



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 114667147 B

(45) 授权公告日 2024. 09. 06

(21) 申请号 202080074710.2
(22) 申请日 2020.08.24
(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114667147 A

(43) 申请公布日 2022.06.24

(30) 优先权数据
62/891,648 2019.08.26 US
62/924,653 2019.10.22 US
62/942,663 2019.12.02 US
63/023,067 2020.05.11 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2022.04.25

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/047693 2020.08.24

(87) PCT国际申请的公布数据
W02021/041348 EN 2021.03.04

(73) 专利权人 阿尔维纳斯运营股份有限公司
地址 美国康涅狄格州

(72) 发明人 安德鲁·P·克鲁
约翰·弗拉纳根

谢里尔·玛克辛·高夫
罗伊·J·哈斯克爾三世
马西娅·杜根·穆尔 Y·钱
伊恩·查尔斯·安东尼·泰勒
J·王 陈昕

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

专利代理师 谭玮

(51) Int.Cl.
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 109310754 A, 2019.02.05
US 2018155322 A1, 2018.06.07 (续)

审查员 万光

权利要求书4页 说明书67页 附图15页

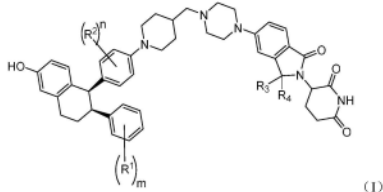
(54) 发明名称

用四氢萘衍生物作为雌激素受体降解剂的治疗乳腺癌的方法

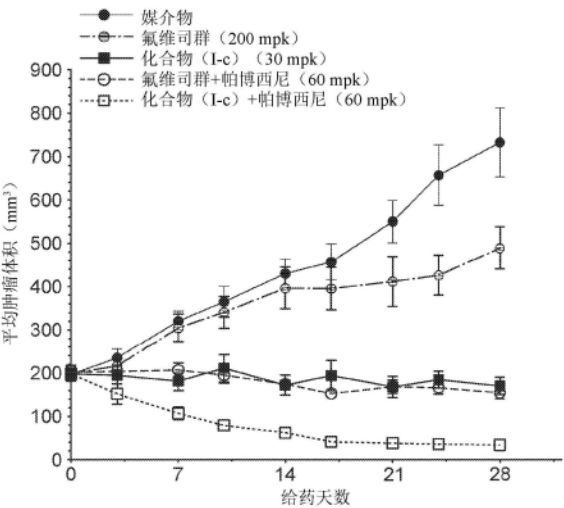
(57) 摘要

本申请涉及治疗和/或预防需要治疗的受试者的乳腺癌,包括局部晚期或转移性ER+、HER2-乳腺癌,包括施用式(I)的化合物, (I),或其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物、同位素衍生物或前药,其中R¹、R²、R₃、R₄、m和n在本文中定义。

CN 114667147 B



(I)



[转续页]

[接上页]

(56) 对比文件

Mutsuko Yamamoto-Ibusuki等.Targeted therapies for ER+/HER2- metastatic breast cancer.《BMC Medicine》.2015,第13卷1-12.

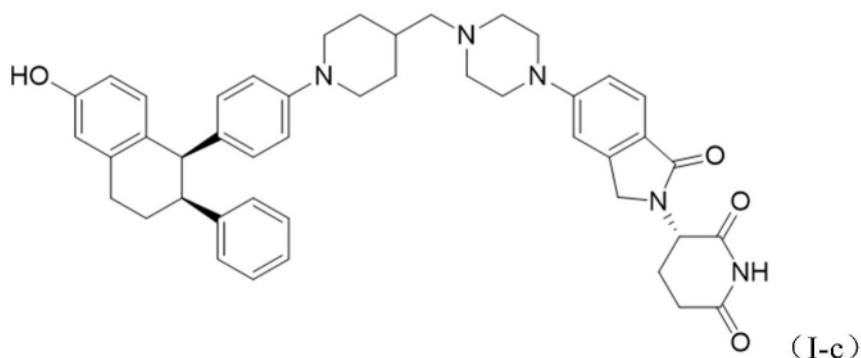
SIBYLLE LOIBL等.Palbociclib Combined with Fulvestrant in Premenopausal Women with Advanced Breast Cancer and Prior Progression on Endocrine Therapy: PALOMA-3 Results.《The Oncologist》.2017,第22卷1028-1038.

Julia A. Beaver等.FDA Approval: Palbociclib for the Treatment of

Postmenopausal Patients with Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Metastatic Breast Cancer.《Clin Cancer Res》.2015,第21卷(第21期),4760-4766.

ClinicalTrials.NCT04072952(v7)-A Phase 1/2 Trial of ARV-471 Alone and in Combination With Palbociclib (IBRANCE®) in Patients With ER+/HER2- Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer (mBC).《https://www.clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT04072952?V_7=View#StudyPageTop》.2020,全文.

1. 式 (I-c) 的化合物



和帕博西尼在制备用于治疗乳腺癌的药剂中的用途,其中:

- (i) 所述药剂包含10mg至1000mg的式 (I-c) 的化合物或其药学上可接受的盐;
 - (ii) 式 (I-c) 的化合物或其药学上可接受的盐和帕博西尼被配制成单一剂型或分开的剂型;和
 - (iii) 式 (I-c) 的化合物或其药学上可接受的盐和帕博西尼被同时或依次施用。
2. 根据权利要求1所述的用途,其中所述乳腺癌是ER⁺,HER2⁻。
 3. 根据权利要求1或2所述的用途,其中所述乳腺癌是转移性的或局部晚期的。
 4. 根据权利要求1或2所述的用途,其中所述式 (I-c) 的化合物或其药学上可接受的盐被口服施用。
 5. 根据权利要求1或2所述的用途,其中所述式 (I-c) 的化合物或其药学上可接受的盐每天一次、每天两次、每天三次或每天四次施用。
 6. 根据权利要求1或2所述的用途,其中所述式 (I-c) 的化合物或其药学上可接受的盐每天一次施用。
 7. 根据权利要求1或2所述的用途,其中所述式 (I-c) 的化合物或其药学上可接受的盐一次性全部施用,或者分两、三或四部分施用。
 8. 根据权利要求1或2所述的用途,其中所述药剂包含10mg、15mg、20mg、25mg或30mg的所述式 (I-c) 的化合物或其药学上可接受的盐。
 9. 根据权利要求1或2所述的用途,其中所述药剂包含20mg至750mg的所述式 (I-c) 的化合物或其药学上可接受的盐。
 10. 根据权利要求1或2所述的用途,其中所述药剂包含30mg至500mg的所述式 (I-c) 的化合物或其药学上可接受的盐。
 11. 根据权利要求1或2所述的用途,其中所述药剂包含30mg至120mg的所述式 (I-c) 的化合物或其药学上可接受的盐。
 12. 根据权利要求1或2所述的用途,其中所述式 (I-c) 的化合物或其药学上可接受的盐导致大于3,500ng*hr/mL的平均第15天AUC_{TAU}。
 13. 根据权利要求1或2所述的用途,其中所述式 (I-c) 的化合物或其药学上可接受的盐导致大于4,000ng*hr/mL且小于4,500ng*hr/mL的平均第15天AUC_{TAU}。
 14. 根据权利要求1或2所述的用途,其中所述式 (I-c) 的化合物或其药学上可接受的盐导致大于200ng/mL的平均第15天C_{max}。
 15. 根据权利要求1或2所述的用途,其中所述式 (I-c) 的化合物或其药学上可接受的盐

导致大于215ng/mL且小于235ng/mL的平均第15天 $C_{\max}$ 。

16. 根据权利要求1所述的用途,其中所述式(I-c)的化合物或其药学上可接受的盐被配制成片剂。

17. 根据权利要求16所述的用途,其中所述片剂包含式(I-c)的化合物或其药学上可接受的盐,以及任选地以下中的一种或多种:乳化剂;表面活性剂;粘合剂;崩解剂;助流剂;和润滑剂。

18. 根据权利要求17所述的用途,其中所述乳化剂是羟丙甲纤维素。

19. 根据权利要求17所述的用途,其中所述表面活性剂是维生素E聚乙二醇琥珀酸盐。

20. 根据权利要求17所述的用途,其中所述粘合剂是微晶纤维素或乳糖一水合物。

21. 根据权利要求17所述的用途,其中所述崩解剂是交联羧甲基纤维素钠。

22. 根据权利要求17所述的用途,其中所述助流剂是二氧化硅。

23. 根据权利要求17所述的用途,其中所述润滑剂是硬脂酰富马酸钠。

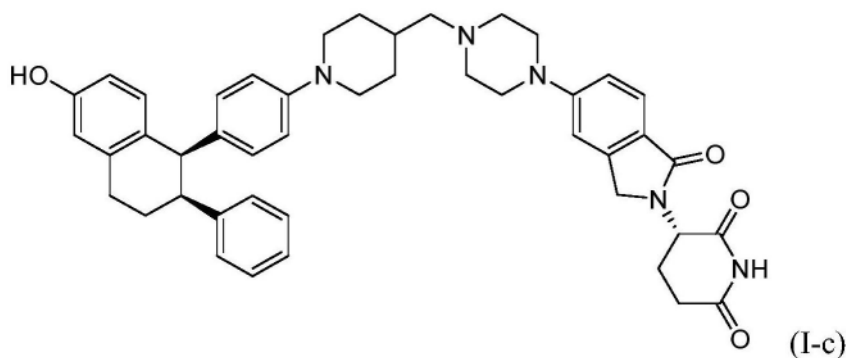
24. 根据权利要求1所述的用途,其中所述帕博西尼每天一次施用。

25. 根据权利要求1或权利要求24所述的用途,其中所述药剂包含60mg、75mg、100mg或125mg的帕博西尼。

26. 根据权利要求1或权利要求24中任一项所述的用途,其中帕博西尼每天施用一次,持续最多21个连续日,随后为最多7个连续日停止治疗,其中用帕博西尼治疗随后停止治疗的周期被重复一次、两次、三次、四次、五次或更多次。

27. 根据权利要求1至2或16至24中任一项所述的用途,其中所述式(I-c)的化合物或其药学上可接受的盐每天施用一次,持续最多21个连续日,随后为最多7个连续日停止治疗,其中用所述式(I-c)的化合物或其药学上可接受的盐治疗随后停止治疗的周期被重复一次、两次、三次、四次、五次或更多次。

28. 式(I-c)的化合物



和帕博西尼在制备用于治疗转移性乳腺癌的药剂中的用途,其中:

(i) 式(I-c)的化合物或其药学上可接受的盐和帕博西尼被配制成单一剂型或分开的剂型;

(ii) 式(I-c)的化合物或其药学上可接受的盐和帕博西尼被同时或依次施用;

(iii) 式(I-c)的化合物或其药学上可接受的盐被口服施用;和

(iv) 帕博西尼被口服施用。

29. 根据权利要求28所述的用途,其中所述式(I-c)的化合物或其药学上可接受的盐一次性全部施用,或者分两、三或四部分施用。

30. 根据权利要求28所述的用途,其中所述药剂包含30mg至1000mg的式(I-c)的化合物或其药学上可接受的盐。

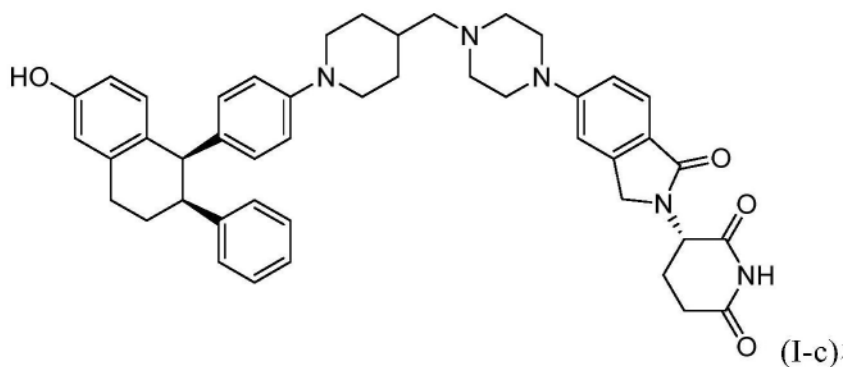
31. 根据权利要求28所述的用途,其中所述式(I-c)的化合物或其药学上可接受的盐被配制成片剂。

32. 根据权利要求28所述的用途,其中所述帕博西尼每天一次施用。

33. 根据权利要求28所述的用途, 其中帕博西尼每天施用一次, 持续最多21个连续日, 随后为最多7个连续日停止治疗, 其中用帕博西尼治疗随后停止治疗的周期被重复一次、两次、三次、四次、五次或更多次。

34. 根据权利要求28所述的用途,其中所述式(I-c)的化合物或其药学上可接受的盐每天施用一次,持续最多21个连续日,随后为最多7个连续日的停止治疗,其中用所述式(I-c)的化合物或其药学上可接受的盐治疗随后停止治疗的周期被重复一次、两次、三次、四次、五次或更多次。

35. 式(I-c)的化合物



治疗转移性乳腺癌的药剂中的用途,其中:

- (i) 式 (I-c) 的化合物和帕博西尼被配制成单一剂型或分开的剂型；
(ii) 式 (I-c) 的化合物和帕博西尼被同时或依次施用；
(iii) 式 (I-c) 的化合物被口服施用；和
(iv) 帕博西尼被口服施用。

36. 根据权利要求28或权利要求35所述的用途,其中所述药剂包含30mg至1000mg的式(I-c)的化合物。

37. 根据权利要求28或权利要求35所述的用途, 其中所述药剂包含60mg、75mg、100mg或125mg的帕博西尼。

38. 根据权利要求35所述的用途,其中帕博西尼每天施用一次,持续最多21个连续日,随后为最多7个连续日停止治疗,其中用帕博西尼治疗随后停止治疗的周期被重复一次、两次、三次、四次、五次或更多次。

39. 根据权利要求28或权利要求35所述的用途,其中所述式(I-c)的化合物每天施用一次,持续最多21个连续日,随后为最多7个连续日停止治疗,其中用所述式(I-c)的化合物治疗随后停止治疗的周期被重复一次、两次、三次、四次、五次或更多次。

40. 根据权利要求28或权利要求35所述的用途, 其中帕博西尼的施用 in 所述式(I-c)的化合物的施用之前发生。

41. 根据权利要求28或权利要求35所述的用途, 其中帕博西尼的施用在所述式(I-c)的

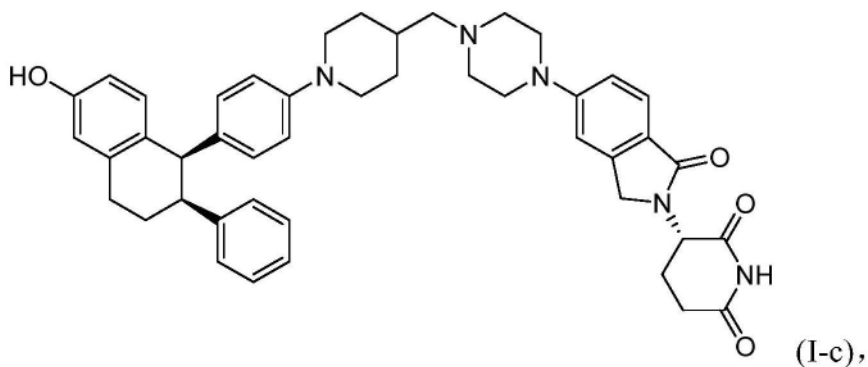
化合物的施用之前至少30分钟发生。

42. 根据权利要求28或权利要求35所述的用途, 其中帕博西尼的施用在所述式 (I-c) 的化合物的施用之后发生。

43. 根据权利要求42所述的用途, 其中帕博西尼的施用在所述式 (I-c) 的化合物的施用后至少30分钟发生。

44. 一种用于治疗乳腺癌的试剂盒, 包含:

(i) 式 (I-c) 的化合物,



(ii) 帕博西尼, 和

(iii) 使用说明。

用四氢萘衍生物作为雌激素受体降解剂的治疗乳腺癌的方法

[0001] 相关申请的引证

[0002] 本申请要求2020年5月11日提交的美国申请第63/023,067号、2019年12月2日提交的美国申请第62/942,663号、2019年10月22日提交的美国申请第62/924,653号和2019年8月26日提交的美国申请第62/891,648号的优先权和权益,其每一个的全部内容通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本申请涉及治疗乳腺癌,包括局部晚期或转移性ER+、HER2-乳腺癌,包含向需要治疗的受试者施用式(I)的化合物。

背景技术

[0004] 在美国(US),乳腺癌是女性癌症死亡的第二大原因,预计2018年约41,000名女性死于乳腺癌。虽然乳腺癌在男性中不太常见,但男性占有新诊断病例的约1%,并且预计2018年将有近500名男性死于该疾病(Seigel R.L等人,Cancer Statistics,CA Cancer J Clin.2018,68(1);7-30.)。

[0005] 据估计,截至2017年1月,约155,000名患有转移性乳腺癌(mBC)的女性居住在美国。另据报道,患有mBC的女性人数正在增加,主要是因为治疗的改进和美国人口的老龄化。从2000年到2010年,患有mBC的女性的估计人数增加了17%,并且预计从2010年到2020年将增加31%(Mariotto A.B等人,“Estimation of the Number of Women Living with Metastatic Breast Cancer in the United States”Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.2017,26(6):809-815.)。

[0006] 晚期乳腺癌或mBC的治疗选项取决于多种不同的因素,包括肿瘤是否表达激素受体,即雌激素受体(ER)和/或孕激素受体,或人表皮生长因子受体2(HER2)。患有mBC的女性的护理标准是单独或组合的内分泌疗法、化学疗法和/或靶向疗法。患有ER阳性(ER+)和HER2阴性(HER2-)mBC的患者用内分泌疗法治疗,有时与靶向药物如CDK4/6抑制剂(CDKi)组合。在患有侵袭性疾病或疾病在内分泌疗法中继续进展的患者中,可以开展化学疗法。

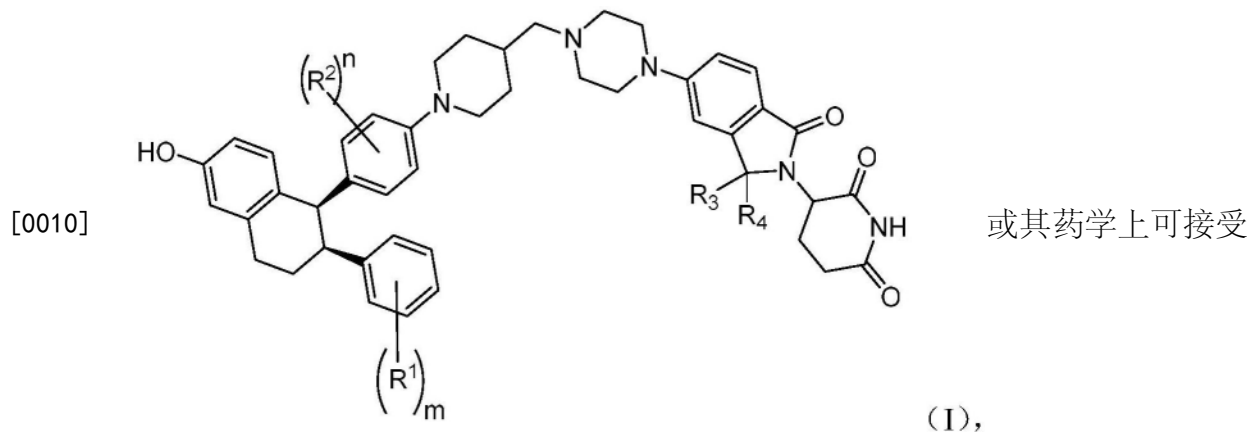
[0007] 患有ER+、HER2-mBC的女性的当前护理标准是内分泌疗法+/-CDKi或mTOR抑制剂。内分泌疗法包括卵巢切除或抑制(对于绝经前女性)、他莫昔芬(选择ER调节剂)、芳香化酶抑制剂和氟维司群(SERD)。转移性乳腺癌仍然无法治愈,并且内分泌疗法的排序是用于治疗ER+乳腺癌的推荐方法。将包括CDKi和mTOR抑制剂在内的靶向药剂添加到内分泌疗法的主链中进一步改善患者结果。

[0008] 氟维司群被认为是晚期疾病环境中ER靶向的内分泌方案的基石组分,并且经由蛋白质降解的间接机制起作用,导致ER的不稳定。单药剂氟维司群在第1、15和29天时以500mg IM给药,并且此后每月一次。氟维司群的功效是通过与选择性芳香化酶抑制剂阿那曲唑在患有局部晚期或mBC的绝经后女性中的2个随机分组的对照临床试验中进行比较而确立的(Astra Zeneca Faslodex Full Prescribing Information,2019年3月修订)。在辅助或晚

期疾病环境中,所有患者在先前用抗雌激素或孕激素治疗乳腺癌的疗法后均进展。在两项试验中,患有可测量的和/或可评估的疾病的符合条件的患者被随机分组为接受每月一次的氟维司群250mg IM (28天+3天) 或每天一次口服施用阿那曲唑1mg。在最短14.6个月的随访持续时间后,试验的结果排除了氟维司群相对于阿那曲唑的劣效性。在随访持续时间2年或更长时间后,2个治疗组之间的总生存期(OS)没有统计学显著差异。第三项研究比较了氟维司群500mg剂量与氟维司群250mg剂量。在最短18个月的随访持续时间后,本研究的结果显示氟维司群500mg的无进展生存期(PFS)在统计学上显著优于氟维司群250mg(分别为6.5个月相对于5.4个月)。在2个治疗组之间,OS没有统计学显著差异(对于氟维司群500mg为25.1个月,并且对于氟维司群250mg为22.8个月)。总应答率相似;500mg剂量的应答率为13.8%(95%置信区间[CI]9.7-18.8%),并且250mg剂量的应答率为14.6%(CI 10.5-19.4%)(Astra Zeneca Faslodex Full Prescribing Information,2019年3月修订)。

发明内容

[0009] 在一个方面中,本申请涉及一种治疗有需要的受试者的乳腺癌的方法,所述方法包含向所述受试者施用治疗有效量的式(I)的化合物,



的盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物、同位素衍生物或前药,其中:

[0011] 每个 R^1 和每个 R^2 独立地选自由卤代、 OR_5 、 $N(R_5)$ (R_6)、 NO_2 、 CN 、 SO_2 (R_5)、 C_1 - C_6 烷基和 C_3 - C_6 环烷基组成的群组;

[0012] R_3 和 R_4 均为氢,或与它们所附接的碳一起形成羰基;

[0013] 每个 R_5 和每个 R_6 独立地选自由氢、 C_1 - C_6 烷基和 C_3 - C_6 环烷基组成的群组;

[0014] m 是0、1、2、3、4或5;并且

[0015] n 是0、1、2、3或4。

[0016] 在一个实施例中,乳腺癌是ER⁺、HER2⁻。

[0017] 在一个实施例中,乳腺癌是转移性的或局部晚期的。

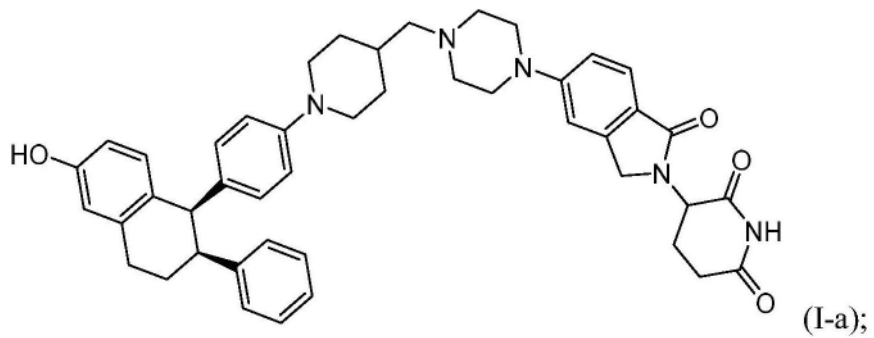
[0018] 在一个实施例中,每个 R^1 和每个 R^2 独立地选自由卤代和 OR_5 组成的群组。

[0019] 在一个实施例中, R_3 和 R_4 均为氢。

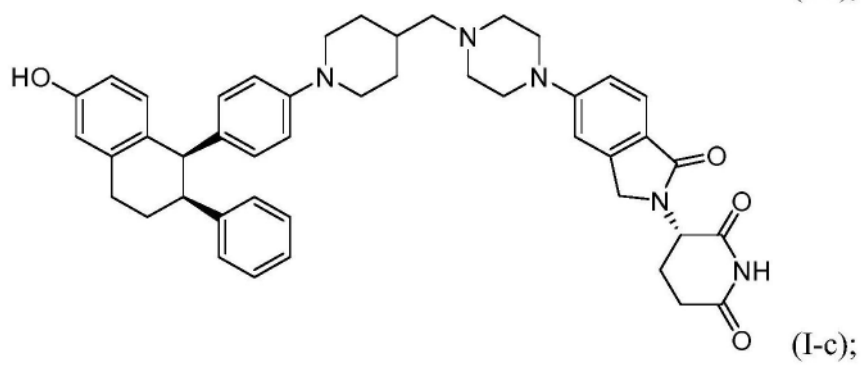
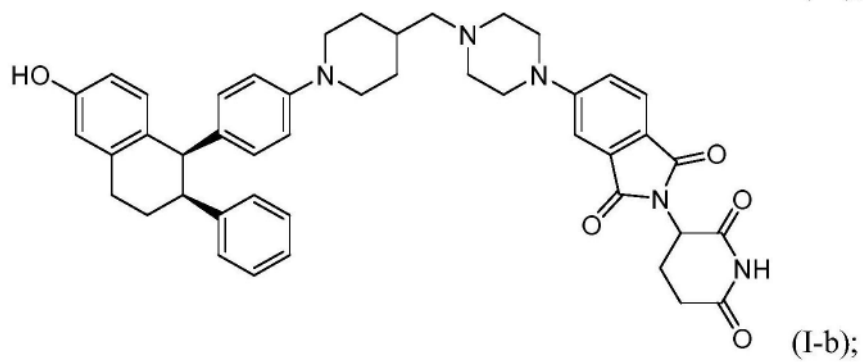
[0020] 在一个实施例中, R_3 和 R_4 与它们所附接的碳一起形成羰基。

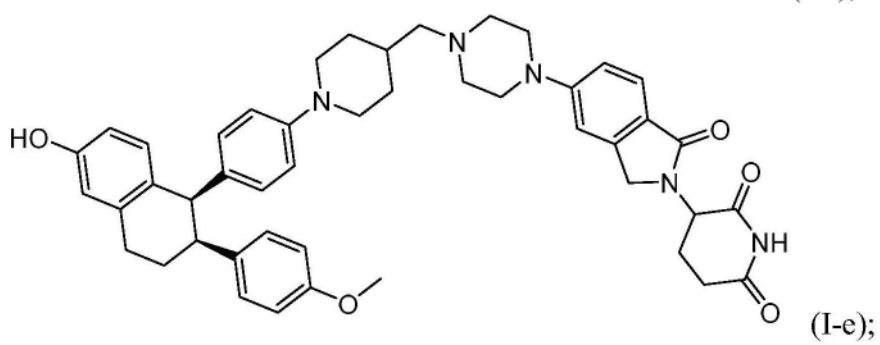
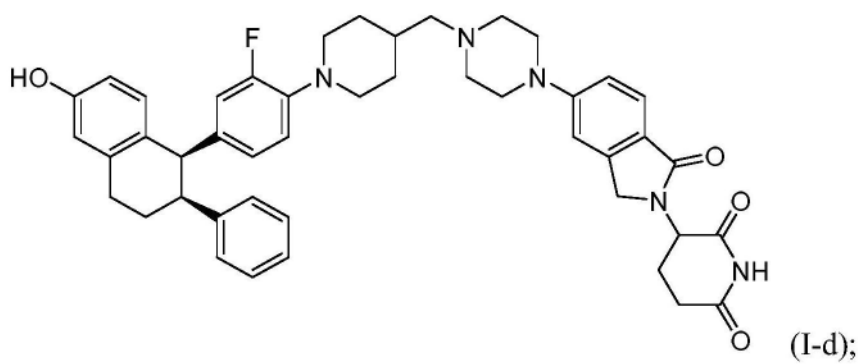
[0021] 在一个实施例中, m 和 n 各自为0。在一个实施例中, m 和 n 各自为1。在一个实施例中, m 和 n 中的一个为0,并且另一个为1。例如,在一个实施例中, m 为0且 n 为1。在另一个实施例中, m 为0且 n 为1。

