

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392028 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.09.13

(22) Дата подачи заявки
2022.03.08

(51) Int. Cl. *A61K 31/4196* (2006.01)
A61K 31/436 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/4741 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/5685 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМБИНАЦИИ РЕЖИМОВ ДОЗИРОВАНИЯ SERD

(31) 63/158,688; 63/281,143

(32) 2021.03.09; 2021.11.19

(33) US

(86) PCT/US2022/019274

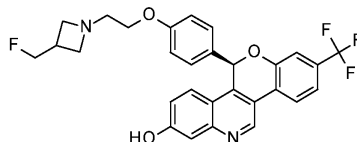
(87) WO 2022/192203 2022.09.15

(71) Заявитель:
ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:
Бхагват Шрипад Венкатраман,
Холман Натали Старр, Солл Дэниел
Джон, Шахда Сафи, Смит Лиллиан
Мэри, Янг Сьюзан Ребекка Лоу, Юен
Еунис Соек Мун (US)

(74) Представитель:
Гизатуллина Е.М., Гизатуллин
Ш.Ф., Угрюмов В.М., Строкова О.В.,
Джермакян Р.В., Костюшенкова М.Ю.
(RU)

(57) В настоящем изобретении описаны режимы дозирования для введения соединения формулы I



или его фармацевтически приемлемой соли пациентам, нуждающимся в таком лечении. Режимы дозирования включают адьювантную терапию.

A1

202392028

202392028

A1

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМБИНАЦИИ РЕЖИМОВ ДОЗИРОВАНИЯ SERD

Перекрестная ссылка

5 Настоящая заявка включает в себя ссылку на предварительную заявку на патент США № 63/158,688, поданную 9 марта 2021 года во всей своей полноте во всех отношениях.

Область техники

Настоящее изобретение относится к областям лечения рака.

10

Уровень техники

Селективные супрессоры рецептора эстрогена (Selective Estrogen Receptor Degradar, SERD) связываются с рецептором эстрогена (Estrogen Receptor, ER) и подавляют опосредованную ER транскрипционную активность. Такая деградация и дезактивация, вызванные SERD, могут быть полезны при лечении нарушений пролиферации клеток, таких как рак.

15

Разработка лекарственных препаратов не поддается прогнозированию. Новые молекулы часто оказываются неэффективными на доклинических и/или клинических стадиях, часто по малопонятным причинам. Дозирование представляет собой дополнительную сложность, которая дополнительно повышает непредсказуемость. Не все режимы дозирования лекарств одинаково активны во всех популяциях пациентов из-за различных факторов, включая, помимо прочего, массу тела, общее состояние, количество предшествующих системных терапий, генетику и гистологический тип опухоли. Проблемы токсичности создают дополнительные сложности. Необходим баланс между клинической эффективностью и токсичностью. Кроме того, не всегда возможно предсказать, у каких пациентов терапевтические уровни в сыворотке будут достигаться достаточно быстро, чтобы получить пользу до прогрессирования заболевания. Введение нагрузочной дозы направлено на обеспечение возможной коррекции раннего прогрессирования в субпопуляции, ранее не отвечавшей на лечение, без создания токсикологических барьеров для этой популяции или популяции, ранее отвечавшей на лечение.

20

25

30

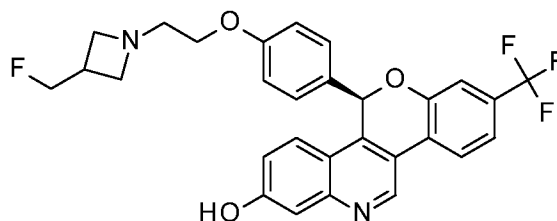
По-прежнему остается потребность в обеспечении альтернативных методов лечения пациентов, страдающих от рака. Кроме того, существует необходимость в разработке альтернативных способов лечения, которые обеспечивают более благоприятные профили переносимости. Также требуются альтернативные подходы к

лечению, обеспечивающие максимальную активность при минимальных побочных эффектах и сокращение перерывов в применении препарата или необходимости досрочного завершения терапии. Остается необходимость в разработке мощных антиэстрогенных препаратов, которые эффективно противодействуют и блокируют ЭР, с высокой клинической активностью и хорошей биодоступностью. (Shagufta, et al., Recent progress in selective estrogen receptor down regulators (SERDs) for the treatment of breast cancer, RSC Med. Chem., 2020,11, 438-454.)

Раскрытие сущности изобретения

Настоящее изобретение относится к новым протоколам дозирования, в которых используется (5R)-5-[4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-8-(трифторметил)-5H-хромено[4,3-с]хинолин-2-ол, далее известный как формула I, или его фармацевтически приемлемая соль, как часть адьювантной терапии для лечения рака.

Соединение формулы I имеет следующую структуру:



или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль.

Это соединение может быть получено в виде свободного основания или его фармацевтически приемлемой соли с использованием стадий синтеза, описанных в WO 20/014435 или US 10,654,866. Это соединение известно под торговой маркой «имлунестрант».

Соединение формулы I представляет собой перорально биодоступный селективный SERD. Это мощный деградант и селективный антагонист рецептора дикого типа и мутантного рецептора эстрогена α (ER α или ESR1). Было бы полезно разработать новые схемы лечения и протоколы дозирования, в которых используется соединение формулы I в сочетании с одним или более другими терапевтическими средствами, в сочетании с хирургическим вмешательством или в сочетании с одним или более другими терапевтическими средствами и с хирургическим вмешательством, как части адьювантной терапии для лечения рака.

введение дозы около 200 мг соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день пациенту, нуждающемуся в таком лечении, в течение примерно от двух недель до примерно шести месяцев, а затем увеличение дозы до около 400 мг не реже одного раза в день в течение не менее 21 дня.

5 В другом аспекте протоколы дозирования включают способы лечения рака, включающие введение дозы около 400 мг соединения формулы I: или его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

10 В одном аспекте протоколы дозирования включают способы лечения рака молочной железы, причем способы включают введение дозы около 400 мг соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

15 В одном аспекте протоколы дозирования включают способы лечения рака молочной железы, способы включают введение дозы около 400 мг соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день пациенту, нуждающемуся в таком лечении, в течение по меньшей мере от примерно одной недели до примерно шести месяцев, а затем снижение дозы до около 200 мг по меньшей мере один раз в день.

20 В одном аспекте протоколы дозирования включают способы лечения рака, включающие введение дозы около 400 мг соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день пациенту, нуждающемуся в таком лечении, в течение примерно от двух недель до примерно шести месяцев, а затем снижают дозу примерно до 200 мг по крайней мере один раз в день в течение по крайней мере 21 дня.

25 В одном аспекте протоколы дозирования включают способы лечения рака, включающие введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым терапевтическим средством для лечения рака у пациента, причем рак выбран из группы, состоящей из: рака молочной железы, включая метастатический рак молочной железы (metastatic breast cancer, mBC)
30 и распространенный рак молочной железы, рака яичников, рака эндометрия, включая эндометриоидный рак эндометрия (endometrioid endometrial cancer, EEC), рака предстательной железы, рака матки, рака желудка и рака легких, при этом соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 200 мг до около 400 мг.

В одном аспекте протоколы дозирования включают способы лечения рака, включающие введение дозы около 400 мг соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

5 В одном аспекте в настоящем документе описан способ лечения рака, включающий:

10 введение дозы от около 200 мг до около 400 мг соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, второго терапевтического средства и третьего терапевтического средства, причем второе терапевтическое средство и третье терапевтическое средство различаются, пациенту, нуждающемуся в таком лечении, по крайней мере, один раз в день в течение по крайней мере одной недели.

15 В одном аспекте в настоящем документе описан способ лечения рака молочной железы, включающий введение дозы около 400 мг соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

20 В одном аспекте протоколы дозирования содержат способы лечения ER+, HER2-негативного рака молочной железы, причем способ включает введение (5R)-5-[4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенила]-8-(трифторметил)-5H-хромено[4,3-с]хинолин-2-ола, 4-метилбензолсульфоновой кислоты (1/1), пертузумаба и трастузумаба.

25 В другом аспекте протоколы дозирования содержат способы лечения ER+, HER2-положительного рака молочной железы, причем способ включает введение (5R)-5-[4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенила]-8-(трифторметил)-5H-хромено[4,3-с]хинолин-2-ола, 4-метилбензолсульфоновой кислоты (1/1), пертузумаба и трастузумаба.

30 В одном аспекте протоколы дозирования содержат способы лечения ER+, HER2-негативного рака молочной железы, причем способ включает введение 400 мг (5R)-5-[4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-8-(трифторметил)-5H-хромено[4,3-с]хинолин-2-ола, 4-метилбензолсульфоновой кислоты (1/1), 6 мг/кг пертузумаба (Q21D) и 420 мг трастузумаба (Q21D), при этом Q21D означает каждый 21 день.

В другом аспекте протоколы дозирования содержат способы лечения ER+, HER2-положительного рака молочной железы, причем способ включает введение (5R)-5-[4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-8-(трифторметил)-5H-хромено[4,3-

с]хинолин-2-ола, 4-метилбензолсульфоновой кислоты (1/1), 6 мг/кг пертузумаба (Q21D) и 420 мг трастузумаба (Q21D).

В одном аспекте протоколы дозирования содержат способы лечения ER+, HER2-негативного рака молочной железы, причем способ включает введение около
5 400 мг по меньшей мере один раз в день (5R)-5-[4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-8-(трифторметил)-5H-хромено[4,3-с]хинолин-2-ола, 4-метилбензолсульфоновой кислоты (1/1) и абемациклиба.

В одном аспекте протоколы дозирования содержат соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль для применения при лечении рака, при этом
10 соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту в дозе от около 200 мг до около 800 мг не реже одного раза в день в течение как минимум недели.

В другом аспекте протоколы дозирования содержат соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль для применения при лечении рака, причем
15 соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту в дозе около 200 мг по меньшей мере один раз в день в течение от около двух недель до около шести месяцев, а затем дозу увеличивают до около 300 мг по меньшей мере один раз в день в течение по меньшей мере 21 дня.

В одном аспекте протоколы дозирования содержат соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль для применения в лечении рака, причем
20 соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту в дозе около 200 мг по меньшей мере один раз в день в течение от около двух недель до около шести месяцев, а затем дозу увеличивают до около 400 мг по меньшей мере один раз в день в течение по меньшей мере 21 дня. В одном аспекте протоколы дозирования
25 содержат соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль для применения в лечении рака, причем соединение или фармацевтически приемлемое соединение вводят пациенту в дозе около 200 мг по меньшей мере один раз в день в течение от около двух недель до около шести месяцев, а затем дозу увеличивают до около 400 мг по меньшей мере один раз в день в течение по меньшей мере 21 дня.

В одном аспекте протоколы дозирования содержат соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль для применения при лечении рака, причем
30 соединение или фармацевтически приемлемое соединение вводят пациенту в дозе около 400 мг по меньшей мере один раз в день.

В одном аспекте протоколы дозирования содержат соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль для применения при лечении рака, причем соединение или фармацевтически приемлемое соединение вводят пациенту в дозе около 400 мг по меньшей мере один раз в день в течение от около двух недель до около шести месяцев, а затем дозу снижают до около 200 мг по меньшей мере один раз в день в течение по меньшей мере 21 дня.

В одном аспекте протоколы дозирования содержат соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль для одновременного, отдельного или последовательного применения в комбинации со вторым терапевтическим средством для лечения рака у пациента, причем соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 200 мг до около 400 мг по меньшей мере один раз в день в течение по меньшей мере одной недели.

В одном аспекте протоколы дозирования содержат соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль для одновременного, отдельного или последовательного применения в комбинации со вторым терапевтическим средством и третьим терапевтическим средством при лечении рака у пациента, причем второе терапевтическое средство и третье терапевтическое средство отличаются, и при этом соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 200 мг до около 400 мг по меньшей мере один раз в день в течение по меньшей мере одной недели.

В одном аспекте протоколы дозирования содержат соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль для одновременного, отдельного или последовательного применения в комбинации со вторым терапевтическим средством при лечении рака у пациента, причем рак выбран из группы, состоящей из: рака молочной железы, включая метастатический рак молочной железы (mBC) и распространенный рак молочной железы, рака яичников, рака эндометрия, включая эндометриоидный рак эндометрия (ЕЕС), рака предстательной железы, рака матки, рака желудка и рака легких, при этом соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 200 мг до около 400 мг.

В одном аспекте в настоящем документе описано соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении рака у пациента, причем соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 400 мг по меньшей мере один раз в день. В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой ER+, HER2- метастатический рак молочной

железы. В другом варианте осуществления рак молочной железы представляет собой ER+, HER2-, распространенный рак молочной железы.

В одном аспекте протоколы дозирования содержат соединение, которое представляет собой (5R)-5-[4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-8-(трифторметил)-5Н-хромено[4,3-с]хинолин-2-ол, 4-метилбензолсульфовую кислоту (1/1) для одновременного, раздельного или последовательного применения в комбинации с пертузумабом и трастузумабом для лечения ER+, HER2-негативного рака молочной железы.

В одном аспекте протоколы дозирования содержат соединение, которое представляет собой (5R)-5-[4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-8-(трифторметил)-5Н-хромено[4,3-с]хинолин-2-ол, 4-метилбензолсульфовую кислоту (1/1) для одновременного, раздельного или последовательного применения в комбинации с пертузумабом и трастузумабом для лечения ER+, HER2-позитивного рака молочной железы.

В одном аспекте протоколы дозирования содержат соединение, которое представляет собой (5R)-5-[4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]фенил]-8-(трифторметил)-5Н-хромено[4,3-с]хинолин-2-ол, 4-метилбензолсульфовую кислоту (1/1) для одновременного, раздельного или последовательного применения в комбинации с абемациклибом для лечения ER+, HER2-негативного рака молочной железы, причем соединение вводят в дозе около 400 мг. В одном варианте осуществления соединение вводят в дозе около 200 мг. В другом варианте осуществления соединение вводят в дозе около 300 мг.

