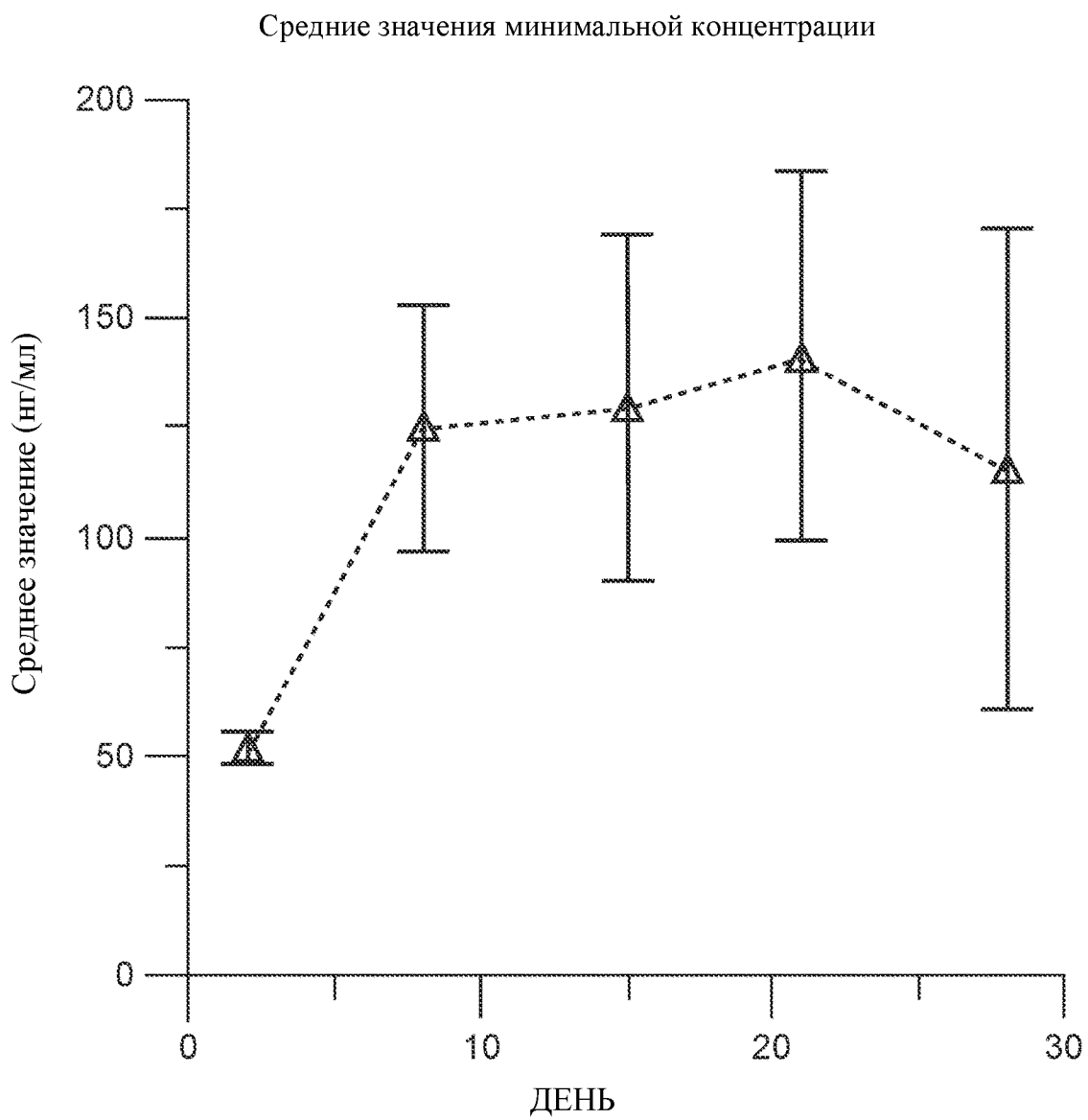
АНАЛИЗ РД С ПОМОЩЬЮ ВЕСТЕРН-БЛОТТИНГА (18 часов после последней дозы)	% УМЕНЬШЕНИЯ КОЛИЧЕСТВА ER
3 мрк	95
10 мрк	97
30 мрк	94