[0022] 在一个实施例中,式(I)的化合物是:

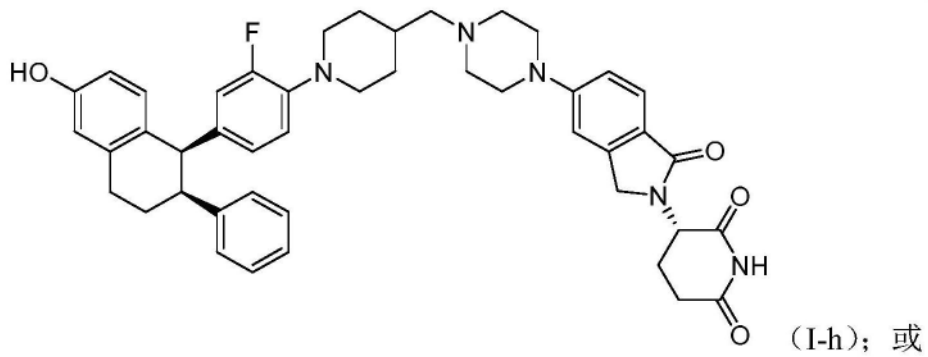
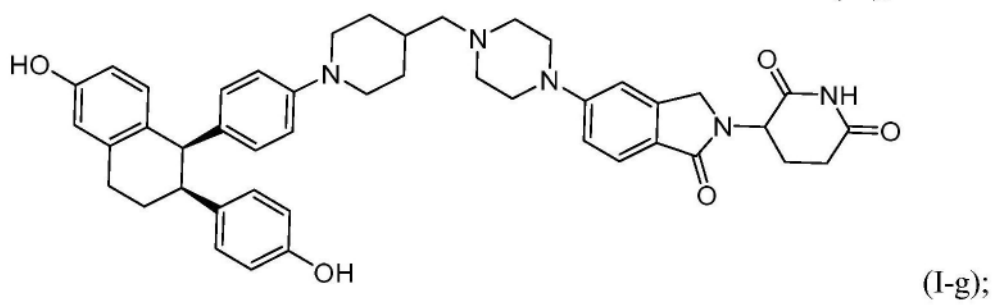
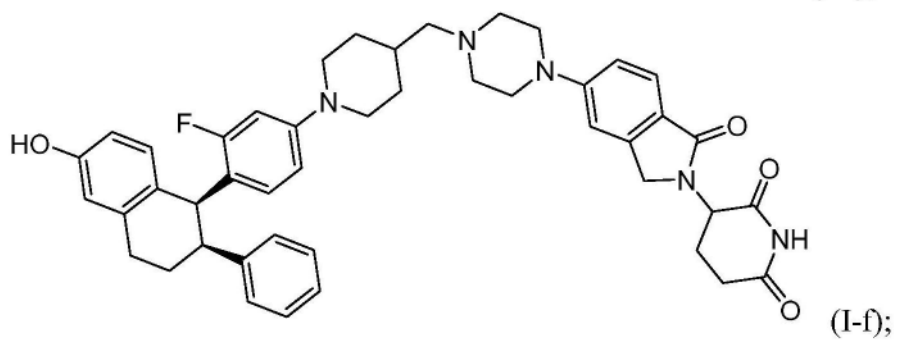


[0023]

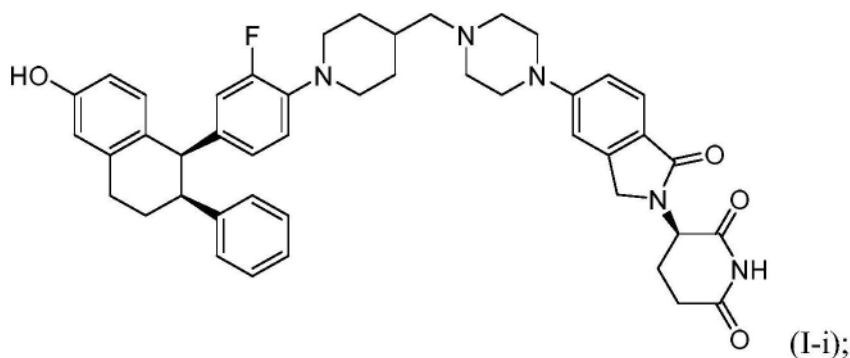




[0024]



[0025]



[0026] 或前述任一项的药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物、同位素衍生物或前药。

[0027] 在一个实施例中,所述方法包含向受试者施用治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物或同位素衍生物。

[0028] 在一个实施例中,式(I)的化合物被口服施用于受试者。

[0029] 在一个实施例中,将治疗有效量的式(I)的化合物每天一次、每天两次、每天三次或每天四次施用于受试者。在一个实施例中,将治疗有效量的式(I)的化合物每天一次施用于受试者。在一个实施例中,治疗有效量的式(I)的化合物一次性全部施用于受试者,或者分两、三或四部分施用。

[0030] 在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量为约3mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg或30mg。

[0031] 在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量为约10mg至约1000mg。

[0032] 在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量为约20mg至约700mg。

[0033] 在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量为约30mg至约500mg。

[0034] 在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量为约30mg至约120mg。

[0035] 在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量为约10至约40mg、约20至约50mg、约30至约60mg、约40至约70mg、约50至约80mg、约60至约90mg、约70至约100mg、约80至约110mg、约90至约120mg、约100至约130mg、约110至约140mg、约120至约150mg、约130至约160mg、约140至约170mg、约150至约180mg、约160至约190mg、约170至约200mg、约180至约210mg、约190至约220mg、约200至约230mg、约210至约240mg、约220至约250mg、约230至约260mg、约240至约270mg、约250至约280mg、约260至约290mg、约270至约300mg、约280至约310mg、约290至约320mg、约300至约330mg、约310至约340mg、约320至约350mg、约330至约360mg、约340至约370mg、约350至约380mg、约360至约390mg或约370至约400mg。

[0036] 在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量导致大于约3,500ng*hr/mL、约3,600ng*hr/mL、约3,700ng*hr/mL、约3,800ng*hr/mL、约3,900ng*hr/mL、约4,000ng*hr/mL、约4,100ng*hr/mL、约4,200ng*hr/mL、约4,300ng*hr/mL、4,400ng*hr/mL、约4,500ng*hr/mL、约4,600ng*hr/mL、约4,700ng*hr/mL、约4,800ng*hr/mL、约4,900ng*hr/mL或约5,000ng*hr/mL的平均第15天AUC_{TAU}。

[0037] 在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量导致大于约3,500ng*hr/mL且小于约4,000ng*hr/mL的平均第15天AUC_{TAU}。在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量导致大于约3,600ng*hr/mL且小于约4,100ng*hr/mL的平均第15天AUC_{TAU}。在一个实施例中,式

(I)的化合物的治疗有效量导致大于约3,700ng*hr/mL且小于约4,200ng*hr/mL的平均第15天AUC_{TAU}。在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量导致大于约3,800ng*hr/mL且小于约4,300ng*hr/mL的平均第15天AUC_{TAU}。在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量导致大于约3,900ng*hr/mL且小于约4,400ng*hr/mL的平均第15天AUC_{TAU}。在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量导致大于约4,000ng*hr/mL且小于约4,500ng*hr/mL的平均第15天AUC_{TAU}。在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量导致大于约4,100ng*hr/mL且小于约4,600ng*hr/mL的平均第15天AUC_{TAU}。在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量导致大于约4,200ng*hr/mL且小于约4,700ng*hr/mL的平均第15天AUC_{TAU}。在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量导致大于约4,300ng*hr/mL且小于约4,800ng*hr/mL的平均第15天AUC_{TAU}。在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量导致大于约4,400ng*hr/mL且小于约4,900ng*hr/mL的平均第15天AUC_{TAU}。在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量导致大于约4,500ng*hr/mL且小于约5,000ng*hr/mL的平均第15天AUC_{TAU}。在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量导致大于约4,600ng*hr/mL且小于约5,100ng*hr/mL的平均第15天AUC_{TAU}。在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量导致大于约4,700ng*hr/mL且小于约5,200ng*hr/mL的平均第15天AUC_{TAU}。在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量导致大于约4,800ng*hr/mL且小于约5,300ng*hr/mL的平均第15天AUC_{TAU}。在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量导致大于约4,900ng*hr/mL且小于约5,400ng*hr/mL的平均第15天AUC_{TAU}。在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量导致大于约5,000ng*hr/mL且小于约5,500ng*hr/mL的平均第15天AUC_{TAU}。

[0038] 在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量导致大于约4,000ng*hr/mL且小于约4,200ng*hr/mL的平均第15天AUC_{TAU}。在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量导致大于约3,900ng*hr/mL且小于约4,300ng*hr/mL的平均第15天AUC_{TAU}。在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量导致大于约3,800ng*hr/mL且小于约4,400ng*hr/mL的平均第15天AUC_{TAU}。在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量导致大于约3,700ng*hr/mL且小于约4,500ng*hr/mL的平均第15天AUC_{TAU}。在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量导致大于约3,600ng*hr/mL且小于约4,600ng*hr/mL的平均第15天AUC_{TAU}。

[0039] 在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量导致大于约200ng/mL、约205ng/mL、约210ng/mL、约215ng/mL、约220ng/mL、约225ng/mL、约230ng/mL、约235ng/mL、约240ng/mL、约245ng/mL或约250ng/mL的平均第15天C_{max}。

[0040] 在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量导致大于约200ng/mL且小于约220ng/mL的平均第15天C_{max}。在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量导致大于约205ng/mL且小于约225ng/mL的平均第15天C_{max}。在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量导致大于约210ng/mL且小于约230ng/mL的平均第15天C_{max}。在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量导致大于约215ng/mL且小于约235ng/mL的平均第15天C_{max}。在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量导致大于约220ng/mL且小于约240ng/mL的平均第15天C_{max}。在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量导致大于约225ng/mL且小于约245ng/mL的平均第15天C_{max}。在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量导致大于约230ng/mL且小于约250ng/mL的平均第15天C_{max}。在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量导致大于约235ng/mL且小于约255ng/mL的平均第15天C_{max}。在一个实施例中,式(I)的

化合物的治疗有效量导致大于约240ng/mL且小于约260ng/mL的平均第15天 C_{max} 。在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量导致大于约245ng/mL且小于约265ng/mL的平均第15天 C_{max} 。在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量导致大于约250ng/mL且小于约270ng/mL的平均第15天 C_{max} 。

[0041] 在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量导致大于约214ng/mL且小于约236ng/mL的平均第15天 C_{max} 。在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量导致大于约213ng/mL且小于约237ng/mL的平均第15天 C_{max} 。在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量导致大于约212ng/mL且小于约238ng/mL的平均第15天 C_{max} 。在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量导致大于约211ng/mL且小于约239ng/mL的平均第15天 C_{max} 。在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量导致大于约210ng/mL且小于约240ng/mL的平均第15天 C_{max} 。在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量导致大于约205ng/mL且小于约245ng/mL的平均第15天 C_{max} 。在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量导致大于约200ng/mL且小于约250ng/mL的平均第15天 C_{max} 。

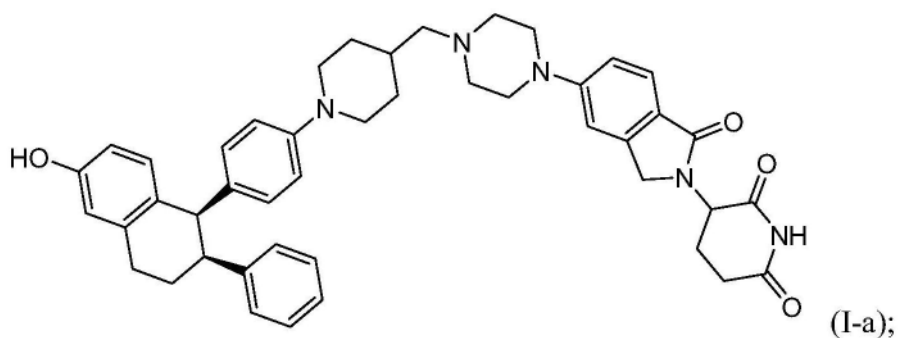
[0042] 在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量导致大于约223ng/mL且小于约225ng/mL的平均第15天 C_{max} 。在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量导致大于约222ng/mL且小于约226ng/mL的平均第15天 C_{max} 。在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量导致大于约221ng/mL且小于约227ng/mL的平均第15天 C_{max} 。在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量导致大于约220ng/mL且小于约228ng/mL的平均第15天 C_{max} 。在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量导致大于约219ng/mL且小于约229ng/mL的平均第15天 C_{max} 。在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量导致大于约218ng/mL且小于约230ng/mL的平均第15天 C_{max} 。在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量导致大于约217ng/mL且小于约231ng/mL的平均第15天 C_{max} 。在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量导致大于约216ng/mL且小于约232ng/mL的平均第15天 C_{max} 。在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量导致大于约215ng/mL且小于约233ng/mL的平均第15天 C_{max} 。在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量导致大于约214ng/mL且小于约234ng/mL的平均第15天 C_{max} 。

[0043] 在一个实施例中,式(I)的化合物被配制成片剂。在一个实施例中,片剂包含式(I)的化合物以及任选地以下中的一种或多种:乳化剂;表面活性剂;粘合剂;崩解剂;助流剂(glidant);和润滑剂。在一个实施例中,乳化剂是羟丙甲纤维素(hypromellose)。在一个实施例中,表面活性剂是维生素E聚乙二醇琥珀酸盐。在一个实施例中,粘合剂是微晶纤维素或乳糖一水合物。在一个实施例中,崩解剂是交联羧甲基纤维素钠。在一个实施例中,助流剂是二氧化硅。在一个实施例中,润滑剂是硬脂酰富马酸钠。在一个实施例中,需要治疗的受试者处于进食状态。在一个实施例中,需要治疗的受试者处于禁食状态。

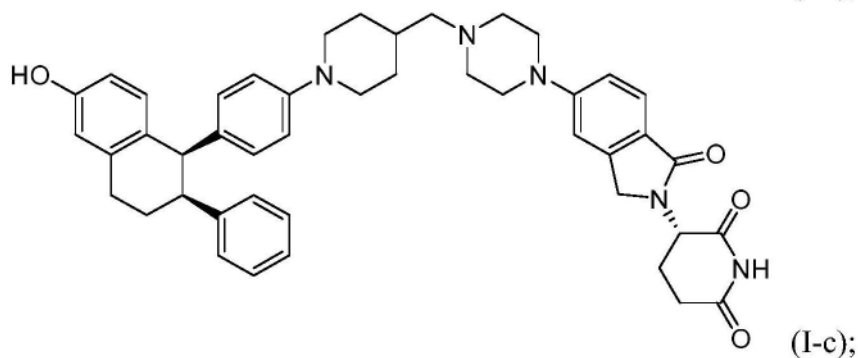
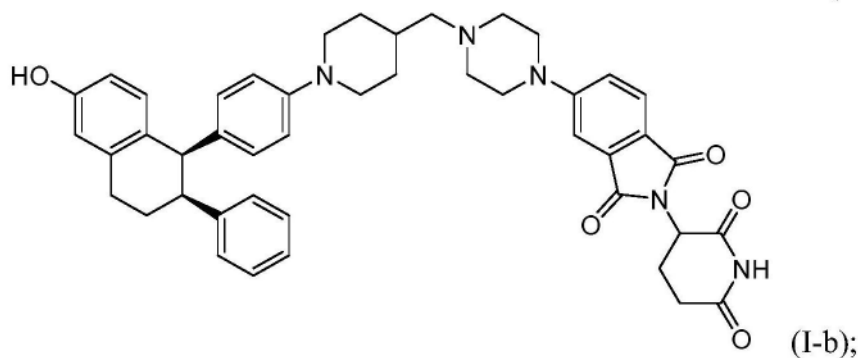
[0044] 在一个方面,本申请涉及一种治疗有需要的受试者的乳腺癌的方法,所述方法包含向所述受试者施用治疗有效量的如本文定义的式(I)的化合物,进一步包含向有需要的受试者施用治疗有效量的CDK4/6抑制剂。在一个实施例中,CDK4/6抑制剂是SHR6390、曲拉西利(trilaciclib)、来罗西利(lerociclib)、AT7519M、地那西利(dinaciclib)、瑞博西尼(ribociclib)、阿贝西利(abemaciclib)或帕博西尼(palbociclib)。在一个实施例中,CDK4/6抑制剂是帕博西尼。

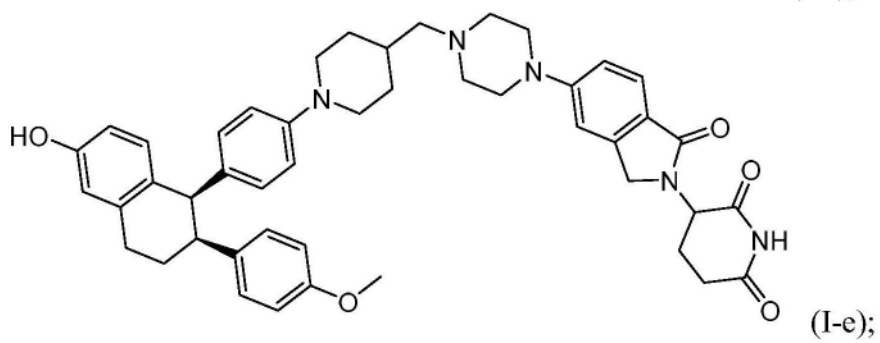
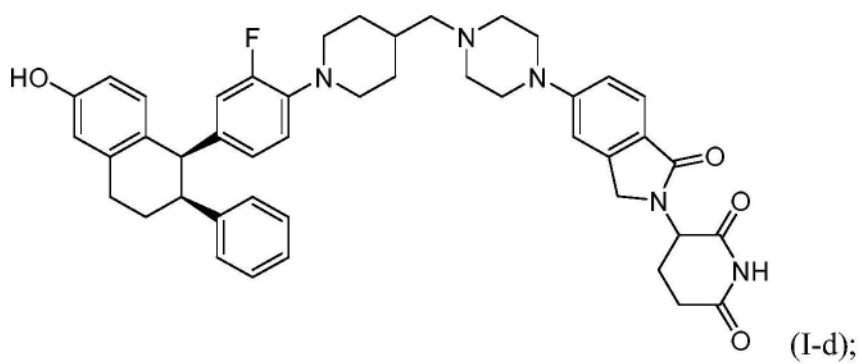
[0045] 在一个实施例中,用于治疗有需要的受试者的乳腺癌的方法包含向所述受试者施用治疗有效量的式(I)的化合物,并且进一步包含施用治疗有效量的帕博西尼,所述治疗有效量的帕博西尼每天一次施用于所述受试者。在一个实施例中,帕博西尼的治疗有效量为60mg、75mg、100mg或125mg。在一个实施例中,帕博西尼每天施用一次,持续最多21个连续日,随后为最多7个连续日停止治疗,其中用帕博西尼治疗随后停止治疗的周期被重复一次、两次、三次、四次、五次或更多次。在一个实施例中,式(I)的化合物每天施用一次,持续最多21个连续日,随后为最多7个连续日停止治疗,其中用式(I)的化合物治疗随后停止治疗的周期被重复一次、两次、三次、四次、五次或更多次。在一个实施例中,当受试者处于进食状态时,向有需要的受试者施用式(I)的化合物和帕博西尼。在一个实施例中,当受试者处于禁食状态时,向有需要的受试者施用式(I)的化合物和帕博西尼。

[0046] 在一个方面中,本申请涉及一种治疗有需要的受试者的转移性乳腺癌的方法,所述方法包含每天一次口服施用治疗有效量的式(I)的化合物、或其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物、同位素衍生物或前药,其中式(I)的化合物选自以下组成的群组:

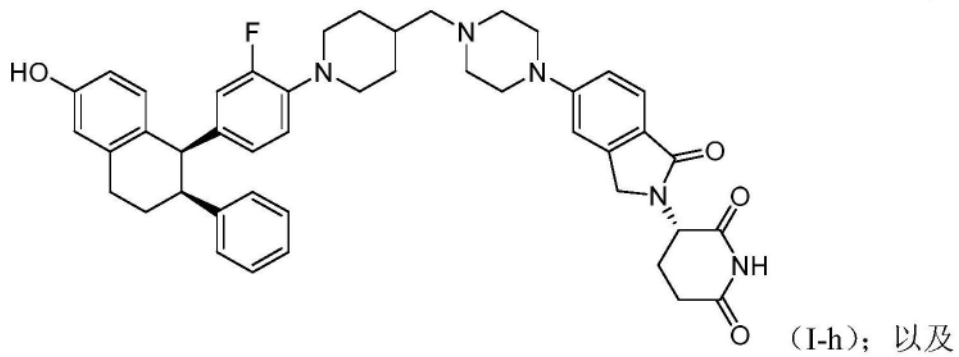
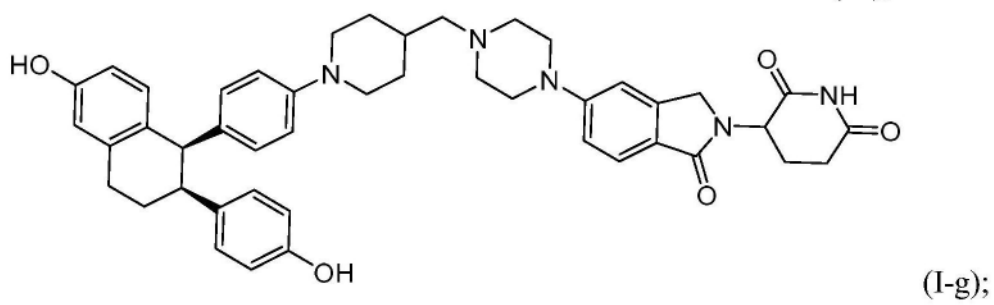
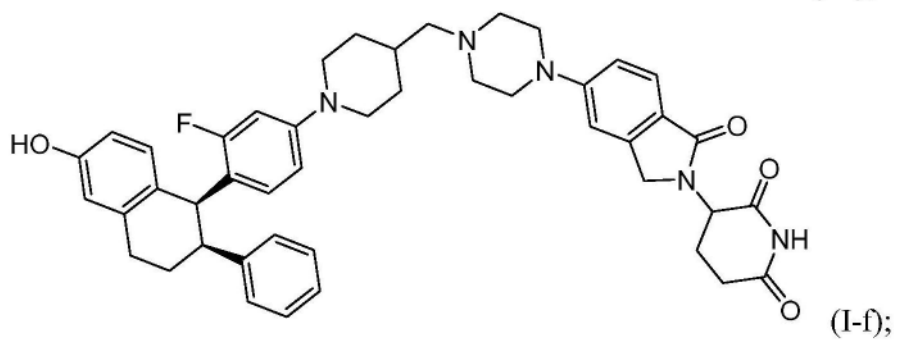


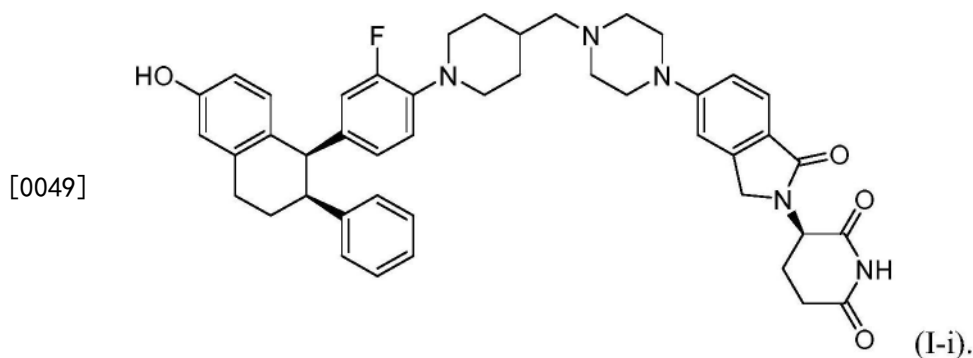
[0047]





[0048]





[0050] 在一个实施例中,治疗有效量的式(I)的化合物一次性全部施用于受试者,或者分两、三或四部分施用。

[0051] 在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量为约30mg至约1000mg。

[0052] 在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量为约10至约40mg、约20至约50mg、约30至约60mg、约40至约70mg、约50至约80mg、约60至约90mg、约70至约100mg、约80至约110mg、约90至约120mg、约100至约130mg、约110至约140mg、约120至约150mg、约130至约160mg、约140至约170mg、约150至约180mg、约160至约190mg、约170至约200mg、约180至约210mg、约190至约220mg、约200至约230mg、约210至约240mg、约220至约250mg、约230至约260mg、约240至约270mg、约250至约280mg、约260至约290mg、约270至约300mg、约280至约310mg、约290至约320mg、约300至约330mg、约310至约340mg、约320至约350mg、约330至约360mg、约340至约370mg、约350至约380mg、约360至约390mg或约370至约400mg。

[0053] 在一个实施例中,式(I)的化合物被配制成片剂。

[0054] 在一个方面中,本申请涉及一种治疗有需要的受试者的乳腺癌的方法,所述方法包含向所述受试者施用治疗有效量的式(I)的化合物,其中所述式(I)的化合物是式(I-a)、式(I-b)、式(I-c)、式(I-d)、式(I-e)、式(I-f)、式(I-g)、式(I-h)、式(I-i)的化合物,或其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物、同位素衍生物、或前药,进一步包含向有需要的受试者施用治疗有效量的CDK4/6抑制剂。在一个实施例中,CDK4/6抑制剂是SHR6390、曲拉西利、来罗西利、AT7519M、地那西利、瑞博西尼、阿贝西利或帕博西尼。在一个实施例中,CDK4/6抑制剂是帕博西尼。

[0055] 在一个实施例中,用于治疗有需要的受试者的乳腺癌的方法包含向所述受试者施用治疗有效量的式(I-a)、式(I-b)、式(I-c)、式(I-d)、式(I-e)、式(I-f)、式(I-g)、式(I-h)或式(I-i)的化合物,并且进一步包含施用治疗有效量的帕博西尼,所述治疗有效量的帕博西尼与式(I-a)、式(I-b)、式(I-c)、式(I-d)、式(I-e)、式(I-f)、式(I-g)、式(I-h)或式(I-i)的化合物的施用同时施用。在一个实施例中,用于治疗有需要的受试者的乳腺癌的方法包含向所述受试者施用治疗有效量的式(I-a)、式(I-b)、式(I-c)、式(I-d)、式(I-e)、式(I-f)、式(I-g)、式(I-h)或式(I-i)化合物,并且进一步包含施用治疗有效量的帕博西尼,在施用式(I-a)、式(I-b)、式(I-c)、式(I-d)、式(I-e)、式(I-f)、式(I-g)、式(I-h)或式(I-i)的化合物之前施用治疗有效量的帕博西尼。在一个实施例中,用于治疗有需要的受试者的乳腺癌的方法包含向所述受试者施用治疗有效量的式(I-a)、式(I-b)、式(I-c)、式(I-d)、式(I-e)、式(I-f)、式(I-g)、式(I-h)或式(I-i)的化合物,并且进一步包含施用治疗有效量的帕博西尼,在施用式(I-a)、式(I-b)、式(I-c)、式(I-d)、式(I-e)、式(I-f)、式(I-g)、式(I-h)

或式 (I-i) 的化合物之后施用治疗有效量的帕博西尼。在一些实施例中,用于治疗有需要的受试者的乳腺癌的方法包含向所述受试者施用治疗有效量的式 (I-a)、式 (I-b)、式 (I-c)、式 (I-d)、式 (I-e)、式 (I-f)、式 (I-g)、式 (I-h) 或式 (I-i) 的化合物,并且进一步包含施用治疗有效量的帕博西尼,式 (I-a)、式 (I-b)、式 (I-c)、式 (I-d)、式 (I-e)、式 (I-f)、式 (I-g)、式 (I-h) 或式 (I-i) 的化合物的施用和帕博西尼的施用在时间上分开,使得两种化合物及其各自的赋形剂(如果存在)不在受试者的胃中混合。