В протоколах используется соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль в сочетании с одним или более другими терапевтическими средствами в сочетании с хирургическим вмешательством или в сочетании с одним или более другими терапевтическими средствами и в сочетании с хирургическим вмешательством в качестве адъювантной терапии. В одном варианте осуществления соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят по меньшей мере за неделю до операции. В альтернативном варианте осуществления соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение по меньшей мере недели после хирургического вмешательства. В другом варианте осуществления соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение по меньшей мере недели до хирургического вмешательства и по меньшей мере в течение недели после хирургического вмешательства. Предпочтительно соединение

представляет собой (5R)-5-[4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-8-(трифторметил)-5Н-хромено[4,3-с]хинолин-2-ол, 4-метилбензолсульфоновую кислоту (1/1).

В одном аспекте в настоящем документе описан способ лечения рака, включающий:

5 введение дозы от около 200 мг до около 400 мг соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в таком лечении, по меньшей мере один раз в день в течение по меньшей мере одной недели.

10 Фармацевтически приемлемая соль соединения формулы I представляет собой (5R)-5-[4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-8-(трифторметил)-5Н-хромено[4,3-с]хинолин-2-ол, 4-метилбензолсульфоновую кислоту (1/1).

В другом аспекте настоящего изобретения описан способ лечения рака, включающий: введение дозы около 200 мг соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день пациенту, 15 нуждающемуся в таком лечении, в течение от около двух недель до около шести месяцев, а затем увеличения дозы до около 300 мг по меньшей мере один раз в день, в течение по меньшей мере 14 дней или по меньшей мере 21 дня или по меньшей мере 28 дней. Предпочтительно соединение представляет собой (5R)-5-[4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-8-(трифторметил)-5Н-хромено[4,3-с]хинолин-2-ол, 4-метилбензолсульфоновую кислоту (1/1). 20

В еще одном аспекте настоящего изобретения описан способ лечения рака, включающий: введение дозы около 200 мг соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день пациенту, 25 нуждающемуся в таком лечении, в течение от около двух недель до около шести месяцев, а затем увеличения дозы до около 400 мг по меньшей мере один раз в день, в течение по меньшей мере 14 дней или по меньшей мере 21 дня или по меньшей мере 28 дней. Предпочтительно соединение представляет собой (5R)-5-[4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-8-(трифторметил)-5Н-хромено[4,3-с]хинолин-2-ол, 4-метилбензолсульфоновую кислоту (1/1).

30 В еще одном аспекте настоящего изобретения описан способ лечения рака, включающий: введение дозы около 400 мг соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день пациенту, нуждающемуся в таком лечении, в течение от около двух недель до около шести месяцев, а затем уменьшения дозы до около 200 мг по меньшей мере один раз в день в

течение по меньшей мере 14 дней или по меньшей мере 21 дня или по меньшей мере 28 дней. Предпочтительно соединение представляет собой (5R)-5-[4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-8-(трифторметил)-5Н-хромено[4,3-с]хинолин-2-ол, 4-метилбензолсульфоновую кислоту (1/1).

5 В дополнительном аспекте настоящего изобретения описано применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для лечения рака, причем применение включает введение около 200 мг соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день пациенту, нуждающемуся в таком лечении, в течение от около двух недель до около шести
10 месяцев, а затем увеличения дозы до около 400 мг по меньшей мере один раз в день, в течение по меньшей мере 14 дней или по меньшей мере 21 дня или по меньшей мере 28 дней. Предпочтительно соединение представляет собой (5R)-5-[4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-8-(трифторметил)-5Н-хромено[4,3-с]хинолин-2-ол, 4-метилбензолсульфоновую кислоту (1/1).

15 В еще одном дополнительном аспекте настоящего изобретения описано применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для лечения рака, причем применение включает введение около 400 мг соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере один раз в день пациенту, нуждающемуся в таком лечении, в течение от около двух недель до
20 около шести месяцев, а затем уменьшение дозы до около 200 мг по меньшей мере один раз в день в течение по меньшей мере 14 дней или по меньшей мере 21 дня или по меньшей мере 28 дней. Предпочтительно соединение представляет собой (5R)-5-[4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-8-(трифторметил)-5Н-хромено[4,3-с]хинолин-2-ол, 4-метилбензолсульфоновую кислоту (1/1).

25 В еще одном дополнительном аспекте настоящего изобретения описано применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения рака, причем лекарственное средство содержит от около 200 мг до около 400 мг соединения или его соли, и лекарственное средство вводят по меньшей мере один раз в день в течение по меньшей
30 мере одной недели. Предпочтительно соединение представляет собой (5R)-5-[4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-8-(трифторметил)-5Н-хромено[4,3-с]хинолин-2-ол, 4-метилбензолсульфоновую кислоту (1/1).

В одном аспекте протоколы дозирования содержат соединение, которое представляет собой 400 мг (5R)-5-[4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-8-

(трифторметил)-5Н-хромено[4,3-с]хинолин-2-ола, 4-метилбензолсульфоновой кислоты (1/1) для одновременного, раздельного или последовательного применения в комбинации с 6 мг/кг пертузумаба (Q21D) и 420 мг трастузумаба (Q21D) для лечения ER+, HER2-негативного рака молочной железы, где Q21D означает раз в 21 день.

5 В одном аспекте протоколы дозирования содержат соединение, которое представляет собой 400 мг (5R)-5-[4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-8-(трифторметил)-5Н-хромено[4,3-с]хинолин-2-ола, 4-метилбензолсульфоновой кислоты (1/1) для одновременного, раздельного или последовательного применения в комбинации с 6 мг/кг пертузумаба (Q21D) и 420 мг трастузумаба (Q21D) для лечения ER+, HER2-позитивного рака молочной железы, где Q21D означает раз в 21 день.

10 В одном аспекте соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение примерно двух недель пациенту с ранней стадией (I–III) рака молочной железы, положительного по ER и отрицательного по рецептору 2 эпидермального фактора роста человека (HER2-отрицательного). Предпочтительно соединение представляет собой (5R)-5-[4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-8-(трифторметил)-5Н-хромено[4,3-с]хинолин-2-ол, 4-метилбензолсульфовую кислоту (1/1).

15 В одном аспекте настоящего изобретения описаны способы лечения рака, включающие:

20 введение дозы от около 200 мг до около 400 мг соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, второго терапевтического средства и третьего терапевтического средства, причем второе терапевтическое средство и третье терапевтическое средство различаются, пациенту, нуждающемуся в таком лечении, по крайней мере, один раз в день в течение по крайней мере одной недели. Во всех

25 аспектах предпочтительная фармацевтически приемлемая соль соединения формулы I представляет собой тозилатную соль, т. е. соль 4-метилбензолсульфоновой кислоты.

Краткое описание графических материалов

30 Фиг. 1 представляет собой диаграмму, демонстрирующую средние (+ стандартное отклонение) временные профили общей концентрации в плазме на день 15 исследования увеличения дозы в клиническом испытании после многократного перорального приема (5R)-5-[4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]фенил]-8-(трифторметил)-5Н-хромено[4,3-с]хинолин-2-ола, 4-метилбензолсульфоновой кислоты (1/1) в диапазоне от 200 мг до 1200 мг QD.

Фиг. 2 представляет собой диаграмму, показывающую средние (+ стандартное отклонение) временные профили концентрации несвязанного вещества в плазме на день 15 исследования увеличения дозы в клиническом испытании после многократного перорального приема (5R)-5-[4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]фенил]-8-(трифторметил)-5Н-хромено[4,3-с]хинолин-2-ола, 4-метилбензолсульфоновой кислоты (1/1) в диапазоне от 200 мг до 1200 мг QD.

Подробное описание изобретения

Фармацевтически приемлемые соли

10 Соединение формулы I предпочтительно используют в виде соли тозилата, которая также известна в данной области техники как соль 4-метилбензолсульфоновой кислоты или соль *p*-толуолсульфоновой кислоты. Однако можно использовать другие фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты. Такие фармацевтически приемлемые кислотнo-аддитивные соли и способы их получения известны. Например,
 15 см., P. Stahl, *et al.*, HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); L.D. Bighley, S.M. Berge, D.C. Monkhouse, в «Encyclopedia of Pharmaceutical Technology». Eds. J. Swarbrick and J.C. Boylan, Vol. 13, Marcel Dekker, Inc., New York, Basel, Hong Kong 1995, pp. 453-499; S.M. Berge, *et al.*, «Pharmaceutical Salts», *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol 66, No. 1,
 20 January 1977. Конкретные примеры кислот, которые можно использовать для получения этих других солей, включают метансульфоновую кислоту (которая образует мезилатную соль), бензолсульфоновую кислоту (которая образует безилатную соль), трифторметансульфоновую кислоту (которая образует трифлатную соль), HCl, H₂SO₄, HNO₃ и H₃PO₄.

25 Рак

В одном варианте осуществления рак выбирают из группы, состоящей из рака молочной железы, включая распространенный рак молочной железы, метастатический рак молочной железы (mBC), рака яичников, рака эндометрия, включая
 эндометриоидный рак эндометрия (ЕЕС), рака предстательной железы, рака матки,
 30 рака желудка и рака легких. В одном варианте осуществления рак представляет собой рак молочной железы и/или рак эндометрия.

В одном варианте осуществления рак представляет собой рак, который является положительным по гормональным рецепторам (HR-положительным), так что раковые клетки экспрессируют гормональные рецепторы. Рецепторы гормонов включают как

рецепторы эстрогена, так и рецепторы прогестерона. В одном варианте осуществления рак является положительным по рецептору эстрогена (ER-положительным). В одном варианте осуществления рак экспрессирует рецепторы тирозинкиназы, такие как HER2. Рак может быть HER2-положительным или HER2-отрицательным.

5 В одном варианте осуществления рак, который можно лечить с использованием соединения формулы I или его фармацевтически приемлемых солей, представляет собой рак, который является HR-положительным, например, ER-положительным, и положительным или отрицательным по тирозинкиназным рецепторам, таким как HER2-положительный или HER2-отрицательный.

10 В одном варианте осуществления рак представляет собой ER+, HER2- рак молочной железы. Рак молочной железы может быть прогрессирующим или метастатическим.

Режим дозирования

15 В одном варианте осуществления соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту, нуждающемуся в таком лечении, в дозах от около 200 мг до около 1200 мг. Можно вводить дозы около 200 мг, около 250 мг, около 300 мг, около 350 мг, около 400 мг, около 450 мг, около 500 мг, около 550 мг, около 600 мг, около 650 мг, около 700 мг, около 750 мг, около 800 мг, около 850 мг, около 900 мг, около 1000 мг, около 1050 мг, около 1100 мг, около 1150 мг или около 1200 мг. Суточная максимальная доза, т. е. максимальная доза за 24-

20 часовой период, не превышает около 1200 мг. В некоторых вариантах осуществления доза составляет от около 200 до около 1000 мг, или от около 200 до около 800 мг, или от около 200 мг до около 600 мг, или от около 200 мг до около 400 мг.

Предпочтительно доза составляет от примерно 200 мг до примерно 400 мг.

25 В предпочтительном варианте доза составляет 400 мг. Предпочтительно соединение формулы I представляет собой (5R)-5-[4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-8-(трифторметил)-5H-хромено[4,3-с]хинолин-2-ол, 4-метилбензолсульфоновую кислоту (1/1). Предпочтительно дозу вводят по меньшей мере один раз в день в течение по меньшей мере одной недели. Дозу можно вводить

30 более одного раза в день.

Предшествующая терапия

В одном варианте осуществления пациент, нуждающийся в терапии, ранее получал эндокринную терапию, при этом эндокринная терапия представляет собой гормональную терапию, используемую для лечения рака. В некоторых вариантах

осуществления у пациента была диагностирована чувствительность к эндокринной терапии. В некоторых вариантах осуществления пациент не получал терапию, содержащую ингибитор циклинзависимых киназ (CDK4/6).

5 В другом варианте осуществления в настоящем документе описан способ, в котором пациент, нуждающийся в лечении, прошел не более одного курса предшествующей терапии. В еще одном варианте осуществления, описанном в настоящем документе, предложен способ, при котором пациент получал не более двух предшествующих терапий. В еще одном варианте осуществления, описанном в настоящем документе, предложен способ, при котором пациент получал не более 10 трех предшествующих терапий. В еще одном варианте осуществления, описанном в настоящем документе, предложен способ, при котором пациент получал не более четырех предшествующих терапий. В некоторых вариантах осуществления пациент получал восемь предшествующих терапий или более.

Используемый в настоящем документе термин «предшествующая терапия» 15 относится к лечению, которое ранее получал пациент для лечения рака. Примерами предшествующей терапии являются введение одного лекарственного препарата или введение двух или более лекарственных препаратов в рамках адъювантной терапии. Хирургическое вмешательство также является примером предшествующей терапии. Эндокринная терапия и терапия ингибиторами ароматазы являются примерами 20 предшествующей терапии, как и лечение химиотерапевтическими препаратами на основе платины, ингибитором CDK4/6 или лечение фулвестрантом. Лечение пациента лекарственными препаратами с последующим хирургическим вмешательством представляет собой пример двух предшествующих видов терапии.

Соединение формулы I и его фармацевтически приемлемые соли вводят 25 пациенту, который испытывал или проявлял по меньшей мере один симптом рака, подлежащего лечению. В некоторых вариантах осуществления пациент не получал терапию, содержащую ингибитор CDK4/6. В другом варианте пациент ранее проходил эндокринную терапию.