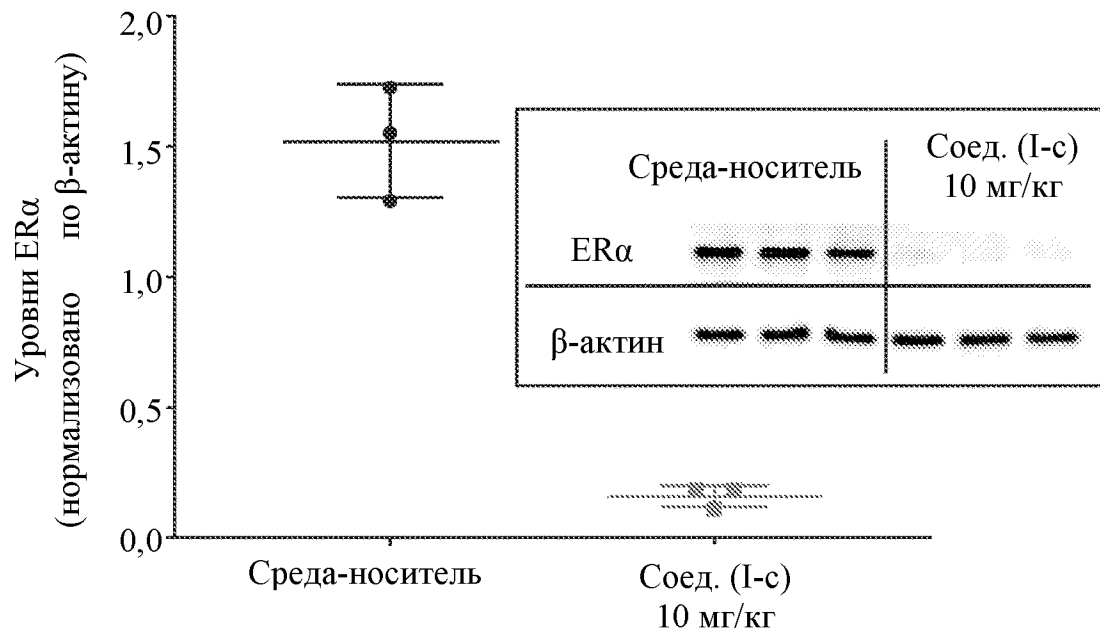
ФИГ. 3



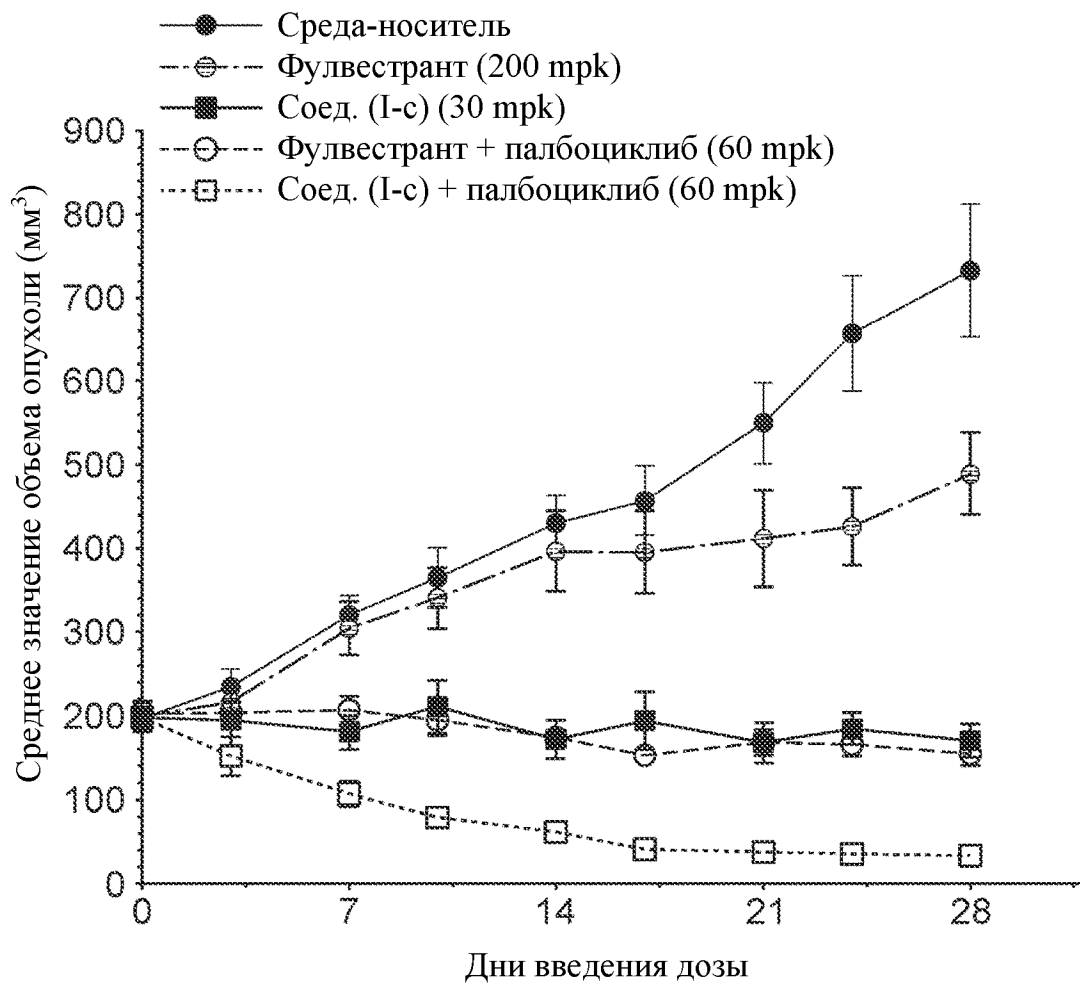
ФИГ. 4



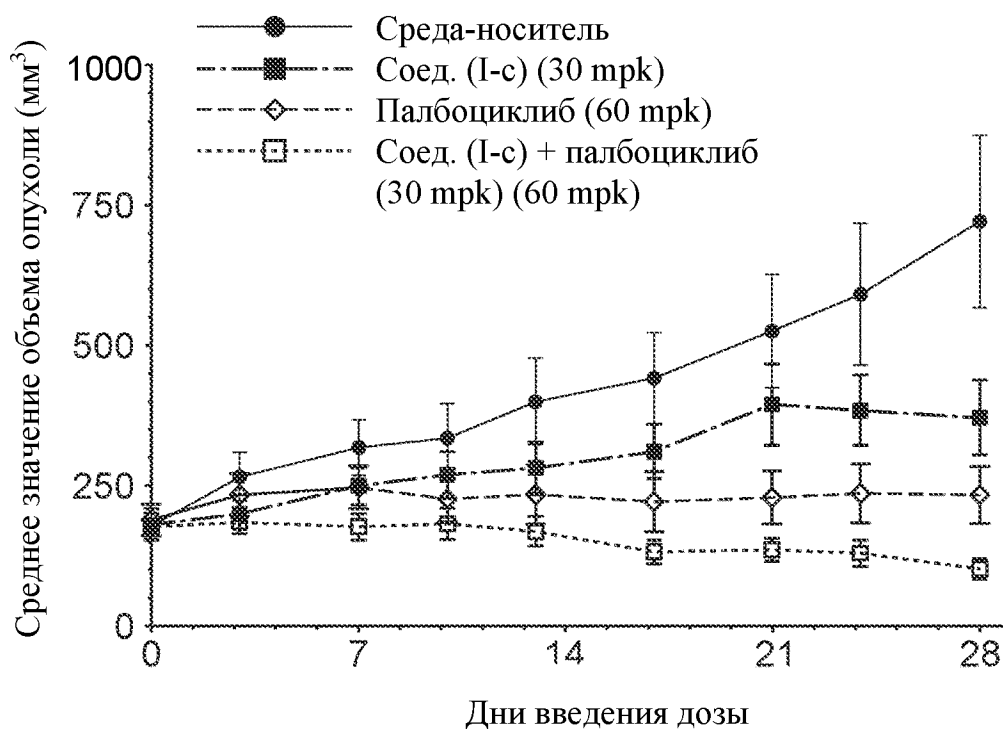
ФИГ. 5



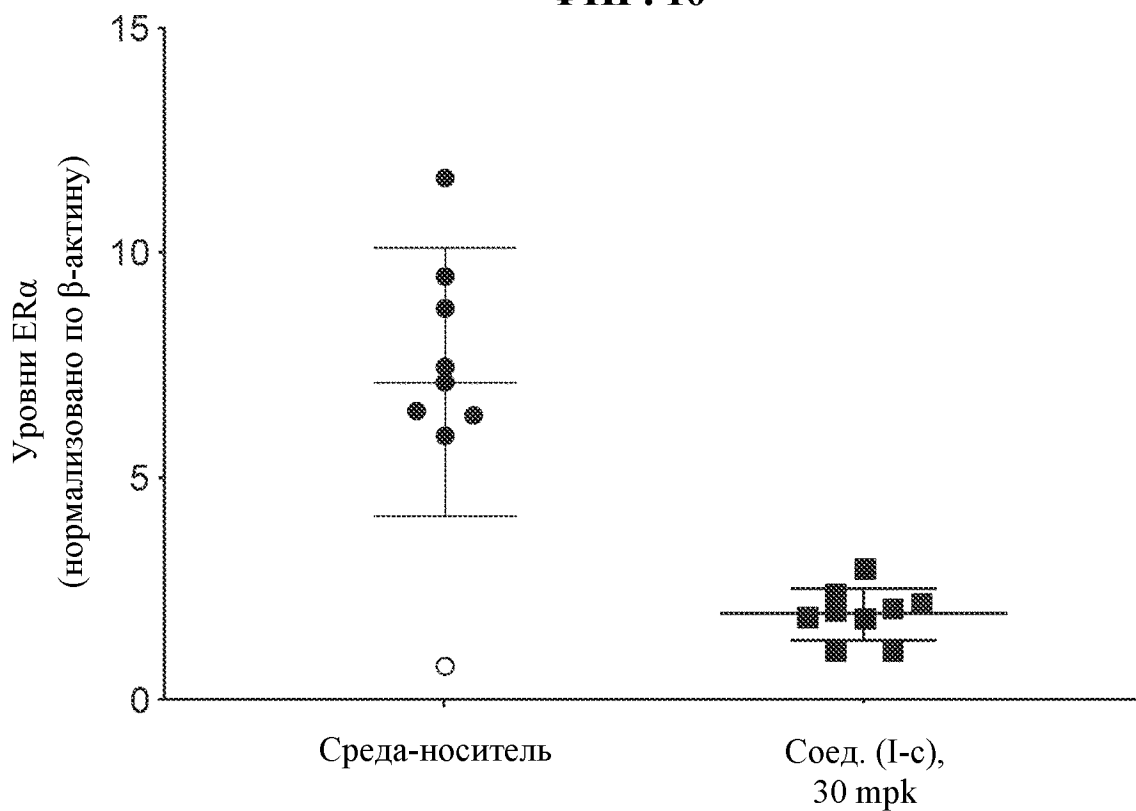
ФИГ. 8



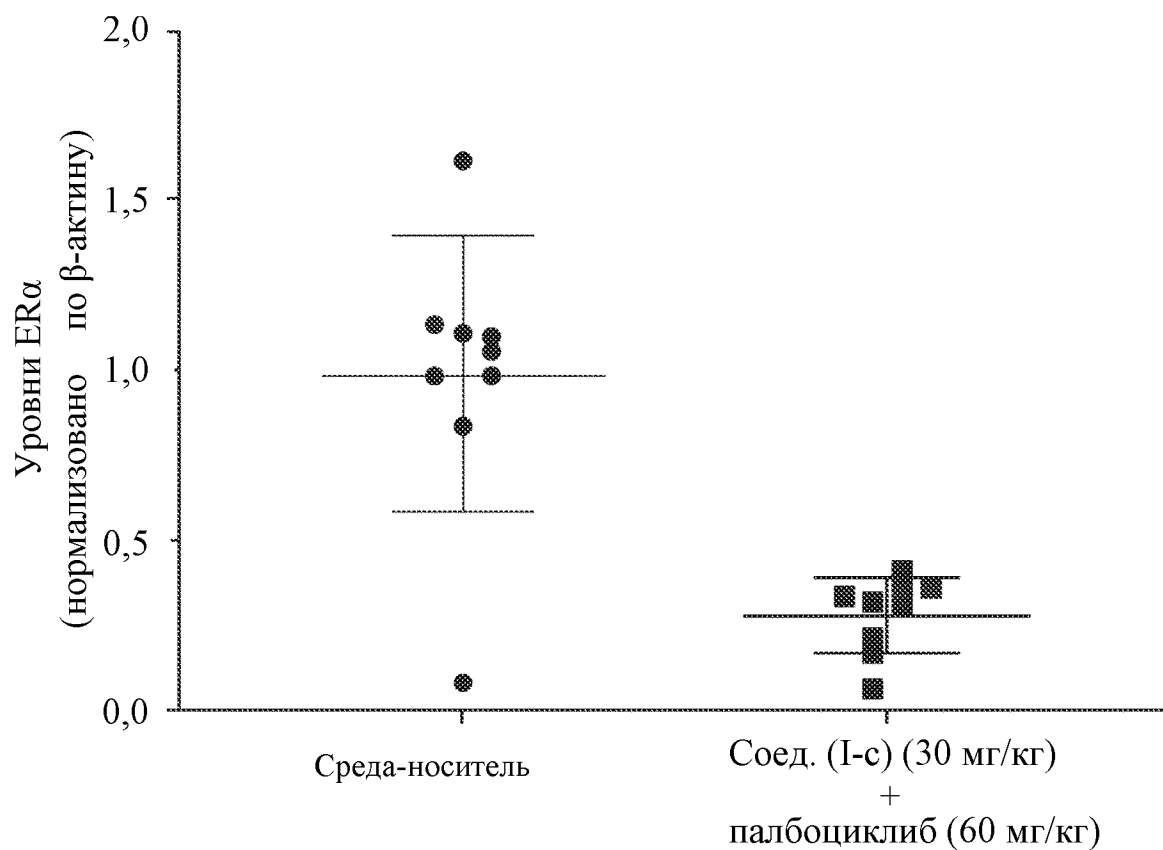
ФИГ. 9