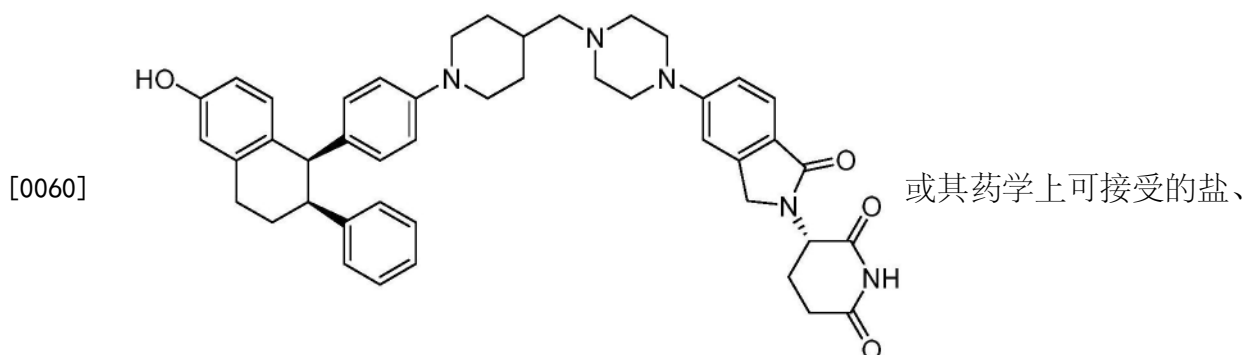
[0056] 在一个实施例中,用于治疗有需要的受试者的乳腺癌的方法包含向所述受试者施用治疗有效量的式 (I-a)、式 (I-b)、式 (I-c)、式 (I-d)、式 (I-e)、式 (I-f)、式 (I-g)、式 (I-h) 或式 (I-i) 的化合物,并且进一步包含施用治疗有效量的帕博西尼,在施用式 (I-a)、式 (I-b)、式 (I-c)、式 (I-d)、式 (I-e)、式 (I-f)、式 (I-g)、式 (I-h) 或式 (I-i) 的化合物之前至少5、至少10、至少15、至少20、至少25或至少30分钟施用治疗有效量的帕博西尼。在一个实施例中,用于治疗有需要的受试者的乳腺癌的方法包含向所述受试者施用治疗有效量的式 (I-a)、式 (I-b)、式 (I-c)、式 (I-d)、式 (I-e)、式 (I-f)、式 (I-g)、式 (I-h) 或式 (I-i) 的化合物,并且进一步包含施用治疗有效量的帕博西尼,在施用式 (I-a)、式 (I-b)、式 (I-c)、式 (I-d)、式 (I-e)、式 (I-f)、式 (I-g)、式 (I-h) 或式 (I-i) 的化合物之前至少30分钟施用治疗有效量的帕博西尼。在一个实施例中,用于治疗有需要的受试者的乳腺癌的方法包含向所述受试者施用治疗有效量的式 (I-a)、式 (I-b)、式 (I-c)、式 (I-d)、式 (I-e)、式 (I-f)、式 (I-g)、式 (I-h) 或式 (I-i) 的化合物,并且进一步包含施用治疗有效量的帕博西尼,在施用式 (I-a)、式 (I-b)、式 (I-c)、式 (I-d)、式 (I-e)、式 (I-f)、式 (I-g)、式 (I-h) 或式 (I-i) 的化合物之前30至60分钟施用治疗有效量的帕博西尼。

[0057] 在一个实施例中,用于治疗有需要的受试者的乳腺癌的方法包含向所述受试者施用治疗有效量的式 (I-a)、式 (I-b)、式 (I-c)、式 (I-d)、式 (I-e)、式 (I-f)、式 (I-g)、式 (I-h) 或式 (I-i) 的化合物,并且进一步包含施用治疗有效量的帕博西尼,在施用式 (I-a)、式 (I-b)、式 (I-c)、式 (I-d)、式 (I-e)、式 (I-f)、式 (I-g)、式 (I-h) 或式 (I-i) 的化合物之后至少5、至少10、至少15、至少20、至少25或至少30分钟施用治疗有效量的帕博西尼。在一个实施例中,用于治疗有需要的受试者的乳腺癌的方法包含向所述受试者施用治疗有效量的式 (I-a)、式 (I-b)、式 (I-c)、式 (I-d)、式 (I-e)、式 (I-f)、式 (I-g)、式 (I-h) 或式 (I-i) 化合物,并且进一步包含施用治疗有效量的帕博西尼,在施用式 (I-a)、式 (I-b)、式 (I-c)、式 (I-d)、式 (I-e)、式 (I-f)、式 (I-g)、式 (I-h) 或式 (I-i) 的化合物之后至少30分钟施用治疗有效量的帕博西尼。在一个实施例中,用于治疗有需要的受试者的乳腺癌的方法包含向所述受试者施用治疗有效量的式 (I-a)、式 (I-b)、式 (I-c)、式 (I-d)、式 (I-e)、式 (I-f)、式 (I-g)、式 (I-h) 或式 (I-i) 的化合物,并且进一步包含施用治疗有效量的帕博西尼,在施用式 (I-a)、式 (I-b)、式 (I-c)、式 (I-d)、式 (I-e)、式 (I-f)、式 (I-g)、式 (I-h) 或式 (I-i) 的化合物之后30至60分钟施用治疗有效量的帕博西尼。

[0058] 在一个实施例中,用于治疗有需要的受试者的乳腺癌的方法包含向所述受试者施用治疗有效量的式 (I-a)、式 (I-b)、式 (I-c)、式 (I-d)、式 (I-e)、式 (I-f)、式 (I-g)、式 (I-h) 或式 (I-i) 的化合物,并且进一步包含施用治疗有效量的帕博西尼,所述治疗有效量的帕博西尼每天一次施用于受试者。在一个实施例中,帕博西尼的治疗有效量为60mg、75mg、100mg 或125mg。在一个实施例中,帕博西尼每天施用一次,持续最多21个连续日,随后为最多7个

连续日停止治疗,其中用帕博西尼治疗随后停止治疗的周期被重复一次、两次、三次、四次、五次或更多次。在一个实施例中,式(I-a)、式(I-b)、式(I-c)、式(I-d)、式(I-e)、式(I-f)、式(I-g)、式(I-h)或式(I-i)的化合物每天施用一次,持续最多21个连续日,随后为最多7个连续日停止治疗,其中用式(I-a)、式(I-b)、式(I-c)、式(I-d)、式(I-e)、式(I-f)、式(I-g)、式(I-h)或式(I-i)的化合物治疗随后停止治疗的周期被重复一次、两次、三次、四次、五次或更多次。在一个实施例中,当受试者处于进食状态时,向有需要的受试者施用式(I-a)、式(I-b)、式(I-c)、式(I-d)、式(I-e)、式(I-f)、式(I-g)、式(I-h)或式(I-i)的化合物和帕博西尼。在一个实施例中,当受试者处于禁食状态时,向有需要的受试者施用式(I-a)、式(I-b)、式(I-c)、式(I-d)、式(I-e)、式(I-f)、式(I-g)、式(I-h)或式(I-i)的化合物和帕博西尼。

[0059] 在一个方面,本申请涉及一种治疗有需要的受试者的乳腺癌的方法,所述方法包含:(i)每天一次口服施用治疗有效量的式(I-c)的化合物,



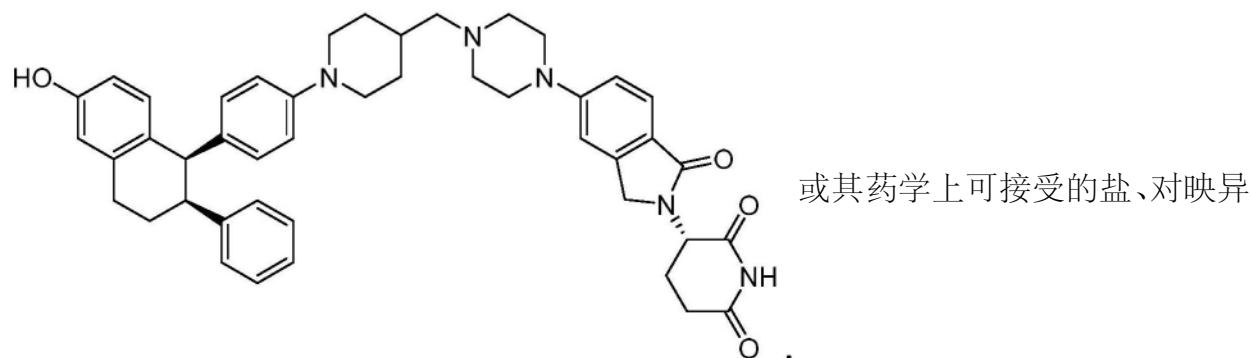
对映异构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物、同位素衍生物或前药,和(ii)每天一次口服施用帕博西尼。在一个方面中,本申请涉及一种治疗有需要的受试者的乳腺癌的方法,所述方法包含:(i)每天一次口服施用治疗有效量的式(I-c)的化合物,和(ii)每天一次口服施用帕博西尼。在一个实施例中,式(I-c)的化合物的治疗有效量为约30mg至约1000mg。在一个实施例中,帕博西尼的治疗有效量为60mg、75mg、100mg或125mg。在一个实施例中,帕博西尼每天施用一次,持续最多21个连续日,随后为最多7个连续日停止治疗,其中用帕博西尼治疗随后停止治疗的周期被重复一次、两次、三次、四次、五次或更多次。在一个实施例中,式(I-c)的化合物每天施用一次,持续最多21个连续日,随后为最多7个连续日停止治疗,其中用式(I-c)的化合物治疗随后停止治疗的周期被重复一次、两次、三次、四次、五次或更多次。在一个实施例中,当受试者处于进食状态时,向有需要的受试者施用式(I-c)的化合物和帕博西尼。在一个实施例中,当受试者处于禁食状态时,向有需要的受试者施用式(I-c)的化合物和帕博西尼。

[0061] 在一个实施例中,用于治疗有需要的受试者的乳腺癌的方法包含每天一次口服施用治疗有效量的式(I-c)的化合物,以及进一步每天一次口服施用帕博西尼,施用式(I-c)的化合物和施用帕博西尼在时间上分开,使得两种化合物及其各自的赋形剂(如果存在)不在受试者的胃中混合。在一个实施例中,用于治疗有需要的受试者的乳腺癌的方法包含每天一次口服施用治疗有效量的式(I-c)的化合物,以及进一步每天一次口服施用帕博西尼,在施用式(I-c)的化合物之前施用帕博西尼。在一个实施例中,用于治疗有需要的受试者的乳腺癌的方法包含每天一次口服施用治疗有效量的式(I-c)的化合物,以及进一步每天一

次口服施用帕博西尼,在施用式(I-c)的化合物之前至少5、至少10、至少15、至少20、至少25或至少30分钟施用帕博西尼。在一个实施例中,用于治疗有需要的受试者的乳腺癌的方法包含每天一次口服施用治疗有效量的式(I-c)的化合物,以及进一步每天一次口服施用帕博西尼,在施用式(I-c)的化合物之前至少30分钟施用帕博西尼。在一个实施例中,用于治疗有需要的受试者的乳腺癌的方法包含每天一次口服施用治疗有效量的式(I-c)的化合物,以及进一步每天一次口服施用帕博西尼,在施用式(I-c)的化合物之前30至60分钟施用帕博西尼。

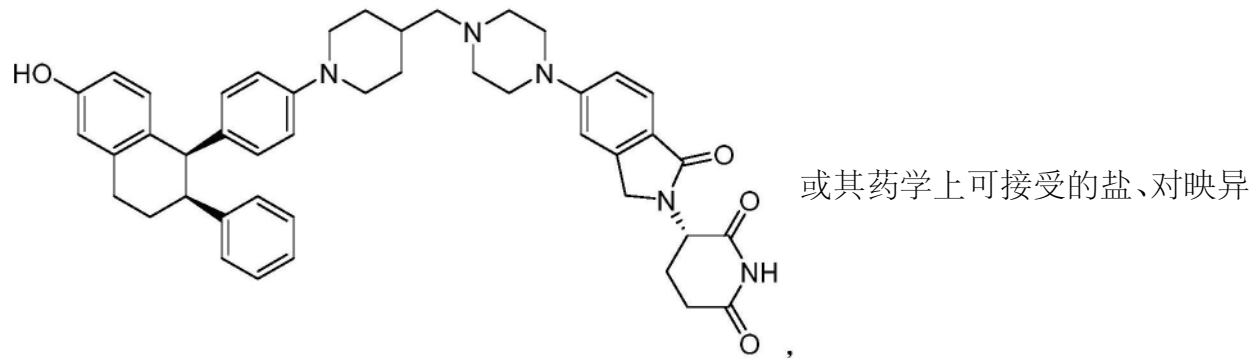
[0062] 在一个实施例中,用于治疗有需要的受试者的乳腺癌的方法包含每天一次口服施用治疗有效量的式(I-c)的化合物,以及进一步每天一次口服施用帕博西尼,在施用式(I-c)的化合物之后施用帕博西尼。在一个实施例中,用于治疗有需要的受试者的乳腺癌的方法包含每天一次口服施用治疗有效量的式(I-c)的化合物,以及进一步每天一次口服施用帕博西尼,在施用式(I-c)的化合物之后至少5、至少10、至少15、至少20、至少25或至少30分钟施用帕博西尼。在一个实施例中,用于治疗有需要的受试者的乳腺癌的方法包含每天一次口服施用治疗有效量的式(I-c)的化合物,并且进一步每天一次口服施用帕博西尼,在施用式(I-c)的化合物之后至少30分钟施用帕博西尼。在一个实施例中,用于治疗有需要的受试者的乳腺癌的方法包含每天一次口服施用治疗有效量的式(I-c)的化合物,以及进一步每天一次口服施用帕博西尼,在施用式(I-c)的化合物之后30至60分钟施用帕博西尼。

[0063] 在一个方面中,本申请涉及一种用于患者的选择性雌激素受体降解的方法,所述方法包含:(i)每天一次口服施用治疗有效量的式(I-c)的化合物,



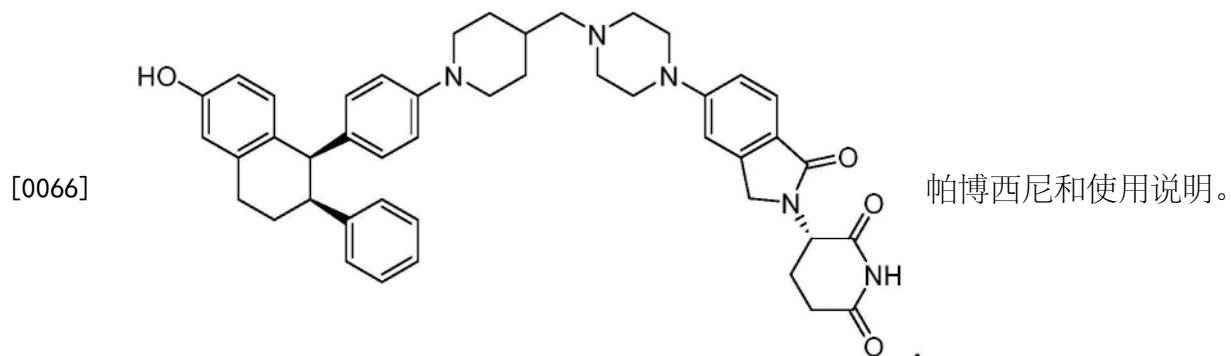
构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物、同位素衍生物或前药,以及(ii)每天一次口服施用帕博西尼。

[0064] 在一个方面中,本申请涉及一种用于抑制有需要的受试者的细胞周期蛋白依赖性激酶的方法,所述方法包含:(i)每天一次口服施用治疗有效量的式(I-c)的化合物,

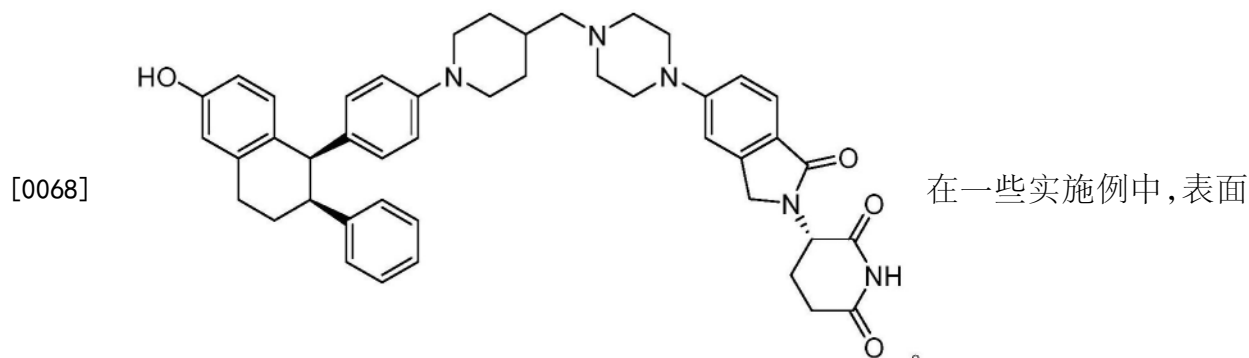


构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物、同位素衍生物或前药,以及(ii)每天一次口服施用帕博西尼。

[0065] 在一个方面中,本申请涉及一种试剂盒,其包含:式(I-c)的化合物,

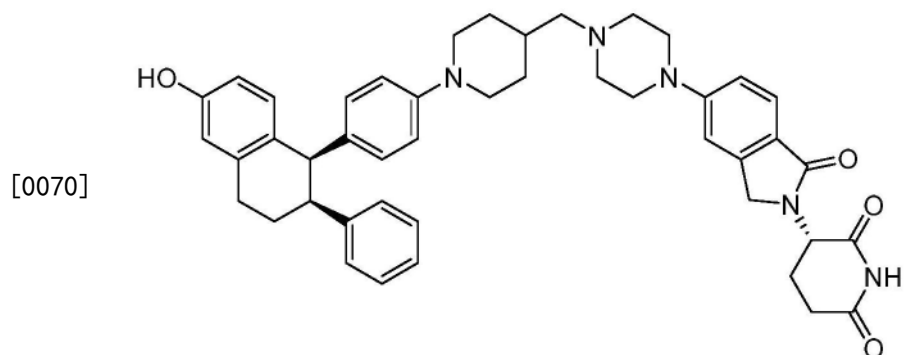


[0067] 在一个方面中,本申请涉及一种液体组合物,其包含表面活性剂、溶剂和式(I-c)的化合物,



活性剂是脱水山梨糖醇衍生物。在一些实施例中,表面活性剂是吐温80。在一些实施例中,溶剂是低分子量聚乙二醇(PEG)。在一些实施例中,溶剂是聚乙二醇(PEG)-400。

[0069] 在一个方面中,本申请涉及制备包含表面活性剂、溶剂和式(I-c)的化合物的液体组合物的方法:



[0071] 包含将所述溶剂添加到预等分体积的所述表面活性剂中的步骤。在一些实施例中,所述方法进一步包含将式(I-c)的化合物添加到溶剂和表面活性剂的混合物中的步骤。在一些实施例中,表面活性剂是脱水山梨糖醇衍生物。在一些实施例中,表面活性剂是吐温80。在一些实施例中,溶剂是低分子量聚乙二醇(PEG)。在一些实施例中,溶剂是聚乙二醇(PEG)-400。

附图说明

[0072] 图1示出了与媒介物相比,与以3mg/kg、10mg/kg和30mg/kg的剂量每天一次口服施用化合物(I-c)相关的肿瘤生长抑制实验的结果(平均肿瘤体积(mm^3)相对于时间)。在MCF7异种移植物模型中,在3mg/kg、10mg/kg和30mg/kg化合物(I-c)的剂量下,与对照组相比,分别观察到85%、98%和124%的肿瘤生长抑制(TGI)。

[0073] 图2是蛋白质印迹实验,其显示了响应于3mg/kg、10mg/kg和30mg/kg(口服,每天一次)的化合物(I-c)的给药,MCF7异种移植肿瘤中的ER降低。

[0074] 图3是一对线图,其显示了在I期临床试验中在第1天和第15天给药后24小时期间式(I-c)的化合物的平均浓度(ng/mL)。

[0075] 图4是线图,其提供在整个I期临床试验过程中化合物(I-c)的平均谷浓度(ng/mL)的表示。

[0076] 图5是示出了以10mg/kg每日3次口服施用后化合物(I-c)的 $\text{E}\alpha$ 降解活性的图和蛋白质印迹实验。

[0077] 图6显示了与媒介物相比,与以3mg/kg、10mg/kg和30mg/kg的剂量口服每天一次施用化合物(I-c)持续28天相关的肿瘤生长抑制实验的结果(平均肿瘤体积(mm^3)相对于时间)。在MCF7异种移植物模型中,在3mg/kg、10mg/kg和30mg/kg化合物(I-c)的剂量下,与对照组相比,分别观察到85%、98%和124%的肿瘤生长抑制(TGI)。

[0078] 图7是示出与仅施用媒介物的小鼠相比,3mg/kg、10mg/kg和30mg/kg的化合物(I-c)的每日口服剂量持续28天将 $\text{ER}\alpha$ 水平降低>94%的图。

[0079] 图8显示了与媒介物相比,与以30mg/kg的剂量口服每日一次施用化合物(I-c)持续28天、化合物(I-c) (30mg/kg,口服,每日一次持续28天)加上帕博西尼(以60mg/kg口服每日一次施用持续28天)、氟维司群(200mg/kg,皮下两次/周持续2周)、和氟维司群(200mg/kg,皮下两次/周持续2周)加上帕博西尼(以60mg/kg口服每日一次施用持续28天)相关的肿瘤生长抑制实验的结果(平均肿瘤体积(mm^3)相对于时间)。当与在该模型中的单一药剂化合物(I-c)活性(105% TGI)相比时,化合物(I-c)和帕博西尼的组合提供了显著的肿瘤消退(131% TGI)。相比之下,皮下给药的单一药剂氟维司群仅导致适度的肿瘤生长抑制(46% TGI),而氟维司群和帕博西尼的组合导致改善的肿瘤生长抑制(108% TGI),但未达到化合物(I-c)和帕博西尼达到的水平。

[0080] 图9显示了与帕博西尼(60mg/kg,口服每日一次持续28天)相比以30mg/kg的剂量口服每日一次施用化合物(I-c)持续28天、化合物(I-c) (30mg/kg,口服,每日一次持续28天)加上帕博西尼(60mg/kg,口服每日一次持续28天)和媒介物相关的他莫昔芬抗性MCF7异种移植物生长抑制实验的结果(平均肿瘤体积(mm^3)相对于时间)。当化合物(I-c)与60mg/kg/天帕博西尼组合时,当与帕博西尼的单药剂组(91% TGI)相比时,组合方案导致更大的肿瘤生长抑制(113% TGI)。

[0081] 图10、图11和图12是显示在他莫昔芬抗性MCF7异种移植物实验中化合物(I-c) (30mg/kg,口服,每日一次,持续28天,图10)、帕博西尼(60mg/kg,口服,每日一次,持续28天,图12)和化合物(I-c) (30mg/kg,口服,每日一次,持续28天)加上帕博西尼(60mg/kg,口服,每日一次,持续28天)(图11)的剂量对体内 $\text{ER}\alpha$ 水平的影响的图。

[0082] 图13提供了比较在若干种ER阳性乳腺癌细胞系中以各种浓度的氟维司群和化合

物(I-c)的体外ER α 降解活性的若干个蛋白质印迹实验的结果。

[0083] 图14是示出了在MCF7细胞中化合物(I-c)的半最大降解浓度(DC₅₀)为0.9nM的图。

[0084] 图15提供了若干个蛋白质印迹实验的结果,这些蛋白质印迹实验比较了在临床相关ESR1细胞系变体Y537S和D538G中以各种浓度的氟维司群和化合物(I-c)的体外ER α 降解活性。

[0085] 图16是示出了与媒介物(DMSO)相比,在用氟维司群和化合物(I-c)进行的实验中GREB1和PR的相对表达的图。

[0086] 图17是示出了与媒介物相比,氟维司群(100mg/kg每天一次皮下施用)和化合物(I-c)(30mg/kg每天一次口服施用)对子宫重量的影响的图。

[0087] 图18是比较MCF7/E2异种移植物模型中化合物(I-c)(以10mg/kg口服施用,持续3天)与媒介物的体内ER α 降解活性的蛋白质印迹。

[0088] 图19显示了与媒介物相比,与以3mg/kg、10mg/kg和30mg/kg的剂量每天一次口服施用化合物(I-c)持续28天相关的肿瘤生长抑制实验的结果(平均肿瘤体积(mm³)相对于时间)。在MCF7/雌二醇异种移植物模型中,在3mg/kg、10mg/kg和30mg/kg化合物(I-c)的剂量下,与对照组相比,分别观察到85%、98%和124%的肿瘤生长抑制(TGI)。

[0089] 图20显示了与媒介物相比,在与以30mg/kg的每日一次口服剂量施用化合物(I-c)持续28天,氟维司群(200mg/kg,皮下,两次/周,持续2周),化合物(I-c)(口服,每日一次,30mg/kg的剂量,持续28天)加上帕博西尼(口服,每日一次,60mg/kg的剂量,持续28天),以及氟维司群(200mg/kg,皮下,两次/周,持续2周)加上帕博西尼(口服,每日一次,60mg/kg的剂量,持续28天)相关的MCF7/雌二醇模型中肿瘤生长抑制(平均肿瘤体积(mm³)相对于时间)实验的结果。当与该模型中的单一药剂化合物(I-c)活性(105%TGI)相比时,化合物(I-c)和帕博西尼的组合提供了显著的肿瘤消退(131%TGI)。相比之下,皮下给药的单一药剂氟维司群仅导致适度的肿瘤生长抑制(46%TGI),而氟维司群和帕博西尼的组合导致对肿瘤生长的改善的抑制(108%TGI),但未达到化合物(I-c)和帕博西尼(131%)所达到的水平。

[0090] 图21显示了与媒介物相比,在与以30mg/kg的每日一次口服剂量施用化合物(I-c)持续28天,帕博西尼(口服,每日一次,60mg/kg的剂量,持续28天),以及化合物(I-c)(口服,每日一次,30mg/kg的剂量,持续28天)加上帕博西尼(口服,每日一次,60mg/kg的剂量,持续28天)相关的他莫昔芬抗性MCF7模型中的肿瘤生长抑制(平均肿瘤体积(mm³)相对于时间)实验的结果。虽然单独的化合物(I-c)减少肿瘤生长,但与单独的化合物(I-c)相比,化合物(I-c)和帕博西尼的组合导致肿瘤生长的改善的抑制(113%相对于65%)。

[0091] 图22显示了在与以10mg/kg或30mg/kg的每天一次口服剂量施用化合物(I-c)持续28天或氟维司群(200mg/kg,皮下,两次/周,持续2周)相关的ESR1(Y537S)PDX模型中的肿瘤生长抑制(平均肿瘤体积(mm³)相对于时间)实验的结果。在10mg/kg或30mg/kg剂量下,化合物(I-c)以与氟维司群相比更大的量降低肿瘤ER α 水平(79/88%相对于63%),并且与氟维司群相比,导致肿瘤生长的改善的抑制(99/106%相对于62%)。

具体实施方式

[0092] 定义

[0093] “H”是指氢。

[0094] 卤素或“卤代”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。

[0095] “C₁-C₆烷基”是指含有1-6个碳原子的直链或支链饱和烃。(C₁-C₆)烷基基团的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基、新戊基和异己基。