В еще одном варианте осуществления, описанном в настоящем документе, 30 предложен способ, при котором пациент ранее получал эндокринную терапию.

В другом варианте осуществления, описанном в настоящем документе, описан способ, в котором у пациента, нуждающегося в терапии, был обнаружен или диагностирован ЕЕС. В другом варианте осуществления, описанном в настоящем документе, представлен способ, в котором ЕЕС является ER-положительным. В другом

варианте осуществления пациент с ЕЕС не получал терапию препаратами платины. В другом варианте осуществления ЕЕС лечили терапией препаратами платины. В другом варианте осуществления, описанном в настоящем документе, предложен способ, в котором ЕЕС прогрессирует после терапии препаратами платины. В другом варианте осуществления, описанном в настоящем документе, предложен способ, в котором ЕЕС не лечили терапией фулвестрантом или ингибитором ароматазы.

Монотерапия

В другом варианте осуществления, описанном в настоящем документе, предложен способ лечения рака, включающий введение дозы от около 200 мг до около 800 мг или от около 200 мг до около 400 мг соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом. В еще одном варианте осуществления, описанном в настоящем документе, предложен способ лечения рака, включающий введение дозы от около 200 мг до около 800 мг или от около 200 мг до около 400 мг соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере один раз в день в течение по меньшей мере одной недели.

В другом варианте осуществления, описанном в настоящем документе, предложен способ, включающий введение дозы около 200 мг, около 300 мг, около 400 мг или около 800 мг соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом. В одном варианте осуществления способ включает введение дозы около 200 мг. В альтернативном варианте осуществления способ включает введение дозы около 400 мг.

В другом варианте осуществления, описанном в настоящем документе, предложен способ, в котором доза соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли составляет около 200 мг пациенту, нуждающемуся в этом. В другом варианте осуществления, описанном в настоящем документе, предложен способ, дополнительно включающий этапы введения дозы соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли около 200 мг пациенту по меньшей мере один раз в день; с последующим введением повышенной дозы от около 300 мг до около 400 мг пациенту по меньшей мере один раз в день. В другом варианте осуществления, описанном в настоящем документе, предложен способ введения дозы около 200 мг до хирургического вмешательства. В другом варианте осуществления, описанном в настоящем документе, предложен способ, в котором стадия введения увеличенной дозы идет после хирургического вмешательства. В другом варианте осуществления

изобретения предложен способ, в котором стадия введения увеличенной дозы повторяется ежедневно в течение по меньшей мере 3 месяцев до конца жизни пациента.

В другом варианте осуществления, описанном в настоящем документе, предложен способ, в котором доза соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли составляет около 400 мг пациенту, нуждающемуся в этом. В другом варианте осуществления, описанном в настоящем документе, предложен способ, дополнительно включающий этапы введения пациенту дозы около 400 мг по меньшей мере один раз в день; с последующим введением пациенту пониженной дозы от около 200 мг до около 300 мг по меньшей мере один раз в день. В другом варианте осуществления, описанном в настоящем документе, представлен способ, в котором стадия введения дозы около 400 мг происходит до хирургического вмешательства. В одном варианте осуществления пациенту планируется хирургическое вмешательство для лечения ЕЕС, и доза соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли составляет около 400 мг, при этом дозу вводят по меньшей мере один раз в день, в течение по меньшей мере одной недели до хирургического вмешательства. В дополнительном варианте осуществления дозу 400 мг вводят по меньшей мере один раз в день в течение около двух недель перед хирургическим вмешательством. В другом варианте осуществления, описанном в настоящем документе, предложен способ, в котором стадия введения пониженной дозы происходит после хирургического вмешательства. В одном варианте осуществления дозу соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли снижают до около 200 мг по меньшей мере один раз в день после хирургического вмешательства. В другом варианте осуществления дозу соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли снижают до около 300 мг по меньшей мере один раз в день после хирургического вмешательства. В другом варианте осуществления, описанном в настоящем документе, предложен способ, в котором стадия введения пониженной дозы повторяется ежедневно в течение по меньшей мере одного дня, по меньшей мере одной недели, по меньшей мере двух недель, по меньшей мере четырех недель, по меньшей мере 2 месяцев или по меньшей мере 3 месяцев или до конца жизни пациента.

В другом варианте осуществления соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту в дозе около 200 мг по меньшей мере один раз в день; в течение по меньшей мере одной недели с последующим введением увеличенной дозы от около 300 мг до около 400 мг пациенту по меньшей

мере один раз в день в течение по меньшей мере одной недели. Когда пациенту планируется хирургическое вмешательство для лечения ЕЕС, дозу около 200 мг вводят по меньшей мере один раз в день, в течение по меньшей мере одной недели до хирургического вмешательства. В некоторых вариантах осуществления дозу 200 мг вводят по меньшей мере один раз в день в течение около двух недель перед хирургическим вмешательством. В дополнительных вариантах осуществления доза соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли увеличивается до около 300 мг по меньшей мере один раз в день, после операции или в альтернативном варианте осуществления доза соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли увеличивается до около 400 мг по меньшей мере один раз в день после хирургического вмешательства. При необходимости стадия введения увеличенной дозы повторяется ежедневно в течение по меньшей мере одной недели.

В одном варианте осуществления в данном документе описан способ, при котором пациенту, нуждающемуся в терапии, запланировано хирургическое вмешательство для лечения рака, а дозу соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли около 400 мг вводят по меньшей мере один раз в день, в течение по меньшей мере одной недели до хирургического вмешательства. В другом варианте осуществления рак представляет собой метастатический рак молочной железы. В другом варианте осуществления рак представляет собой распространенный рак молочной железы. В другом варианте осуществления, описанном в настоящем документе, предложен способ, в котором пациенту, нуждающемуся в терапии, планируется хирургическое вмешательство для лечения ЕЕС, при этом дозу соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли около 400 мг вводят по меньшей мере один раз в день, в течение по меньшей мере одной недели до хирургического вмешательства.

В другом варианте осуществления, описанном в настоящем документе, предложен способ, в котором у пациента, нуждающегося в терапии, был выявлен или диагностирован рак, выбранный из группы, состоящей из рака молочной железы, включая mBC, распространенного рака молочной железы, рака яичников, рака эндометрия, включая ЕЕС, рака предстательной железы, рака матки, рака желудка и рака легких. В другом варианте осуществления, описанном в настоящем документе, предложен способ, в котором рак молочной железы является ER-положительным. В другом варианте осуществления, описанном в настоящем документе, предложен способ, в котором рак молочной железы является HER2-отрицательным. В другом

варианте осуществления, описанном в настоящем документе, предложен способ, в котором рак молочной железы является HER2-положительным. В предпочтительном варианте осуществления рак является ER+ и HER2-. Еще более предпочтительно, в одном варианте осуществления рак представляет собой ER+ и HER2- рак молочной железы.

5 В другом варианте осуществления, описанном в настоящем документе, описан способ, в котором у пациента, нуждающегося в терапии, был обнаружен или диагностирован mBC. В другом варианте осуществления, описанном в настоящем документе, предложен способ, в котором mBC является HER2-отрицательным. В другом варианте осуществления, описанном в настоящем документе, предложен способ, в котором mBC является HER2-положительным. В другом варианте осуществления, описанном в настоящем документе, предложен способ, в котором mBC не подвергался лечению или находится в стадии *de novo*, при этом *de novo* означает «с самого начала» или «заново».

10 В другом варианте осуществления, описанном в настоящем документе, представлен способ, в котором у пациента, нуждающегося в терапии, был обнаружен или диагностирован распространенный рак молочной железы. В другом варианте осуществления, описанном в настоящем документе, предложен способ, в котором распространенный рак молочной железы является HER2-отрицательным. В другом варианте осуществления, описанном в настоящем документе, предложен способ, в котором распространенный рак молочной железы является HER2-положительным. В другом варианте осуществления, описанном в настоящем документе, предложен способ, в котором распространенный рак молочной железы не подвергался лечению или находится в стадии *de novo*, при этом *de novo* означает «с самого начала» или «заново».

15 В другом варианте осуществления, описанном в настоящем документе, предложен способ, в котором у пациента, нуждающегося в терапии, рак молочной железы, который является ER-положительным (ER+) и HER2-положительным (HER2+). В другом варианте осуществления, описанном в настоящем документе, предложен способ, в котором у пациента, нуждающегося в терапии, рак молочной железы, причем рак молочной железы является местнораспространенным, нерезектабельным или метастатическим.

20 В другом варианте осуществления, описанном в настоящем документе, предложен способ, в котором у пациента, нуждающегося в терапии, рак молочной

железы, который является ER-положительным (ER+) и HER2-отрицательным (HER2-). В другом варианте осуществления, описанном в настоящем документе, предложен способ, в котором у пациента, нуждающегося в терапии, рак молочной железы, при этом рак молочной железы является местнораспространенным, нерезектабельным или метастатическим.

В другом варианте осуществления пациенты получали индукционную химиотерапию таксанами в сочетании с трастузумабом и пертузумабом в качестве схемы лечения первой линии. В другом варианте осуществления пациенты считаются подходящими для продолжения лечения трастузумабом и пертузумабом. В другом варианте осуществления у пациентов не наблюдалось прогрессирования при схеме лечения первой линии. В другом варианте осуществления у пациентов наблюдается прогрессирование при схеме лечения первой линии. В другом варианте осуществления пациенты не получали более одной схемы, направленной на HER2, или какую-либо эндокринную терапию прогрессирующего заболевания, или какую-либо предшествующую терапию ингибитором CDK4/6.

В другом варианте осуществления фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) пациента составляет 50% или выше на исходном уровне, как определено с помощью эхокардиографии или многоканального сканирования. В другом варианте осуществления фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) пациента не составляет 50% или выше на исходном уровне, как определено с помощью эхокардиографии или многоканального сканирования.

Адьювантная терапия

В настоящем документе описан способ лечения рака, причем способ дополнительно включает введение второго терапевтического средства. В одном варианте осуществления способ лечения рака включает введение дозы от около 200 мг до около 400 мг соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым терапевтическим средством пациенту, нуждающемуся в терапии, по меньшей мере один раз в день. В одном варианте осуществления соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение по меньшей мере одной недели. В другом варианте осуществления, описанном в настоящем документе, предложен способ, в котором доза соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли составляет около 200 мг, около 300 мг или около 400 мг. В другом варианте осуществления, описанном в настоящем документе,

предложен способ, в котором доза составляет около 200 мг. В другом варианте осуществления, описанном в настоящем документе, предложен способ, в котором доза составляет около 300 мг. В другом варианте осуществления, описанном в настоящем документе, предложен способ, в котором доза составляет около 400 мг.

5 В другом варианте осуществления описан способ лечения рака, включающий введение дозы от около 200 мг до около 400 мг соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым терапевтическим средством и третьим терапевтическим средством пациенту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере один раз в день, в течение по меньшей мере одной недели. В другом
10 варианте осуществления, описанном в настоящем документе, предложен способ, в котором доза составляет около 200 мг, около 300 мг или около 400 мг. В одном варианте осуществления доза соединения формулы I составляет около 400 мг.

Во всех аспектах и вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, второе терапевтическое средство вводят одновременно, отдельно или
15 последовательно с соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью. Третье терапевтическое средство вводят одновременно, отдельно или последовательно со вторым терапевтическим средством и/или соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью.

В некоторых вариантах осуществления второе терапевтическое средство
20 выбрано из группы, состоящей из абемациклиба, ингибитора ароматазы, эверолимуса, алпелисиба, трастузумаба и пертузумаба. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ароматазы выбран из группы, состоящей из: анастрозола, экземестана и летрозолола. В некоторых вариантах осуществления второе терапевтическое средство представляет собой абемациклиб. В альтернативном варианте осуществления вторым
25 терапевтическим средством является трастузумаб. В предпочтительном варианте осуществления доза соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли составляет 400 мг, а второе терапевтическое средство представляет собой абемациклиб.

В некоторых вариантах осуществления ER+, HER2- распространенный рак
30 молочной железы лечат приблизительно 400 мг соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, а второе терапевтическое средство представляет собой абемациклиб.

В других вариантах осуществления ER+, HER2- метастатический рак молочной железы лечат около 400 мг соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, а второй терапевтический агент представляет собой абемациклиб.

В некоторых вариантах осуществления третье терапевтическое средство
5 выбрано из группы, состоящей из ингибитора ароматазы, эверолимуса, алпелисиба, трастузумаба и пертузумаба. Третье терапевтическое средство отличается от второго терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ароматазы выбран из группы, состоящей из: анастрозола, экземестана и летрозолола. В некоторых вариантах осуществления третье терапевтическое средство выбрано из
10 группы, состоящей из ингибитора ароматазы и трастузумаба. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ароматазы выбран из группы, состоящей из: анастрозола, экземестана и летрозолола. В одном варианте осуществления третье терапевтическое средство представляет собой противодиарейное средство. В одном варианте осуществления третий терапевтический агент представляет собой пертузумаб. В
15 других вариантах осуществления второе терапевтическое средство представляет собой трастузумаб, при этом третье терапевтическое средство представляет собой пертузумаб.

Примеры противодиарейных средств включают, но не ограничиваются этим, противодиарейное средство, выбранное из группы, состоящей из ацидофильных
20 лактобактерий, атропина/дифеноксилата, атропина/дифеноксина, лоперамида, субсалицилата висмута, лоперамида, *saccharomyces boulardii* *lyoactobacillus acidophilus/lactobacillus bulgaricus*, *lactobacillus rhamnosus* gg и крофелемера. В одном варианте осуществления противодиарейное средство представляет собой лоперамид.