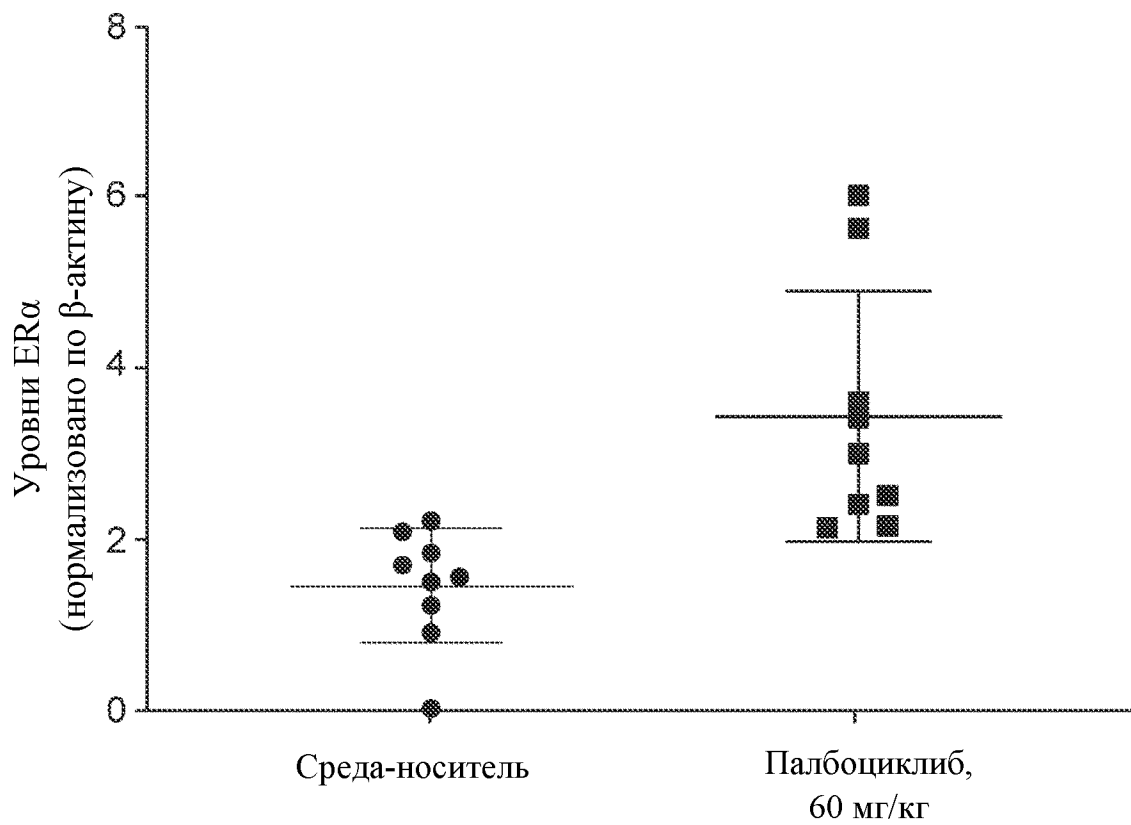
ФИГ. 10



ФИГ. 11

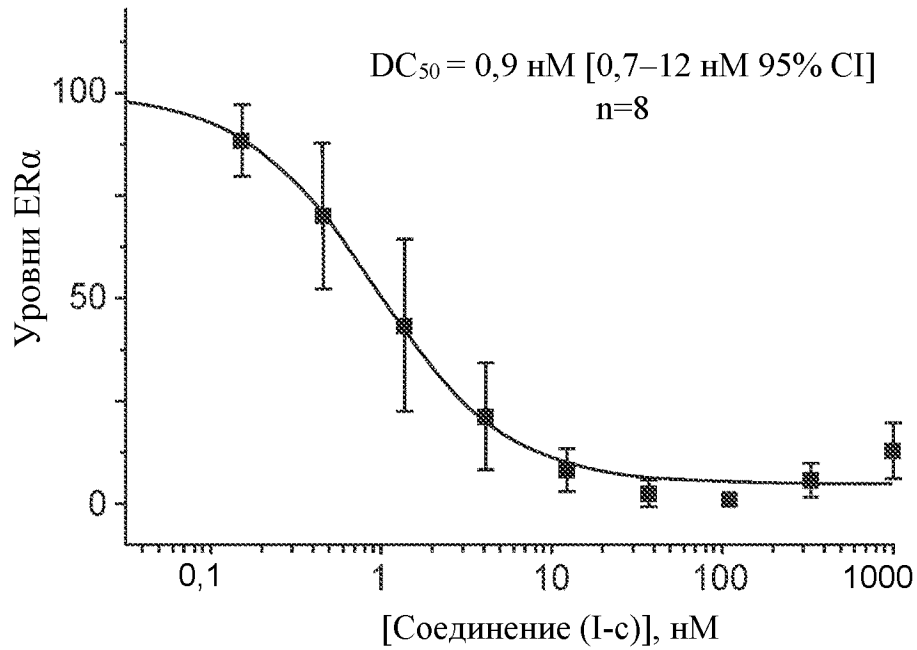


ФИГ. 12

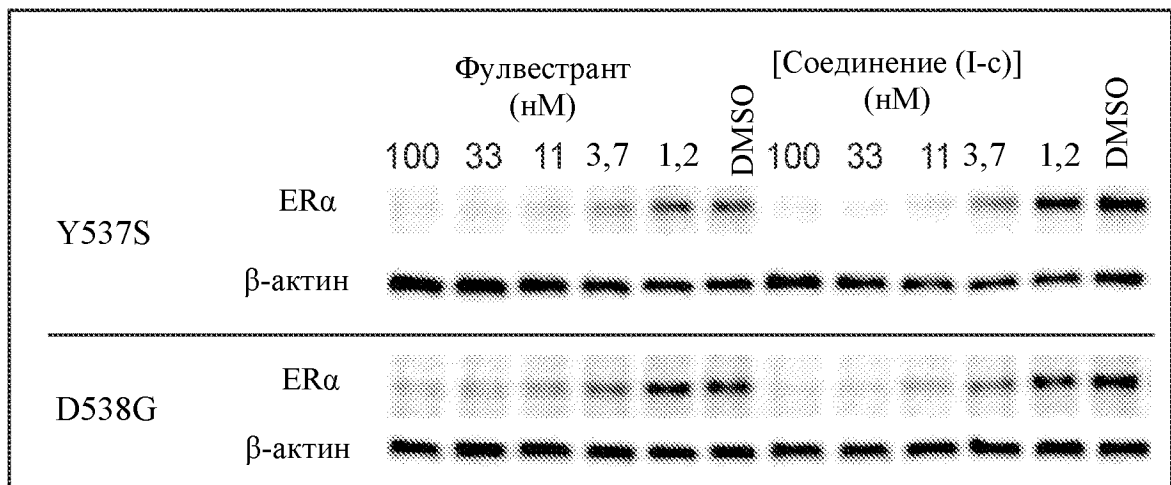


ФИГ. 14

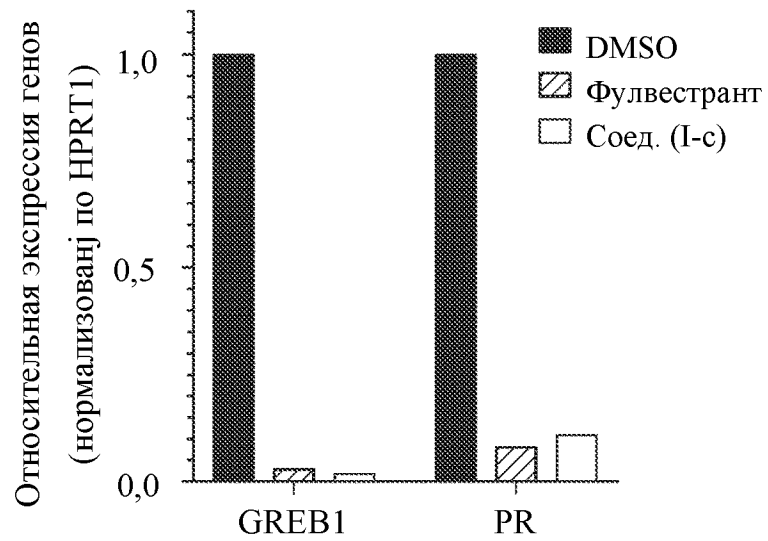
Выявление ER α с помощью
вестерн-блоттинга в клетках
Клетки MCF7