[0096] “C₃-C₆环烷基”意指含有3-6个碳原子的单环饱和碳环,即环丙基、环丁基、环戊基或环己基部分。

[0097] 如本文所使用的关于式(I)的化合物的“药学上可接受的盐”意指式(I)的化合物的盐形式以及与一种或多种水分子一起存在的盐形式的水合物。此类盐和水合形式保留式(I)的化合物的生物活性,并且在生物学上或在其它方面不是不期望的,即,显示出最小的毒理学效应,如果有的话。代表性的“药学上可接受的盐”包括:例如,水溶性和水不溶性盐,例如乙酸盐、氨基磺酸盐(amsonate)(4,4-二氨基苈-2,2-二磺酸盐)、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、丁酸盐、钙、依地酸钙、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、柠檬酸盐、克拉维酸盐(clavulariate)、二盐酸盐、乙二胺四乙酸盐、乙二磺酸盐、丙酸酯十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酰基对氨基苯磺酸盐、六氟磷酸盐、己基间苯二酚盐、海巴明(hydrabamine)、氢溴酸盐、盐酸盐、羟基萘甲酸盐、碘化物、异硫代硫酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、月桂酸盐、镁、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、N-甲基葡萄糖胺铵盐、3-羟基-2-萘甲酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟基萘酸盐(1,1-亚甲基-双-2-羟基-3-萘甲酸盐,einbonate)、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、苦味酸盐、多聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、对甲苯磺酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、碱式醋酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、磺基水杨酸盐、suramate、丹宁酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐、甲苯磺酸盐、三乙基碘以及戊酸盐。

[0098] 术语“异构体”是指具有相同组合物和分子量但在物理性质和/或化学性质上不同的盐和/或化合物。结构差异可以在于组成(几何异构体)或使偏振光(立体异构体)的平面旋转的能力。关于立体异构体,式(I)的化合物的盐可以具有一个或多个不对称碳原子,并且可以作为外消旋物、外消旋混合物和作为单独的对映异构体或非对映异构体发生。

[0099] 式(I)的化合物可以以未溶剂化的形式以及溶剂化的形式,如例如水合物存在。

[0100] “溶剂化物”意指含有化学计量或非化学计量的量的溶剂的溶剂添加形式。一些化合物具有在结晶固态中捕获固定摩尔比的溶剂分子,从而形成溶剂化物的趋势。如果溶剂为水,则所形成的溶剂化物为水合物,当溶剂为醇时,所形成的溶剂化物为醇化物(alcoholate)。水合物通过一种或多种水分子与其中水保留其分子状态为H₂O的物质之一的组合而形成,此类组合能够形成一种或多种水合物。在水合物中,水分子通过分子间力,特别是氢桥,通过副价连接。固体水合物包含水作为化学计量比率的所谓的结晶水,其中水分子不必与其结合状态等同。水合物的实例是倍半水合物、一水合物、二水合物或三水合物。同样合适的是本发明的化合物的盐的水合物。

[0101] 当化合物从溶液或浆料结晶时,它可以在空间的不同排列晶格中结晶(这种性质被称为“多态性”),以形成具有不同结晶形式的晶体,每种结晶形式被称为“多晶型”。如本文所使用的,“多晶型”是指式(I)的化合物的结晶形式,其中分子位于三维晶格位点。式(I)

的化合物的不同多晶型物可以在一种或多种物理性质上彼此不同,例如溶解度和溶解速率、真实比重、晶体形式、累积模式、可流动性和/或固态稳定性等。

[0102] 如本文所提到的,“同位素衍生物”涉及用一个或多个稳定同位素被同位素富集或标记(关于化合物的一个或多个原子)的式(I)的化合物。因此,在本申请中,式(I)的化合物包括例如用一个或多个原子(例如氘(^2H 或D)或碳-13(^{13}C))同位素富集或标记的化合物。

[0103] 如本文所使用的,术语“药学上可接受的前药”是指式(I)的化合物的那些前药,它们在合理的医学判断范围内,适合用于与人和低等动物的组织接触,具有过度的毒性、刺激、过敏反应等,与合理的益处/风险比相称,并且对它们的预期用途有效,以及本发明化合物的两性离子形式,如果可能的话。

[0104] 如本文所使用的,“前药”是指可通过代谢手段(例如,通过水解)在体内转化以提供由本发明的化学式描述的任何化合物的化合物。各种形式的前药是本领域已知的,例如,如在Bundgaard, (编辑),《前药的设计 (Design of Prodrugs)》,爱思唯尔(Elsevier) (1985); Widder等人, (编辑),《酶学方法 (Methods in Enzymology)》,第4卷,学术出版社(Academic Press) (1985); Krogsgaard-Larsen等人, (编辑)《前药的设计与应用,药物设计与开发教科书》,第5章,1 13-191 (1991); Bundgaard等人,《药物递送评论杂志 (Journal of Drug Delivery Reviews)》,8:1-38 (1992); Bundgaard,《制药科学杂志 (J. of Pharmaceutical Sciences)》,77:285 et seq. (1988); Higuchi和Stella (编辑)“作为新型药物递送系统的前药 (Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems)”,《美国化学学会 (American Chemical Society)》(1975); 和Bernard Testa & Joachim Mayer,《药物和前药代谢中的水解:化学、生物化学和酶学 (Hydrolysis In Drug And Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry And Enzymology)》,约翰·威利父子有限公司 (John Wiley and Sons, Ltd.) (2002) 中所讨论的。

[0105] 本发明还涵盖包含本发明的化合物的药学上可接受的前药的药物组合物,以及通过施用本发明的化合物的药学上可接受的前药来治疗障碍的方法。例如,具有游离氨基、酰胺基、羟基或羧基基团的本发明的化合物可以被转化为前药。前药包括这样的化合物:其中氨基酸残基或两个或更多个(例如,两个、三个或四个)氨基酸残基的多肽链通过酰胺或酯键被共价连接到本发明的化合物的游离氨基、羟基或羧酸基团。氨基酸残基包括但不限于通常由三个字母符号表示的20种天然存在的氨基酸,并且还包括4-羟基脯氨酸、羟基赖氨酸、锁链素(demosine)、异锁链素(isodemosine)、3-甲基组氨酸、正缬氨酸、 β -丙氨酸、 γ -氨基丁酸、瓜氨酸、同型半胱氨酸、高丝氨酸、鸟氨酸和甲硫氨酸砜。还包含额外类型的前药。例如,游离羧基基团可以被衍生为酰胺或烷基酯。如在《先进的药物递送评论 (Advanced Drug Delivery Reviews)》,1996, 19, 1 15中所概述的,游离羟基基团可以使用包括但不限于琥珀酸半酯、磷酸酯、二甲基氨基乙酸酯和磷酰氧基甲基氧基羰基的基团衍生。还包括羟基和氨基基团的氨基甲酸酯前药,以及羟基基团的碳酸酯前药、磺酸酯和硫酸酯。还包含羟基基团衍生为(酰氧基)甲基醚和(酰氧基)乙基醚,其中酰基基团可以是任选地被包括但不限于醚、胺和羧酸官能团的基团取代的烷基酯,或者其中酰基基团为如上所述的氨基酸酯。这种类型的前药描述在《药物化学杂志 (J. Med. Chem.)》1996, 39, 10中。游离胺也可以衍生为酰胺、磺酰胺或磷酰胺。所有这些前药部分都可以掺入包括但不限于醚、胺和羧酸官能团的基团。由本发明设想的取代基和变量的组合仅是导致形成稳定化合物的那些。

[0106] 转移性乳腺癌或转移瘤是指已经从乳房和附近的淋巴结扩散到身体其它部位,例如骨骼、肝、肺、脑的乳腺癌。(https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer.)

[0107] 局部晚期乳腺癌 (LABC) 由美国国家综合癌症网络定义为乳腺癌的子集,其特征是在不存在远处转移的情况下的最晚期乳腺癌,其中肿瘤的大小大于5cm,并伴有区域性淋巴结病;任何大小的肿瘤,其直接延伸到胸壁或皮肤,或两者(包括溃疡或卫星结节),而与区域性淋巴结病无关;存在区域性淋巴结病(临床固定的或缠结的腋窝淋巴结,或任何锁骨下、锁骨上或内乳淋巴结病),与肿瘤阶段无关。(Garg等人,《最新肿瘤学报告(Curr Oncol)》.2015年10月;22(5):e409-e410;“国家综合癌症网络NCCN肿瘤学临床实践指南:乳腺癌(National Comprehensive Cancer Network NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology:Breast Cancer)”,宾夕法尼亚州华盛顿堡(Fort Washington,PA):NCCN;2015.Ver.2.2015.)

[0108] 如本文所使用的,ER+雌激素受体阳性是指具有结合激素雌激素的受体蛋白的乳腺癌细胞。作为ER+的癌细胞可能需要雌激素来生长,并且当用阻断雌激素的结合和作用的物质处理时可以停止生长或死亡。(https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/44404.)

[0109] 如本文所使用的,HER2-人表皮生长因子受体2是指在其表面上不具有大量被称为HER2的蛋白质的乳腺癌细胞。在正常细胞中,HER2有助于控制细胞生长。与在其表面上具有大量HER2的癌细胞相比,作为HER2-的癌细胞可以更缓慢地生长,并且不太可能复发或扩散到身体的其它部分。(https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/her2-negative.)

[0110] 如本文所使用的,“治疗”描述了用于对抗疾病、病症或障碍的目的的受试者的管理和护理,并且包括减少或减轻症状或并发症,或消除疾病、病状或障碍。

[0111] 如本文所使用的,“预防”描述了停止疾病、病症或障碍的症状或并发症的发作。

[0112] “施用”是指将药剂,例如式(I)的化合物引入到受试者中。相关术语“施用(administering)”和“……的施用(administration)”(和语法等同物)均指直接施用,其可以由医学专业人员施用于受试者或由受试者自行施用;和/或间接施用,其可以为开处方药物的行为。例如,指导患者自行施用药物和/或为患者提供药物的处方的医生即为将药物施用于患者。

[0113] 如本文所使用的,“治疗有效量”意指足以治疗、改善或预防指定的疾病(例如乳腺癌)、疾病症状、障碍或病症或表现出可检测治疗或抑制作用的式(I)的化合物的游离碱的量。效应可以通过本领域已知的任何测定方法来检测。用于特定受试者的有效量可以取决于受试者的体重、大小和健康状况;所述病症的性质和程度;以及是否向所述受试者施用另外的治疗剂。对于给定情况的治疗有效量可以通过在临床医生的技能和判断内的常规实验来确定。

[0114] 如本文所使用的,“ $C_{\max}$ ”是指在向受试者施用该化合物的剂量之后,受试者中观察到的指定化合物的最大(峰值)血浆浓度。

[0115] 如本文所使用的,“AUC”是指血浆浓度-时间曲线下的总面积,其是目标化合物的暴露的量度,并且是单剂量或稳态后的浓度-时间曲线的积分。AUC以 $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ ($\text{ng}\times\text{hr}/\text{mL}$) 为单位表达。

[0116] 如本文所使用的,“AUC_{tau}”是指从0小时到给药间隔结束的AUC。

[0117] 如本文所使用的,关于本公开的口服剂型的“受控释放”或“CR”意指式(I)的化合物根据预定的曲线从剂型释放,所述预定的曲线可以包括口服施用后在何时和何处发生释放和/或在特定时间段内的特定释放速率。受控释放可以与不受控制的或即时的释放形成对比。

[0118] 如本文所使用的,关于本公开的口服剂型的“受控释放剂”是指调节式(I)的化合物从剂型释放的一种或多种物质或材料。受控释放药剂可以是有机或无机、天然存在的或合成的材料,例如聚合物材料、甘油三酯、甘油三酯的衍生物、脂肪酸和脂肪酸的盐、滑石、硼酸和胶体二氧化硅。

[0119] 如本文所使用的,“口服剂型”是指药物产品,其包含指定量(剂量)的作为活性成分的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物,以及无活性组分(赋形剂),其被配制成适合于口服施用和药物递送的特定构型,例如片剂、胶囊或液体口服制剂。在一个实施例中,组合物呈可以被评分的片剂的形式。

[0120] 如本公开所使用的,术语“载体”涵盖载体、赋形剂和稀释剂并且是指材料、组合物或媒介物,例如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封材料,其涉及将药剂从一个器官或身体的一部分携带或运输到受试者的另一个器官或身体的另一部分。

[0121] 术语“约”作为如“约X”的定量表达的一部分,包括高于或低于X的10%的任何值,并且还包括落在X-10%与X+10%之间的任何数值。因此,例如,约40g的重量包括36至44g的重量。

[0122] 如应用于本文所述或要求保护的特定剂型、组合物、用途、方法或工艺的“包含(comprising或comprises)”意指剂型、组合物、用途、方法或工艺包括具体描述或权利要求中所述的所有要素,但不排除其它要素。“基本上由……组成(consists essentially of和consisting essentially of)”意指所述或要求保护的组合物、剂型、方法、用途或工艺不排除对组合物、剂型、方法、用途或工艺的所述物理、药理学、药代动力学性能或治疗效果不产生实质影响的其它材料或步骤。“由……组成(consists of和consisting of)”意指排除超过微量元素的其它成分和实质性方法或工艺步骤。

[0123] 如用于描述受试者的“禁食状况(fasted condition)”或“禁食状态(fasted state)”意指受试者在目标时间点(例如施用式(I)的化合物的时间)之前至少4小时没有进食。在一个实施例中,处于禁食状态的受试者在施用式(I)的化合物之前至少6、8、10或12小时中的任何一个时间段没有进食。

[0124] 如本文用于描述受试者的“进食状况(fed condition)”或“进食状态(fed state)”意指受试者已经在目标时间点(例如施用式(I)的化合物的时间)之前少于4小时进食。在一个实施例中,处于进食状态的受试者在施用式(I)的化合物之前至多4、3、2、1或0.5小时中的任何一个时间段没有进食。

[0125] 如本文所使用的,“吐温80”是指聚山梨醇酯80,也被称为聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单油酸酯,和(Z)-脱水山梨糖醇单-9-十八烷酸酯多(氧基-1,2-乙二基)衍生物。

[0126] 如本文所使用的,“低分子量聚乙二醇”或“低分子量PEG”一般是指分子量小于1500、1400、1300、1200、1100、1000、900、800、700、600、500、400或300道尔顿的聚乙二醇(PEG)聚合物。低分子量PEG的实例包括PEG-200、PEG-400和PEG-600。

[0127] 如本文所使用的,术语“CDK4/6抑制剂”是指抑制人中的酶(被称为细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)4和6)的化合物。CDK4/6抑制剂的实例包括但不限于SHR6390、曲拉西利、来罗西利、AT7519M、地那西利、瑞博西尼、阿贝西利、帕博西尼、或其任何药学上可接受的盐。在一个实施例中,CDK4/6抑制剂是帕博西尼或其药学上可接受的盐。

[0128] 在本公开中,冠词“一个(a)”和“一种(an)”用于指代冠词的语法对象中的一个或多个(即,至少一个)。例如,“要素”意指一个要素或多个要素。

[0129] 除非另有说明,否则在本公开中,术语“和/或”用于意指“和”或“或”。

[0130] 术语“患者”和“受试者”在本文中可互换使用,并且指哺乳动物,例如人、小鼠、大鼠、豚鼠、犬、猫、马、牛、猪或非人灵长类动物,例如猴、黑猩猩、狒狒或恒河猴。

[0131] 在一个实施例中,受试者是人。

[0132] 在一个实施例中,受试者是已被诊断患有乳腺癌的人。

[0133] 在一个实施例中,受试者是已被诊断患有转移性乳腺癌的人。

[0134] 在一个实施例中,受试者是已被诊断患有ER⁺、HER2⁻乳腺癌的人。

[0135] 在一个实施例中,受试者是已被诊断患有转移性ER⁺、HER2⁻乳腺癌的人。

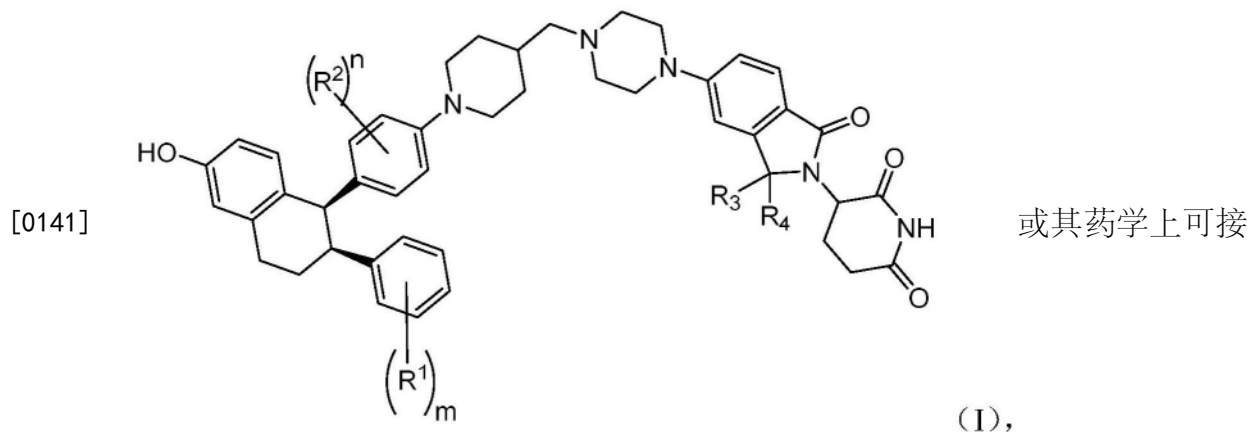
[0136] 式(I)的化合物

[0137] 在一个方面中,本申请涉及治疗和/或预防癌症的方法,其包含向有需要的受试者施用式(I)的化合物。

[0138] 在一个方面中,本申请涉及式(I)的化合物在治疗和/或预防乳腺癌中的用途。

[0139] 在一个方面中,本申请涉及式(I)的化合物在制造用于治疗 and/或预防乳腺癌的药物中的用途。

[0140] 如本文中所提及的,式(I)的化合物是指具有以下结构的化合物:



受的盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物、同位素衍生物或前药,其中:

[0142] 每个R¹和每个R²独立地选自由卤代、OR₅、N(R₅) (R₆)、NO₂、CN、SO₂ (R₅)、C₁-C₆烷基和C₃-C₆环烷基组成的群组;

[0143] R₃和R₄均为氢,或与它们所附接的碳一起形成羰基;

[0144] 每个R₅和每个R₆独立地选自由氢、C₁-C₆烷基和C₃-C₆环烷基组成的群组;

[0145] m是0、1、2、3、4或5;并且

[0146] n是0、1、2、3或4。

[0147] 在一个实施例中,每个R¹和每个R²独立地选自由卤代、OR₅和C₁-C₆烷基组成的群组。

[0148] 在一个实施例中,R¹为氢、卤代、OR₅、N(R₅) (R₆) 或C₁-C₆烷基。在一个实施例中,R¹为

氢。在一个实施例中, R^1 为卤代。在一个实施例中, R^1 为 OR_5 。在一个实施例中, R^1 为 $N(R_5)(R_6)$ 。在一个实施例中, R^1 为 C_1-C_6 烷基。

[0149] 在一个实施例中, R^2 为氢、卤代、 OR_5 、 $N(R_5)(R_6)$ 或 C_1-C_6 烷基。在一个实施例中, R^2 为氢。在一个实施例中, R^2 为卤代。在一个实施例中, R^2 为 OR_5 。在一个实施例中, R^2 为 $N(R_5)(R_6)$ 。在一个实施例中, R^2 为 C_1-C_6 烷基。

[0150] 在一个实施例中, R_3 和 R_4 均为氢。

[0151] 在一个实施例中, R_3 和 R_4 与它们所附接的碳一起形成羰基。

[0152] 在一个实施例中, 每个 R_5 和每个 R_6 独立地选自由氢和 C_1-C_6 烷基组成的群组。在一个实施例中, R_5 和 R_6 各自为氢。

[0153] 在一个实施例中, m 为 0。

[0154] 在一个实施例中, m 为 1。

[0155] 在一个实施例中, m 为 2。

[0156] 在一个实施例中, m 为 3。

[0157] 在一个实施例中, m 为 4。

[0158] 在一个实施例中, m 为 5。

[0159] 在一个实施例中, n 为 0。

[0160] 在一个实施例中, n 为 1。

[0161] 在一个实施例中, n 为 2。

[0162] 在一个实施例中, n 为 3。

[0163] 在一个实施例中, n 为 4。

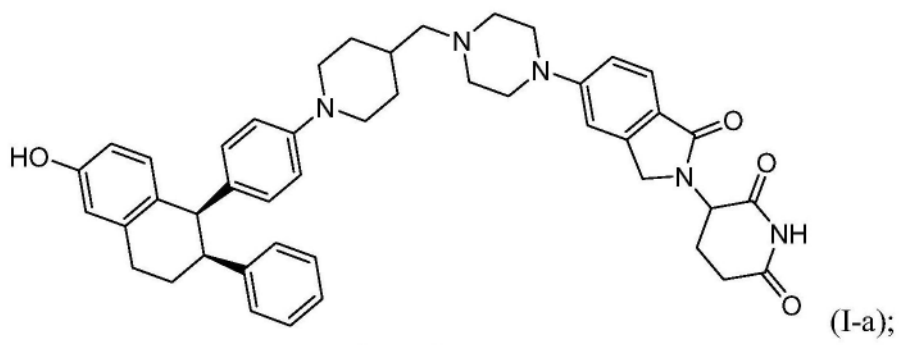
[0164] 在一个实施例中, m 和 n 各自为 0。

[0165] 在一个实施例中, m 为 0 且 n 为 1。

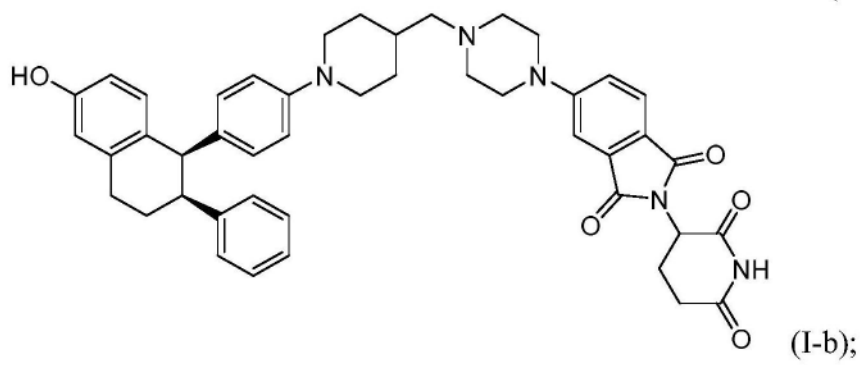
[0166] 在一个实施例中, m 为 1 且 n 为 0。

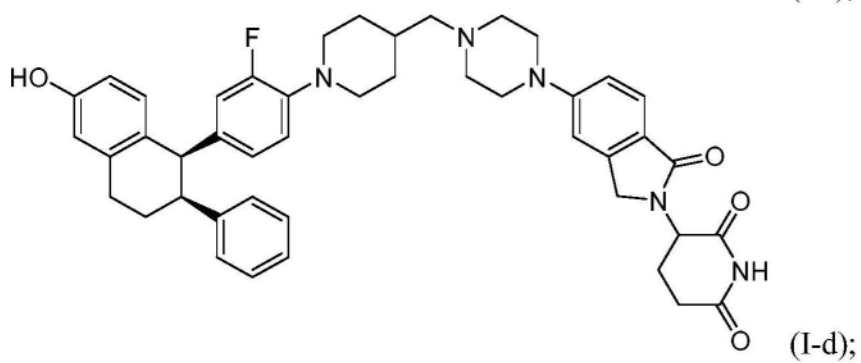
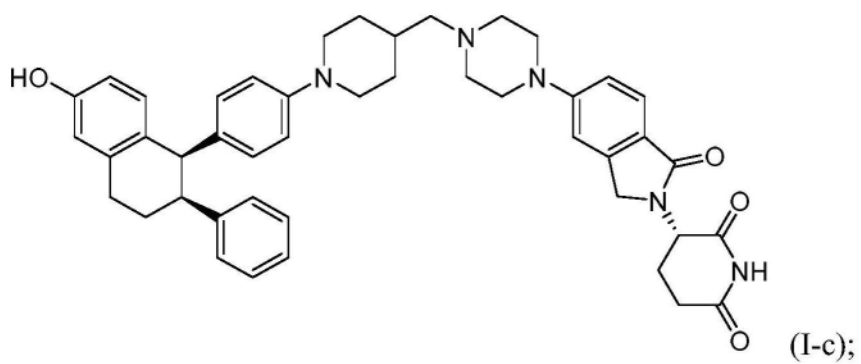
[0167] 在一个实施例中, m 为 1 且 n 为 1。

[0168] 在一个实施例中, 式 (I) 的化合物选自由以下组成的群组:

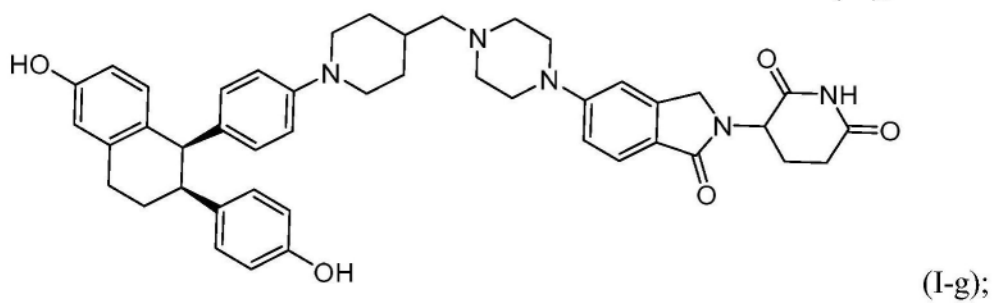
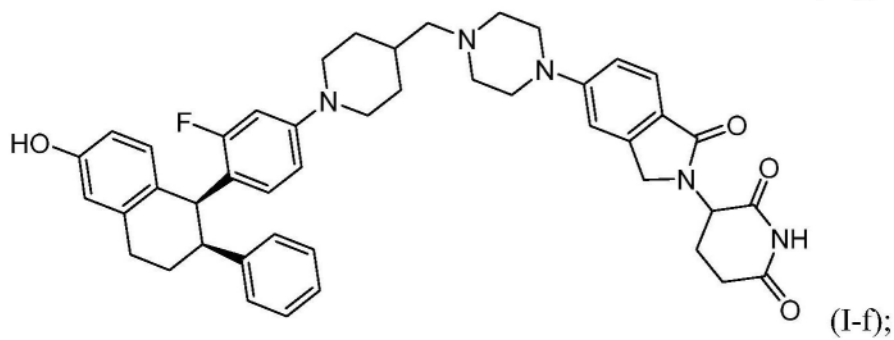
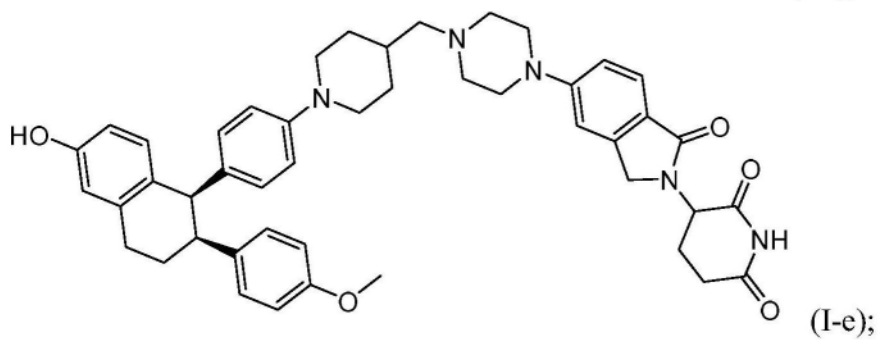


[0169]