В другом варианте осуществления, описанном в настоящем документе,
25 предложен способ, в котором доза соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли составляет около 200 мг. В другом варианте осуществления, описанном в настоящем документе, предложен способ, дополнительно включающий стадии введения пациенту дозы около 200 мг по меньшей мере один раз в день; с последующим введением повышенной дозы от около 300 мг до около 400 мг пациенту
30 по меньшей мере один раз в день. В другом варианте осуществления, описанном в настоящем документе, предложен способ введения дозы около 200 мг до хирургического вмешательства. В другом варианте осуществления, описанном в настоящем документе, предложен способ, в котором стадия введения увеличенной дозы идет после хирургического вмешательства. В другом варианте осуществления,

описанном в настоящем документе, предложен способ, в котором стадия введения увеличенной дозы повторяется ежедневно в течение по меньшей мере 3 месяцев до конца жизни пациента.

5 В другом варианте осуществления, описанном в настоящем документе, предложен способ, в котором доза соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли составляет около 400 мг. В другом варианте осуществления, описанном в настоящем документе, предложен способ, дополнительно включающий стадии введения дозы соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли пациенту около 400 мг по меньшей мере один раз в день; с последующим
10 введением пациенту пониженной дозы от около 200 мг до около 300 мг по меньшей мере один раз в день. В другом варианте осуществления, описанном в настоящем документе, представлен способ, в котором стадия введения дозы около 400 мг происходит до хирургического вмешательства. В другом варианте осуществления, описанном в настоящем документе, предложен способ, в котором стадия введения
15 пониженной дозы происходит после хирургического вмешательства. В другом варианте осуществления, описанном в настоящем документе, предложен способ, в котором стадия введения пониженной дозы повторяется ежедневно в течение по меньшей мере 3 месяцев до конца жизни пациента.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I или его
20 фармацевтически приемлемую соль, как описано в настоящем документе, можно использовать в комбинации с одним или более другими терапевтическими средствами для лечения соответствующего заболевания, расстройства или состояния. В некоторых вариантах осуществления дозировка соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли изменяется при использовании в адьювантной терапии по сравнению
25 с применением в форме монотерапии. Альтернативно или дополнительно в некоторых вариантах осуществления терапию, которую вводят в комбинации с соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью, как описано в настоящем документе, вводят в соответствии со схемой или протоколом, которые отличаются от
30 схемы или протокола при введении отдельно или в комбинации с одним или более терапевтическими средствами, отличными от соединения формулы I. В некоторых вариантах осуществления композиции, которые содержат дополнительное терапевтическое средство, это дополнительное терапевтическое средство и предлагаемое соединение могут действовать синергически. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль

могут действовать синергически в комбинации со вторым терапевтическим средством или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах осуществления одну или более терапий, используемых в комбинированной схеме, вводят в более низкой дозе или реже, чем при использовании в форме монотерапии.

5 В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить пациенту, нуждающемуся в лечении, в дозе от около 200 мг до около 400 мг в комбинации с одним или более другими терапевтическими средствами, в том числе в комбинации со вторым терапевтическим средством или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах осуществления доза составляет около 200 мг или около 400 мг. В некоторых вариантах осуществления доза составляет 200 мг. В некоторых вариантах осуществления дополнительные стадии включают введение пациенту дозы около 200 мг по меньшей мере один раз в день; с последующим введением повышенной дозы от около 300 мг до около 400 мг пациенту по меньшей мере один раз в день. В некоторых вариантах осуществления доза составляет 400 мг. В некоторых вариантах осуществления дополнительные стадии включают введение дозы около 400 мг пациенту по меньшей мере один раз в день; с последующим введением пациенту пониженной дозы от около 200 мг до около 300 мг по меньшей мере один раз в день.

20 В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в дозе от около 200 мг до около 400 мг в комбинации с одним или более другими терапевтическими средствами, включая в комбинации со вторым терапевтическим средством или его фармацевтически приемлемой солью и третьим терапевтическим средством или его фармацевтически приемлемой солью.

25 В другом варианте осуществления также вводят другое или дополнительное соединение. Примеры различных или дополнительных соединений включают, помимо прочего, дополнительные противораковые препараты, включая другие ингибиторы пути MAPK, включая ингибиторы пути RAS/RAF, включая ингибиторы тирозинкиназы, такие как руксолитиниб, понатиниб, эрлотиниб, алектиниб, осимертиниб, афатиниб, бозутиниб, акситиниб, церитиниб, акалабрутиниб, сунитиниб, 30 ленватиниб, бригаатиниб, иматиниб, нератиниб, лапатиниб, кризотиниб, кабозантиниб, ибрутиниб, дазатиниб, гефитиниб или биниметиниб; ингибиторы каскада MEK1/2, включая ингибиторы пути ERK, включая уликсертиниб, МК-8353, LTT-462, ASTX029 и JSI-1187.

ингибиторы киназы BRAF, такие как траметиниб, вемурафениб, дабрафениб, сорафениб или регорафениб, ингибиторы PARP, такие как олапариб, рукапариб или нирапариб, и моноклональные антитела, такие как (цетуксимаб) эрбитукс. В некоторых вариантах осуществления дополнительные противораковые лекарственные средства

5 включают полифункциональные алкилирующие агенты, такие как нитрозомочевина, иприты (азотистые иприты), метансульфонаты (бусульфан) или этиленимины; неполифункциональные алкилирующие лекарственные средства, такие как прокарбазин (матулан), дакарбазин (DTIC), алтретамин (гексален) или цисплатин (платинол); антиметаболиты, такие как соединения антифолиевой кислоты

10 (метотрексат) или антагонисты аминокислот (азасерин); антагонисты пуринов, такие как меркаптопурин (6-MP), тиогуанин (6-TG), флударабинфосфат, кладрибин (лейстатин) или пентостатин (нипент); антагонисты пиримидина, такие как фторурацил (5-FU), цитарабин (ARA-C) или азациитидин; растительные алкалоиды, такие как винбластин (велбан), винкристин (онковин), этопозид (VP-16, VePe-sid), тенипозид

15 (вумон), топотекан (гикамтин), иринотекан (камптозар), паклитаксел (таксол) или доцетаксел (таксотер); антрациклины, доксорубицин (адриамицин, рубекс, доксил), даунорубицин (дауноксом), дактиномицин (космеген), идарубинцин (идамицин), пликамицин (митрамицин), митомицин (мутамицин) или блеомицин (бленоксан); гормональные агенты, такие как тамоксифен (нолвадекс), флутамид (эулексин),

20 агонисты гонадотропин-высвобождающего гормона (лейпролид и гозерелин (золадекс)), ингибиторы ароматазы, аминоглутетимид или анастрозол (аримидекс); или другие противораковые лекарственные средства, такие как амсакрин, гидроксимочевина (Hydrea), аспарагиназа (El-spar), митоксантрон (новантрон), митотан, производные ретиноевой кислоты, факторы роста костного мозга или

25 амифостин.

Примеры различных или дополнительных соединений включают, но не ограничиваются ими, противодиарейные препараты, такие как Intestinex (lactobacillus acidophilus), Lonox (атропин/дифеноксилат), Motofen (Pro) (атропин/дифеноксин), Acidophilus (lactobacillus acidophilus), Florajen (lactobacillus acidophilus), Имодиум А-D

30 (лоперамид), Каопектат (субсалицилат висмута), имотил (лоперамид), Pink Bismuth (субсалицилат висмута), Pepto-Bismol (субсалицилат висмута), Lomotil (Pro) (атропин/дифеноксилат), диамод (лоперамид), Imodium (Pro) (лоперамид), Florastor (saccharomyces boulardii lyo), Капектолин (новая формула) (субсалицилат висмута), Florastor Kids (лиофилизированные saccharomyces boulardii), Bacid (LAC) (lactobacillus

acidophilus), BD Lactinex (lactobacillus acidophilus/lactobacillus bulgaricus), Bismarex (субсалицилат висмута), Bismatrol (субсалицилат висмута), Bismatrol Maximum Strength (субсалицилат висмута), Culturelle Digestive Health (lactobacillus rhamnosus gg), Culturelle Health and Wellness (lactobacillus rhamnosus gg), Dofus (lactobacillus acidophilus), Flora-Q (lactobacillus acidophilus), Floranex (lactobacillus acidophilus / lactobacillus bulgaricus), Fulyzaq (Pro) (крофелемер), Kao-Paverin (лоперамид), Kola-Pectin DS (субсалицилат висмута), Lomocot (атропин/дифеноксилат), Mytesi (Pro) (крофелемер), Novaflor (lactobacillus acidophilus), Peptic Relief (субсалицилат висмута), Percy Medicine (субсалицилат висмута), Risa-Bid (lactobacillus acidophilus), RisaQuad (lactobacillus acidophilus), Soothe Caplets (субсалицилат висмута), или Superdophilus (lactobacillus acidophilus). В некоторых вариантах осуществления применение включает введение противодиарейного средства.

В некоторых аспектах соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль со вторым терапевтическим средством или его фармацевтически приемлемой солью или без него, или вторым терапевтическим средством и третьим терапевтическим средством или его фармацевтически приемлемой солью составляют в виде фармацевтических композиций, вводимых любым путем, который делает каждое из этих соединений биодоступными. Путь введения может быть любым в зависимости от физических свойств лекарственных средств и удобства пациента и лица, осуществляющего уход.

В некоторых аспектах соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль со вторым терапевтическим средством или его фармацевтически приемлемой солью или без него, или со вторым терапевтическим средством и третьим терапевтическим средством или его фармацевтически приемлемой солью вводят перорально. В альтернативном варианте осуществления соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль со вторым терапевтическим средством или его фармацевтически приемлемой солью или без него, или со вторым терапевтическим средством и третьим терапевтическим средством или его фармацевтически приемлемой солью составляют для парентерального введения, такого как внутривенное (IV) или подкожное введение. В некоторых вариантах осуществления одно из соединений формулы I, второго терапевтического средства, третьего терапевтического средства или его фармацевтически приемлемой соли составляют для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления одно из соединений формулы I, второго терапевтического средства, третьего терапевтического средства

или его фармацевтически приемлемой соли составляют для парентерального введения, такого как внутривенное введение. В некоторых вариантах осуществления одно из соединений формулы I, второго терапевтического средства, третьего терапевтического средства или его фармацевтически приемлемой соли составляют для внутривенного

5 введения. Такие фармацевтические композиции и способы их получения хорошо известны в данной области техники. (См., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, L.V. Allen, Editor, 22-е издание, Pharmaceutical Press, 2012 г.).

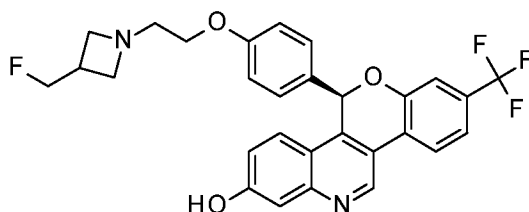
В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к соединению формулы I или его фармацевтически приемлемой соли со вторым терапевтическим

10 средством или его фармацевтически приемлемой солью или вторым терапевтическим средством и третьим терапевтическим средством или его фармацевтически приемлемой солью для одновременного, отдельного или последовательного применения в комбинации при лечении рака молочной железы, включая mBC, рака яичников, рака эндометрия, включая EEC, рака предстательной железы, рака матки,

15 рака желудка и рака легких.

В одном аспекте в настоящем документе описан способ лечения рака, включающий:

введение дозы от около 200 мг до около 400 мг соединения формулы I:



или его фармацевтически приемлемой соли, второго терапевтического средства

20 и третьего терапевтического средства, причем второе терапевтическое средство и третье терапевтическое средство различаются, пациенту, нуждающемуся в таком лечении, по крайней мере один раз в день в течение по крайней мере одной недели. В некоторых вариантах осуществления доза соединения формулы I составляет около

25 400 мг по меньшей мере один раз в день. В других вариантах осуществления доза соединения формулы I составляет около 300 мг по меньшей мере один раз в день. В других дополнительных вариантах осуществления доза соединения формулы I составляет около 200 мг по меньшей мере один раз в день. Могут быть использованы различные фармацевтически приемлемые соли соединения формулы I.

Предпочтительная фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль 4-метилбензолсульфоновой кислоты.

5 В одном предпочтительном варианте осуществления вторым терапевтическим средством является трастузумаб. Трастузумаб можно вводить в дозе около 8 мг/кг по меньшей мере один раз в день. Альтернативно, трастузумаб можно вводить в дозе около 6 мг/кг по меньшей мере один раз в день. Альтернативно, трастузумаб можно вводить в дозе около 4 мг/кг по меньшей мере один раз в день. В одном варианте осуществления вводят начальную дозу около 8 мг/кг и через около 24 часа вводят дозу около 4 мг/кг.

10 В одном предпочтительном варианте осуществления третьим терапевтическим средством является пертузумаб. Пертузумаб можно вводить в дозе около 840 мг. Альтернативно пертузумаб можно вводить в дозе около 420 мг. В одном варианте осуществления вводят начальную дозу около 840 мг пертузумаба и через около 24 часа вводят дозу около 420 мг.

15 В одном варианте осуществления рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, рака яичников, рака эндометрия, рака предстательной железы, рака матки, рака желудка и рака легких. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы, а рак молочной железы представляет собой распространенный рак молочной железы или метастатический рак молочной железы
20 (mBC), а рак эндометрия представляет собой эндометриоидный рак эндометрия (EEC). В некоторых вариантах осуществления рак является HR-положительным. HR-положительный рак может быть ER-положительным и HER2-отрицательным. Альтернативно, HR-положительный рак может быть ER-положительным и HER2-положительным.

25 Когда рак представляет собой рак молочной железы, рак молочной железы может быть местно-распространенным, нерезектабельным или метастатическим. В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический рак молочной железы (mBC). В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой распространенный рак молочной железы.