ФИГ. 15

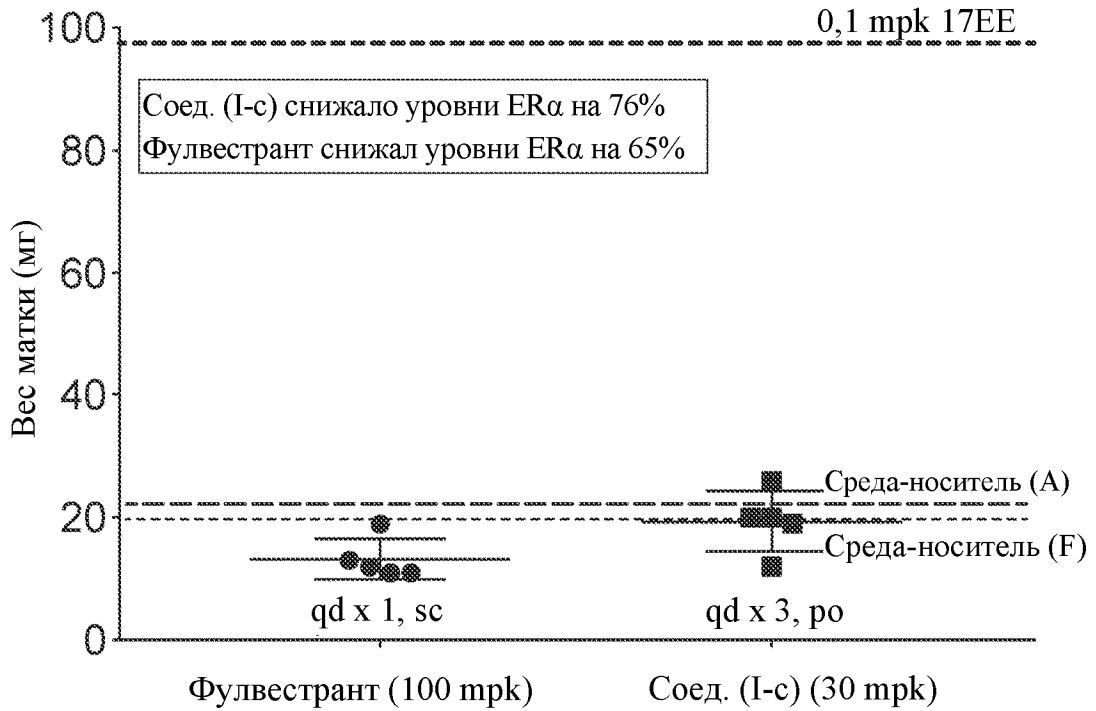


ФИГ. 16

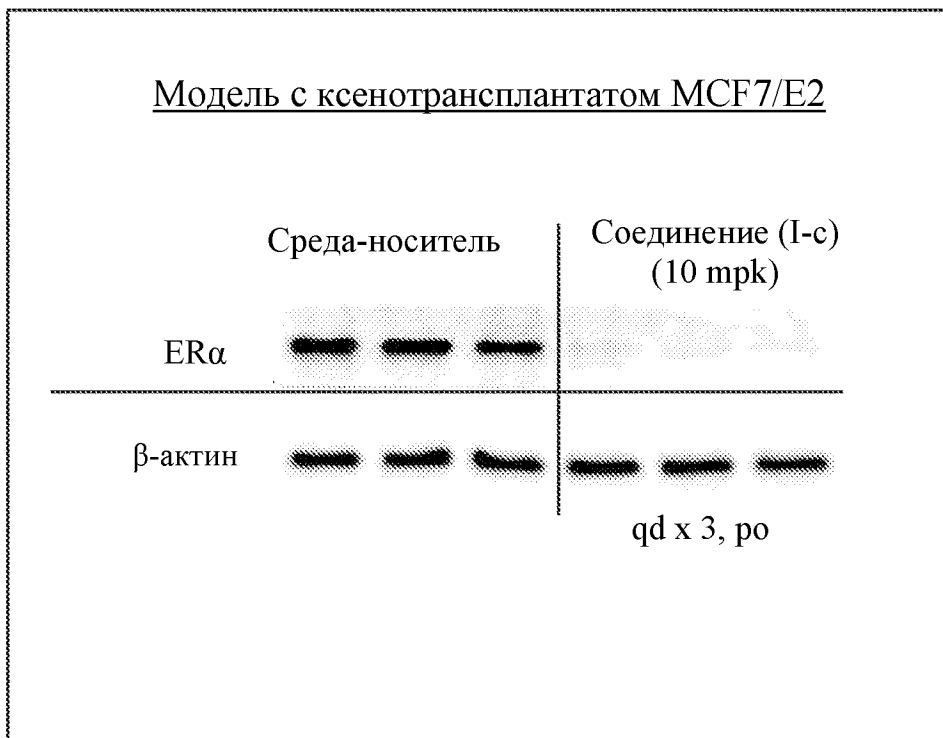


ФИГ. 17

Утеротрофная модель с использованием
неполовозрелых крыс

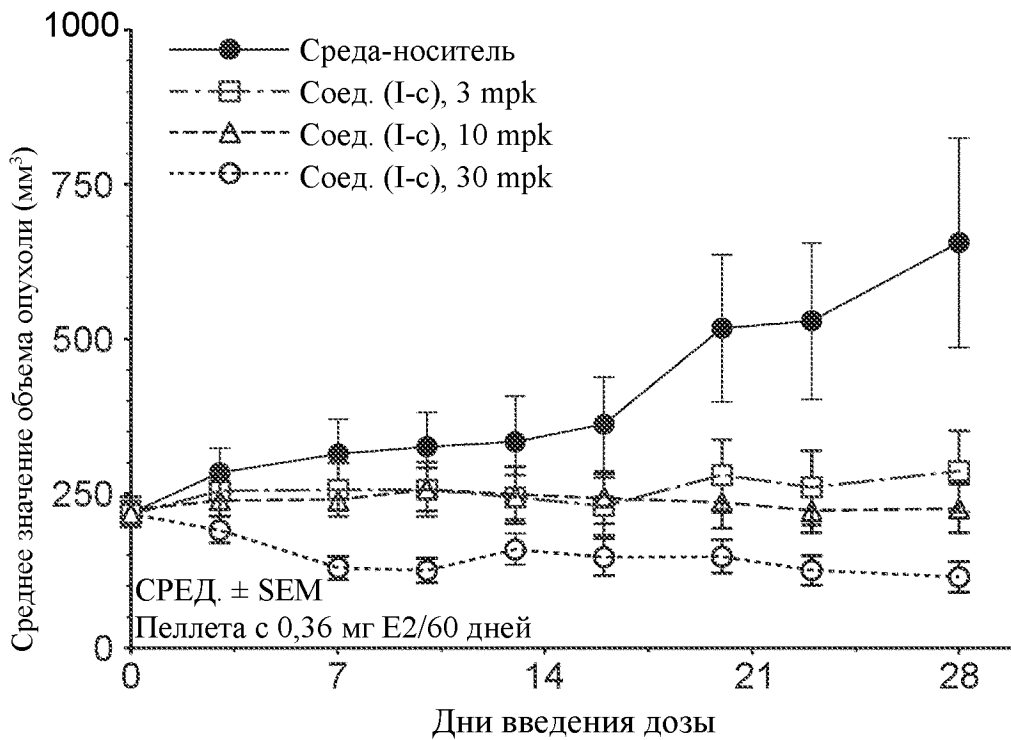


ФИГ. 18

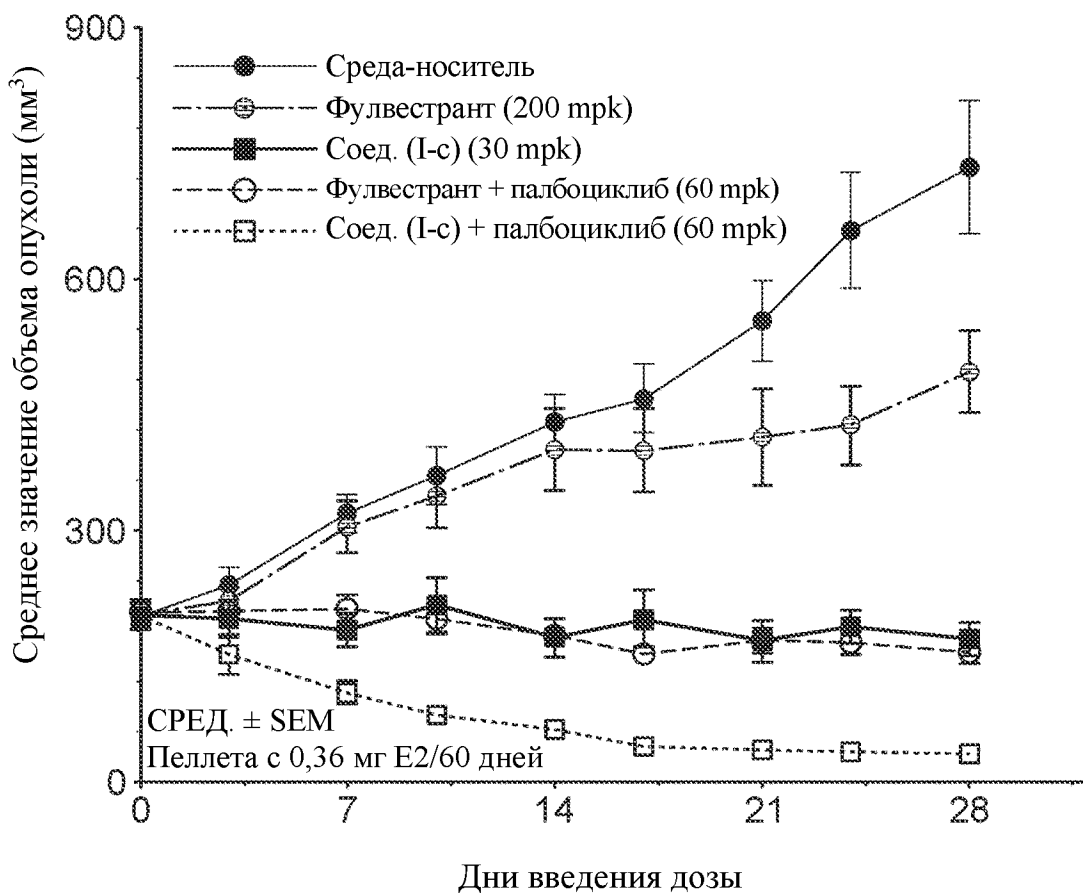


14/28

ФИГ. 19

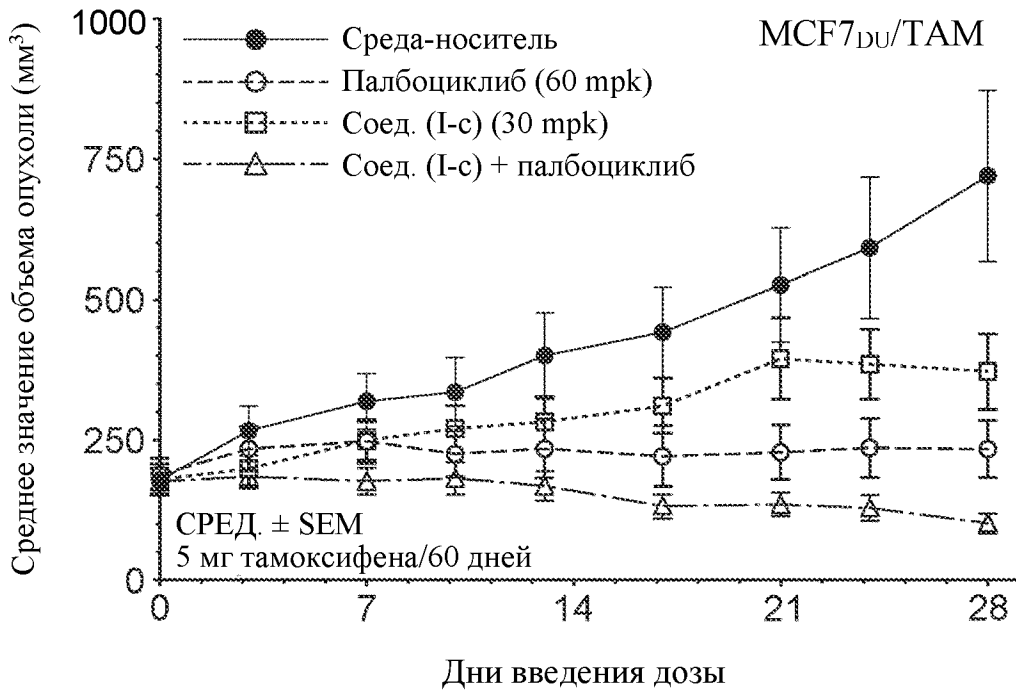


ФИГ. 20

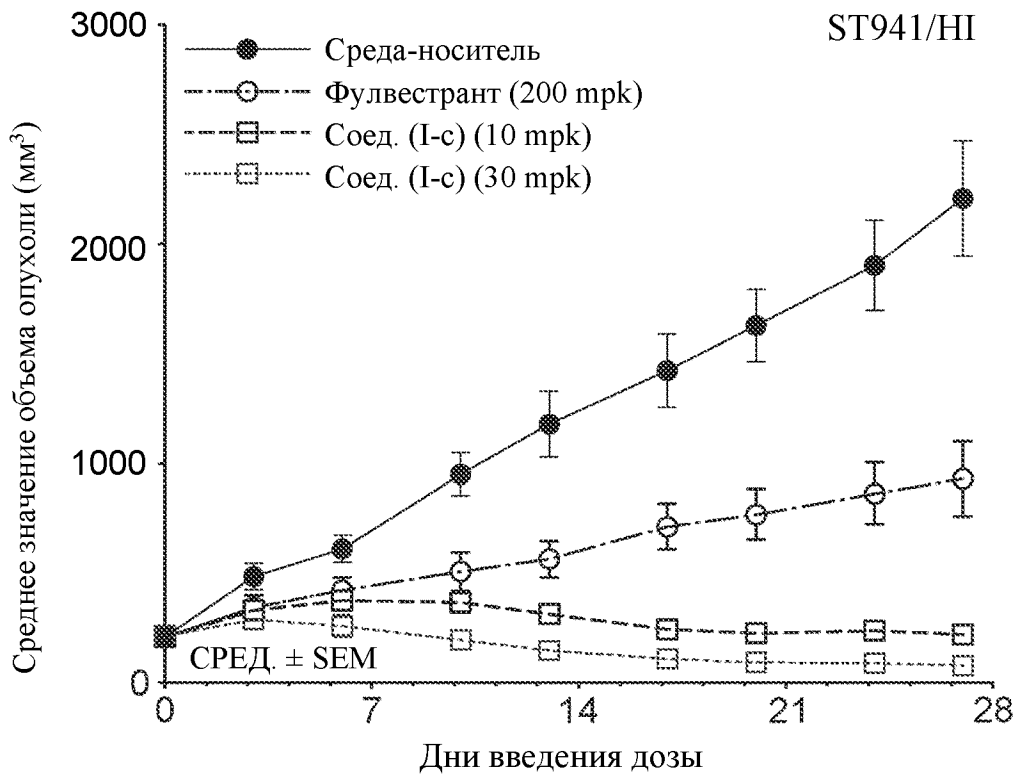


15/28

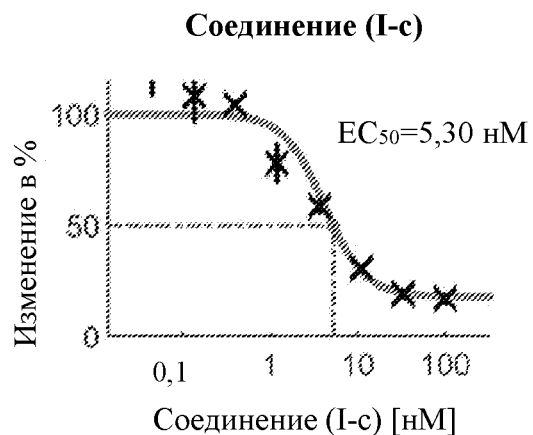
ФИГ. 21



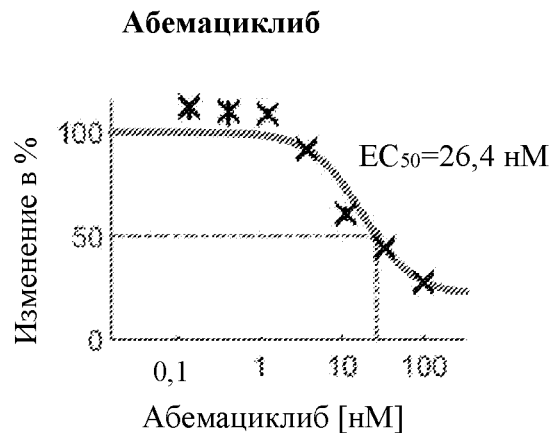
ФИГ. 22



ФИГ. 23А

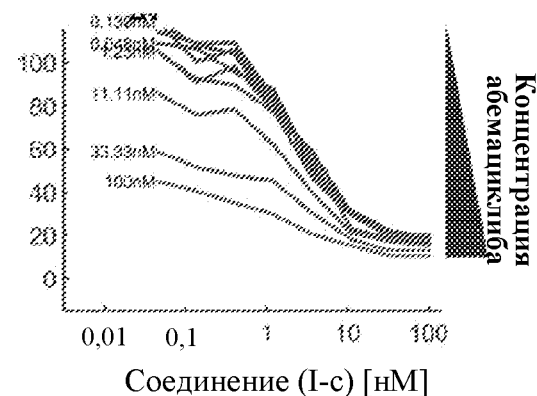


ФИГ. 23В



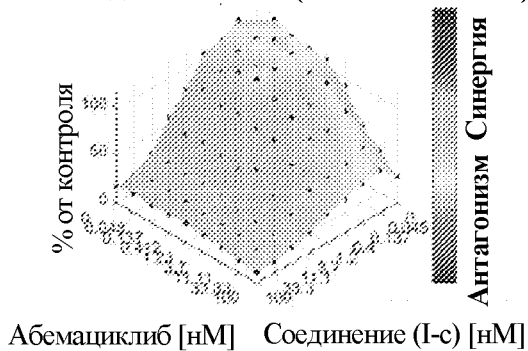
ФИГ. 23С

Соединение (I-c) + абемациклиб



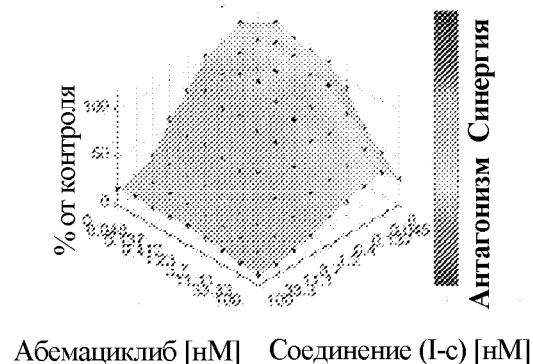
ФИГ. 23D

Модель Блисса (независимости)



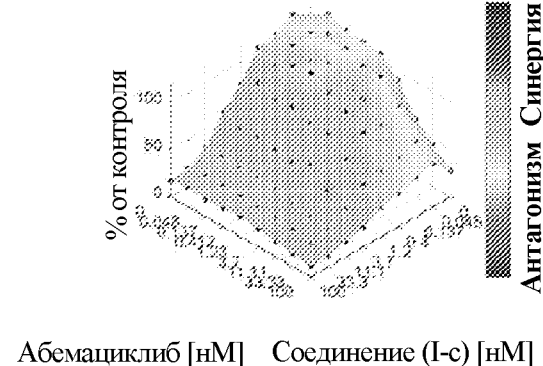
ФИГ. 23Е

Модель Лоу (аддитивности)