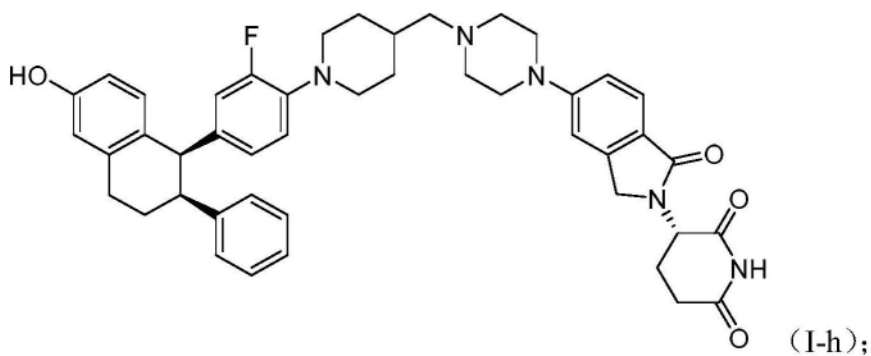




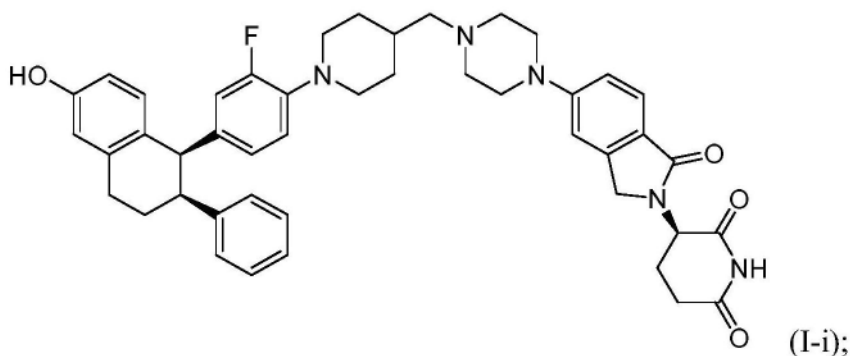
[0170]



[0171]



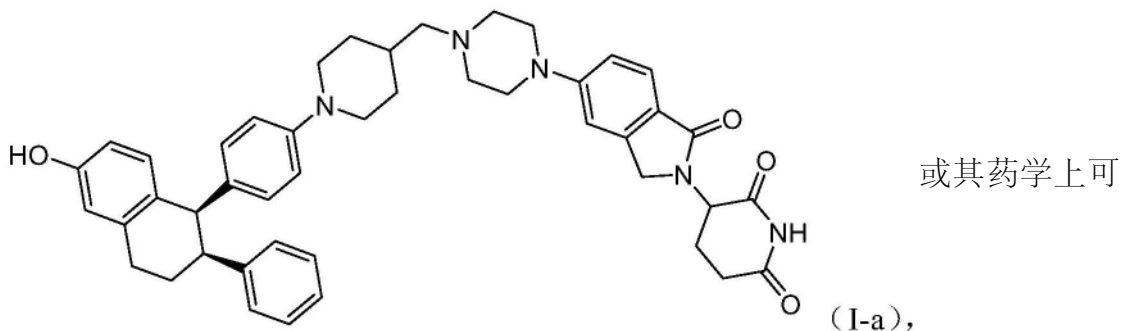
[0172]



[0173] 或其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物、同位素衍生物或前药。

[0174] 在一个实施例中,式(I)的化合物是式(I-a)的化合物:

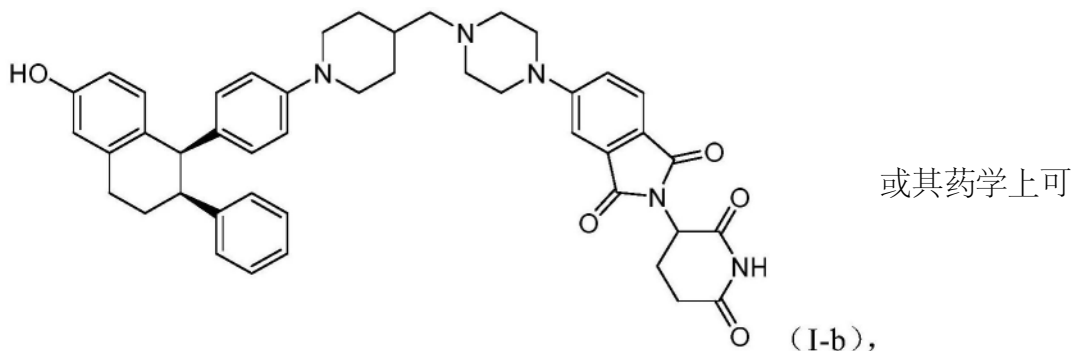
[0175]



接受的盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物、同位素衍生物或前药。

[0176] 在一个实施例中,式(I)的化合物是式(I-b)的化合物:

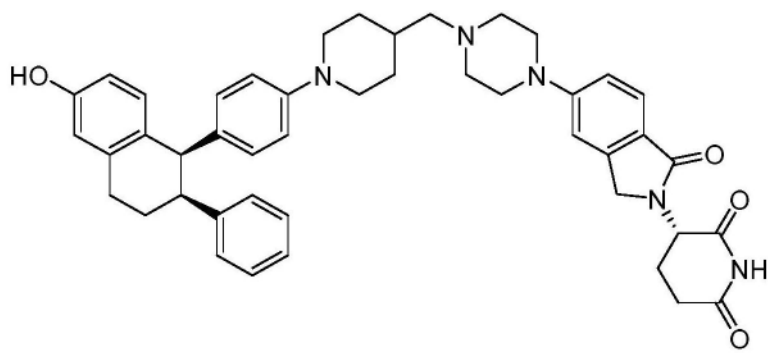
[0177]



[0178] 接受的盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物、同位素衍生物或前药。

[0179] 在一个实施例中,式(I)的化合物是式(I-c)的化合物,即化合物(I-c)或Cmp(I-c):

[0180]



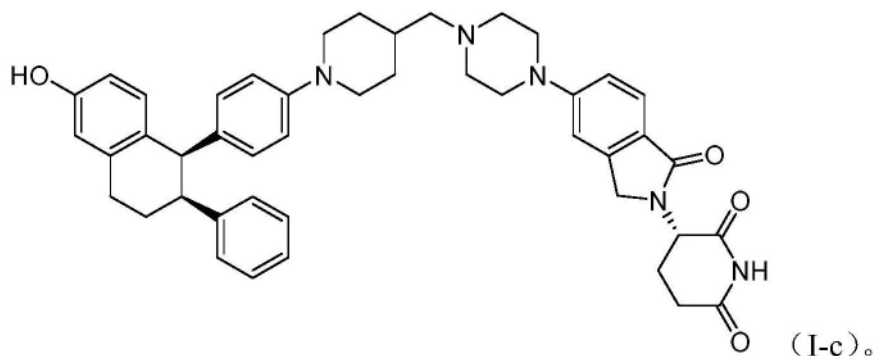
或其药学上可接

(I-c),

受的盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物、同位素衍生物或前药。

[0181] 在一个实施例中,式(I)的化合物是式(I-c)的化合物,即化合物(I-c)或Cmp(I-c):

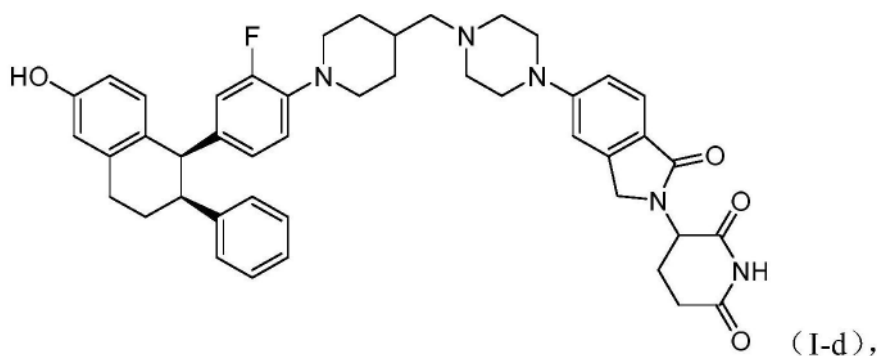
[0182]



(I-c)。

[0183] 在一个实施例中,式(I)的化合物是式(I-d)的化合物:

[0184]



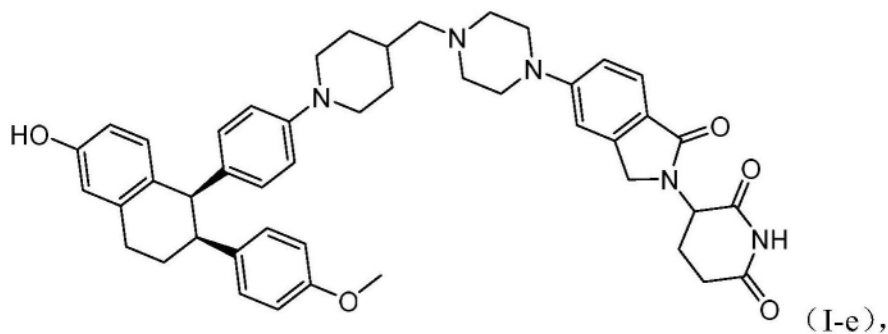
或其药学上可接

(I-d),

受的盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物、同位素衍生物或前药。

[0185] 在一个实施例中,式(I)的化合物是式(I-e)的化合物:

[0186]



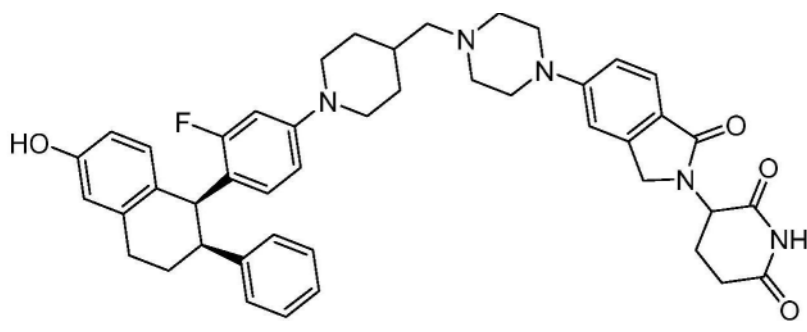
或其药学上可接

(I-e),

受的盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物、同位素衍生物或前药。

[0187] 在一个实施例中,式(I)的化合物是式(I-f)的化合物:

[0188]



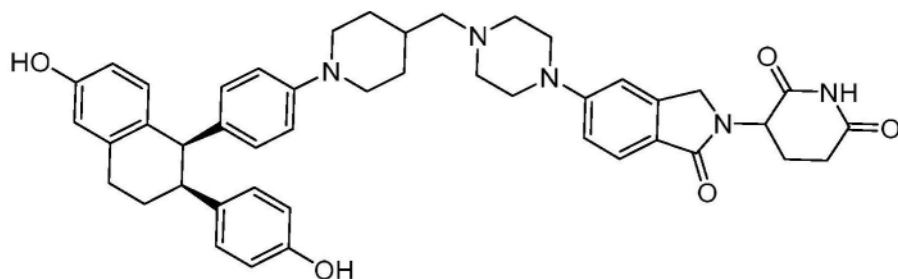
或其药学上可

(I-f),

接受的盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物、同位素衍生物或前药。

[0189] 在一个实施例中,式(I)的化合物是式(I-g)的化合物:

[0190]



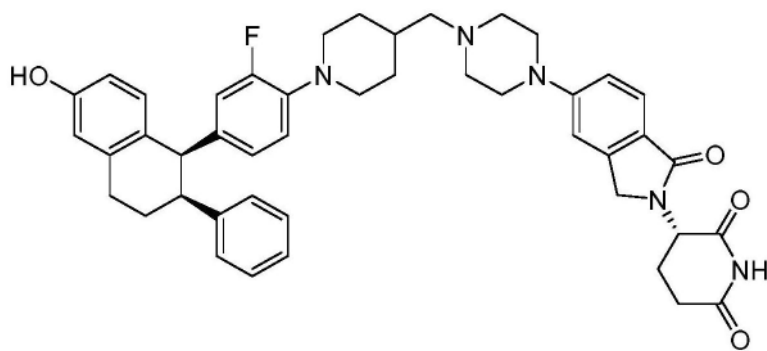
或其药

(I-g),

学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物、同位素衍生物或前药。

[0191] 在一个实施例中,式(I)的化合物是式(I-h)的化合物:

[0192]



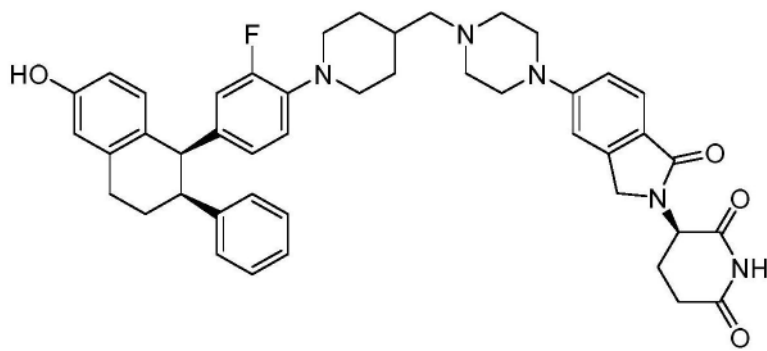
或其药学上可接

(I-h),

受的盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物、同位素衍生物或前药。

[0193] 在一个实施例中,式(I)的化合物是式(I-i)的化合物:

[0194]



或其药学上可接

(I-i),

受的盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物、同位素衍生物或前药。

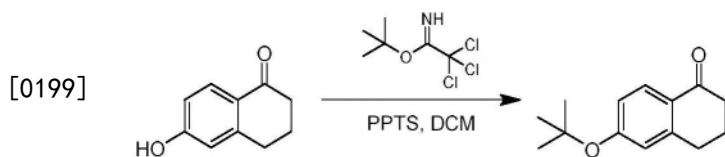
[0195] 式(I)的化合物可以使用用于制备有机分子和官能团转化和操纵的标准合成方法和程序来合成,包括使用保护基团,如根据本公开可以从相关的科学文献或从本领域的标准参考教科书中获得。尽管不限于任何一个或多个来源,但公认的有机合成参考教科书包

括:Smith,M.B.;March,J.,《马奇高级有机化学:反应、机制和结构(March's Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms,and Structure)》,第5版,编辑;约翰·威利父子公司(John Wiley&Sons):纽约,2001;和Greene,T.W.;Wuts,P.G.M.《有机合成中的保护基团(Protective Groups in Organic Synthesis)》,第3^版;约翰·威利父子公司:纽约,1999。用于制备式(I)的化合物的方法描述于美国专利申请公开号2018/0155322(其作为美国专利号10,647,698发布)中,所述美国专利申请的内容以其整体并入本文。

[0196] 例如,化合物(I-b)和(I-c)可以根据下述程序来制备:

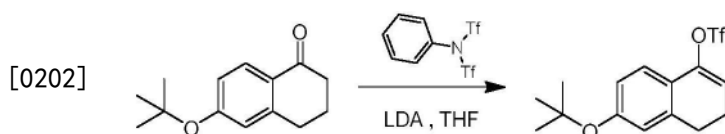
[0197] 3-[5-[4-[[1-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌啶-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮(化合物(I-b))的合成:

[0198] 步骤1:6-叔丁氧基四氢萘-1-酮的制备



[0200] 在0℃下,向在无水二氯甲烷(2000mL)中的6-羟基四氢萘-1-酮(50g,308.29mmol,1当量)的搅拌溶液中添加2,2,2-三氯乙酰亚胺酸叔丁酯(67.36g,308.29mmol,55mL,1当量)和对甲苯磺酸吡啶鎓(7.75g,30.83mmol,0.1当量)。将反应混合物在10℃下搅拌3小时。添加另外一份2,2,2-三氯乙酰亚胺酸叔丁酯(67.36g,308.29mmol,55mL,1当量)和对甲苯磺酸吡啶鎓(7.75g,30.83mmol,0.1当量),并将反应混合物在10℃下搅拌15小时。该过程重复三次。薄层色谱法(石油醚:乙酸乙酯=3:1、 $R_f=0.8$)显示大部分反应物仍保留,将反应混合物在10℃下搅拌72小时。通过在15℃下加入碳酸氢钠溶液(1500mL)来淬灭反应混合物,然后用二氯甲烷(300mL×3)提取。将合并的有机层用盐水(300mL×2)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶色谱法(石油醚:乙酸乙酯=100:1至50:1)来纯化残余物,以得到作为黄色油状物的6-叔丁氧基四氢萘-1-酮(21g,96.20mmol,31%收率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.97(d,J=8.8Hz,1H),6.91(dd,J=2.4,8.8Hz,1H),6.82(d,J=2.0Hz,1H),2.93-3.90(t,J=6.0Hz,2H),2.63-2.60(m,t,J=6.0Hz,2H),2.13(m,2H),1.43(s,9H)。

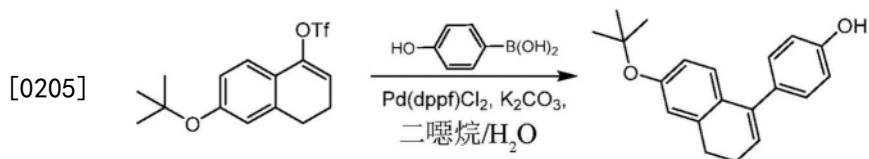
[0201] 步骤2:三氟甲磺酸(6-叔丁氧基-3,4-二氢萘-1-基)酯的制备



[0203] 在-70℃下,向在四氢呋喃(500mL)中的6-叔丁氧基四氢萘-1-酮(40g,183.24mmol,1当量)的溶液中添加二异丙基酰胺锂(2M,137mL,1.5当量)。将该混合物在-70℃下搅拌1小时,然后将在四氢呋喃(200mL)中的1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲基磺酰基)甲烷磺酰胺(72.01g,201.56mmol,1.1当量)逐滴添加到混合物中。将反应混合物在20℃下搅拌2小时。薄层色谱法(石油醚:乙酸乙酯=5:1)显示反应完成。向混合物中添加饱和氯化铵(300mL),分离有机相。向混合物中添加乙酸乙酯(500mL×3),用盐水(1000mL×2)洗涤所得的混合物。将合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(石油醚:乙酸乙酯=1:0至50:1)来纯化残余物,以得到作为黄色油状物的三氟甲磺酸(6-叔丁氧

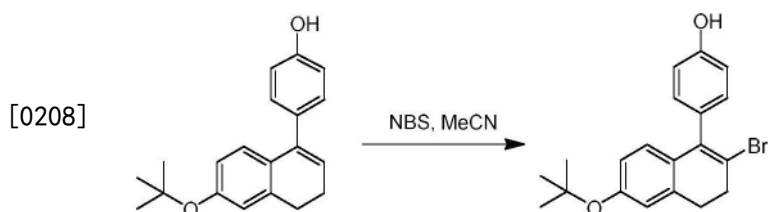
基-3,4-二氢萘-1-基)酯(52g,144.64mmol,78%收率,97%纯度)。LC-MS (ESI) m/z :294.9[M+1-56]⁺;¹H-NMR(400MHz,CDC1₃) δ :7.30(d,J=6.4Hz,1H),6.91(d,J=8.4Hz,1H),6.84(s,1H),5.95(s,1H),2.93-2.78(m,2H),2.59-2.46(m,2H),1.42(s,9H)。

[0204] 步骤3:4-(6-叔丁氧基-3,4-二氢萘-1-基)苯酚的制备



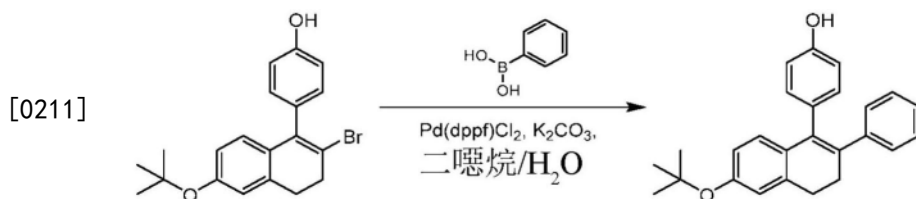
[0206] 在氮气下,向在二噁烷(800mL)和水(150mL)中的三氟甲磺酸(6-叔丁氧基-3,4-二氢萘-1-基)酯(52g,148.42mmol,1当量)、(4-羟基苯基)硼酸(24.57g,178.11mmol,1.2当量)的溶液中加入碳酸钾((41.03g,296.84mmol,2当量)和(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)钯(II)二氯化物(10.86g,14.84mmol,0.1当量)。将反应混合物在100℃下搅拌10小时。薄层色谱法(石油醚:乙酸乙酯=5:1)显示反应完成。将残余物用水(500mL)稀释,并用乙酸乙酯(500mL×2)提取。将合并的有机层用盐水(1000mL×2)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶色谱法(石油醚:四氢呋喃=50:1至20:1)纯化残余物,以得到作为黄色油状物的4-(6-叔丁氧基-3,4-二氢萘-1-基)苯酚(43g,131.46mmol,88%收率,90%纯度)。LCMS (ESI) m/z :239.1[M+1-56]⁺;¹H-NMR(400MHz,CDC1₃) δ 7.23(d,J=7.6Hz,2H),6.91(d,J=8.0Hz,1H),6.87-6.79(m,3H),6.73(d,J=8.4Hz,1H),5.95(s,1H),4.83-4.75(m,1H),2.87-2.73(m,2H),2.44-2.31(m,2H),1.37(s,9H)。

[0207] 步骤4:4-(2-溴-6-叔丁氧基-3,4-二氢萘-1-基)苯酚的制备



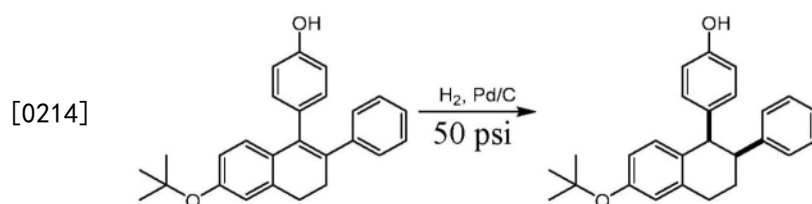
[0209] 向在乙腈(20mL)中的4-(6-叔丁氧基-3,4-二氢萘-1-基)苯酚(1g,3.06mmol,1当量)的溶液中分三份添加N-溴代琥珀酰亚胺(489mg,2.75mmol,0.9当量)。将反应混合物在20℃下搅拌1.5小时。LC-MS显示反应完成。将残余物用水(20mL)稀释,并用乙酸乙酯(20mL×2)提取。将合并的有机层用盐水(20mL×2)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶色谱法(石油醚:乙酸乙酯=1:0至20:1)来纯化残余物,以得到作为黄色油状物的4-(2-溴-6-叔丁氧基-3,4-二氢萘-1-基)苯酚(1g,2.46mmol,80%收率,91%纯度)。LC-MS (ESI) m/z :316.9[M+1-56]⁺;¹H-NMR(400MHz,CDC1₃) δ 7.12(d,J=8.4Hz,2H),6.90(d,J=8.0Hz,2H),6.77(s,1H),6.69-6.62(m,1H),6.60-6.53(m,1H),4.86(s,1H),2.96(s,4H),1.35(s,9H)。

[0210] 步骤5:4-(6-叔丁氧基-2-苯基-3,4-二氢萘-1-基)苯酚的制备



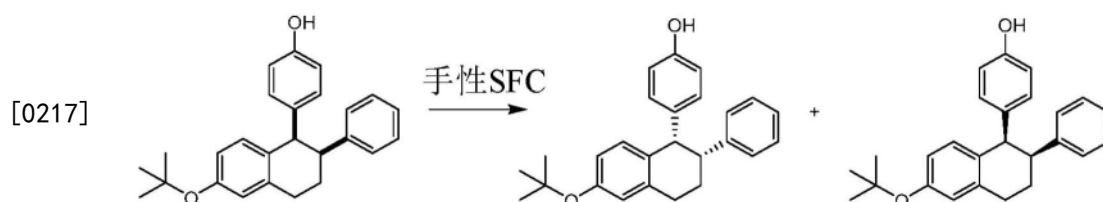
[0212] 在氮气下,向在二噁烷(10mL)和水(2mL)中的4-(2-溴-6-叔丁氧基-3,4-二氢萘-1-基)苯酚(1g,2.46mmol,1当量)、苯基硼酸(314mg,2.58mmol,1.05当量)的溶液中添加碳酸钾(678mg,4.91mmol,2当量)和(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)钯(II)二氯化物(179mg,0.24mmol,0.1当量)。将反应混合物在100℃下搅拌12小时。LC-MS显示反应完成。将残余物用水(20mL)稀释,并用乙酸乙酯(20mL×2)提取。将合并的有机层用盐水(20mL×3)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(石油醚:乙酸乙酯=1:0至10:1)纯化残余物,以得到作为橙色油状物的4-(6-叔丁氧基-2-苯基-3,4-二氢萘-1-基)苯酚(930mg,2.35mmol,95%产率,93%纯度)。LCMS (ESI) m/z : 314.1 $[M+1-56]^+$; ^1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.16-7.09 (m, 2H), 7.08-6.99 (m, 3H), 6.97-6.89 (m, 2H), 6.86-6.82 (m, 1H), 6.74-6.66 (m, 4H), 4.70 (s, 1H), 2.99-2.89 (m, 2H), 2.84-2.75 (m, 2H), 1.37 (s, 9H)。

[0213] 步骤6: 4-(6-叔丁氧基-2-苯基-四氢萘-1-基)苯酚的制备



[0215] 在氮气下,向在四氢呋喃(20mL)和甲醇(4mL)中的4-(6-叔丁氧基-2-苯基-3,4-二氢萘-1-基)苯酚(930mg,2.35mmol,1当量)的溶液中添加活性炭载钯催化剂(100mg,10%纯度)。将悬浮液在真空下脱气并用氢气吹扫三次。将混合物在氢气(50psi)下在30℃下搅拌36小时。LC-MS显示反应完成。过滤反应混合物并浓缩溶液。将所得的材料直接用于下一步骤,而无需进一步纯化,以得到作为白色固体的顺式-4-(6-叔丁氧基-2-苯基-四氢萘-1-基)苯酚(870mg,2.14mmol,91%收率,91%纯度)。LC-MS (ESI) m/z : 317.0 $[M+1-56]^+$; ^1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.22-7.12 (m, 3H), 6.89-6.78 (m, 4H), 6.74 (dd, $J=2.0, 8.4$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.27 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.51 (s, 1H), 4.25 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 3.38 (dd, $J=3.2, 12.8$ Hz, 1H), 3.08-2.99 (m, 2H), 2.27-2.08 (m, 1H), 1.87-1.76 (m, 1H), 1.37 (s, 9H)。

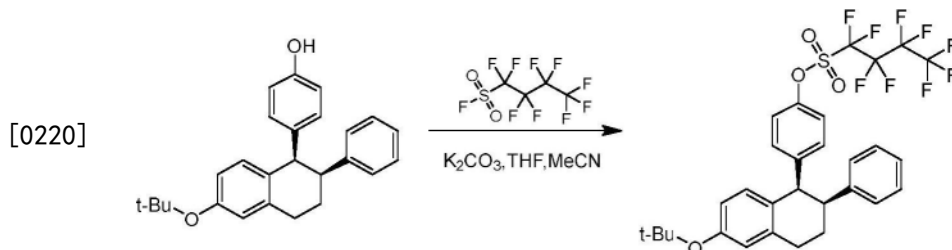
[0216] 步骤7: 4-[(1S,2R)-6-叔丁氧基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯酚的制备



[0218] 使4-(6-叔丁氧基-2-苯基-四氢萘-1-基)苯酚(870mg,2.13mmol,1当量)经受超临界流体色谱法以用于手性分离(柱:AD,250mm×30mm,5 μ m;流动相:在甲醇中的0.1%氢氧化铵,20%-20%,每次运行4.2分钟),以得到作为第一级分的4-[(1S,2R)-6-叔丁氧基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯酚(420mg,1.04mmol,97%收率,92%纯度)以及作为第二级分的4-[(1R,2S)-6-叔丁氧基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯酚(420mg,1.04mmol,97%收率,92%纯度)。级分1: $[\alpha]_D^{25} = +336.9$ (C=0.50g/100mL在乙酸乙酯中,25℃), LC-MS (ESI) m/z : 395.1 $[M+23]^+$; ^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.02 (s, 1H), 7.20-7.07 (m, 3H), 6.87-6.79 (m, 3H), 6.79-6.72 (m, 1H), 6.71-6.64 (m, 1H), 6.36 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.15 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.19 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 3.31-3.26 (m, 1H), 3.09-2.89 (m, 2H), 2.17-2.04 (m, 1H), 1.79-1.65 (m, 1H),

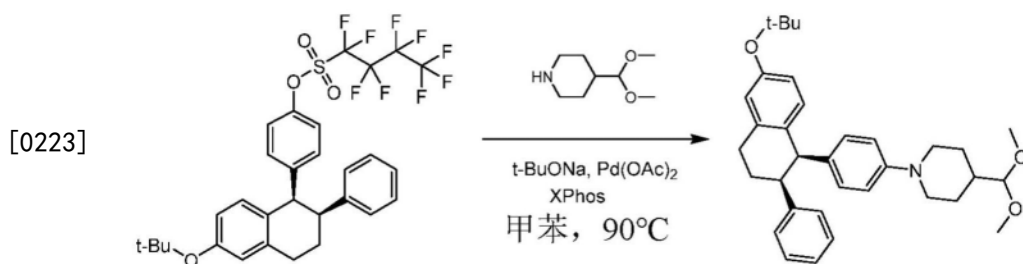
1.29 (s, 9H). 级分2: $[\alpha]_D = -334.1$ ($C = 0.50\text{g}/100\text{mL}$ 在乙酸乙酯中, 25°C), LC-MS (ESI) m/z : 395.2 $[M+23]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.02 (s, 1H), 7.21-7.06 (m, 3H), 6.88-6.78 (m, 3H), 6.78-6.72 (m, 1H), 6.71-6.64 (m, 1H), 6.36 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 6.15 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 4.19 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 3.30-3.27 (m, 1H), 3.08-2.90 (m, 2H), 2.16-2.04 (m, 1H), 1.79-1.65 (m, 1H), 1.29 (s, 9H).