30 В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, используются для лечения метастатического рака молочной железы, который ранее не подвергался лечению. В одном варианте осуществления распространенный рак молочной железы ранее не подвергался лечению.

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, используются для лечения пациента, который получал индукционную химиотерапию таксанами в сочетании с трастузумабом и пертузумабом в качестве схемы лечения первой линии.

5 В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, используются для лечения пациента, который не получал более одной схемы, направленной на HER2, или какую-либо эндокринную терапию прогрессирующего заболевания, или какую-либо предшествующую терапию ингибитором CDK4/6.

10 В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, используются для лечения пациента, у которого фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) составляет 50% или выше на исходном уровне, как определено с помощью эхокардиографии или многоканального сканирования.

15 В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, используются для лечения пациента, у которого фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) не составляет 50% или выше на исходном уровне, как определено с помощью эхокардиографии или многоканального сканирования.

20 В другом варианте осуществления способ лечения включает соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, трастузумаб и пертузумаб, при этом применение пертузумаба откладывают или прекращают, если применение трастузумаба откладывают или прекращают.

25 Описанные SERD, которые описаны в данном документе, обеспечивают ингибирование опосредованной РЭ транскрипции, что будет полезно при лечении таких видов рака, как рак молочной железы, включая mBC, рак яичников, рак эндометрия, включая EEC, рак простаты, рак матки, рак желудка и рак легких, а также мутации из-за возникающей резистентности. Эти SERD могут использоваться либо в качестве отдельных агентов, либо в комбинации с другими классами лекарств, включая селективные модуляторы рецептора эстрогена (SERM), ингибиторы ароматазы, ингибиторы CDK4, ингибиторы CDK6, ингибиторы PI3K и ингибиторы рапамицина-мишени млекопитающих (mTOR), для лечения HR-позитивных видов рака, таких как рак молочной железы, включая распространенный рак молочной железы, mBC, рак яичников, рак эндометрия, включая EEC, рак предстательной железы, рак матки, рак желудка и рак легкого.

Определения

В данном контексте термин «рак» означает или описывает физиологическое состояние пациентов, которое как правило характеризуется нерегулируемой клеточной пролиферацией. В данное определение включены доброкачественные и злокачественные виды рака.

5 Используемый в настоящем документе термин «первичная опухоль» или «первичный рак» относится к первоначальному раку, а не к метастатическому поражению в другой ткани, органе или месте в организме субъекта.

Термин «полиморф», при использовании в данном документе, относится к кристаллам одного и того же соединения, имеющим разные физические свойства в результате различного расположения молекул в кристаллической решетке. Разные полиморфы одного соединения обладают одним или несколькими отличными друг от друга химическими, физическими, механическими, электрическими, термодинамическими и/или биологическими свойствами. Различия в физических свойствах, проявляемых полиморфами, могут влиять на фармацевтические параметры, такие как стабильность при хранении, сжимаемость, плотность (важны при производстве композиций и продуктов), скорость растворения (важный фактор при определении биодоступности), растворимость, температура плавления, химическая стабильность, физическая стабильность, текучесть порошка, сорбция воды, уплотнение и морфология частиц. Различия в стабильности могут быть результатом изменений химической активности (например, разница в окислении, так что лекарственная форма обесцвечивается быстрее, когда состоит из одного полиморфа, чем когда состоит из другого полиморфа), или механических изменений (например, изменения кристаллов при хранении, поскольку кинетически предпочтительный полиморф превращается в термодинамически более стабильный полиморф), или и того, и того (например, один полиморф более гигроскопичен, чем другой). В результате различий в растворимости/растворении, некоторые переходы влияют на активность и/или токсичность. Кроме того, при обработке могут иметь значение физические свойства кристалла; например, один полиморф может с большей вероятностью образовывать сольваты, или его может быть сложно фильтровать и отмывать от примесей (т. е. форма частиц и распределение по размерам могут отличаться у одного полиморфа относительно другого). В контексте настоящего документа термин «полиморф» не включает аморфные формы соединения формулы I. В контексте настоящего документа термин «аморфный» относится к некристаллической форме соединения, которая может представлять собой твердофазную форму соединения формулы I или его

фармацевтически приемлемой соли, или солюбилизованную форму соединения формулы I. Например, «аморфный» относится к соединению (например, твердой форме соединения) без регулярно повторяющегося расположения молекул или плоскостей внешней поверхности.

5 Термин «безводный» в данном контексте относится к кристаллической форме соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, которая содержит 1% масс. воды или менее. Например, 0,5% или менее, 0,25% или менее, или 0,1% масс. воды или менее.

10 Термин «сольват» при использовании в данном документе относится к кристаллической форме соединения формулы I, такой как полиморфная форма соединения формулы I, в которой кристаллическая решетка включает один или более растворителей кристаллизации.

15 Термин «чистота» при использовании в отношении композиции, содержащей полиморф соединения формулы I, относится к процентному содержанию одной конкретной полиморфной формы относительно другой полиморфной формы или аморфной формы соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в упоминаемой композиции. Например, композиция, содержащая полиморфную форму 1, имеющую чистоту 90%, будет содержать 90 массовых частей формы 1 и 10 массовых частей других полиморфных и/или аморфных форм соединения формулы I.

20 В настоящем документе соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль или композиция «по существу не содержит» одного или более других компонентов соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции не содержат значительного количества таких других компонентов. Например, композиция может содержать менее 5%, 4%, 3%, 2% или 1% по массе
25 других компонентов. Такие компоненты могут включать исходные вещества, остаточные растворители или любые другие примеси, которые могут возникнуть при получении и/или выделении формулы I и композиций, представленных в данном документе. В некоторых аспектах предложенная в данном документе полиморфная форма по существу не содержит других полиморфных форм. В некоторых аспектах
30 конкретный полиморф соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли «по существу не содержит» другие полиморфы, если данный конкретный полиморф составляет по меньшей мере 95% по массе присутствующего соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых аспектах конкретный полиморф соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой

соли «по существу не содержит» другие полиморфы, если данный конкретный полиморф составляет по меньшей мере около 97%, около 98%, около 99% или около 99,5% по массе присутствующего соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых аспектах конкретный полиморф соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли «по существу» не содержит воду, если количество воды составляет не более около 2%, около 1% или около 0,5% по массе полиморфа.

Используемый в настоящем документе термин «по существу чистый» при использовании в отношении полиморфной формы соединения формулы I означает образец полиморфной формы соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, имеющий чистоту более 90%, включая более 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% и 99%, а также включающий в себя приблизительно 100% соединения формулы I в расчете на массу соединения формулы I. Оставшийся материал содержит другую(-ие) форму(-ы) соединения, и/или реакционные примеси, и/или технологические примеси, возникающие при его получении. Например, полиморфная форма соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли может считаться по существу чистой в том смысле, что она имеет чистоту более 90% полиморфной формы соединения формулы I, измеренную с помощью способов, которые на данный момент известны и общеприняты в данной области техники, при этом оставшиеся менее 10% материала содержат другую форму(-ы) соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, и/или реакционные примеси, и/или технологические примеси. Наличие реакционных примесей и/или технологических примесей может быть определено аналитическими методами, известными в данной области техники, такими как, например, хроматография, спектроскопия ядерного магнитного резонанса, масс-спектрометрия или инфракрасная спектроскопия.

Для обеспечения более краткого описания некоторые количественные выражения в данном документе представлены в виде диапазона от примерно величины X до примерно величины Y. Следует понимать, что, при указании диапазона, этот диапазон не ограничивается указанными верхним и нижним пределами, а включает полный диапазон от примерно величины X до примерно величины Y, или любой входящий в него диапазон.

Термин «фармацевтически приемлемый носитель» или «фармацевтически приемлемый эксципиент» включает любые растворители, соразтворители, комплексообразователи, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и

противогрибковые агенты, изотонические агенты и замедлители всасывания и т.п., которые не являются биологически или иначе нежелательными. Применение таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области техники. За исключением случаев несовместимости обычной среды или агента с активным ингредиентом, предусмотрено их применение в терапевтических композициях по данному изобретению. Дополнительные активные ингредиенты также могут быть введены в состав композиций. Кроме того, могут быть включены различные эксципиенты, такие как обычно используемые в данной области техники. Эти и другие подобные соединения описаны в литературе, например, в Merck Index, Merck & Company, Rahway, NJ. Соображения относительно включения различных компонентов в фармацевтические композиции описаны, например, в Gilman et al. (Eds.) (2010); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Ed., The McGraw-Hill Companies.

Используемый в настоящем документе термин «пациент» относится к любому животному, включая млекопитающих, таких как люди. В некоторых вариантах осуществления, пациент представляет собой человека.

В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент ощущает и/или имеет признаки по меньшей мере одного симптома заболевания или расстройства, которое подлежит лечению и/или профилактике. В некоторых вариантах осуществления у пациента выявлен или диагностирован рак, такой как рак молочной железы, включая mBC, рак яичников, рак эндометрия, рак предстательной железы, рак матки, рак желудка и рак легких. В некоторых вариантах осуществления у пациента нет двустороннего инвазивного рака молочной железы.

В некоторых вариантах осуществления пациент ранее проходил лечение инвазивного или неинвазивного рака молочной железы. В некоторых вариантах осуществления пациент прошел не более одной предшествующей терапии. В некоторых вариантах осуществления пациент прошел не более двух предшествующих терапий.

В некоторых вариантах осуществления пациент ранее проходил эндокринную терапию. В некоторых вариантах осуществления у пациента была диагностирована чувствительность к эндокринной терапии.

В некоторых вариантах осуществления пациент не получал терапию, содержащую ингибитор CDK4/6.

В некоторых вариантах осуществления пациент получил, должен получить или еще не получил одновременную неоадьювантную терапию с любой другой непротокольной противораковой терапией. В некоторых вариантах осуществления пациент получил, должен получить или еще не получил лучевую терапию ипсилатеральной части грудной стенки по поводу любого злокачественного новообразования. В некоторых вариантах осуществления пациент получил, должен получить или еще не получил антиэстрогенную терапию ралоксифеном, тамоксифеном, ингибитором ароматазы или другим SERM либо для лечения остеопороза, либо для профилактики рака молочной железы. В некоторых вариантах осуществления пациент получил, должен получить или еще не получил заместительную гормональную терапию в течение 4 недель после начала клинического исследования. В некоторых вариантах осуществления пациент перенес серьезную операцию в течение примерно 28 дней до рандомизации, чтобы обеспечить послеоперационное заживление хирургической раны и участка(-ов). В некоторых вариантах осуществления пациентка беременна или кормит грудью. В некоторых вариантах осуществления у пациента есть определенные инфекции, такие как гепатит, туберкулез или ВИЧ, которые плохо контролируются. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется другое серьезное заболевание.

При использовании в данном документе, термины «лечить» или «лечение» относятся к терапевтическим или паллиативным мерам. Благоприятные или желаемые клинические результаты включают, но не ограничиваются этим, излечение, облегчение, полностью или частично, симптомов, связанных с заболеванием, расстройством или состоянием, ослабление или уменьшение степени заболевания, обращение вспять прогрессирования или тяжести существующего симптома, расстройства, состояния или заболевания, остановку прогрессирования заболевания, стабилизацию (т. е. отсутствие ухудшения) патологического состояния, задержку, сдерживание или замедление прогрессирования заболевания, облегчение или паллиативное воздействие на патологическое состояние (т. е. один или более симптомов заболевания) а также регрессию или ремиссию (частичную или полную), выявляемую или неопределяемую. Термин «лечение» также может означать продление выживаемости в сравнении с ожидаемой выживаемостью при отсутствии лечения.

Термин «терапия» относится к введению одной или более доз активного соединения или фармацевтического агента пациенту в рамках терапевтического режима.

В одном аспекте термин «предотвращение», используемый в настоящем документе, означает предотвращение возникновения, рецидива или распространения, полностью или частично, заболевания или состояния, как описано в настоящем документе (например, множества типов боли, включая воспалительную боль, 5 нейропатическую боль и боль, связанную с раком, хирургическим вмешательством и переломом кости) или его симптома.

Термин «прогрессирование» относится к раку, который ухудшается или распространяется в организме, по определению Национального института рака (словарь терминов рака NCI). Например, прогрессирование может включать 10 увеличение количества раковых клеток у пациента, увеличение размера одной или более опухолей у пациента, увеличение опухолевой нагрузки, увеличение скорости или степени метастазирования, ухудшение симптомов, полностью или частично связанных с раком, увеличение степени заболевания и/или ускорение прогрессирования заболевания. Термин «прогрессирование» также может означать сокращение 15 продолжительности жизни по сравнению с ожидаемой выживаемостью при отсутствии лечения. В некоторых вариантах осуществления прогрессирование может включать обнаружение одного или более из увеличения процентного содержания бластных клеток, увеличения соотношения миелоидных и эритроидных клеток, увеличения дисплазии (например, дисплазии лейкоцитов), увеличения процентного содержания 20 плазматических клеток костного мозга и увеличения процентного содержания лимфоцитов костного мозга. (см., например, Sever, et al., Arch Pathol Lab Med. 2016 Sep;140(9):932-49, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки). В некоторых вариантах осуществления прогрессирование может включать обнаружение одного или более из увеличения процентного содержания лейкоцитов 25 (например, полиморфноядерных лейкоцитов), снижения количества тромбоцитов и снижения содержания гемоглобина в периферической крови. В некоторых вариантах осуществления опухолевая нагрузка может быть оценена с использованием RECIST (например, RECIST версии 1 или версии 1.1). См., например, Eisenhauer et al., Eur. J. Cancer. 2009, 45(2):228-47, которая полностью включена в настоящий документ 30 посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления опухолевая нагрузка может быть оценена с помощью PERCIST. См., например, Wahl, et al. J. nucl. med. 2009, 50:122S-150S, которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки.