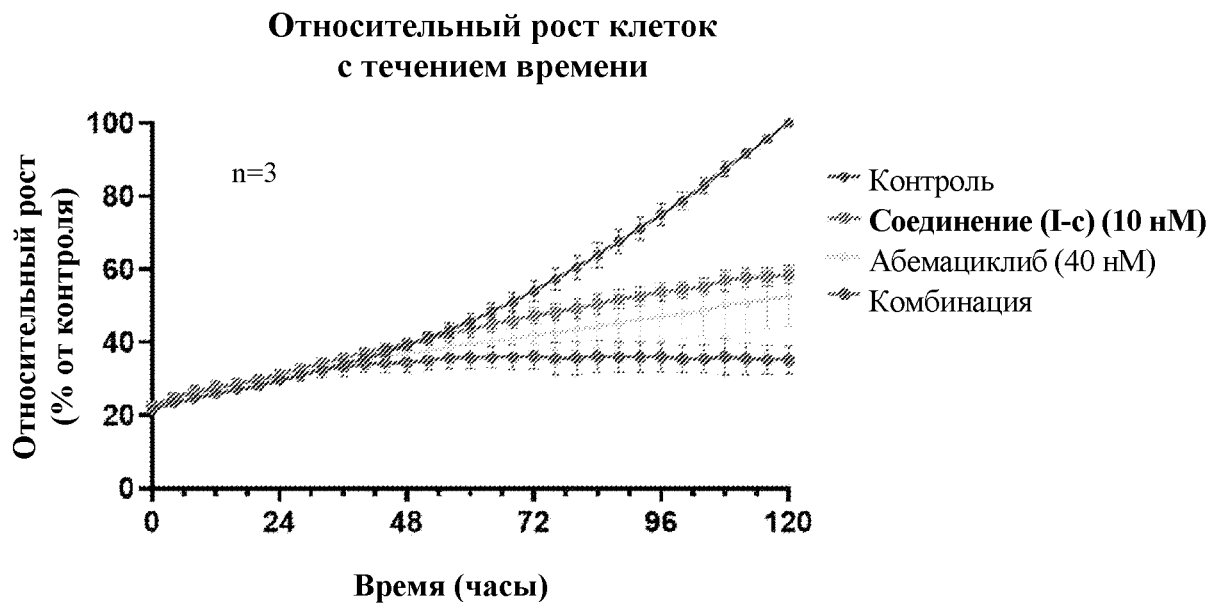


ФИГ. 23F

Модель максимальной монотерапии (HSA)

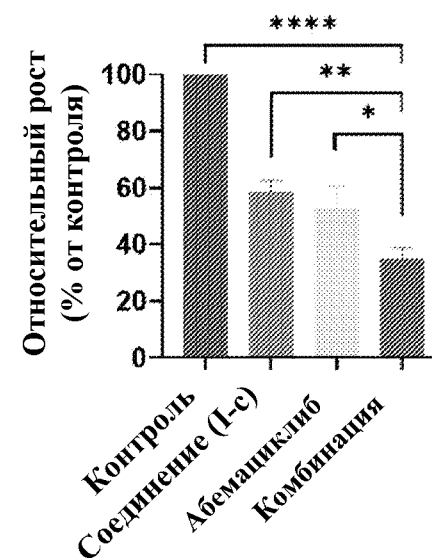


ФИГ. 24А

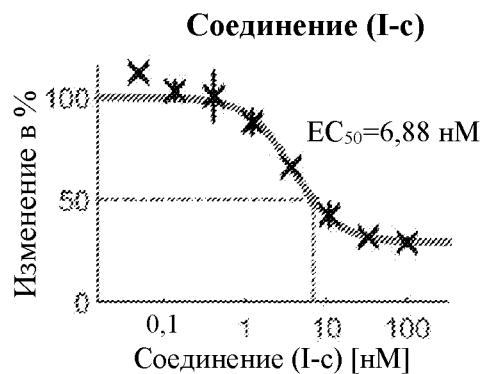


ФИГ. 24В

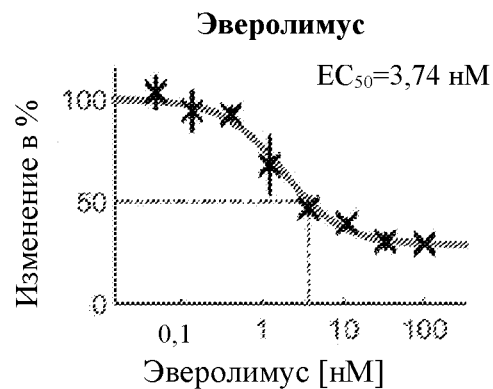
Относительный рост клеток через 120 часов



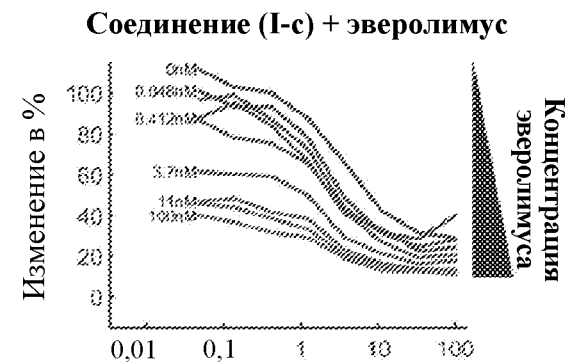
ФИГ. 25А



ФИГ. 25В

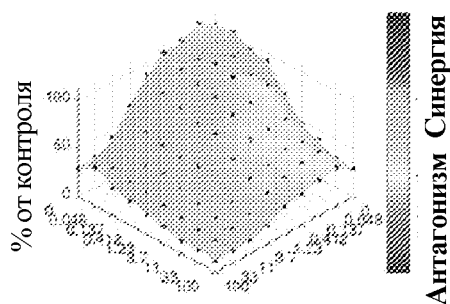


ФИГ. 25С



ФИГ. 25D

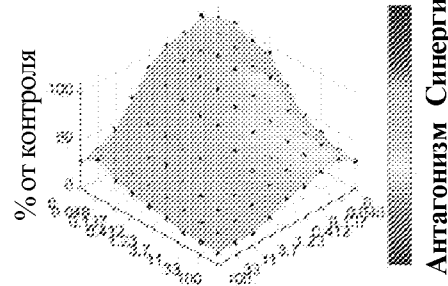
Модель Бласса (независимости)



Эверолимус [нМ] Соединение (I-c) [нМ]

ФИГ. 25Е

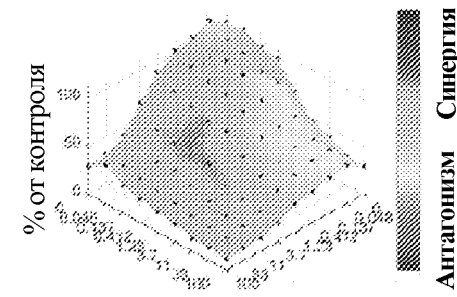
Модель Лоу (аддитивности)



Эверолимус [нМ] Соединение (I-c) [нМ]

ФИГ. 25F

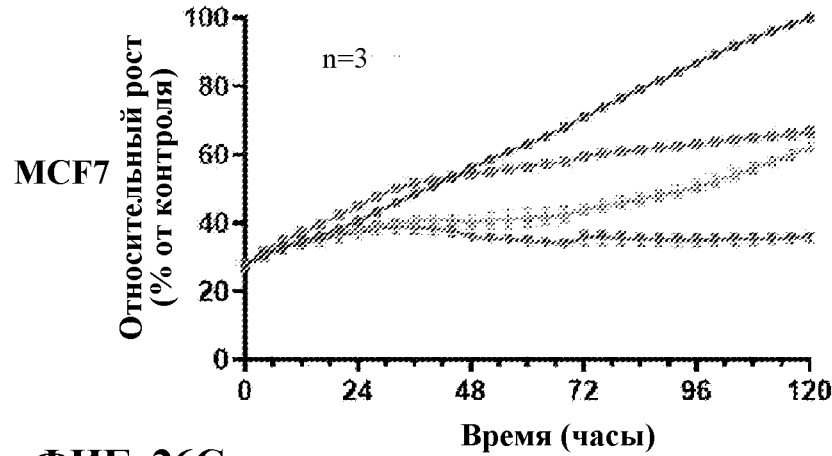
Модель максимальной монотерапии (HSA)



Эверолимус [нМ] Соединение (I-c) [нМ]

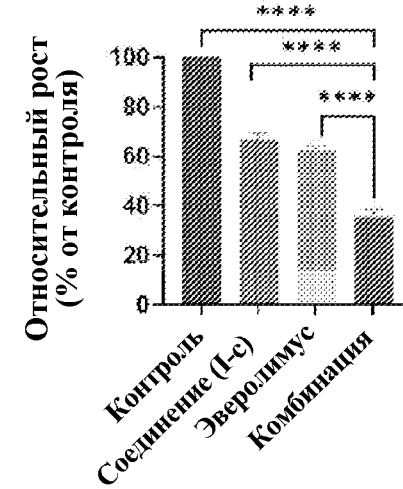
ФИГ. 26А

Относительный рост клеток
с течением времени

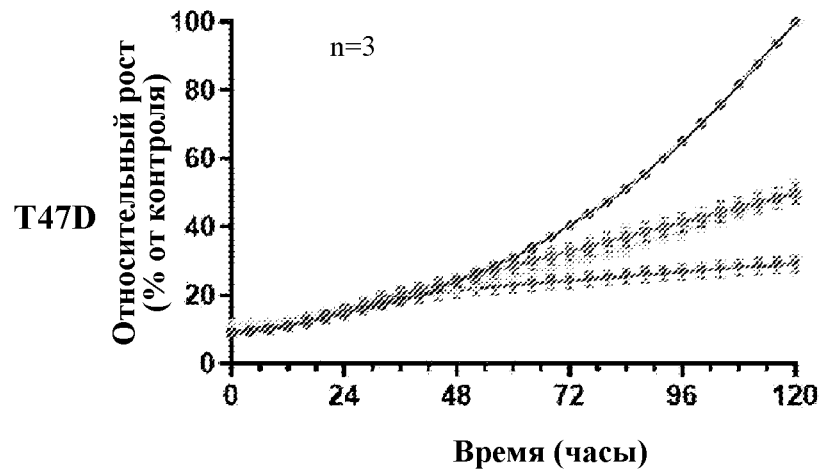


ФИГ. 26В

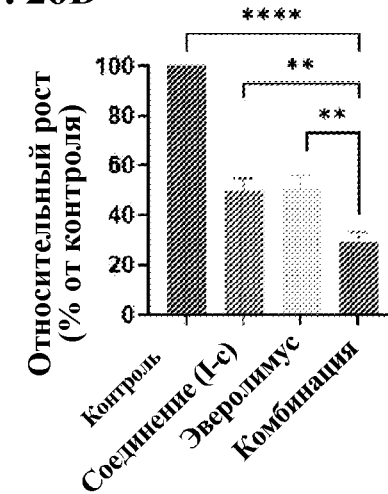
Относительный рост клеток
через 120 часов