[0219] 步骤8: 1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁烷-1-磺酸4-(6-苄氧基-2-苯基-3,4-二氢萘-1-基)苯基]酯的制备



[0221] 向在四氢呋喃 (5mL) 和乙腈 (5mL) 中的4-[(1R,2S)-6-叔丁氧基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯酚 (1g, 2.68mmol, 1当量) 和1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁烷-1-磺酰氟 (811mg, 2.68mmol, 1当量) 的溶液中添加碳酸钾 (557mg, 4.03mmol, 1.5当量)。将反应混合物在 25°C 下搅拌16小时。TLC (石油醚:乙酸乙酯=10:1) 显示起始材料被完全消耗, 并且形成一个新斑点。在减压下浓缩反应混合物。通过硅胶色谱法 (石油醚:乙酸乙酯=1:0至50:1) 纯化残余物。获得作为无色油状物的所需化合物1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁烷-1-磺酸[4-[(1R,2S)-6-叔丁氧基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]酯 (1.6g, 2.44mmol, 91% 收率)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.21-7.11 (m, 3H), 6.94-6.86 (m, 3H), 6.84-6.73 (m, 4H), 6.46 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 4.33 (d, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 3.50-3.40 (m, 1H), 3.16-2.95 (m, 2H), 2.20-2.02 (m, 1H), 1.91-1.79 (m, 1H), 1.38 (s, 9H).

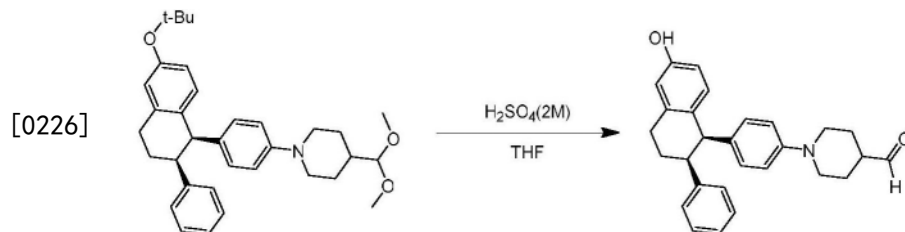
[0222] 步骤9: 1-[4-(6-苄氧基-2-苯基-3,4-二氢萘-1-基)苯基]-4-(二甲氧基甲基)哌啶的制备



[0224] 使在甲苯 (30mL) 中的1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁烷-1-磺酸[4-[(1R,2S)-6-叔丁氧基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]酯 (1.6g, 2.44mmol, 1当量)、4-(二甲氧基甲基)哌啶 (584mg, 3.67mmol, 1.5当量)、叔丁醇钠 (705mg, 7.33mmol, 3当量)、乙酸钡 (82mg, 0.37mmol, 0.15当量) 和二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯 (233mg, 0.49mmol, 0.2当量) 的混合物脱气, 并且用氮气吹扫三次, 然后将混合物在 90°C 下在氮气气氛下搅拌16小时。LC-MS显示检测到具有所需MS的一个主峰。TLC (石油醚:乙酸乙酯=10:1) 显示起始材料被完全消耗, 并且形成一个新斑点。将混合物冷却, 用乙酸乙酯 (50mL) 稀释, 在硅藻土的柱塞上过滤, 用乙酸乙酯 (30mL) 洗涤滤饼。浓缩滤液。通过硅胶色谱法 (石油醚:乙酸乙酯=100:1至10:1) 纯化残余物。获得作为白色固体的所需化合物1-[4-[(1R,2S)-6-叔丁氧基-2-苯基-四氢萘-

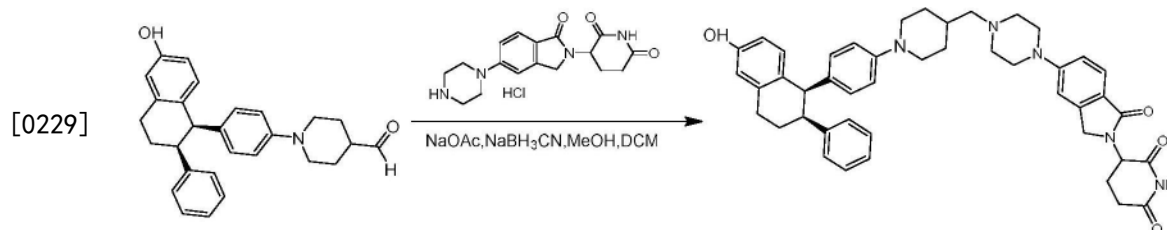
1-基]苯基]-4-(二甲氧基甲基)哌啶(1.1g,2.14mmol,87%收率)。LC-MS (ESI) m/z :514.3[M+1]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.21-7.11 (m, 3H), 6.88-6.78 (m, 4H), 6.73 (dd, J=2.4, 8.0Hz, 1H), 6.57 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.27 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.23 (d, J=4.8Hz, 1H), 4.06 (d, J=7.2Hz, 1H), 3.63-3.52 (m, 2H), 3.41-3.30 (m, 7H), 3.13-2.96 (m, 2H), 2.54 (d, J=2.0, 12.0Hz, 2H), 2.28-2.10 (m, 1H), 1.85-1.63 (m, 4H), 1.49-1.31 (m, 11H)。

[0225] 步骤10: 1-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]哌啶-4-甲醛的制备



[0227] 向在四氢呋喃(45mL)中的1-[4-[(1R,2S)-6-叔丁氧基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-(二甲氧基甲基)哌啶(1.1g,2.14mmol,1当量)的溶液中添加硫酸(2M,43mL,40当量)。将反应混合物在70℃下搅拌1小时。LC(石油醚:乙酸乙酯=3:1)指示起始材料被完全消耗,并且形成一个新斑点。通过加入饱和碳酸氢钠溶液至pH=7~8使反应混合物淬灭,并且用乙酸乙酯(20mL×2)提取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物用于下一步骤,无需进一步纯化。获得作为浅黄色固体的所需化合物1-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]哌啶-4-甲醛(900mg,2.14mmol,99%收率,97%纯度)。LCMS MS (ESI) m/z :412.1[M+1]⁺

[0228] 步骤11: 3-[5-[4-[[1-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌啶-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮(化合物(I-b))的制备



[0230] 向在甲醇(4mL)和二氯甲烷(4mL)中的3-(1-氧代-5-哌啶-1-基-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(319mg,0.87mmol,在对于示例性化合物62描述的步骤17中制备)的溶液中加入乙酸钠(120mg,1.46mmol,2当量)。将混合物在20℃下搅拌0.5小时,然后向混合物中加入1-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]哌啶-4-甲醛(300mg,0.73mmol,1当量)和氰基硼氢化钠(137mg,2.19mmol,3当量)。将混合物在20℃下搅拌12小时。LC-MS显示起始材料被完全消耗,并且检测到具有所需MW的一个主峰。在减压下浓缩反应混合物。通过制备型HPLC(Phenomenex luna C18柱,250×50mm,10 μ m;流动相:[水(0.05% HCl)-乙腈];B%:乙腈10%-40%,在30分钟内)纯化残余物。获得作为盐酸盐的白色固体的所需化合物3-[5-[4-[[1-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌啶-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮(288.4mg,0.37mmol,51%产率)。LC-MS (ESI) m/z :724.4[M+1]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.97 (s, 1H), 10.83 (s, 0.9H, HCl), 7.60 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.40 (br s, 2H), 7.22-7.11 (m, 5H), 6.83 (d, J=6.0Hz, 2H), 6.69-6.63 (m, 2H), 6.58-6.47 (m, 3H), 5.07 (dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.41-4.30 (m,

2H), 4.28-4.21 (m, 1H), 4.00 (d, J=12.7Hz, 2H), 3.61 (d, J=11.0Hz, 2H), 3.54-3.36 (m, 6H), 3.16 (br s, 4H), 3.06-2.84 (m, 3H), 2.76-2.53 (m, 1H), 2.43-2.33 (m, 1H), 2.27 (br s, 1H), 2.16-2.04 (m, 3H), 2.02-1.69 (m, 5H).

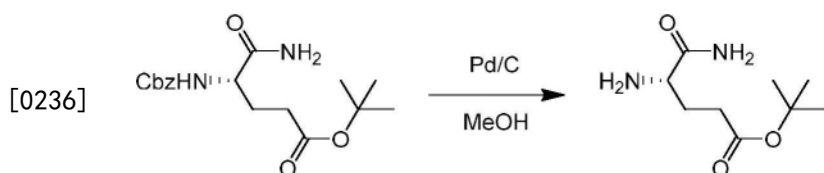
[0231] (3S)-3-[5-[4-[1-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌啶-1-基]-1-氧代-异吡啶啉-2-基]哌啶-2,6-二酮(化合物(I-c))的合成

[0232] 步骤1: (4S)-5-氨基-4-(苄氧基羰基氨基)-5-氧代-戊酸叔丁酯的制备



[0234] 在0℃下,使在1,4-二噁烷(200mL)中的(2S)-2-(苄氧基羰基氨基)-5-叔丁氧基-5-氧代-戊酸(20g, 59.28mmol, 1.00当量)、二碳酸二叔丁酯(94.85mmol, 21.79mL, 1.60当量)和吡啶(9.38g, 118.57mmol, 9.57mL, 2.00当量)的混合物脱气,并且用氮气吹扫3次,然后将混合物在0℃下在氮气气氛下搅拌0.5小时。在0℃下加入碳酸氢铵(14.06g, 177.85mmol, 14.65mL, 3.00当量)。将混合物在25℃下搅拌16小时。LC-MS显示出所需的质量。在减压下去除挥发物。将残余物用水(300mL)稀释,并且用乙酸乙酯(300mL×1)提取。合并的有机相用盐酸水溶液(0.5M, 200mL×2)、饱和碳酸氢钠(300mL×3)和盐水(500mL×3)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到粗产物。将粗产物研磨(石油醚:乙酸乙酯=10:1, 300mL)以提供作为白色固体的叔丁基(4S)-5-氨基-4-(苄氧基羰基氨基)-5-氧代-戊酸(19g, 56.08mmol, 94%产率, 99%纯度)。LC-MS (ESI) m/z : 359.0 $[\text{M}+23]^+$. ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.29 (m, 5H), 6.38 (s, 1H), 5.74 (d, J=7.2Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.25 (d, J=5.6Hz, 1H), 2.55-2.41 (m, 1H), 2.39-2.27 (m, 1H), 2.18-2.04 (m, 1H), 2.02-1.85 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

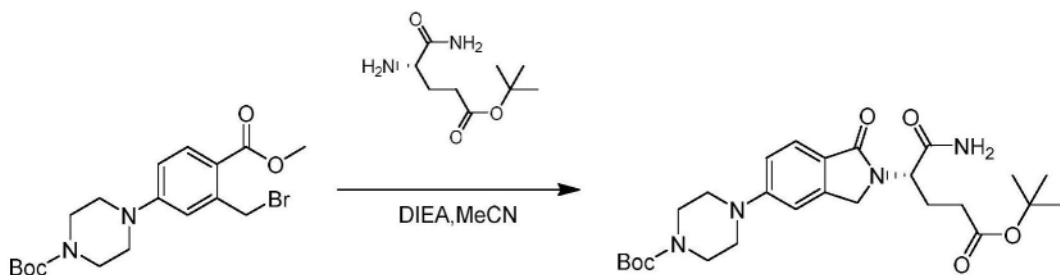
[0235] 步骤2: (4S)-4,5-二氨基-5-氧代-戊酸叔丁酯的制备



[0237] 在氮气气氛下,向在甲醇(200mL)中的(4S)-5-氨基-4-(苄氧基羰基氨基)-5-氧代-戊酸叔丁酯(19g, 56.48mmol, 1.00当量)的溶液中加入碳载钯(2g, 10%)。使悬浮液脱气并且用氢气吹扫3次。将混合物在 H_2 (50psi)下在25℃下搅拌16小时。薄层色谱法(石油醚:乙酸乙酯=1:2)显示反应完成。过滤反应混合物并且浓缩滤液。获得作为浅绿色油状物的化合物(4S)-4,5-二氨基-5-氧代-戊酸叔丁酯(11g, 54.39mmol, 96%产率)。 ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.03 (br s, 1H), 5.55 (br s, 1H), 3.44 (br s, 1H), 2.49-2.31 (m, 2H), 2.11 (dd, J=6.0, 12.8Hz, 1H), 1.92-1.76 (m, 1H), 1.66 (s, 2H), 1.45 (s, 9H).

[0238] 步骤3: 4-[2-[1S]-4-叔丁氧基-1-氨基甲酰基-4-氧代-丁基]-1-氧代-异吡啶啉-5-基]哌啶-1-羧酸叔丁基酯的制备

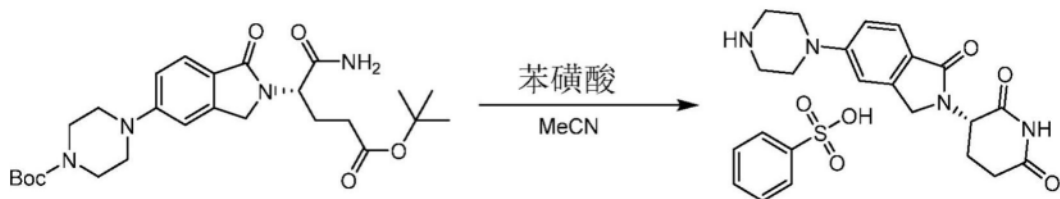
[0239]



[0240] 向在乙腈 (30mL) 中的 4-[3-(溴甲基)-4-甲氧基羰基-苯基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (1.5g, 3.63mmol, 1当量, 在步骤15中制备, 美国专利申请公开号2018/0155322中的示例性化合物62) 的溶液中加入 (4S)-4,5-二氨基-5-氧代-戊酸叔丁酯 (1.10g, 5.44mmol, 1.5当量) 和二异丙基乙胺 (1.41g, 10.89mmol, 1.90mL, 3当量)。将混合物在 80℃ 下搅拌 12 小时。LC-MS 显示反应完成。将混合物用水 (30mL) 稀释, 并且用乙酸乙酯 (20mL × 3) 提取。将合并的有机层用盐水 (30mL × 2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤且在真空中浓缩滤液。通过制备型反相 HPLC (柱: Phenomenex Synergi Max-RP 250 × 50mm, 10微米; 流动相: [水 (0.225% 甲酸)-乙腈]; B%: 40 乙腈% - 70 乙腈%, 在 30 分钟内) 纯化残余物, 以提供作为灰白色固体的 4-[2-[(1S)-4-叔丁氧基-1-氨基甲酰基-4-氧代-丁基]-1-氧代-异吲哚啉-5-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (1.6g, 2.94mmol, 81.05% 产率, 92% 纯度)。LC-MS (ESI) m/z: 503.2 [M+1]⁺。

[0241] 步骤4: (3S)-3-(1-氧代-5-(哌嗪-1-基-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的制备

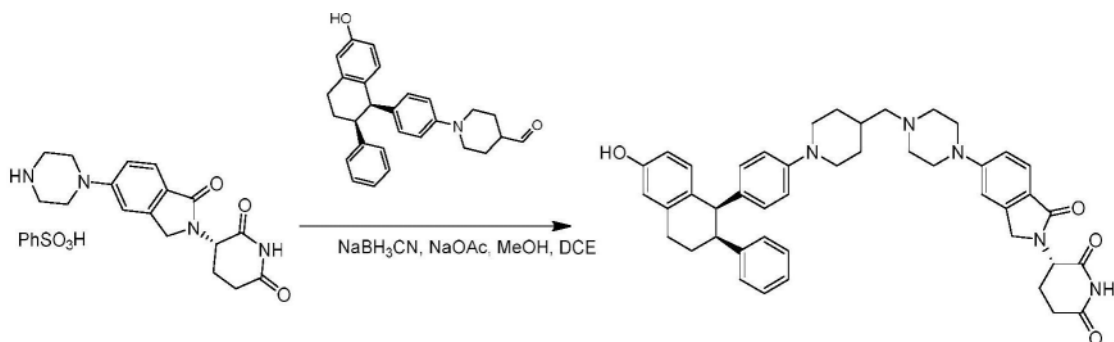
[0242]



[0243] 向在乙腈 (15mL) 中的 4-[2-[(1S)-4-叔丁氧基-1-氨基甲酰基-4-氧代-丁基]-1-氧代-异吲哚啉-5-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (700mg, 1.39mmol, 1当量) 的溶液中加入苯磺酸 (440mg, 2.79mmol, 2当量)。将混合物在 85℃ 下搅拌 12 小时。LC-MS 显示反应完成。在真空中浓缩混合物。将残余物用乙酸乙酯 (30mL × 3) 研磨, 以得到作为灰色固体的 (3S)-3-(1-氧代-5-哌嗪-1-基-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (630mg, 粗制)。LC-MS (ESI) m/z: 329.1 [M+1]⁺; 来自手性 SFC 分析的 100% ee。

[0244] 步骤5: (3S)-3-[5-[4-[[1-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮 (化合物 (I-c)) 的制备

[0245]



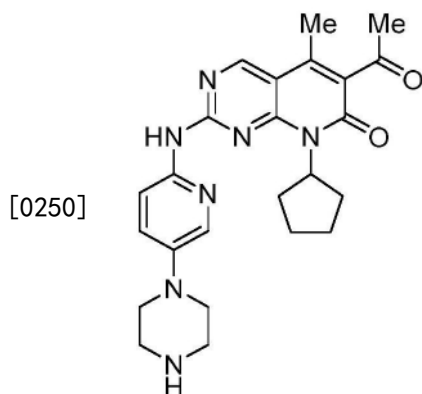
[0246] 在 20℃ 下, 向在二氯甲烷 (8mL) 和甲醇 (32mL) 中的 (3S)-3-(1-氧代-5-哌嗪-1-基-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (1.30g, 3.47mmol, 1当量, 苯磺酸盐) 的混合物中加入一份

乙酸钠(854mg, 10.41mmol, 3当量)。将混合物在20℃下搅拌10分钟。然后加入1-[4-[(1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]哌啶-4-甲醛(1g, 2.43mmol, 0.7当量, 其如上文在化合物(I-b)的合成中所述制备)。将混合物在20℃下搅拌10分钟。这之后, 加入一份乙酸(0.2mL)和氰基硼氢化钠(436mg, 6.94mmol, 2当量)。将混合物在20℃下搅拌40分钟。混合物在真空中浓缩, 并且加入50mL的四氢呋喃和20mL的水。将混合物搅拌20分钟。加入饱和碳酸氢钠水溶液, 以将pH调节至8-9。水相用乙酸乙酯和四氢呋喃(v:v=2:1, 60mL×3)提取。将合并的有机相用盐水(60mL×1)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤且在真空中浓缩。通过制备型反相HPLC(柱: Phenomenex luna C18 250×50mm, 10微米; 流动相: [水(0.225%甲酸)-乙腈]; B%: 20%-50%, 在30分钟内)纯化残余物。在冻干后获得作为甲酸盐的白色固体的产物(3S)-3-[5-[4-[[1-[4-[(1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮(964mg, 1.23mmol, 35%产率, 98%纯度, 甲酸盐)。手性纯度通过手性SFC(Chiralcel OJ-3 50×4.6mm, 3微米; 流动相: 在CO₂中的50%乙醇(0.05%DEA); 流量: 3mL/分钟, 波长: 220nm)分析, 并且观察到 t_p =2.89分钟, 其中de超过95%。 $[\alpha_D] = -267.5$ (c=0.2在DMF中, 25℃)。LC-MS (ESI) m/z: 724.2[M+1]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.94 (s, 1H), 8.16 (s, 1H, 甲酸盐), 7.51 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.21-6.98 (m, 5H), 6.83 (d, J=6.4Hz, 2H), 6.68-6.57 (m, 2H), 6.56-6.44 (m, 3H), 6.20 (d, J=8.8Hz, 2H), 5.04 (dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.32 (d, J=16.8Hz, 1H), 4.19 (d, J=17.2Hz, 1H), 4.12 (d, J=4.8Hz, 1H), 3.51 (br d, J=10.0Hz, 4H), 3.27 (br s, 8H), 3.03-2.82 (m, 3H), 2.63-2.54 (m, 1H), 2.43-2.28 (m, 2H), 2.19 (d, J=6.8Hz, 2H), 2.15-2.02 (m, 1H), 2.01-1.89 (m, 1H), 1.83-1.51 (m, 4H), 1.28-1.04 (m, 2H)。

[0247] 游离的非盐形式的¹H-NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.93 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 7.51 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.18-7.09 (m, 3H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.83 (d, J=6.4Hz, 2H), 6.64 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.60 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.53 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.48 (dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H), 6.20 (d, J=8.8Hz, 2H), 5.04 (dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.39-4.27 (m, 1H), 4.24-4.15 (m, 1H), 4.12 (d, J=4.8Hz, 1H), 3.51 (d, J=9.6Hz, 2H), 3.29-3.24 (m, 5H), 3.03-2.83 (m, 3H), 2.62-2.54 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.41-2.36 (m, 1H), 2.19 (d, J=7.2Hz, 2H), 2.15-2.08 (m, 1H), 2.00-1.89 (m, 1H), 1.81-1.58 (m, 4H), 1.22-1.06 (m, 2H)。

[0248] 帕博西尼

[0249] 帕博西尼, 也被称为6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-[[5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基]氨基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮, 具有以下结构式:



[0251] 帕博西尼是细胞周期蛋白依赖性激酶 (CDK) 4和6的抑制剂。细胞周期蛋白D1和CDK4/6是导致细胞增殖的信号传导途径的下游。在体外,帕博西尼通过阻断细胞从G1进入细胞周期的S期,减少了雌激素受体 (ER) 阳性乳腺癌细胞系的细胞增殖。与用单独的每种药物的治疗相比,用帕博西尼和抗雌激素的组合物治疗乳腺癌细胞系导致视网膜母细胞瘤 (Rb) 蛋白磷酸化减少,导致E2F表达和信号传导减少,以及生长停滞增加。与单独的每种药物相比,用帕博西尼和抗雌激素的组合物体外治疗ER阳性乳腺癌细胞系导致细胞衰老增加,这在帕博西尼移除后持续长达6天,并且如果继续抗雌激素治疗,则更久。使用患者来源的ER阳性乳腺癌异种移植物模型的体内研究证实,与单独的每种药物相比,帕博西尼与来曲唑的组合物增加了对Rb磷酸化、下游信号传导和肿瘤生长的抑制。

[0252] 在体外存在或不存在抗雌激素的情况下,用帕博西尼处理的人骨髓单核细胞未衰老并且在帕博西尼停用后恢复增殖。

[0253] 在一个实施例中,本申请涉及用于治疗 and/或预防本文公开的乳腺癌的任何方法,其中所述方法包含向有需要的受试者共同施用治疗有效量的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐和治疗有效量的CDK4/6抑制剂或其药学上可接受的盐,或向有需要的受试者共同施用治疗有效量的式 (I-c) 的化合物或其药学上可接受的盐和CDK4/6抑制剂或其药学上可接受的盐的组合。在一个实施例中,式 (I-c) 的化合物是游离碱或其药学上可接受的盐。在一个实施例中,CDK4/6抑制剂是游离碱或其药学上可接受的盐。在一个实施例中,CDK4/6抑制剂是帕博西尼或其药学上可接受的盐。在一个实施例中,CDK4/6抑制剂是帕博西尼二盐酸盐。帕博西尼的二盐酸盐可以通过例如帕博西尼游离碱在氯化氢的乙醚溶液中的反应来制备。帕博西尼是由辉瑞 (Pfizer) 开发并以商品名 **Ibrance®** 销售的用于治疗乳腺癌的市售药物。

[0254] 在细胞中泛素化/降解靶蛋白的方法

[0255] 本发明提供了一种在细胞中泛素化/降解靶蛋白 (例如细胞内靶蛋白) 的方法。所述方法包含施用双官能化合物,所述双官能化合物包含优选地通过接头部分连接的E3泛素连接酶结合部分和蛋白质靶向部分,其中所述E3泛素连接酶结合部分识别泛素途径蛋白质 (例如,泛素连接酶,优选地E3泛素连接酶),并且所述蛋白质靶向部分识别靶蛋白 (例如,细胞内靶蛋白),使得当所述靶蛋白被置于E3泛素连接酶附近时发生所述靶蛋白的泛素化,导致靶蛋白通过蛋白酶体途径降解并影响靶蛋白水平的控制 (例如降低)。在一个实施例中,蛋白质靶向部分结合至核激素受体。在某些实施例中,蛋白质靶向部分结合至雌激素受体或雌激素相关受体。在一个实施例中,细胞内靶蛋白是雌激素受体或雌激素相关受体。在一个实施例中,接头部分是将蛋白质靶向部分共价偶联至E3泛素连接酶结合部分的键或化学基团。在某些实施例中,接头可以包含一个或多个烷烃和一个或多个杂环部分。在某些实施例中,烷烃是C₁-C₆烷基基团,并且杂环部分是吡咯烷、咪唑烷、哌啶或哌嗪。在一个实施例中,E3泛素连接酶是cereblon。在某些实施例中,cereblon结合部分是沙利度胺 (thalidomide)、来那度胺 (lenalidomide)、泊马度胺 (pomalidomide)、其类似物、其等排体或其衍生物。通过本发明提供的对蛋白质水平的控制 (例如降低) 提供了疾病状态或病症的治疗,其通过降低患者的细胞中该蛋白质的水平而通过靶蛋白进行调节。

[0256] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗有需要的患者的与蛋白质有因果关系的疾病状态或病症的方法,其中所述蛋白质的降解将在该患者中产生治疗效果,所述方法包含

向有需要的患者施用有效量的根据本发明的化合物,任选地与另一种生物活性药剂组合。疾病状态或病症可以是与蛋白质的表达或过表达有因果关系的疾病状态或病症。

[0257] 治疗的方法

[0258] 在一个方面中,本申请涉及一种治疗和/或预防癌症的方法,所述方法包含向有需要的受试者施用治疗有效量的式(I)的化合物、或其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物、同位素衍生物或前药。