Термин «рецидив» относится к возвращению заболевания или признаков и симптомов заболевания после периода улучшения, как это определено Национальным

институтом рака (словарь терминов рака NCI). Например, рецидив может включать в себя обнаружение увеличения количества раковых клеток у пациента, увеличения размера одной или более опухолей у пациента, увеличения опухолевой нагрузки, увеличения скорости или степени метастазирования, ухудшения симптомов, полностью или частично связанных с раком, увеличения степени заболевания и/или ускорения прогрессирования заболевания после периода улучшения. В некоторых вариантах осуществления рецидив может включать прогрессирование рака после периода улучшения. В некоторых вариантах осуществления период улучшения может включать в себя обнаружение снижения количества раковых клеток у пациента, уменьшение размера одной или более опухолей у пациента, снижение опухолевой нагрузки, снижение скорости или степени метастазов, улучшение симптомов, полностью или частично связанных с раком, снижение степени заболевания и/или замедление прогрессирования заболевания. В некоторых вариантах осуществления рецидив может включать обнаружение одного или более из увеличения процентного содержания бластных клеток, увеличения соотношения миелоидных и эритроидных клеток, увеличения дисплазии (например, дисплазии лейкоцитов), увеличения процентного содержания плазматических клеток костного мозга и увеличения процентного содержания лимфоцитов костного мозга после периода улучшения. В некоторых вариантах осуществления период улучшения может включать обнаружение одного или более из следующих факторов: снижение процентного содержания бластных клеток, снижение соотношения миелоидных и эритроидных клеток, уменьшение дисплазии (например, дисплазии лейкоцитов), снижение процентного содержания плазматических клеток костного мозга и снижение процентного содержания костного мозга.

В некоторых вариантах осуществления рецидив может включать обнаружение одного или более из увеличения процентного содержания лейкоцитов (например, полиморфноядерных лейкоцитов), снижения количества тромбоцитов и снижения содержания гемоглобина в периферической крови после периода улучшения. В некоторых вариантах осуществления период улучшения может включать в себя обнаружение одного или более из снижения процентного содержания лейкоцитов (например, полиморфноядерных лейкоцитов), увеличения количества тромбоцитов и повышения содержания гемоглобина в периферической крови.

«Рецидив» может также включать термин «повторное проявление», который Национальный институт рака определяет как рак, который проявился повторно, как правило, после периода времени, в течение которого он не обнаруживался. Рак может

снова появится в том же месте в организме, что и исходная (первичная) опухоль, или в другом месте в организме (словарь терминов рака NCI). В некоторых вариантах осуществления отсутствие обнаружения рака может включать отсутствие обнаружения раковых клеток у пациента, отсутствие обнаружения опухоли у пациента и/или отсутствие полностью или частично симптомов, связанных с раком.

Используемые в настоящем документе термины «непереносимость» и «непереносимый» могут относиться к возникновению тяжелого, инвалидизирующего или опасного для жизни нежелательного явления, которое приводит к незапланированной госпитализации во время терапии, прекращению терапии и/или снижению дозы терапии, функциональному ухудшению, связанному с терапией, и/или ухудшению работоспособности. В некоторых вариантах осуществления снижение функционального состояния можно оценить с использованием шкалы функционального состояния онкологической группы Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (см., например, Oken et al. Am. J. Clin. Oncol. 5:649-655 (1982), которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки). В некоторых вариантах осуществления снижение функционального статуса можно оценить с использованием функционального статуса Карновски (см., например, Péus et al., BMC Med. Inform. Decis. Mak. 13: 72 (2013), полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки). В некоторых вариантах осуществления пациент является педиатрическим пациентом, и его функциональное состояние оценивают по шкале Лански (см., например, Lansky et al., Cancer. 60(7):1651-6 (1987), которая включена в данный документ в полном объеме посредством ссылки).

Термин «вводить» или «введение» относится к способу введения дозы соединения или фармацевтической композиции пациенту. Предпочтительный способ введения может варьироваться в зависимости от различных факторов, например, компонентов фармацевтической композиции, очага заболевания и тяжести заболевания.

Суточная доза соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, его высушенной распылением дисперсии или его фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе, может варьироваться в широком диапазоне от 1,0 до 10 000 мг на взрослого человека по меньшей мере один раз в день или чаще, или в любом другом диапазоне. Эффективное количество лекарственного средства обычно обеспечивается дозировкой от примерно 0,1 мг/кг до примерно 1000 мг/кг массы тела по меньшей мере один раз в день или в любом другом диапазоне. Диапазон может составлять от около 0,5 до около 500 мг/кг

массы тела по меньшей мере один раз в день или любой другой диапазон. Диапазон может составлять от около 1,0 до около 250 мг/кг массы тела по меньшей мере один раз в день или любой другой диапазон. Диапазон может составлять от около 0,1 до около 100 мг/кг массы тела по меньшей мере один раз в день или любой другой диапазон.

- 5 Например, диапазон может составлять от около 0,1 до около 50,0 мг/кг массы тела по меньшей мере один раз в день или любое количество или диапазон в этом диапазоне. В другом примере диапазон может составлять от около 0,1 до около 15,0 мг/кг массы тела по меньшей мере один раз в день или любой другой диапазон. В еще одном примере диапазон может составлять от примерно 0,5 до примерно 7,5 мг/кг массы тела по
- 10 меньшей мере один раз в день или любое количество в этом диапазоне.

Фармацевтическая композиция, как предлагается в настоящем документе, может быть введена по схеме от 1 до 4 раз по меньшей мере один раз в день или в виде однократной суточной дозы.

- Оптимальные дозы для введения могут быть определены специалистами в
- 15 данной области и будут варьироваться в зависимости от способа введения, концентрации препарата, способа введения и развития болезненного состояния. Кроме того, факторы, связанные с конкретным субъектом, которого лечат, включая возраст субъекта, массу тела, диету и время введения, приведут к необходимости
- корректировки дозировок.

- 20 Для перорального введения композиции в некоторых вариантах осуществления представлены в форме таблеток, пилюль или капсул, содержащих 200, 300, 400, 600 и 800 миллиграммов активного ингредиента, для симптоматической коррекции дозировки для субъекта, подлежащего лечению.

- Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят в
- 25 дозах от около 200 мг до около 1200 мг или от около 200 до около 1000 мг или от около 200 до около 800 мг, или от около 200 мг до около 600 мг, или от около 200 мг до около 400 мг. В некоторых вариантах осуществления доза составляет от около 200 мг до около 400 мг. В других вариантах осуществления дозировка составляет 200 мг. В других вариантах осуществления дозировка составляет 300 мг. В других вариантах
- 30 осуществления дозировка составляет 400 мг.

Квалифицированный специалист в данной области техники также поймет, что клинические исследования с участием людей, включая клинические исследования, впервые проводящиеся с участием людей, по подбору дозы и для оценки эффективности, у здоровых субъектов и/или тех, кто страдает конкретным

расстройством, могут быть выполнены в соответствии со способами, хорошо известными в клинической и медицинской области техники.

Эффективное количество может быть установлено лечащим врачом-диагностом как специалистом в данной области техники, с использованием известных технологий и посредством наблюдения результатов, полученных при аналогичных обстоятельствах. При определении эффективного количества для пациентов лечащий врач-диагност учитывает множество факторов, включая, но не ограничиваясь ими: вид пациента; размер, возраст и общее состояние здоровья; конкретное заболевание или расстройство; степень поражения или тяжесть заболевания или расстройства; ответ отдельного пациента; конкретное введенное соединение; режим введения; характеристики биодоступности вводимого препарата; выбранный режим дозирования; применение сопутствующего лекарственного средства; и другие соответствующие обстоятельства.

Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль со вторым терапевтическим средством или его фармацевтически приемлемая соль или без него, или второе терапевтическое средство и третье терапевтическое средство, или его фармацевтически приемлемая соль могут быть введены перорально с определенной частотой и в определенной дозе, определяемыми отдельно.

Термин «адьювантная терапия» означает терапию, которую назначают в дополнение к терапии первой линии или после терапии первой линии. Терапия первой линии включает: введение одного или более других терапевтических средств, лучевую терапию и/или хирургическое вмешательство. Соединение формулы I может быть терапией первой линии или его можно использовать в адьювантной терапии.

«Лечение первой линии» — это лечение, которое назначается в первую очередь при заболевании.

Под терминами «терапевтически эффективное количество» или «фармацевтически эффективное количество» или «эффективное количество» соединения в настоящем документе понимается количество, достаточное для достижения требуемого эффекта, которое может варьироваться в зависимости от природы и тяжести болезненного состояния, а также активности соединения формулы I. Терапевтический эффект представляет собой облегчение до некоторой степени одного или более симптомов заболевания и может включать излечение от заболевания.

Используемая в настоящем документе фраза «в комбинации с» относится либо к введению соединения или его фармацевтически приемлемой соли со вторым терапевтическим средством или его фармацевтически приемлемой солью, либо со вторым терапевтическим средством и третьим терапевтическим средством, либо с его фармацевтически приемлемой солью либо одновременно, либо последовательно в любом порядке, например, с повторяющимися интервалами, например в течение стандартного курса лечения в течение одного цикла или более чем одного цикла, так что одно средство можно вводить до, одновременно или после введения другого средства или любой их комбинации, или к введению соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли со вторым терапевтическим средством или его фармацевтически приемлемой солью, или вторым терапевтическим средством третьим терапевтическим средством, или его фармацевтически приемлемой солью, либо одновременно, либо последовательно в любом порядке, например, с повторяющимися интервалами, например в течение стандартного курса лечения в течение одного цикла или более чем одного цикла, так что одно средство может быть введено до, одновременно или после введения любого из одного или обоих или всех других средств или любой их комбинации.

Также следует понимать, что адъювантную терапию можно проводить путем введения пациенту количества или дозы соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым терапевтическим средством, или его фармацевтически приемлемой солью, или вторым терапевтическим средством, или его фармацевтически приемлемой солью, и третьим терапевтическим средством, или его фармацевтически приемлемой солью, которые обеспечивают эффективные уровни соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым терапевтическим средством, или его фармацевтически приемлемой солью, или вторым терапевтическим средством, или его фармацевтически приемлемой солью, и третьим терапевтическим средством, или его фармацевтически приемлемой солью в организме.

Термин «метастазирование» представляет собой известный в данной области техники термин, который означает образование дополнительной опухоли (например, солидной опухоли) в участке, отдаленном от первичной опухоли, у пациента, причем дополнительная опухоль включает раковые клетки, аналогичные или сходные с клетками первичной опухоли.

Фраза «риск развития метастазов» означает риск того, что у пациента, имеющего первичную опухоль, разовьется дополнительная опухоль (например, солидная опухоль) в участке, отдаленном от первичной опухоли у пациента, в течение заданного периода времени, при этом дополнительная опухоль содержит раковые клетки, аналогичные или сходные с клетками первичной опухоли. В данном документе описаны способы снижения риска развития метастазов у пациента, страдающего от рака.

Фраза «риск развития дополнительных метастазов» означает риск того, что у пациента, имеющего первичную опухоль и одну или более дополнительных опухолей в участках, отдаленных от первичной опухоли (в случае если одна или более дополнительных опухолей содержат раковые клетки, аналогичные или сходные с клетками первичной опухоли), разовьется одна или более дополнительных опухолей, отдаленных от первичной опухоли, причем дополнительные опухоли содержат раковые клетки, аналогичные или сходные с клетками первичной опухоли. В данном документе описаны способы снижения риска развития дополнительных метастазов.

Следующие примеры служат только для иллюстрации различных аспектов и вариантов осуществления изобретения и не должны рассматриваться как ограничивающие объем описания.

Пример 1: Исследование фазы 3 для сравнения иммуноэстрогена с эндокринной терапией, выбранной исследователем, у пациентов с эстроген-рецептор-положительным, HER2-отрицательным местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы, ранее получавших эндокринную терапию.

Это рандомизированное исследование активного лечения с 2 группами, в котором пациент и исследователь будут допущены к рандомизационным кодам.

Приблизительно 500 пациентов будут рандомизированы в соотношении 1 : 1 в группу А : группу В.

Экспериментальные группы и продолжительность лечения

	Группа А LY3484356	Группа В Эндокринная терапия, выбранная исследователем	
Лечение	LY3484356	Фулвестрант	Экземестан
Доза	400 мг	500 мг	25 мг
График	QD в 28-дневных непрерывных циклах	500 мг на C1D1 и C1D15, а затем в день 1 28- дневного цикла, начиная с цикла 2	QD в 28-дневных непрерывных циклах
Способ	Пероральный	Две внутримышечные инъекции по 250 мг	Пероральный

Условные сокращения: С — цикл; D — день; PO — перорально; QD — один раз в день.