ФИГ. 26С

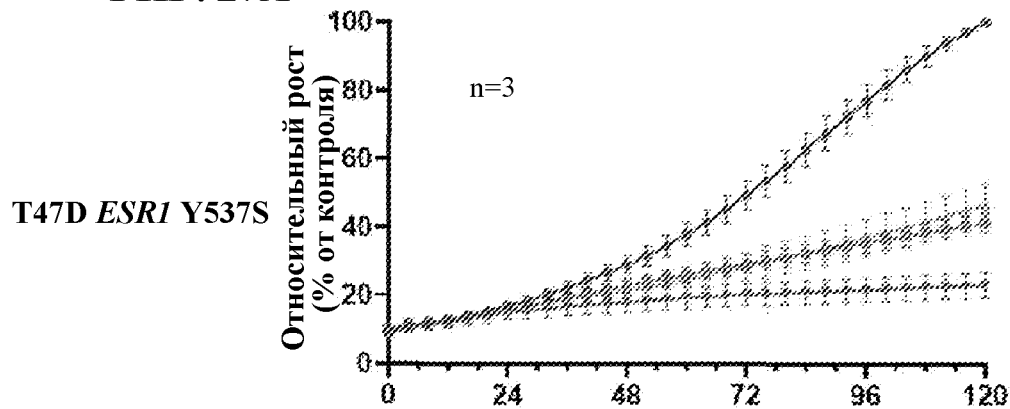


ФИГ. 26Д



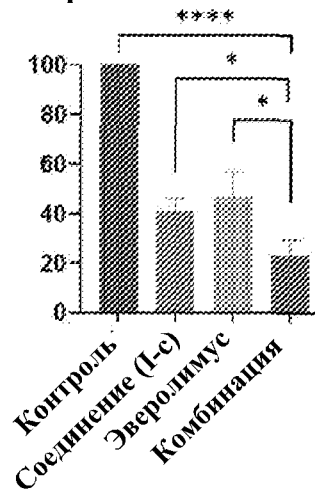
ФИГ. 27А

Относительный рост клеток с течением времени



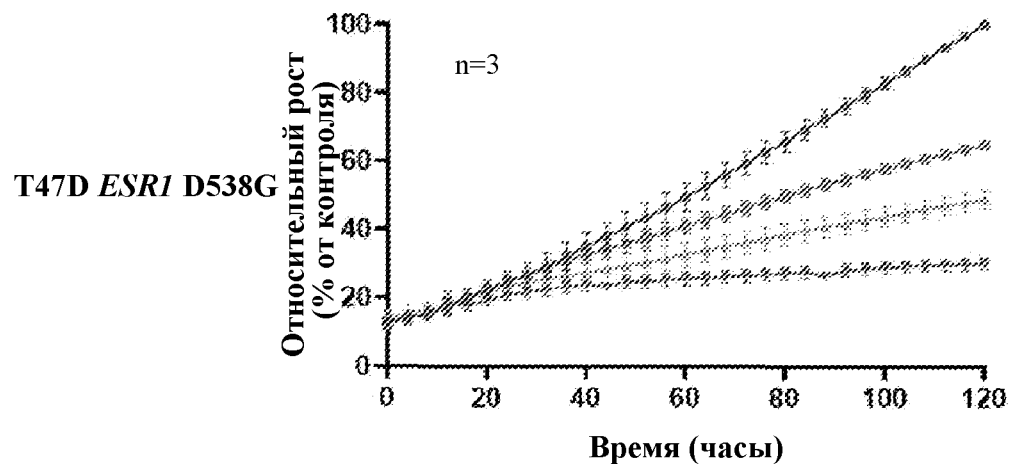
ФИГ. 27В

Относительный рост клеток через 120 часов

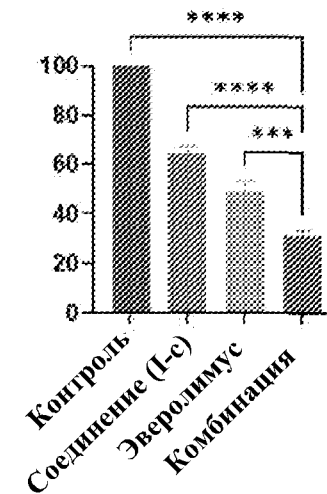


ФИГ. 27С

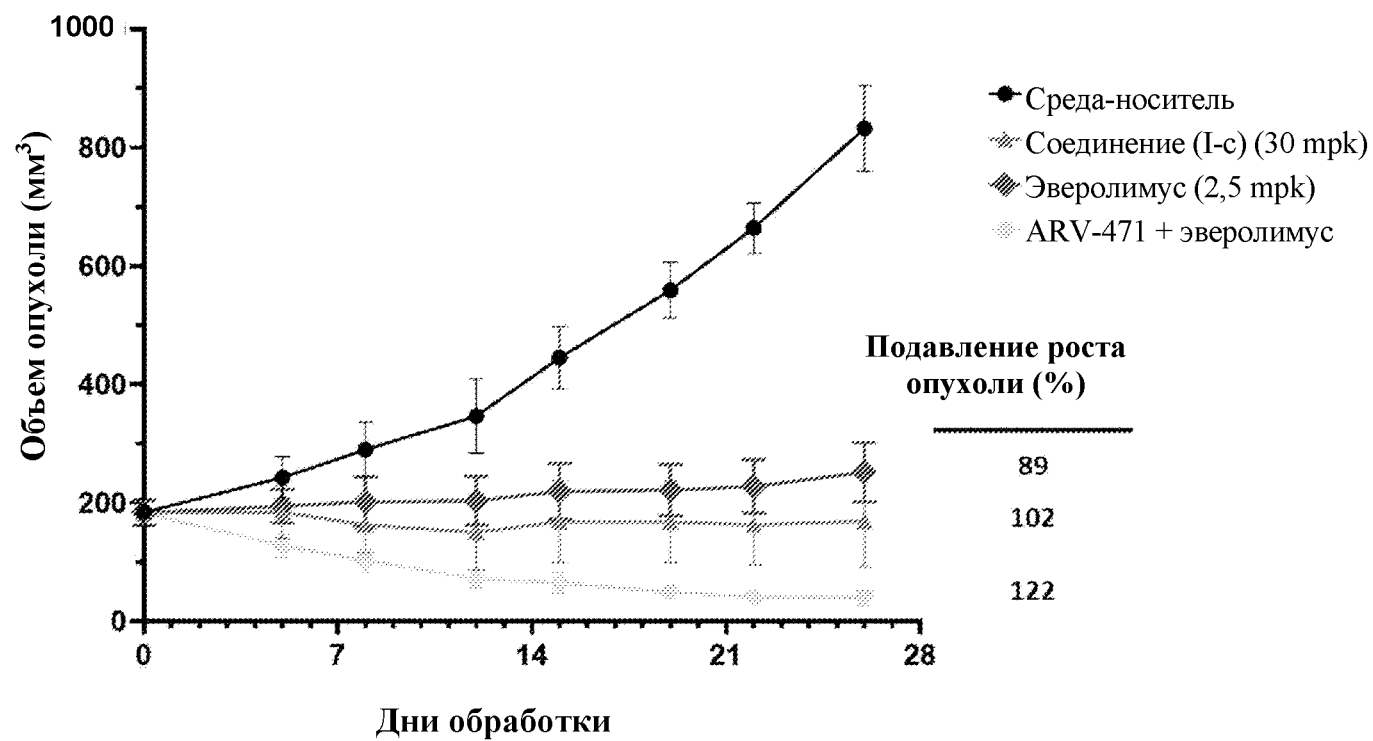
Относительный рост клеток с течением времени



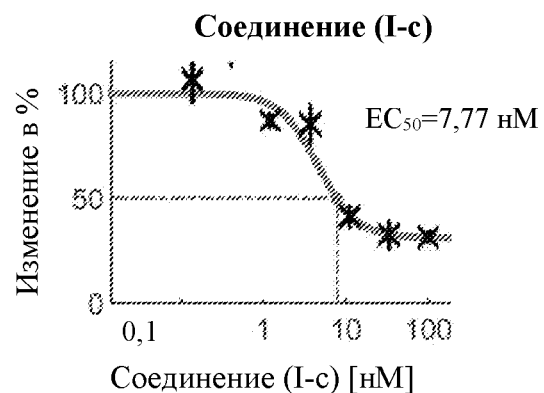
ФИГ. 27D



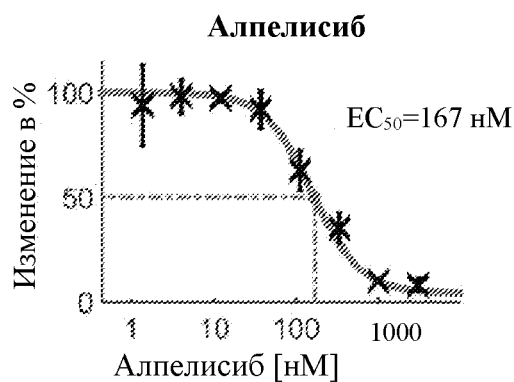
ФИГ. 28



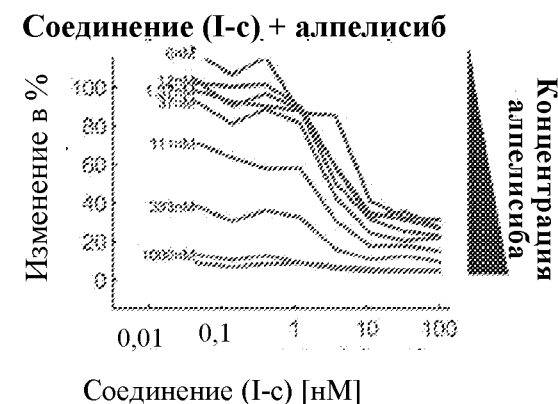
ФИГ. 29А



ФИГ. 29В

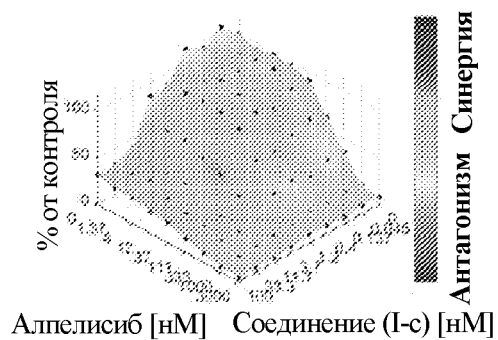


ФИГ. 29С



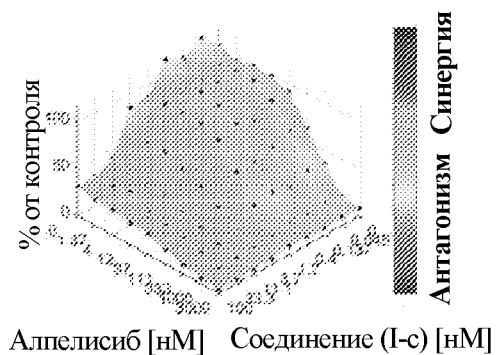
ФИГ. 29D

Модель Бласса (независимости)



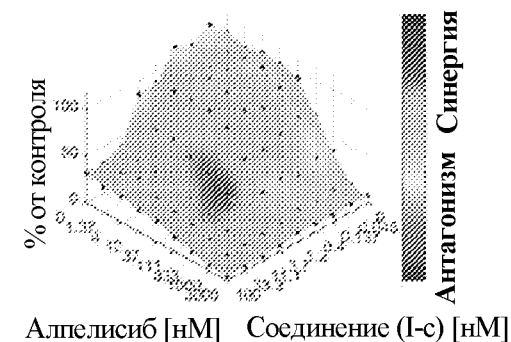
ФИГ. 29Е

Модель Лоу (аддитивности)



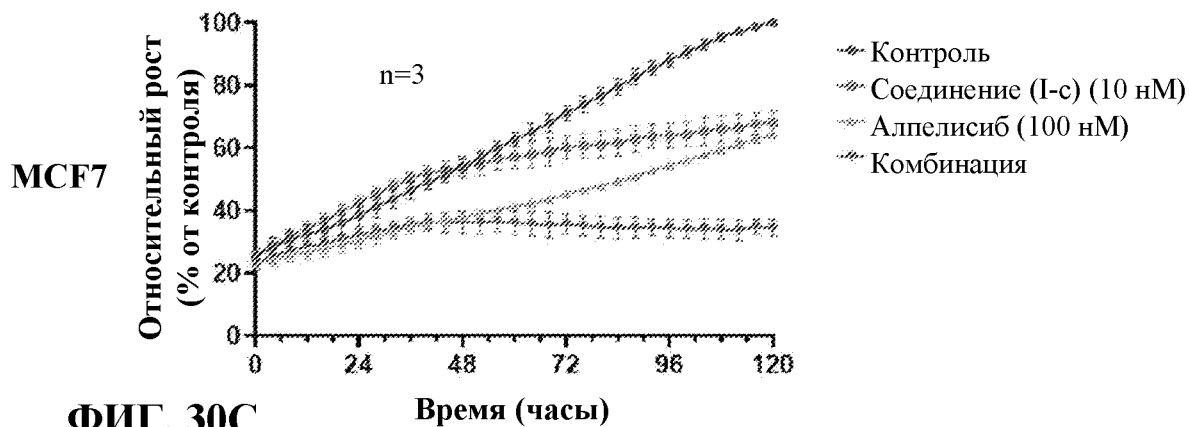
ФИГ. 29F

Модель максимальной монотерапии (HSA)