[0259] 本文所述的治疗癌症的方法包括肿瘤大小的减小。可替代地或另外,癌症是转移性癌症,并且该治疗方法包括抑制转移性癌细胞侵入。

[0260] 在一个实施例中,癌症是乳腺癌。

[0261] 在一个实施例中,乳腺癌是转移性乳腺癌。

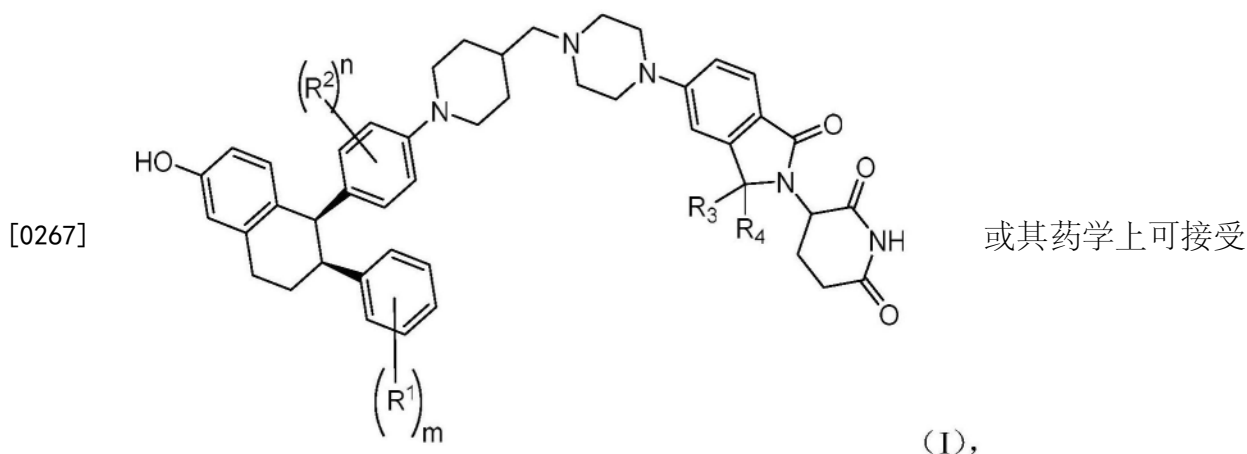
[0262] 在一个实施例中,乳腺癌是局部晚期乳腺癌。

[0263] 在一个实施例中,乳腺癌是ER⁺、HER2⁻乳腺癌。

[0264] 在一个实施例中,乳腺癌是转移性ER⁺、HER2⁻乳腺癌。

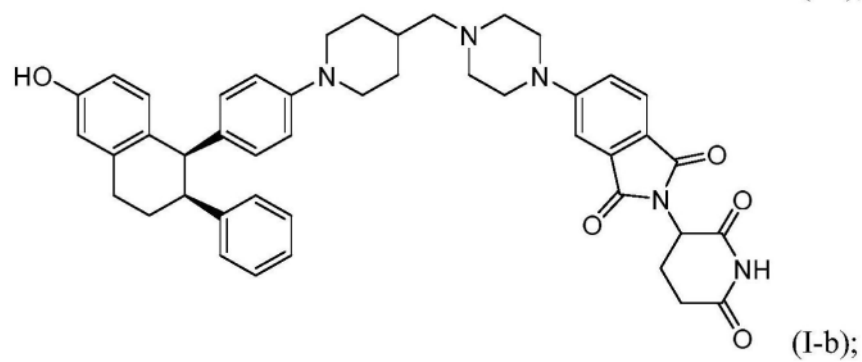
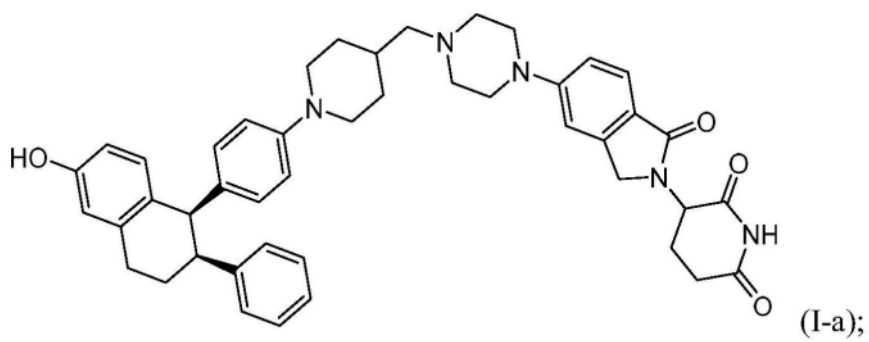
[0265] 在一个实施例中,乳腺癌是转移性ER⁺、HER2⁻乳腺癌,其也是局部晚期的。

[0266] 在一个方面中,本申请涉及用式(I)的化合物治疗乳腺癌,其中所述式(I)的化合物是指具有以下结构的化合物:

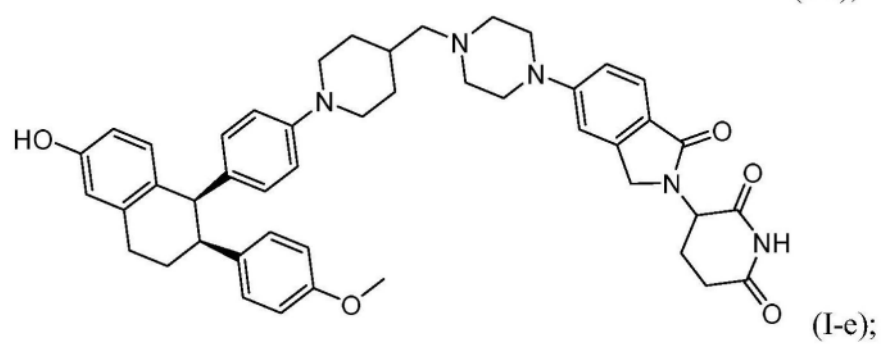
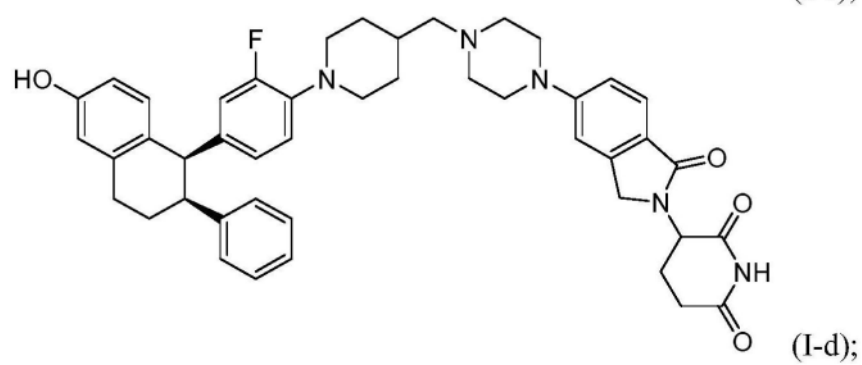
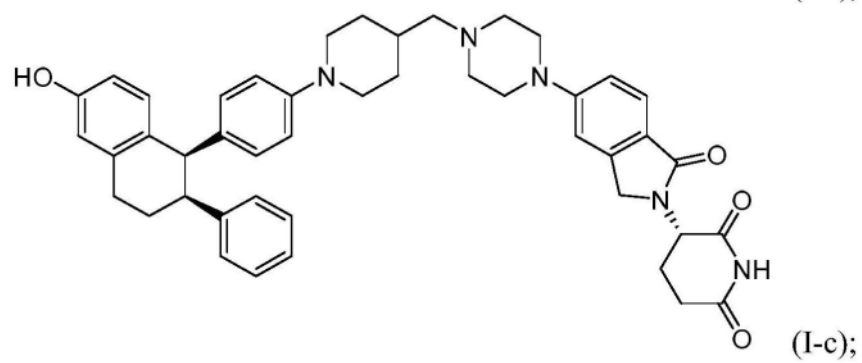


的盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物、同位素衍生物或前药,其中R¹、R²、R₃、R₄、m和n在本文中定义。在一个实施例中,乳腺癌是转移性乳腺癌。在一个实施例中,乳腺癌是局部晚期乳腺癌。在一个实施例中,乳腺癌是ER⁺、HER2⁻。在一个实施例中,乳腺癌是转移性ER⁺、HER2⁻乳腺癌。在一个实施例中,乳腺癌是局部晚期的转移性ER⁺、HER2⁻乳腺癌。

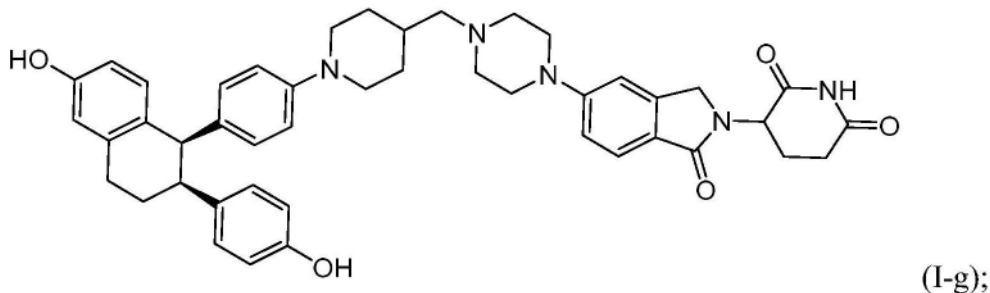
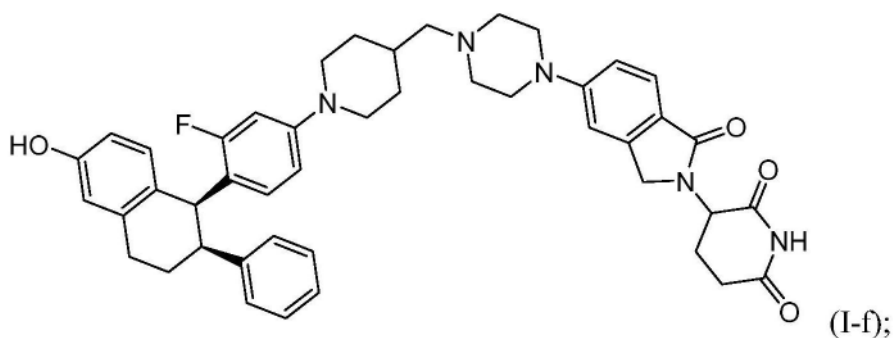
[0268] 在一个方面中,本申请涉及用式(I)的化合物治疗乳腺癌,其中所述式(I)的化合物选自自由以下组成的群组:



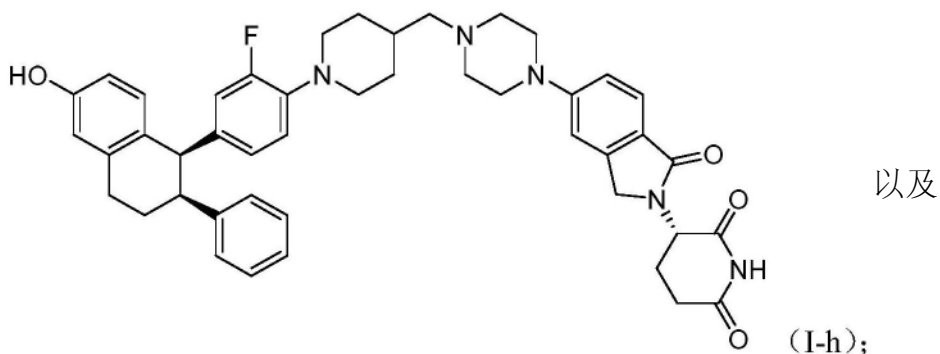
[0269]



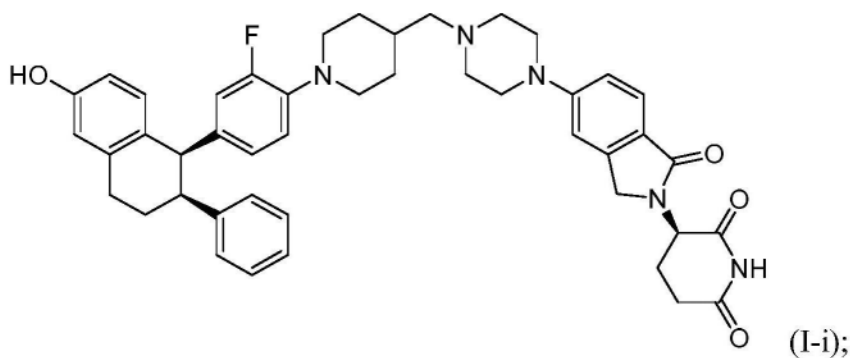
[0270]



[0271]



[0272]



[0273] 或其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物、同位素衍生物或前药。在一个实施例中，式(I)的化合物是式(I-c)的化合物。在一个实施例中，乳腺癌是转移性乳腺癌。在一个实施例中，乳腺癌是局部晚期乳腺癌。在一个实施例中，乳腺癌是ER⁺、HER2⁻。在一个实施例中，乳腺癌是转移性ER⁺、HER2⁻乳腺癌。在一个实施例中，乳腺癌是局部晚期的转移性ER⁺、HER2⁻乳腺癌。

[0274] 在一个方面中，治疗癌症导致肿瘤大小的减小。肿瘤大小的减小也可以被称为“肿瘤消退”。优选地，在治疗之后，肿瘤大小相对于其治疗前的大小减小5%或更大；更优选地，肿瘤大小减小10%或更大；更优选地，减小20%或更大；更优选地，减小30%或更大；更优选地，减小40%或更大；甚至更优选地，减小50%或更大；并且最优选地，减小大于75%或更大。肿瘤大小可以通过任何可重现的测量手段来测量。在一个优选的方面中，肿瘤大小可以

被测量为肿瘤的直径。

[0275] 在另一个方面中,治疗癌症导致肿瘤体积的减小。优选地,在治疗后,肿瘤体积相对于其治疗前的大小减小5%或更大;更优选地,肿瘤体积减小10%或更大;更优选地,减小20%或更大;更优选地,减小30%或更大;更优选地,减小40%或更大;甚至更优选地,减小50%或更大;并且最优选地,减小大于75%或更大。肿瘤体积可以通过任何可重现的测量手段来测量。

[0276] 在另一个方面中,治疗癌症导致肿瘤数量的减少。优选地,在治疗后,肿瘤数量相对于治疗前的数量减少5%或更多;更优选地,肿瘤数量减少10%或更多;更优选地,减少20%或更多;更优选地,减少30%或更多;更优选地,减少40%或更多;甚至更优选地,减少50%或更多;并且最优选地,减少大于75%。肿瘤数量可以通过任何可重现的测量手段来测量。在一个优选的方面中,可以通过对肉眼可见的或在指定的放大率下可见的肿瘤进行计数来测量肿瘤数量。在一个优选的方面中,指定的放大率为2x、3x、4x、5x、10x或50x。

[0277] 在另一个方面中,治疗癌症导致远离原发性肿瘤部位的其它组织或器官中的转移病灶的数量减少。优选地,在治疗后,转移病灶的数量相对于治疗前的数量减少5%或更多;更优选地,转移病灶的数量减少10%或更多;更优选地,减少20%或更多;更优选地,减少30%或更多;更优选地,减少40%或更多;甚至更优选地,减少50%或更多;并且最优选地,减少大于75%。转移病灶的数量可以通过任何可重现的测量手段来测量。在一个优选的方面中,可以通过对肉眼可见的或在指定的放大率下可见的转移病灶进行计数来测量转移病灶的数量。在一个优选的方面中,指定的放大率为2x、3x、4x、5x、10x或50x。

[0278] 在另一个方面中,与仅接受载体的群体相比,治疗癌症导致接受治疗的受试者的群体的平均存活时间增加。优选地,平均存活时间增加超过30天;更优选地,超过60天;更优选地,超过90天;并且最优选地,超过120天。群体的平均存活时间的增加可以通过任何可重现的手段来测量。在一个优选的方面中,可以例如通过计算群体在用活性药剂或化合物开始治疗后的平均存活长度来测量群体的平均存活时间的增加。在另一个优选的方面中,也可以例如通过计算群体在用活性药剂或化合物完成第一轮治疗后的平均存活长度来测量群体的平均存活时间的增加。

[0279] 在另一个方面中,与未治疗的受试者的群体相比,治疗癌症导致接受治疗的受试者的群体的平均存活时间增加。优选地,平均存活时间增加超过30天;更优选地,超过60天;更优选地,超过90天;并且最优选地,超过120天。群体的平均存活时间的增加可以通过任何可重现的手段来测量。在一个优选的方面中,可以例如通过计算群体在用活性药剂或化合物开始治疗后的平均存活长度来测量群体的平均存活时间的增加。在另一个优选的方面中,也可以例如通过计算群体用式(I)的化合物完成第一轮治疗后的平均存活长度来测量群体的平均存活时间的增加。

[0280] 在另一个方面中,治疗癌症导致肿瘤生长速率的降低。优选地,在治疗后,肿瘤生长速率相对于治疗前的数目降低至少5%;更优选地,肿瘤生长速率降低至少10%;更优选地,降低至少20%;更优选地,降低至少30%;更优选地,降低至少40%;更优选地,降低至少50%;甚至更优选地,降低至少50%;并且最优选地,降低至少75%。肿瘤生长速率可以通过任何可重现的测量手段来测量。在一个优选的方面中,根据每单位时间的肿瘤直径的变化来测量肿瘤生长速率。

[0281] 在另一个方面中,治疗癌症导致肿瘤再生长的减少。优选地,在治疗后,肿瘤再生长小于5%;更优选地,肿瘤再生长小于10%;更优选地,小于20%;更优选地,小于30%;更优选地,小于40%;更优选地,小于50%;甚至更优选地,小于50%;并且最优选地,小于75%。肿瘤再生长可以通过任何可重现的测量手段来测量。在一个优选的方面中,例如通过测量在治疗后的先前肿瘤缩小之后肿瘤的直径的增加来测量肿瘤再生长。在另一个优选的方面中,肿瘤再生长的减少由治疗停止后肿瘤再发生的失败来指示。

[0282] 用于本文所述的任何方法和用途的式(I)的化合物的剂量根据药剂、受体受试者的年龄、体重和临床状况,以及施用疗法的临床医生或执业者的经验和判断,以及影响所选剂量的其它因素而改变。

[0283] 治疗有效量的式(I)的化合物可以在一天内施用一次、两次、三次、四次、五次或更多次,持续5天、10天、15天、30天、60天、90天、120天、150天、180天或更多天,随后是1天、2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40天或更多天停用式(I)的化合物。该类型的治疗时间表,即在连续数日施用式(I)的化合物,随后在连续数日停用式(I)的化合物可以被称为一个治疗周期。

[0284] 在一个实施例中,治疗有效量的式(I)的化合物可以在一天内施用一次或两次,持续最多5天、10天、15天、20天、25天或30天,随后是1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天或10天停用式(I)的化合物。

[0285] 在一个实施例中,治疗有效量的式(I)的化合物可以每天一次施用,持续最多5天、10天、15天、20天、25天或30天,随后1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天或10天停用式(I)的化合物。

[0286] 在一个实施例中,涉及式(I)的化合物的治疗周期可以根据需要被重复多次以实现预期的效应。

[0287] 在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量为0.01、0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495, 500, 505, 510, 515, 520, 525, 530, 535, 540, 545, 550, 555, 560, 565, 570, 575, 580, 585, 590, 595, 600, 605, 610, 615, 620, 625, 630, 635, 640, 645, 650, 655, 660, 665, 670, 675, 680, 685, 690, 695, 700, 705, 710, 715, 720, 725, 730, 735, 740, 745, 750, 755, 760, 765, 770, 775, 780, 785, 790, 795, 800, 805, 810, 815, 820, 825, 830, 835, 840, 845, 850, 855, 860, 865, 870, 875, 880, 885, 890, 895, 900, 905, 910, 915, 920, 925, 930, 935, 940, 945, 950, 955, 960, 965, 970, 975, 980, 985, 990, 995或1,000mg,其以单剂量或分开的剂量每天施用一次、两次、三次、四次或更多次,持续1、

2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、30个连续日,或持续2个月、3个月、4个月、5个月、6个月或更长时间。

[0288] 在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量为约30mg、约60mg、约90mg、约120mg、约150mg、约180mg、约210mg、约240mg、约270mg、约300mg、约330mg、约360mg、约390mg、约420mg、约450mg、约480mg、约510mg、约540mg、约570mg、约600mg、约630mg、约660mg、约690mg、约720mg、约750mg、约780mg、约810mg、约840mg、约870mg、约900mg、约930mg、约960mg或约990mg,其以单剂量或分开的剂量(该剂量可以根据患者的体重(kg)、体表面积(m^2)和年龄(岁)进行调整)每天施用一次、两次、三次、四次或更多次。

[0289] 在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量为约30mg至约1000mg,其以单剂量或分开的剂量(该剂量可以根据患者的体重(kg)、体表面积(m^2)和年龄(岁)进行调整)每天施用一次、两次、三次、四次或更多次。

[0290] 在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量为约10至约40mg、约20至约50mg、约30至约60mg、约40至约70mg、约50至约80mg、约60至约90mg、约70至约100mg、约80至约110mg、约90至约120mg、约100至约130mg、约110至约140mg、约120至约150mg、约130至约160mg、约140至约170mg、约150至约180mg、约160至约190mg、约170至约200mg、约180至约210mg、约190至约220mg、约200至约230mg、约210至约240mg、约220至约250mg、约230至约260mg、约240至约270mg、约250至约280mg、约260至约290mg、约270至约300mg、约280至约310mg、约290至约320mg、约300至约330mg、约310至约340mg、约320至约350mg、约330至约360mg、约340至约370mg、约350至约380mg、约360至约390mg、约370至约400mg、约380至约410mg、约390至约420mg、约400至约430mg、约410至约440mg、约420至约450mg、约430至约460mg、约440至约470mg、约450至约480mg、约460至约490mg、约470至约500mg、约480至约510mg、约490至约520mg、约500至约530mg、约510至约540mg、约520至约550mg、约530至约560mg、约540至约570mg、约550至约580mg、约560至约590mg、约570至约600mg、约580至约610mg、约590至约620mg、约600至约630mg、约610至约640mg、约620至约650mg、约630至约660mg、约640至约670mg、约650至约680mg、约660至约690mg、约670至约700mg、约680至约710mg、约690至约720mg、约700至约730mg、约710至约740mg、约720至约750mg、约730至约760mg、约740至约770mg、约750至约780mg、约760至约790mg、约770至约800mg、约780至约810mg、约790至约820mg、约800至约830mg、约810至约840mg、约820至约850mg、约830至约860mg、约840至约870mg、约850至约880mg、约860至约890mg、约870至约900mg、约880至约910mg、约890至约920mg、约900至约930mg、约910至约940mg、约920至约950mg、约930至约960mg、约940至约970mg、约950至约980mg、约960至约990mg或约970至约1,000mg,其以单剂量或分开的剂量(该剂量可以根据患者的体重(kg)、体表面积(m^2)和年龄(岁)进行调整)每天施用一次、两次、三次、四次或更多次。

[0291] 式(I)的化合物的治疗有效量还可以在约0.01mg/kg/天至约100mg/kg/天的范围内。在一方面中,式(I)的化合物的治疗有效量可以在约0.05mg/kg/天至约10mg/kg/天的范围内。在一方面中,式(I)的化合物的治疗有效量可以在约0.075mg/kg/天至约5mg/kg/天的范围内。在一方面中,式(I)的化合物的治疗有效量可以在约0.10mg/kg/天至约1mg/kg/天的范围内。在一方面中,式(I)的化合物的治疗有效量可以在约0.20mg/kg/天至约0.70mg/kg/天的范围内。

[0292] 在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量为约0.10mg/kg/天、约0.15mg/kg/天、约0.20mg/kg/天、约0.25mg/kg/天、约0.30mg/kg/天、约0.35mg/kg/天、约0.40mg/kg/天、约0.45mg/kg/天、约0.50mg/kg/天、约0.55mg/kg/天、约0.60mg/kg/天、约0.65mg/kg/天、约0.70mg/kg/天、约0.75mg/kg/天、约0.80mg/kg/天、约0.85mg/kg/天、约0.90mg/kg/天、约0.95mg/kg/天或约1.00mg/kg/天。

[0293] 在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量为约1.05mg/kg/天、约1.10mg/kg/天、约1.15mg/kg/天、约1.20mg/kg/天、约1.25mg/kg/天、约1.30mg/kg/天、约1.35mg/kg/天、约1.40mg/kg/天、约1.45mg/kg/天、约1.50mg/kg/天、约1.55mg/kg/天、约1.60mg/kg/天、约1.65mg/kg/天、约1.70mg/kg/天、约1.75mg/kg/天、约1.80mg/kg/天、约1.85mg/kg/天、约1.90mg/kg/天、约1.95mg/kg/天或约2.00mg/kg/天。

[0294] 在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量为约2mg/kg/天、约2.5mg/kg/天、约3mg/kg/天、约3.5mg/kg/天、约4mg/kg/天、约4.5mg/kg/天、约5mg/kg/天、约5.5mg/kg/天、约6mg/kg/天、约6.5mg/kg/天、约7mg/kg/天、约7.5mg/kg/天、约8.0mg/kg/天、约8.5mg/kg/天、约9.0mg/kg/天、约9.5mg/kg/天或约10mg/kg/天。

[0295] 在一个实施例中,将治疗有效量的式(I)的化合物每天一次施用于受试者。在一个实施例中,将式(I)的化合物的该日剂量一次性全部施用于受试者。在一个实施例中,将式(I)的化合物的该日剂量以两部分(分次剂量)施用于受试者。在一个实施例中,将式(I)的化合物的该日剂量以三部分施用于受试者。在一个实施例中,将式(I)的化合物的该日剂量以四部分施用于受试者。在一个实施例中,将式(I)的化合物的该日剂量以五或更多部分施用于受试者。在一个实施例中,这些部分在全天中以规则间隔施用于受试者,例如每12小时、每8小时、每6小时、每5小时、每4小时等。

[0296] 在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量导致大于约3,500ng*hr/mL、约3,550ng*hr/mL、约3,600ng*hr/mL、约3,650ng*hr/mL、约3,700ng*hr/mL、约3,750ng*hr/mL、约3,800ng*hr/mL、约3,850ng*hr/mL、约3,900ng*hr/mL、约3,950ng*hr/mL、约4,000ng*hr/mL、约4,050ng*hr/mL、约4,100ng*hr/mL、约4,150ng*hr/mL、约4,200ng*hr/mL、约4,250ng*hr/mL、约4,300ng*hr/mL、约4,350ng*hr/mL、约4,400ng*hr/mL、约4,450ng*hr/mL、约4,500ng*hr/mL、约4,550ng*hr/mL、约4,600ng*hr/mL、约4,650ng*hr/mL、约4,700ng*hr/mL、约4,750ng*hr/mL、约4,800ng*hr/mL、约4,850ng*hr/mL、约4,900ng*hr/mL、约4,950ng*hr/mL或约5,000ng*hr/mL的平均第15天AUC_{TAU}。

[0297] 在一个实施例中,式(I)的化合物的治疗有效量导致平均第15天C_{max}大于约150ng/mL、约155ng/mL、约160ng/mL、约165ng/mL、约170ng/mL、约175ng/mL、约180ng/mL、约185ng/mL、约190ng/mL、约195ng/mL、约200ng/mL、约205ng/mL、约210ng/mL、约215ng/mL、约220ng/mL、约225ng/mL、约230ng/mL、约235ng/mL、约240ng/mL、约245ng/mL、约250ng/mL、约255ng/mL、约260ng/mL、约265ng/mL、约270ng/mL、约275ng/mL、约280ng/mL、约285ng/mL、约290ng/mL、约295ng/mL、约300ng/mL、约305ng/mL、约310ng/mL、约315ng/mL、约320ng/mL、约325ng/mL、约330ng/mL、约335ng/mL、约340ng/mL、约345ng/mL或约350ng/mL。

[0298] 式(I)的化合物的治疗有效量可以最初在细胞培养测定中或在动物模型(通常是大鼠、小鼠、兔、犬或猪)中估计。动物模型还可以用于确定适当的浓度范围和施用途径。然后,此类信息可以用于确定用于在人类中施用的有用剂量和途径。治疗/预防功效和毒性可

以通过细胞培养物或实验动物中的标准制药程序来确定,例如ED₅₀ (在50%群体中治疗有效的剂量)和LD₅₀ (对50%群体致死的剂量)。毒性和疗效之间的剂量比是治疗指数,并且它可以被表示为LD₅₀/ED₅₀比。显示出大治疗指数的药物组合是优选的。剂量可以在该范围内变化,取决于所用的剂型、患者的敏感性和施用途径。

[0299] 调整剂量和施用以提供足够水平的式(I)的化合物或维持所需效应。可以考虑的因素包括疾病状态的严重程度、受试者的一般健康状况、受试者的年龄、体重和性别、饮食、施用的时间和频率、药物组合、反应敏感性和对疗法的耐受性/反应。长效药物组合物可以每3至4天、每周或每两周施用一次,这取决于特定制剂的半衰期和清除率。