Цели и конечные точки

Цели	Конечные точки
Первичные	
<input type="checkbox"/> Сравнить выживаемость без прогрессирования (ВБП) при применении имлунестранта (группа А) и стандартного препарата сравнения эндокринной терапии по выбору исследователя: фулвестранта или экземестана (группа В).	<input type="checkbox"/> Оценка исследователем ВБП
Вторичные	
<input type="checkbox"/> Сравнить общую выживаемость (ОВ) группы А и группы В <input type="checkbox"/> Сравнить другие показатели клинической эффективности группы А и группы В.	<input type="checkbox"/> ОВ (<i>ключевая вторичная конечная точка</i>) <input type="checkbox"/> Оценка исследователем: частоты объективного ответа (ЧОО), длительности ответа (ДО), частоты клинической эффективности (ЧКЭ)

	<input type="checkbox"/> Оценка исследователем ВБП по статусу мутации <i>ESR1</i> в плазме/цтДНК <input type="checkbox"/> Оценка ВБП Комитетом по независимой оценке в слепом режиме (BIRC)
<input type="checkbox"/> Оценить безопасность и переносимость в каждой группе лечения	<input type="checkbox"/> Включая, помимо прочего, нежелательные явления, серьезные нежелательные явления, летальные исходы и клиничко-лабораторные отклонения в соответствии с NCI CTCAE v5.0.
<input type="checkbox"/> Оценить эффективность в группе А по сравнению с группой В на основе PRO боли с использованием шкалы числовой оценки (NRS) в баллах наихудшей боли.	<input type="checkbox"/> Время до устойчивого ухудшения «самой сильной боли», измеренное по шкале числовой оценки (NRS) в баллах наихудшей боли.
<input type="checkbox"/> Оценить ФК имлунестранта	<input type="checkbox"/> Концентрации имлунестранта в плазме

Критерии включения пациентов

Участники подходят для включения в исследование только при соблюдении всех следующих критериев:

- 5
 1. Участнику должно быть не менее 18 лет
 2. Наличие диагноза ER+, HER2- рака молочной железы
 - a. для соответствия критериям по заболеванию ER+, рак молочной железы должен экспрессировать ER по данным иммуногистохимии, как это определено в соответствующих рекомендациях ASCO/CAP (Allison et al. 2020).
 - 10
 - b. для соответствия критериям по заболеванию HER2, рак молочной железы не должен демонстрировать при первоначальном диагнозе или при последующей биопсии сверхэкспрессию HER2 ни с помощью иммуногистохимии (ИНС), ни с помощью

гибридизации *in situ*, как определено в соответствующих рекомендациях ASCO/CAP (Wolff et al. 2018). Хотя это и не требуется в соответствии с процедурой протокола, пациенту с новым метастатическим поражением следует по возможности назначить биопсию для переоценки статуса HER2 до включения в исследование, если это клинически показано.

5 3. Наличие местно-распространенного (не поддающегося радикальному хирургическому лечению) или метастатического заболевания и соответствие одному из следующих критериев:

 a. рецидив с признаками прогрессирования во время или в течение 12 месяцев после завершения (нео)адьювантной терапии ингибиторами ароматазы, 10 отдельно или в комбинации с ингибитором CDK4/6, без лечения прогрессирующего заболевания

 b. рецидив с признаками прогрессирования >12 месяцев после 15 завершения(нео)адьювантной эндокринной монотерапии с последующим прогрессированием во время или после только 1 линии терапии ингибиторами ароматазы, отдельно или в комбинации с ингибитором CDK4/6. Пациенты не могли 16 получать никакого другого предшествующего лечения (кроме вышеупомянутого: терапии ингибиторами ароматазы, отдельно или в комбинации с ингибитором CDK4/6) 17 при распространенном/метастатическом заболевании

 v. поступили *de novo* с метастатическим заболеванием, с последующим 20 прогрессированием во время или после только 1 линии терапии ингибиторами ароматазы, отдельно или в комбинации с ингибитором CDK4/6. Пациенты не могли 21 получать никакого другого предшествующего лечения (кроме вышеупомянутого: терапии ингибиторами ароматазы, отдельно или в комбинации с ингибитором CDK4/6) 22 при распространенном/метастатическом заболевании

25 4. Должен соответствовать критериям для эндокринной монотерапии

 5. Постменопауза у женщин вследствие хирургического вмешательства или 26 по естественным причинам, либо из-за подавления функции яичников (ежемесячного и начатого не менее чем за 28 дней до цикла 1, день 1) с помощью агонистов 27 гонадотропин-рилизинг-гормона, таких как гозерелин или лейпролид. Постменопауза 28 вследствие хирургического вмешательства или по естественным причинам требует по 29 крайней мере наличие 1 из следующих критериев:

 a. предшествующая двусторонняя овариэктомия

 b. возраст ≥ 60 лет

с. возраст <60 лет, аменорея в течение не менее 12 месяцев (при отсутствии химиотерапии, тамоксифена, торемифена или подавления функции яичников), а также уровни женских гормонов и эстрадиола в постменопаузальном диапазоне

6. Если статус женских гормонов и постменопаузы обусловлен подавлением функции яичников, участницы должны иметь отрицательный сывороточный тест на беременность на исходном уровне (в течение 14 дней до включения) и согласиться использовать высокоэффективные, одобренные с медицинской точки зрения меры контрацепции для предотвращения беременности (см. раздел 10.7, приложение 7) во время исследования и в течение 6 месяцев после последней дозы исследуемого препарата.

7. Мужчины должны согласиться на следующее:

а. гормональную супрессию (ежемесячно и начатую как минимум за 28 дней до дня 1 цикла 1) агонистом гонадотропин-высвобождающего гормона, таким как гозерелин или лейпролид

б. использование высокоэффективных методов контрацепции и отказ от донорства спермы во время исследования и в течение не менее 6 месяцев после приема последней дозы исследуемого препарата(-ов) или в течение периода времени, указанного в требованиях страны, в зависимости от того, что дольше

8. Наличие одного из следующих критериев, определенных RECIST v1.1 (Eisenhauer et al. 2009; Section 10.3 Appendix 3):

- измеряемые проявления заболевания
- не поддающееся измерению заболевание только в отношении костной ткани. Не поддающееся измерению заболевание только в отношении костной ткани могут включать любое из следующего:

i. бластные поражения костей

ii. литические поражения костей без измеримого компонента мягких тканей

iii. смешанные литико-бластные поражения костей без измеримого компонента мягких тканей

9. Статус эффективности соответствует 0 или 1 по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (Oken et al., 1982).

10. Наличие адекватной функции органов, как определено в таблице ниже

Система	Лабораторное значение
Почки	
Креатинин сыворотки или,	<1,5× ВГН ИЛИ

Измеренный клиренс креатинина или,	≥ 50 мл/мин/1,73 м ²
Расчетный клиренс креатинина	(см. раздел Error! Reference source not found. Приложение 5)

Гематология

АКН	$\geq 1,5 \times 10^9$ /л
Тромбоциты	$\geq 100 \times 10^9$ /л
Гемоглобин	> 8 г/дл

Примечание: трансфузии для повышения уровня гемоглобина пациента или начало терапии эритропоэтином или Г-КСФ для соответствия критериям включения не допускаются в течение 14 дней, предшествующих первой дозе исследуемого препарата.

Печень

Общий билирубин	$\leq 1,5 \times$ ВГН, допускаются пациенты с синдромом Жильбера с общим билирубином $\leq 3,0$ раза ВГН и прямым билирубином в пределах нормы
АЛТ и АСТ	$\leq 3 \times$ ВГН

Условные сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза АКН — абсолютное количество нейтрофилов; АСТ — аспартатаминотрансфераза Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ВГН — верхняя граница нормы.

5 11. Предыдущая противораковая терапия была прекращена до приема исследуемого препарата и восстановление после острых явлений терапии достигло как минимум 1 степени, за исключением остаточной алопеции и периферической невропатии, со следующими периодами вымывания, необходимыми до приема исследуемого препарата:

10 а. для препаратов, направленных на подавление функции костного мозга (например, ингибиторов CDK4/6): не менее 21 дня

b. для препаратов, не направленных на подавление функции костного мозга (например, эндокринная терапия): 7 дней или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что наступит быстрее

5 c. для исследуемых препаратов: 28 дней или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что наступит быстрее

12. Пациенты должны быть в состоянии глотать капсулы/таблетки

13. Пациенты должны быть готовы принимать участие на всем протяжении исследования и соблюдать соответствующие процедуры

10 14. Пациенты должны быть готовы подписать информированное согласие, как описано в приложении 1, которое включает необходимость соблюдения требований и ограничений, перечисленных в форме информированного согласия (ICF) и в настоящем протоколе.

Критерии исключения пациентов

15 **Участники исключаются из исследования, если применим любой из следующих критериев:**

1. Пациент ранее получал химиотерапию (за исключением неoadъювантной/адъювантной химиотерапии), фулвестрант, любую исследуемую ER-направленную терапию (включая SERD и не-SERD), любой PI3K-, mTOR- или АКТ-ингибитор

20 2. В настоящее время пациент получает исследуемый препарат в рамках клинических испытаний или участвуют в любых других медицинских исследованиях, признанных несовместимыми с данным исследованием с научной или медицинской точки зрения.

3. Наличие отечно-инфильтративного рака молочной железы

25 4. Пациенты с известными патогенными мутациями зародышевой линии, которые подходят для лечения ингибитором PARP в регионах, где эти методы лечения одобрены и доступны, не подходят для этого исследования.

30 5. Висцеральный криз, лимфангиит в легком или любые признаки лептоменингеального заболевания. Висцеральный криз — это не просто наличие висцеральных метастазов, но подразумевает тяжелую органную дисфункцию, что оценивается по симптомам и признакам, лабораторным исследованиям и быстрому прогрессированию заболевания.

6. Проявляющиеся клинически или оставленные без лечения метастазы в головной мозг. Пациенты с метастазами в головной мозг, получавшие соответствующее

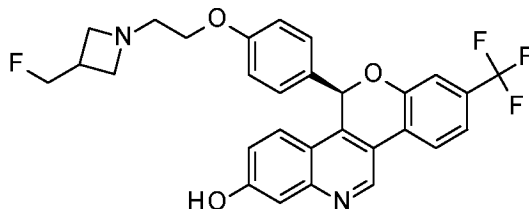
лечение, отвечают критериям для участия в этом исследовании, если они завершили предшествующую терапию (включая лучевую терапию и/или хирургическое вмешательство) за ≥ 28 дней до введения первой дозы исследуемого препарата и не получают кортикостероиды и/или противосудорожные препараты в течение по крайней мере 14 дней до первой дозы исследуемого лечения, и их заболевание является бессимптомным и рентгенологически стабильным в течение как минимум 28 дней до подписания согласия после проведения повторной визуализации (повторная визуализация должна быть выполнена на этапе скрининга).

- 5 7. Основное хирургическое вмешательство выполнено за 14 дней до
- 10 рандомизации
8. Пациенты получали широкопольную лучевую терапию ≤ 4 недель (определяемую как поражение $\geq 25\%$ костного мозга) или ограниченную лучевую терапию для паллиативной терапии ≤ 1 недели до рандомизации. Состояние пациентов по сопутствующим побочным эффектам такой терапии также должно восстановиться
- 15 до степени 1 или выше (за исключением алопеции).
9. Наличие серьезных сердечных заболеваний, таких как
 - a. Застойная сердечная недостаточность
 - b. Болезнь сердца класса III/IV по шкале Нью-Йоркской кардиологической ассоциации
 - 20 c. Нестабильная стенокардия
 - d. Инфаркт миокарда в течение последних 3 мес.
 - e. Вальвулопатия, тяжелая или умеренная, или считающаяся клинически значимой
 - f. Аритмии, которые являются симптоматическими или требуют лечения
 - 25 (исключая пациентов с мерцательной аритмией с контролем по частоте)
 - g. Нарушение мозгового кровообращения (инсульт) в течение последних 3 мес.
 - h. Средний интервал QT с поправкой на частоту сердечных сокращений ≥ 470 мс на скрининговой ЭКГ, рассчитанный с использованием формулы Фридеричиа
 - 30 в течение нескольких последовательных дней оценки
 - i. брадикардия на исходном уровне с частотой сердечных сокращений в покое < 60 ударов в минуту
 10. Наличие серьезных ранее существовавших заболеваний, которые, по мнению исследователя, исключают участие в этом исследовании.

11. Наличие в анамнезе любого другого вида рака (кроме немеланомного рака кожи или карциномы *in situ* шейки матки), за исключением случаев полной ремиссии без лечения в течение как минимум 3 лет.
- 5 12. Наличие аутологичной или аллогенной трансплантации стволовых клеток
13. Наличие активной бактериальной или грибковой инфекции или вирусной инфекции (например, вирус иммунодефицита человека [ВИЧ] или вирусный гепатит). Для включения скрининг не требуется
- 10 14. Беременные, кормящие грудью или планирующие зачатие пациенты в течение прогнозируемого периода исследования, начиная с момента скринингового визита и до 180 дней после последней дозы исследуемого препарата.
- 15 15. Применение инициированных бисфосфонатов или одобренных агентов, нацеленных на лиганд RANK (RANK-L) (например, деносуаб) <7 дней до рандомизации
16. Известная аллергическая реакция на любой из компонентов исследуемого препарата.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака, включающий:
введение дозы от около 200 мг до около 400 мг соединения формулы I:



5

или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в таком лечении, по меньшей мере один раз в день в течение по меньшей мере одной недели.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что фармацевтически приемлемая
10 соль представляет собой тозилатную соль.

3. Способ по п. 1 или п. 2, отличающийся тем, что доза составляет около
200 мг, около 300 мг или около 400 мг.

4. Способ по п. 1, отличающийся тем, что доза составляет около 400 мг.
15

5. Способ по любому из пп. 1–4, в котором у пациента был выявлен или
диагностирован рак, выбранный из группы, состоящей из рака молочной железы, рака
яичников, рака эндометрия, рака предстательной железы, рака матки, рака желудка и
20 рака легких.

6. Способ по любому из пп. 1–5, отличающийся тем, что рак является HR-
положительным.