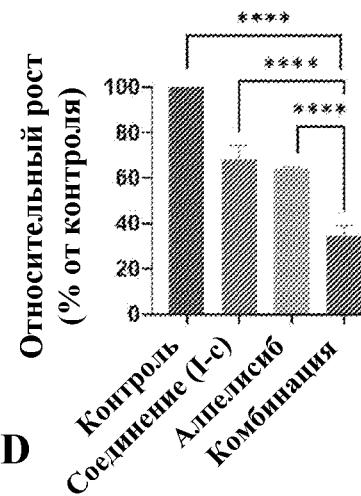


ФИГ. 30А

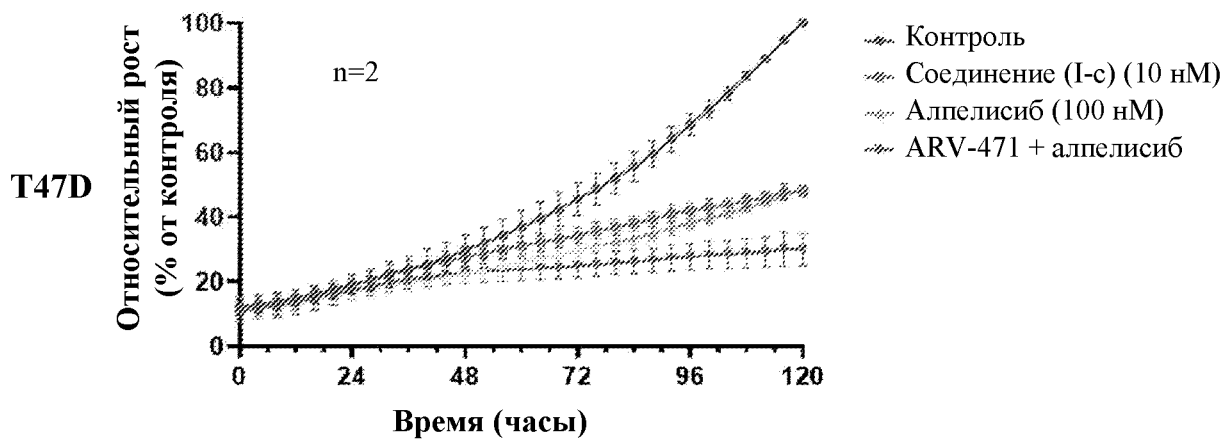
Относительный рост клеток
с течением времени



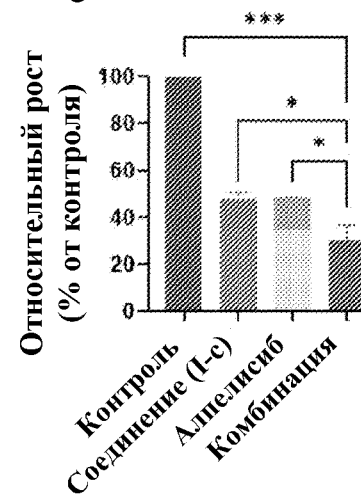
ФИГ. 30В



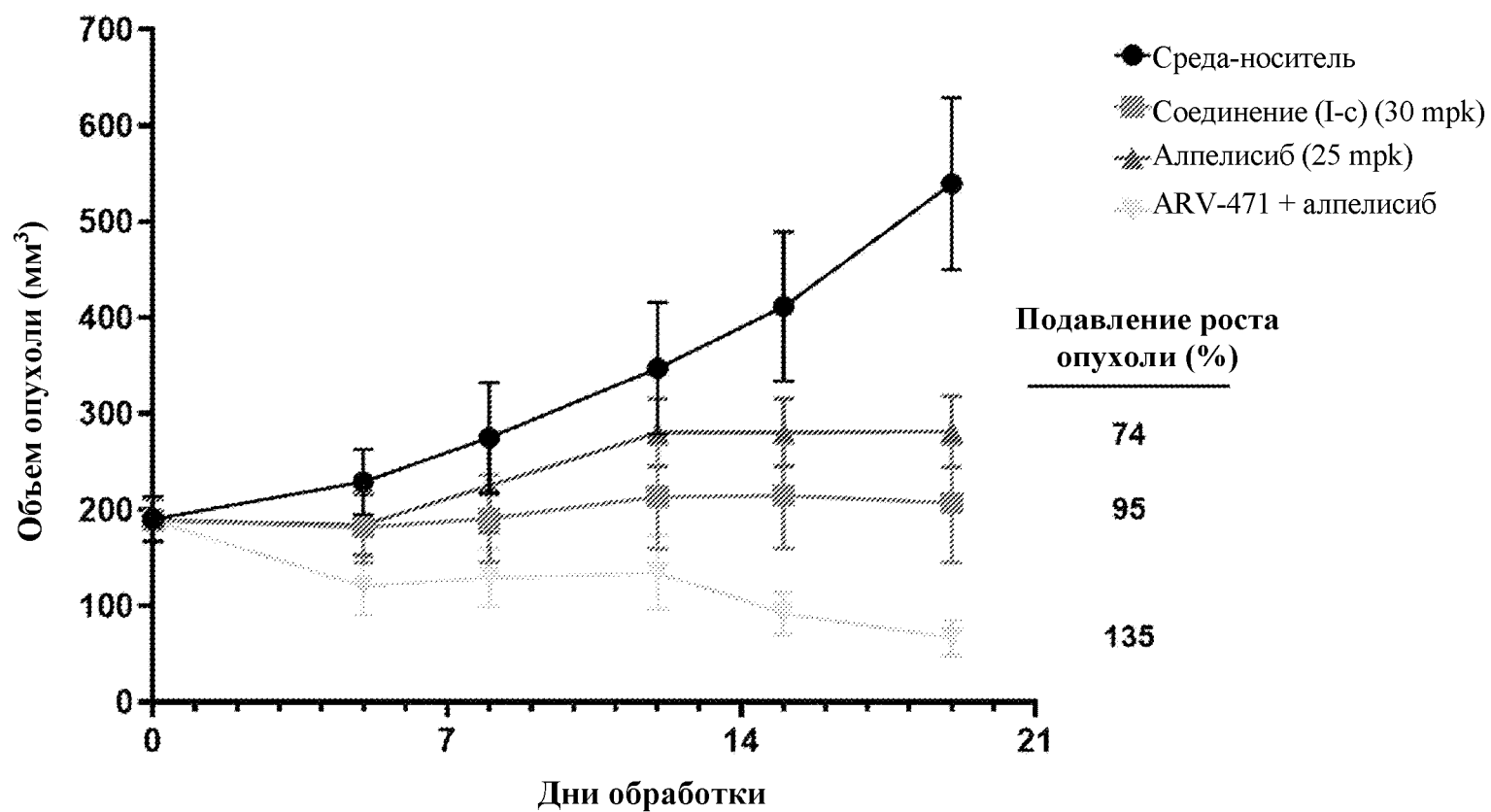
ФИГ. 30С



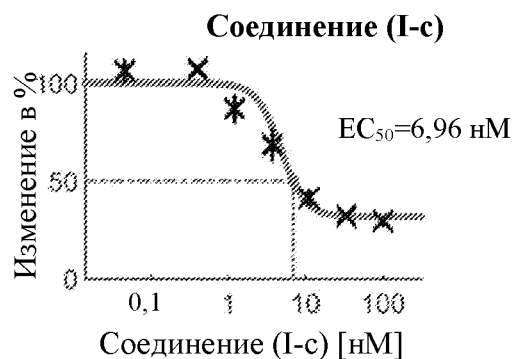
ФИГ. 30D



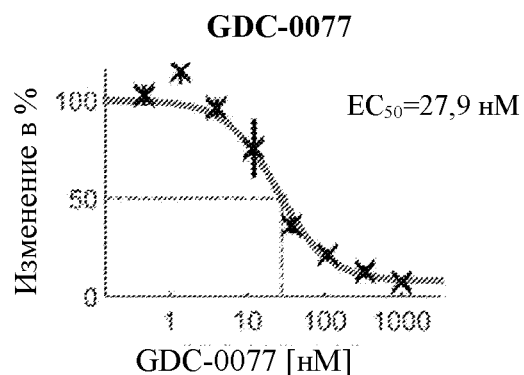
ФИГ. 31



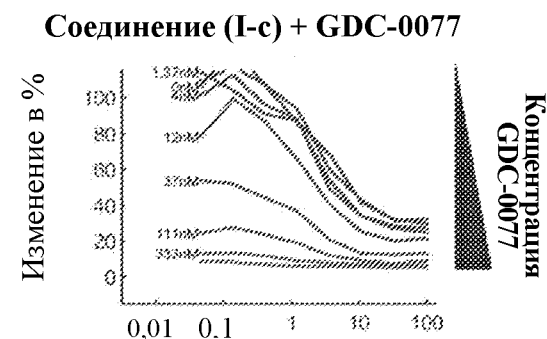
ФИГ. 32А



ФИГ. 32В

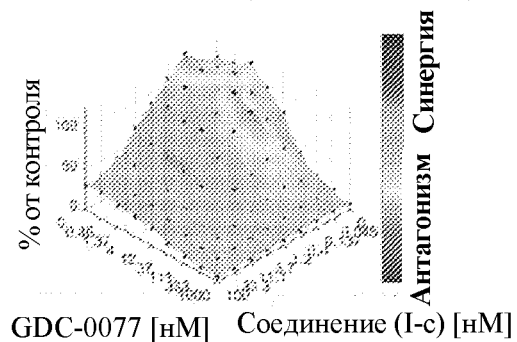


ФИГ. 32С



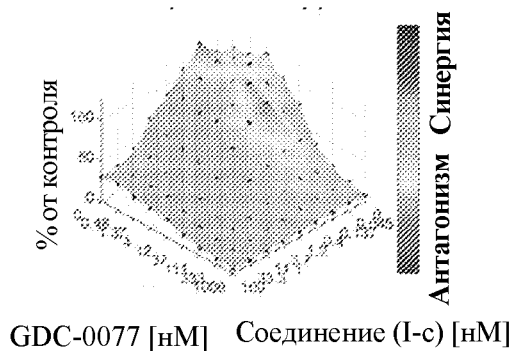
ФИГ. 32D

Модель Блисса (независимости)



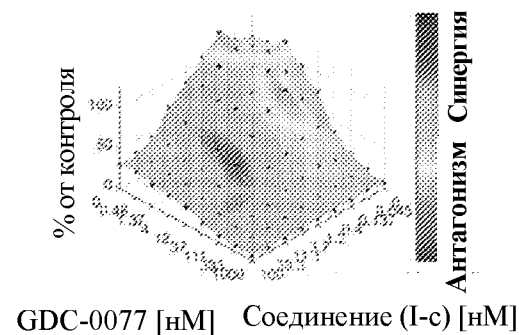
ФИГ. 32Е

Модель Лоу (аддитивности)



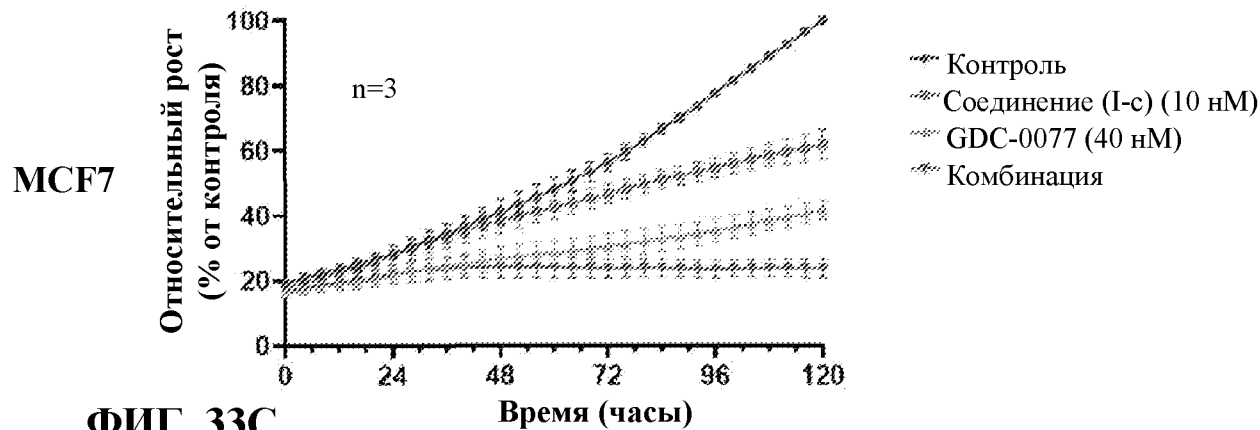
ФИГ. 32F

Соединение (I-c) [нМ]
Модель максимальной монотерапии (HSA)

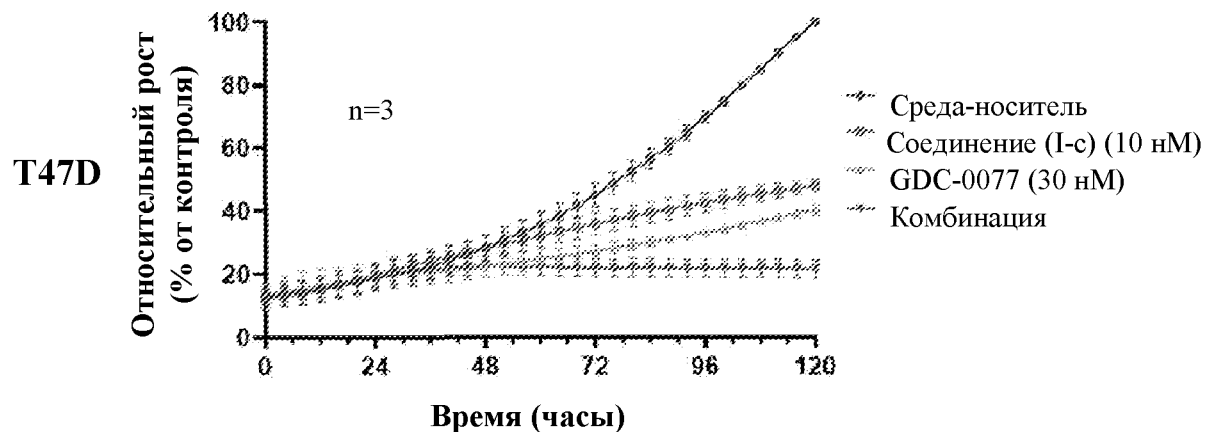


ФИГ. 33А

Относительный рост клеток
с течением времени

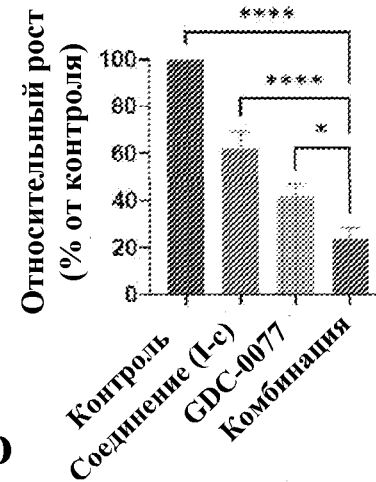


ФИГ. 33С

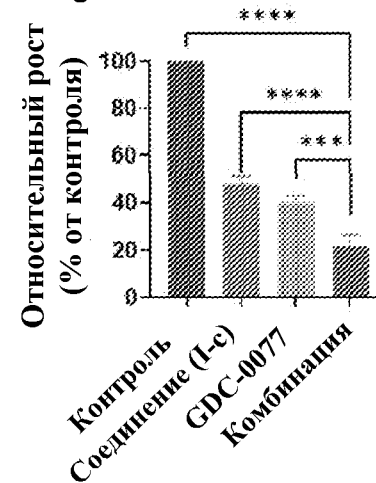


ФИГ. 33В

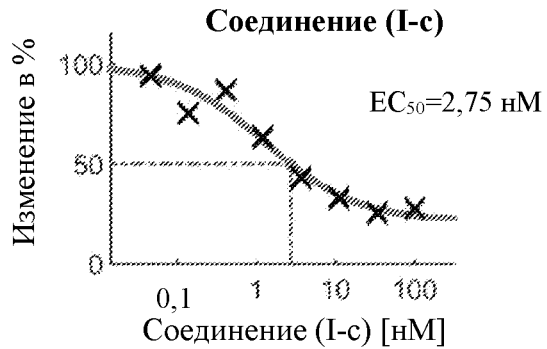
Относительный рост клеток
через 120 часов



ФИГ. 33D

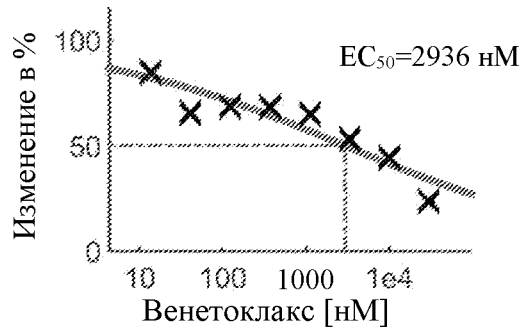


ФИГ. 34А



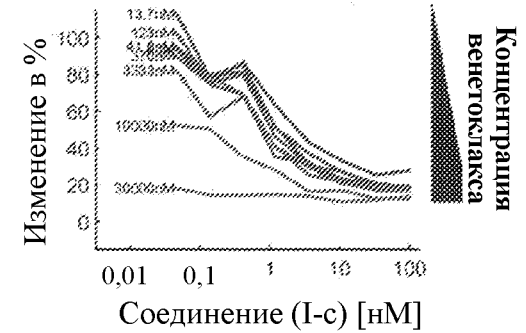
ФИГ. 34В

Венетоклакс



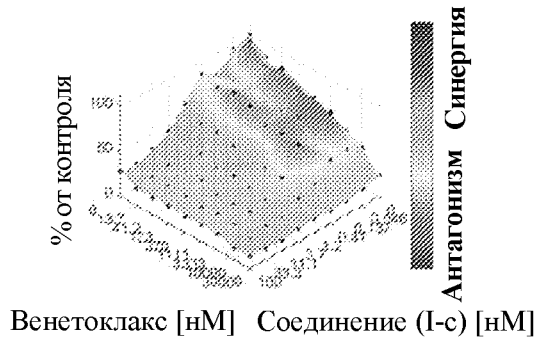
ФИГ. 34С

Соединение (I-с) + венетоклакс



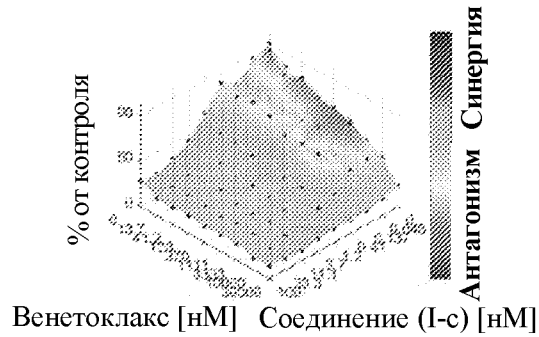
ФИГ. 34D

Модель Лоу (аддитивности)



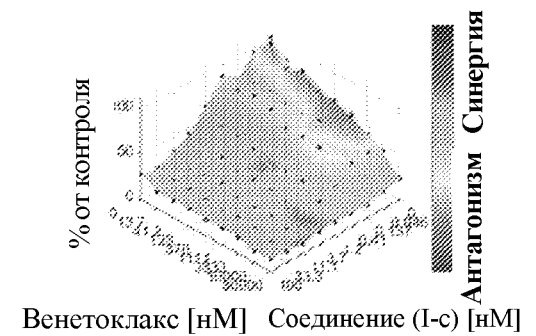
ФИГ. 34E

Модель Бласса (независимости)



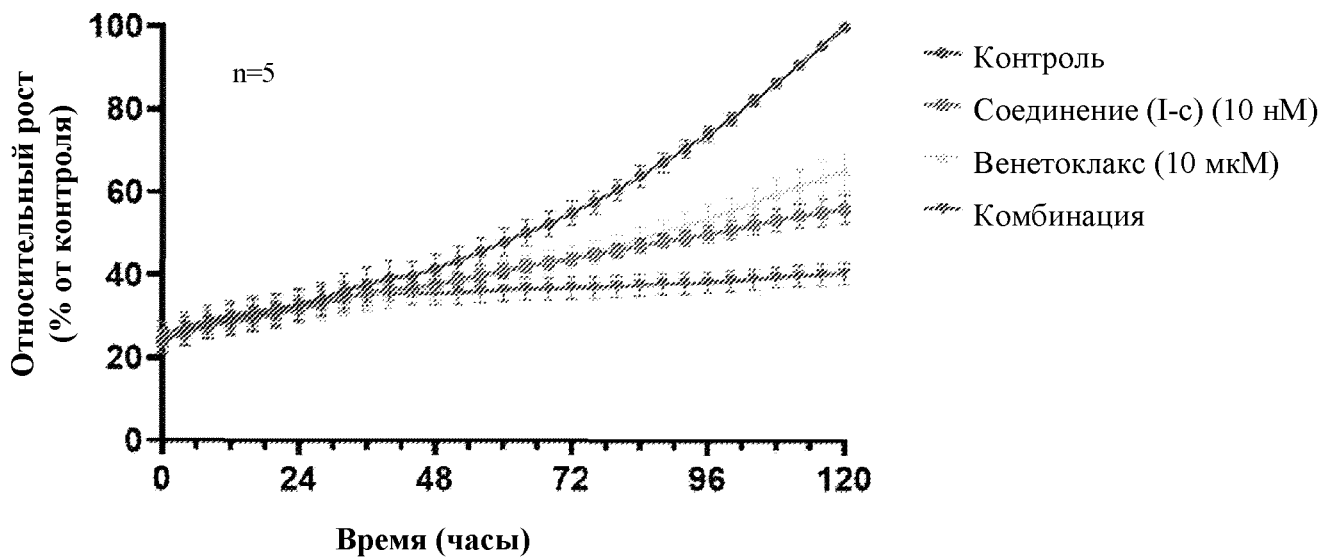
ФИГ. 34F

Модель максимальной монотерапии (HSA)



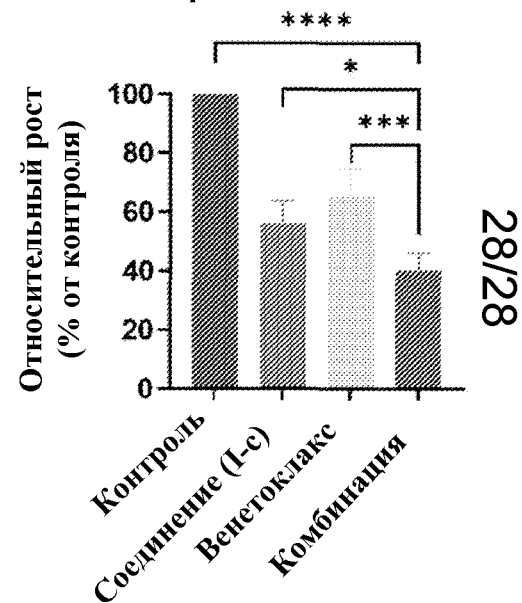
ФИГ. 35А

Относительный рост клеток с течением времени



ФИГ. 35В

Относительный рост клеток через 120 часов



28/28