7. Способ по п. 6, отличающийся тем, что HR-положительный рак является
ER-положительным и HER2-отрицательным.
25

8. Способ по п. 6, отличающийся тем, что HR-положительный рак является
ER-положительным и HER2-положительным.
30

9. Способ по любому из пп. 1–8, отличающийся тем, что рак представляет собой метастатический рак молочной железы (mBC).
- 5 10. Способ по любому из пп. 1–8, отличающийся тем, что рак представляет собой распространенный рак молочной железы.
11. Способ по любому из пп. 1–8, отличающийся тем, что рак представляет собой эндометриоидный рак эндометрия (ЕЕС).
- 10 12. Способ лечения рака по любому из пп. 1–11, дополнительно включающий: введение второго терапевтического средства.
- 15 13. Способ по п. 12, отличающийся тем, что второе терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из: абемациклиба, ингибитора ароматазы, эверолимуса, алпелисиба, трастузумаба и пертузумаба.
14. Способ по п. 13, отличающийся тем, что ингибитор ароматазы выбран из группы, состоящей из: анастрозола, экземестана и летрозолола.
- 20 15. Способ по любому из пп. 12–13, отличающийся тем, что второе терапевтическое средство представляет собой абемациклиб.
16. Способ по любому из пп. 12–13, отличающийся тем, что второй терапевтический агент представляет собой трастузумаб.
- 25 17. Способ по любому из пп. 12–16, отличающийся тем, что соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль и второе терапевтическое средство вводят с третьим терапевтическим средством.
- 30 18. Способ по п. 17, в котором третье терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из: ингибитора ароматазы, эверолимуса, алпелисиба, трастузумаба и пертузумаба, при этом третье терапевтическое средство отличается от второго терапевтического средства.

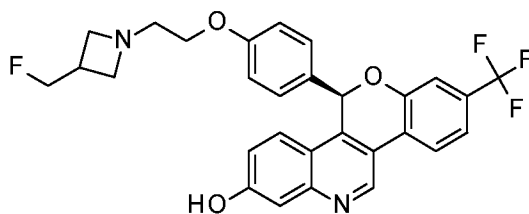
19. Способ по п. 18, отличающийся тем, что третье терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из ингибитора ароматазы и трастузумаба.

20. Способ по п. 18, отличающийся тем, что ингибитор ароматазы выбирают из группы, состоящей из анастрозола, экземестана и летрозола.

21. Способ по п. 17, отличающийся тем, что третье терапевтическое средство представляет собой противодиарейное средство.

22. Способ по п. 17 или 18, отличающийся тем, что третье терапевтическое средство представляет собой пертузумаб.

23. Соединение формулы I:



или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении рака, при этом соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту в дозе от около 200 мг до около 800 мг не реже одного раза в день в течение как минимум недели.

24. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 23, при этом доза составляет около 400 мг.

25. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 23 или 24, отличающееся тем, что у пациента был выявлен или диагностирован рак, выбранный из группы, состоящей из рака молочной железы, рака яичников, рака эндометрия, рака предстательной железы, рака матки, рака желудка и рака легких.

26. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 25, причем рак является HR-положительным, рак является ER-положительным и HER2-отрицательным.

5 27. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 25, отличающееся тем, что HR-положительный рак является ER-положительным и HER2-положительным.

10 28. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 23–27, отличающееся тем, что рак молочной железы представляет собой метастатический рак молочной железы (mBC).

15 29. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 23–27, отличающиеся тем, что рак молочной железы представляет собой распространенный рак молочной железы.

20 30. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 23–27, отличающееся тем, что рак представляет собой эндометриоидный рак эндометрия (ЕЕС).

25 31. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 23–30, при этом соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят одновременно, отдельно или последовательно в комбинации со вторым терапевтическим средством.

30 32. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 31, при этом второе терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из: абемациклиба, ингибитора ароматазы, эверолимуса, алпелисиба, трастузумаба и пертузумаба.

33. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 31 или 32, отличающееся тем, что второе терапевтическое средство представляет собой абемациклиб.

34. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 31 или п. 32, отличающееся тем, что второе терапевтическое средство представляет собой трастузумаб.

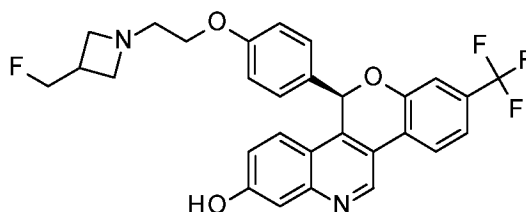
5 35. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 31–34, отличающееся тем, что соединение или его фармацевтически приемлемая соль и второе терапевтическое средство вводят в одновременно, отдельно или последовательно в комбинации с третьим терапевтическим средством.

10 36. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 35, причем третье терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из: ингибитора ароматазы, эверолимуса, алпелисиба, трастузумаба и пертузумаба, при этом третье терапевтическое средство отличается от второго терапевтического средства.

15 37. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 35 или п. 36, причем третье терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из ингибитора ароматазы и трастузумаба.

20 38. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 35 или 36, где третье терапевтическое средство представляет собой пертузумаб.

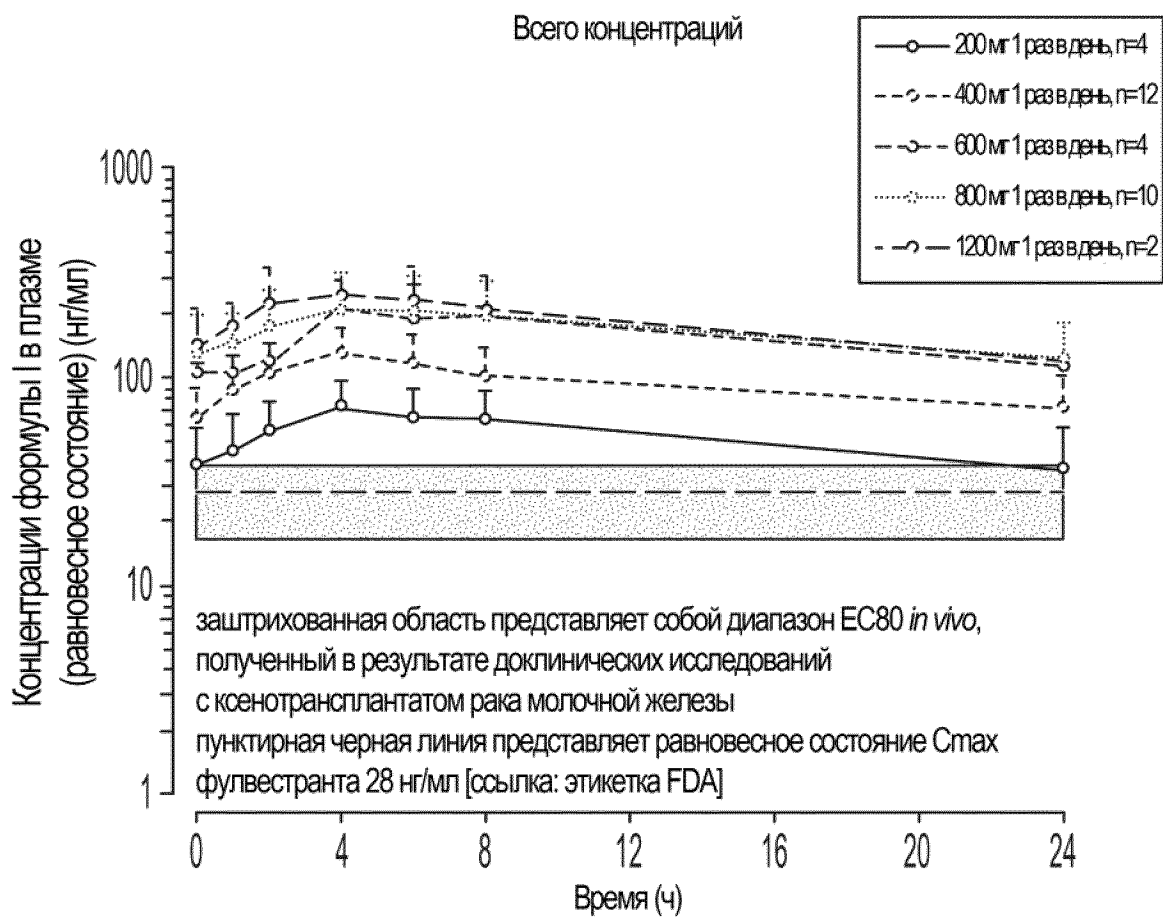
39. Соединение формулы I:



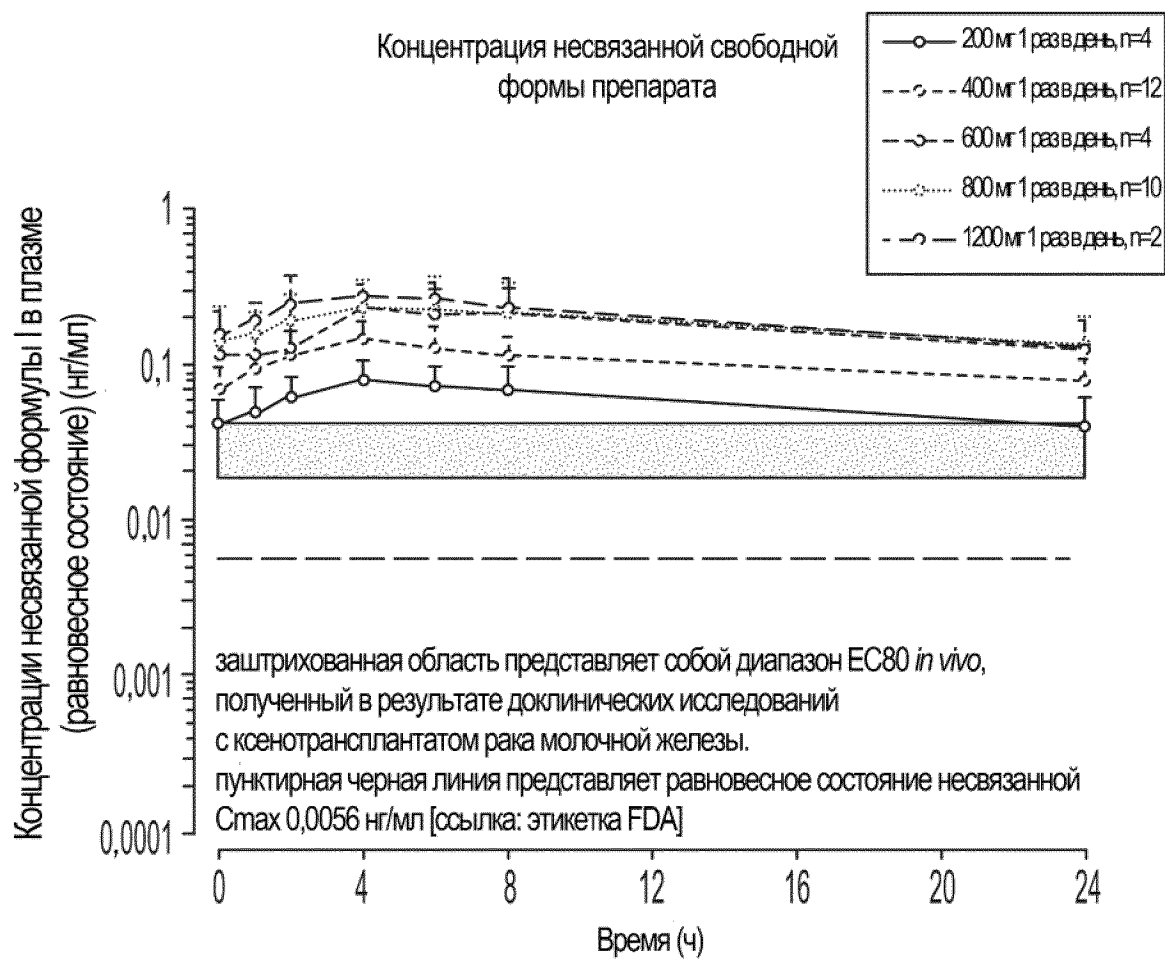
25 или его фармацевтически приемлемая соль для одновременного, отдельного или последовательного применения в комбинации со вторым терапевтическим средством и третьим терапевтическим средством при лечении рака у пациента, причем второе терапевтическое средство и третье терапевтическое средство отличаются, и при этом соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 200 мг до
30 около 400 мг по меньшей мере один раз в день в течение по меньшей мере одной недели.

- 5 40. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 39, при этом рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, рака яичников, рака эндометрия, рака предстательной железы, рака матки, рака желудка и рака легких.
- 10 41. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 40, отличающееся тем, что рак является ER-положительным и HER2-отрицательным.
- 15 42. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 40, отличающееся тем, что рак является ER-положительным и HER2-положительным.
- 20 43. Соединение, которое представляет собой (5R)-5-[4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-8-(трифторметил)-5H-хромено[4,3-с]хинолин-2-ол, 4-метилбензолсульфоновую кислоту (1/1) для одновременного, отдельного или последовательного применения в комбинации с пертузумабом и трастузумабом для лечения ER+, HER2-негативного рака молочной железы.
- 25 44. Соединение для применения по п. 43, отличающееся тем, что указанное соединение вводят в дозе около 400 мг.
- 30 45. Соединение, которое представляет собой (5R)-5-[4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-8-(трифторметил)-5H-хромено[4,3-с]хинолин-2-ол, 4-метилбензолсульфоновую кислоту (1/1) для одновременного, отдельного или последовательного применения в комбинации с абемациклибом для лечения ER, HER2-негативного рака молочной железы, причем соединение вводят в дозе около 400 мг.
46. Способ лечения ER+, HER2-негативного рака молочной железы, причем способ включает введение (5R)-5-[4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенила]-8-(трифторметил)-5H-хромено[4,3-с]хинолин-2-ола, 4-метилбензолсульфоновой кислоты (1/1), пертузумаба и трастузумаба.

47. Способ лечения рака HR+ и ER+, включающий введение около 400 мг (5R)-5-[4-[2-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]этокси]фенил]-8-(трифторметил)-5H-хромено[4,3-с]хинолин-2-ола, 4-метилбензолсульфоновой кислоты (1/1) и
- 5 абемациклиба, причем рак выбран из группы, состоящей из HER2-положительного рака молочной железы, HER2-отрицательного рака молочной железы и эндометриоидного рака эндометрия (ЕЕС).



ФИГ. 1



ФИГ. 2