[0300] 包含施用式(I)的化合物和CDK4/6抑制剂的治疗方法

[0301] 在一个方面中,本申请涉及一种治疗和/或预防有需要的受试者的乳腺癌的方法,所述方法包含向所述受试者共施用治疗有效量的式(I)的化合物和治疗有效量的CDK4/6抑制剂。这些方法包括肿瘤大小的减小。可替代地或另外,乳腺癌是转移性乳腺癌,并且该治疗方法包括抑制转移性癌细胞侵入。在一个实施例中,乳腺癌是转移性乳腺癌。在一个实施例中,乳腺癌是局部晚期乳腺癌。在一个实施例中,乳腺癌是ER⁺、HER2⁻。在一个实施例中,乳腺癌是转移性ER⁺、HER2⁻乳腺癌。在一个实施例中,乳腺癌是局部晚期的转移性ER⁺、HER2⁻乳腺癌。

[0302] 在一个实施例中,治疗有效量的式(I)的化合物和治疗有效量的CDK4/6抑制剂被同时施用(以同一制剂或分开制剂)。

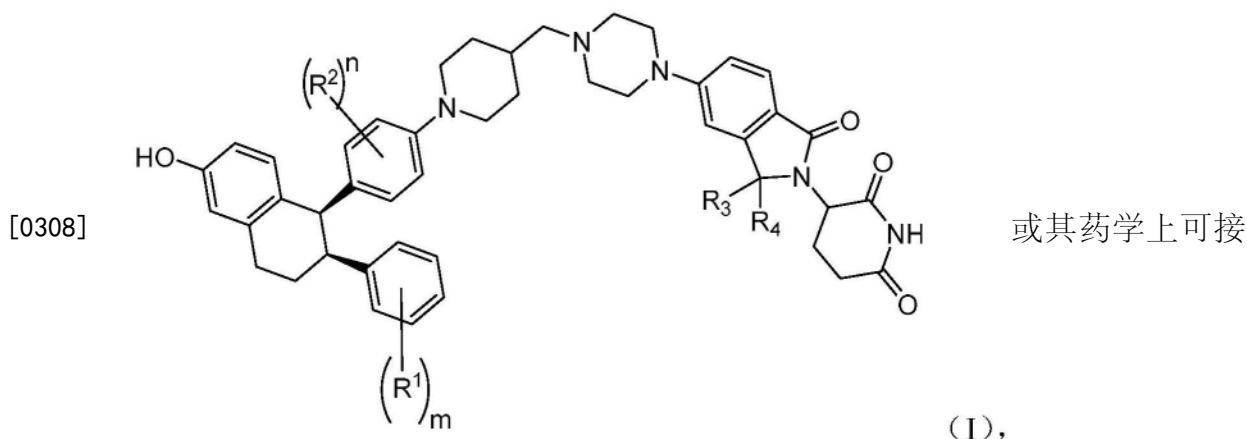
[0303] 在一个实施例中,依次施用治疗有效量的式(I)的化合物和治疗有效量的CDK4/6抑制剂,即,首先施用式(I)的化合物,随后施用CDK4/6抑制剂;或首先施用CDK4/6抑制剂,随后施用式(I)的化合物。在一个实施例中,首先施用CDK4/6抑制剂,随后在一小时后施用式(I)的化合物。

[0304] 在一个实施例中,治疗有效量的式(I)的化合物和治疗有效量的CDK4/6抑制剂在时间接近的情况下施用。

[0305] 在一些实施例中,“时间接近”意指式(I)的化合物的施用在CDK抑制剂(例如,帕博西尼)施用之前或之后的一定时间段内发生,使得式(I)的化合物的治疗效果与CDK抑制剂(例如,帕博西尼)的治疗效果重叠。在一些实施例中,式(I)的化合物的治疗效果与CDK抑制剂(例如,帕博西尼)的治疗效果完全重叠。在一些实施例中,“时间接近”意指式(I)的化合物的施用在CDK抑制剂(例如,帕博西尼)施用之前或之后的一定时间段内发生,使得在式(I)的化合物与CDK抑制剂之间存在协同效应。

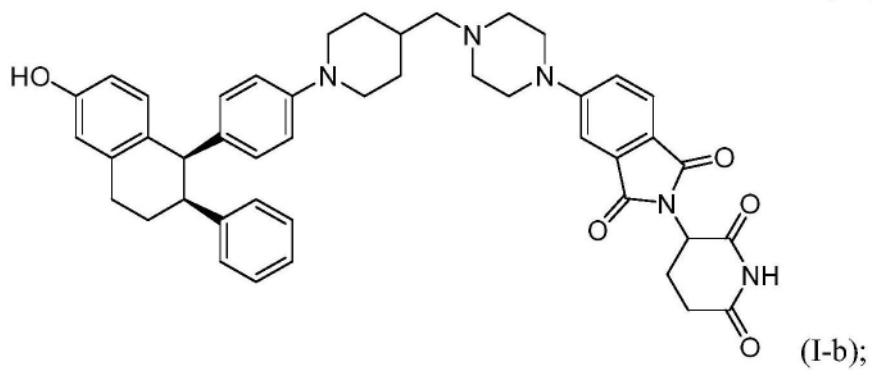
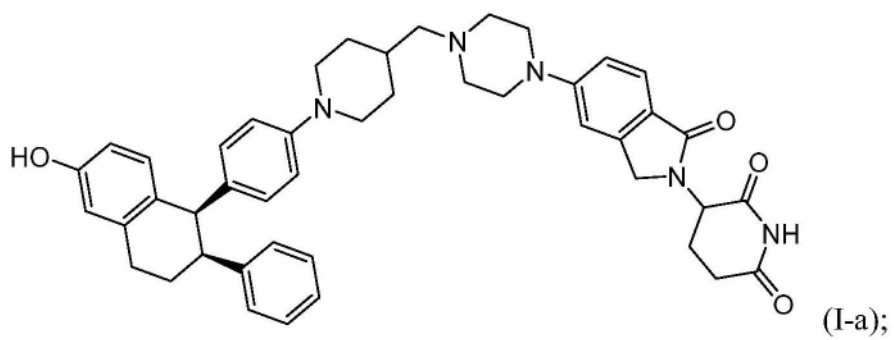
[0306] “时间接近”可以根据多种因素而变化,包括但不限于待施用治疗剂的受试者的年龄、性别、体重、遗传背景、医疗状况、疾病史和治疗史;待治疗或改善的疾病或病症;待实现的治疗结果;所述治疗剂的剂量、给药频率和给药持续时间;治疗剂的药代动力学和药效学;以及施用治疗剂的途径。在一些实施例中,“时间接近”意指在15分钟内、在30分钟内、在1小时内、在2小时内、在4小时内、在6小时内、在8小时内、在12小时内、在18小时内、在24小时内、在36小时内、在2天内、在3天内、在4天内、在5天内、在6天内、在1周内、在2周内、在3周内、在4周内、在6周内或在8周内。在一些实施例中,一种治疗剂的多次施用可以与另一种治疗剂的单次施用在时间接近的情况下发生。在一些实施例中,时间接近可以在治疗周期期间或在给药方案内改变。

[0307] 在一个方面中,本申请涉及一种治疗和/或预防有需要的受试者的乳腺癌的方法,所述方法包含向所述受试者施用式 (I) 的化合物和CDK4/6抑制剂,其中式 (I) 的化合物是指具有以下结构的化合物:

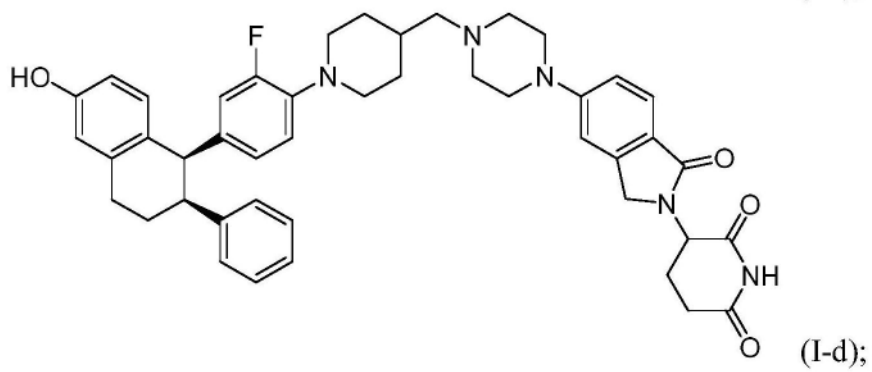
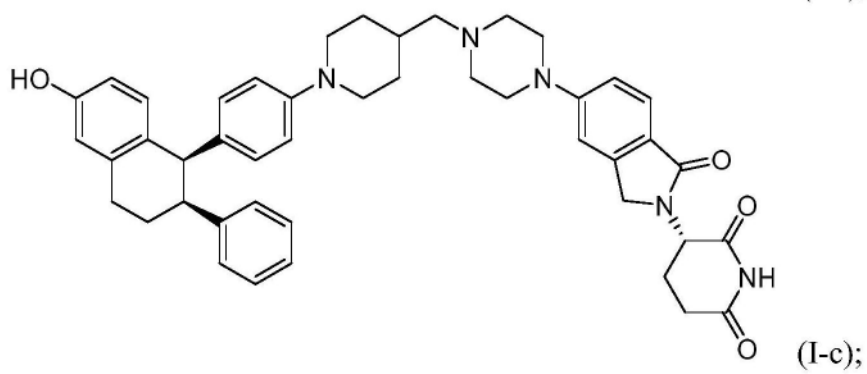


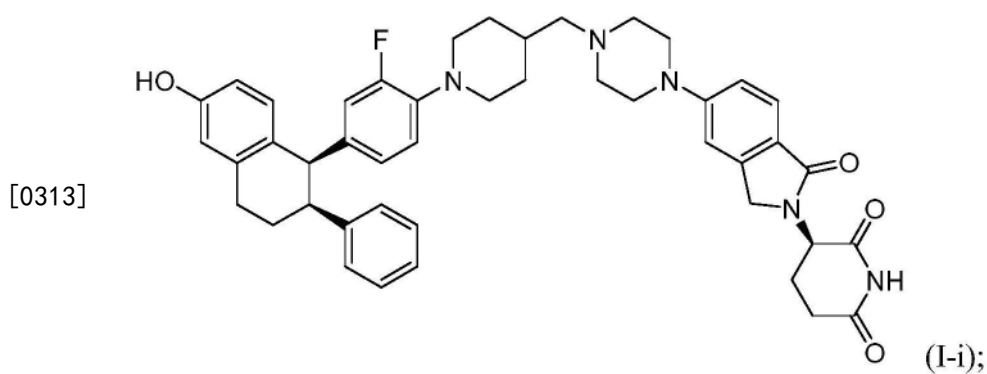
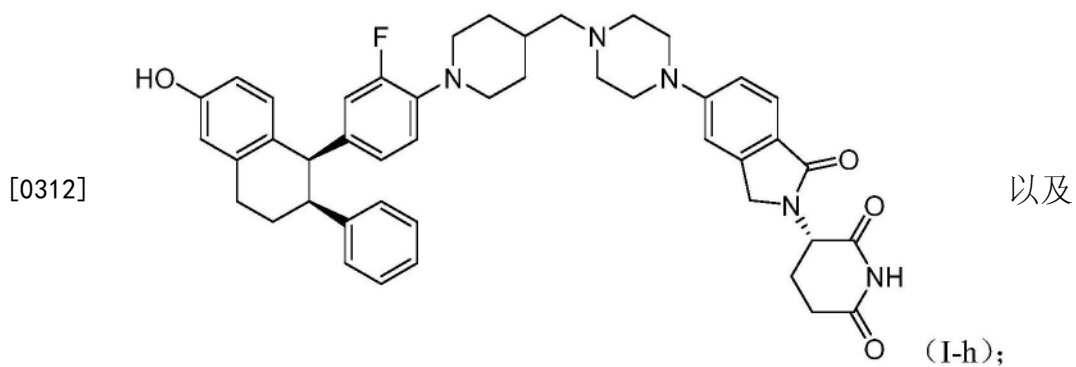
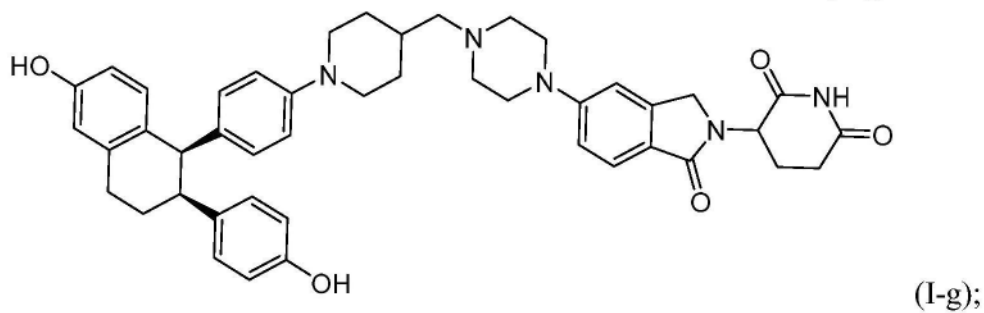
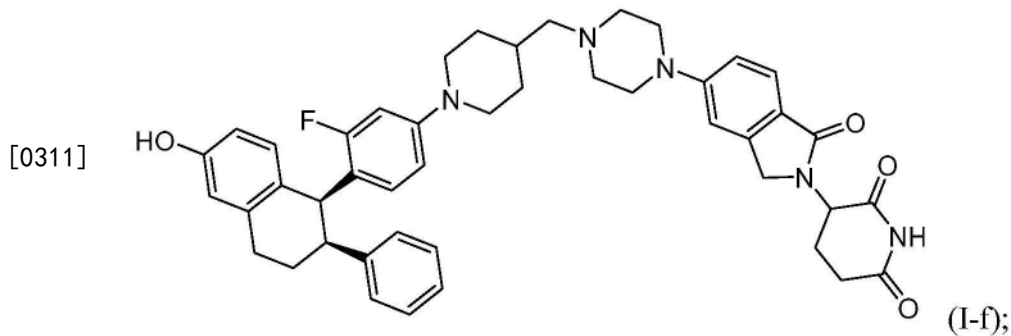
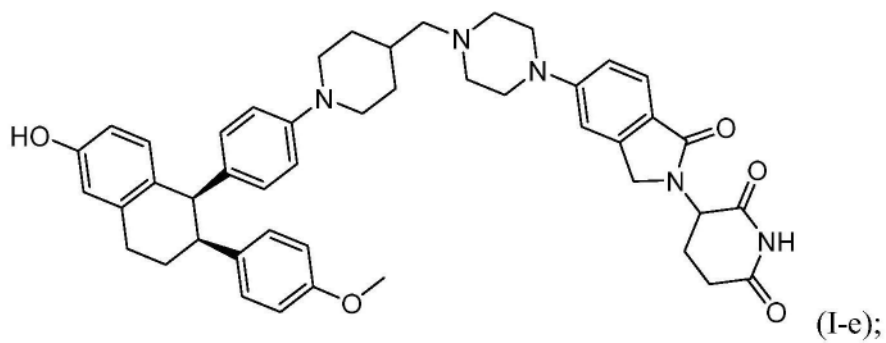
受的盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物、同位素衍生物或前药,其中 R^1 、 R^2 、 R_3 、 R_4 、 m 和 n 在本文中定义,并且CDK4/6抑制剂或其药学上可接受的盐是抑制在人类中被称为细胞周期蛋白依赖性激酶 (CDK) 4和6的酶的化合物。在一个实施例中,CDK4/6抑制剂是帕博西尼、帕博西尼二盐酸盐或其任何其它药学上可接受的盐。在一个实施例中,乳腺癌是转移性乳腺癌。在一个实施例中,乳腺癌是局部晚期乳腺癌。在一个实施例中,乳腺癌是ER+、HER2-。在一个实施例中,乳腺癌是转移性ER+、HER2-乳腺癌。在一个实施例中,乳腺癌是局部晚期的转移性ER+、HER2-乳腺癌。

[0309] 在一个方面中,本申请涉及一种治疗和/或预防有需要的受试者的乳腺癌的方法,所述方法包含向所述受试者施用治疗有效量的式 (I) 的化合物和CDK4/6抑制剂,其中式 (I) 的化合物选自由以下组成的群组:



[0310]





[0314] 或其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物、同位素衍生物或前药,并且CDK4/6抑制剂是SHR6390、曲拉西利、来罗西利、AT7519M、地那西利、瑞博

西尼、阿贝西利或帕博西尼或其任何药学上可接受的盐。在一个实施例中,式(I)的化合物是式(I-c)的化合物。在一个实施例中,乳腺癌是转移性乳腺癌。在一个实施例中,乳腺癌是局部晚期乳腺癌。在一个实施例中,乳腺癌是ER+、HER2-。在一个实施例中,乳腺癌是转移性ER+、HER2-乳腺癌。在一个实施例中,乳腺癌是局部晚期的转移性ER+、HER2-乳腺癌。

[0315] 在一个方面中,本申请涉及一种如本文定义的式(I)的化合物和如本文定义的CDK4/6抑制剂的组合制剂,用于在乳腺癌的治疗和/或预防中同时、分开或依次使用。在一个实施例中,乳腺癌是转移性乳腺癌。在一个实施例中,乳腺癌是局部晚期乳腺癌。在一个实施例中,乳腺癌是ER+、HER2-。在一个实施例中,乳腺癌是转移性ER+、HER2-乳腺癌。在一个实施例中,乳腺癌是局部晚期的转移性ER+、HER2-乳腺癌。

[0316] 在一个方面中,本申请涉及一种如本文定义的式(I-c)的化合物和如本文定义的CDK4/6抑制剂的组合制剂,用于在乳腺癌的治疗和/或预防中同时、分开或依次使用。在一个实施例中,乳腺癌是转移性乳腺癌。在一个实施例中,乳腺癌是局部晚期乳腺癌。在一个实施例中,乳腺癌是ER+、HER2-。在一个实施例中,乳腺癌是转移性ER+、HER2-乳腺癌。在一个实施例中,乳腺癌是局部晚期的转移性ER+、HER2-乳腺癌。

[0317] 在一个方面中,本申请涉及一种如本文定义的式(I)的化合物和如本文定义的帕博西尼抑制剂的组合制剂,用于在乳腺癌的治疗和/或预防中同时、分开或依次使用。在一个实施例中,乳腺癌是转移性乳腺癌。在一个实施例中,乳腺癌是局部晚期乳腺癌。在一个实施例中,乳腺癌是ER+、HER2-。在一个实施例中,乳腺癌是转移性ER+、HER2-乳腺癌。在一个实施例中,乳腺癌是局部晚期的转移性ER+、HER2-乳腺癌。

[0318] 在一个方面中,本申请涉及一种如本文定义的式(I-c)的化合物和如本文定义的帕博西尼抑制剂的组合制剂,用于在乳腺癌的治疗和/或预防中同时、分开或依次使用。在一个实施例中,乳腺癌是转移性乳腺癌。在一个实施例中,乳腺癌是局部晚期乳腺癌。在一个实施例中,乳腺癌是ER+、HER2-。在一个实施例中,乳腺癌是转移性ER+、HER2-乳腺癌。在一个实施例中,乳腺癌是局部晚期的转移性ER+、HER2-乳腺癌。

[0319] 在一个方面中,用式(I)的化合物和CDK4/6抑制剂治疗癌症导致肿瘤大小的减小。肿瘤大小的减小也可以被称为“肿瘤消退”。优选地,在治疗之后,肿瘤大小相对于其治疗前的大小减小5%或更大;更优选地,肿瘤大小减小10%或更大;更优选地,减小20%或更大;更优选地,减小30%或更大;更优选地,减小40%或更大;甚至更优选地,减小50%或更大;并且最优选地,减小大于75%或更大。肿瘤大小可以通过任何可重现的测量手段来测量。在一个优选的方面中,肿瘤大小可以被测量为肿瘤的直径。

[0320] 在另一个方面中,用式(I)的化合物和CDK4/6抑制剂治疗癌症导致肿瘤体积的减小。优选地,在治疗后,肿瘤体积相对于其治疗前的大小减小5%或更大;更优选地,肿瘤体积减小10%或更大;更优选地,减小20%或更大;更优选地,减小30%或更大;更优选地,减小40%或更大;甚至更优选地,减小50%或更大;并且最优选地,减小大于75%或更大。肿瘤体积可以通过任何可重现的测量手段来测量。

[0321] 在另一个方面中,用式(I)的化合物和CDK4/6抑制剂治疗癌症导致肿瘤数量的减少。优选地,在治疗后,肿瘤数量相对于治疗前的数量减少5%或更多;更优选地,肿瘤数量减少10%或更多;更优选地,减少20%或更多;更优选地,减少30%或更多;更优选地,减少40%或更多;甚至更优选地,减少50%或更多;并且最优选地,减少大于75%。肿瘤数量可以

通过任何可重现的测量手段来测量。在一个优选的方面中,可以通过对肉眼可见的或在指定的放大率下可见的肿瘤进行计数来测量肿瘤数量。在一个优选的方面中,指定的放大率为2x、3x、4x、5x、10x或50x。

[0322] 在另一个方面中,用式(I)的化合物和CDK4/6抑制剂治疗癌症导致远离原发性肿瘤部位的其它组织或器官中的转移病灶的数量减少。优选地,在治疗后,转移病灶的数量相对于治疗前的数量减少5%或更多;更优选地,转移病灶的数量减少10%或更多;更优选地,减少20%或更多;更优选地,减少30%或更多;更优选地,减少40%或更多;甚至更优选地,减少50%或更多;并且最优选地,减少大于75%。转移病灶的数量可以通过任何可重现的测量手段来测量。在一个优选的方面中,可以通过对肉眼可见的或在指定的放大率下可见的转移病灶进行计数来测量转移病灶的数量。在一个优选的方面中,指定的放大率为2x、3x、4x、5x、10x或50x。

[0323] 在另一个方面中,与接受单独的载体的群体相比,用式(I)的化合物和CDK4/6抑制剂治疗癌症导致接受治疗的受试者的群体的平均存活时间增加。优选地,平均存活时间增加超过30天;更优选地,超过60天;更优选地,超过90天;并且最优选地,超过120天。群体的平均存活时间的增加可以通过任何可重现的手段来测量。在一个优选的方面中,可以例如通过计算群体在用活性药剂或化合物开始治疗后的平均存活长度来测量群体的平均存活时间的增加。在另一个优选的方面中,也可以例如通过计算群体在用活性药剂或化合物完成第一轮治疗后的平均存活长度来测量群体的平均存活时间的增加。

[0324] 在另一个方面中,与未治疗的受试者的群体相比,用式(I)的化合物和CDK4/6抑制剂治疗癌症导致接受治疗的受试者的群体的平均存活时间增加。优选地,平均存活时间增加超过30天;更优选地,超过60天;更优选地,超过90天;并且最优选地,超过120天。群体的平均存活时间的增加可以通过任何可重现的手段来测量。在一个优选的方面中,可以例如通过计算群体在用活性药剂或化合物开始治疗后的平均存活长度来测量群体的平均存活时间的增加。在另一个优选的方面中,也可以例如通过计算群体在用式(I)的化合物和CDK4/6抑制剂完成第一轮治疗后的平均存活长度来测量群体的平均存活时间的增加。

[0325] 在另一个方面中,用式(I)的化合物和CDK4/6抑制剂治疗癌症导致肿瘤生长速率的降低。优选地,在治疗后,肿瘤生长速率相对于治疗前的数目降低至少5%;更优选地,肿瘤生长速率降低至少10%;更优选地,降低至少20%;更优选地,降低至少30%;更优选地,降低至少40%;更优选地,降低至少50%;甚至更优选地,降低至少50%;并且最优选地,降低至少75%。肿瘤生长速率可以通过任何可重现的测量手段来测量。在一个优选的方面中,根据每单位时间的肿瘤直径的变化来测量肿瘤生长速率。

[0326] 在另一个方面中,用式(I)的化合物和CDK4/6抑制剂治疗癌症导致肿瘤再生长减少。优选地,在治疗后,肿瘤再生长小于5%;更优选地,肿瘤再生长小于10%;更优选地,小于20%;更优选地,小于30%;更优选地,小于40%;更优选地,小于50%;甚至更优选地,小于50%;并且最优选地,小于75%。肿瘤再生长可以通过任何可重现的测量手段来测量。在一个优选的方面中,例如通过测量在治疗后的先前肿瘤缩小之后肿瘤的直径或体积的增加来测量肿瘤再生长。在另一个优选的方面中,肿瘤再生长的减少由治疗停止后肿瘤再发生的失败来指示。

[0327] 用于本文所述的任何方法和用途的式(I)的化合物和CDK4/6抑制剂的剂量根据药

剂、受体受试者的年龄、体重和临床状况,以及施用疗法的临床医生或执业者的经验和判断,以及影响所选剂量的其它因素而改变。

[0328] 治疗有效量的CDK4/6抑制剂可以在一天内施用一次、两次、三次、四次、五次或更多次,持续5天、10天、15天、30天、60天、90天、120天、150天、180天或更多天,随后1天、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40天或更多天停用CDK4/6抑制剂。该类型的治疗时间表,即在连续数日施用CDK4/6抑制剂,随后在连续数日停用CDK4/6抑制剂,可以被称为一个治疗周期。

[0329] 在一个实施例中,治疗有效量的CDK4/6抑制剂可以在一天内施用一次或两次,持续最多5天、10天、15天、20天、25天或30天,随后1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天或10天停用CDK4/6抑制剂。

[0330] 在一个实施例中,治疗有效量的CDK4/6抑制剂可以每天施用一次,持续最多5天、10天、15天、20天、25天或30天,随后1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天或10天停用CDK4/6抑制剂。

[0331] 在一个实施例中,涉及CDK4/6抑制剂的治疗周期可以根据需要被重复多次以实现预期效应。

[0332] 在一个实施例中,用CDK4/6抑制剂的治疗周期与用式(I)的化合物的治疗周期相同。

[0333] 在一个实施例中,用CDK4/6抑制剂的治疗周期不同于用式(I)的化合物的治疗周期。

[0334] 治疗有效量的式(I)的化合物和CDK4/6抑制剂可以在一天内施用一次或多次,持续最多30天或更多天,随后1天或更多天停用式(I)的化合物和/或CDK4/6抑制剂。该类型的治疗时间表,即在连续数日施用式(I)的化合物和/或CDK4/6抑制剂,随后在连续数日停用式(I)的化合物和/或CDK4/6抑制剂,可以被称为一个治疗周期或周期。在一个实施例中,治疗周期可以被重复一次、两次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、十次或更多次。在一个实施例中,CDK4/6抑制剂的治疗周期可以根据需要被重复多次以实现预期效应。

[0335] 在一个实施例中,对于本文公开的包含施用式(I)的化合物和CDK4/6抑制剂的方法,式(I)的化合物的治疗有效量为0.01、0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、205、210、215、220、225、230、235、240、245、250、255、260、265、270、275、280、285、290、295、300、305、310、315、320、325、330、335、340、345、350、355、360、365、370、375、380、385、390、395、400、405、410、415、420、425、430、435、440、445、450、455、460、465、470、475、480、485、490、495、500、505、510、515、520、525、530、535、540、545、550、555、560、565、570、575、580、585、590、595、600、605、610、615、620、625、630、635、640、645、650、655、660、665、670、675、680、685、690、695、700、705、710、715、720、725、730、

735, 740, 745, 750, 755, 760, 765, 770, 775, 780, 785, 790, 795, 800, 805, 810, 815, 820, 825, 830, 835, 840, 845, 850, 855, 860, 865, 870, 875, 880, 885, 890, 895, 900, 905, 910, 915, 920, 925, 930, 935, 940, 945, 950, 955, 960, 965, 970, 975, 980, 985, 990, 995或1,000mg, 其以单剂量或分开的剂量每日施用一次、两次、三次、四次或更多次, 持续1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、30个连续日, 或持续2个月、3个月、4个月、5个月、6个月或更长时间。

[0336] 在一个实施例中, 对于本文公开的包含施用式(I)的化合物和CDK4/6抑制剂的方法, 式(I)的化合物的治疗有效量为约30mg、约60mg、约90mg、约120mg、约150mg、约180mg、约210mg、约240mg、约270mg、约300mg、约330mg、约360mg、约390mg、约420mg、约450mg、约480mg、约510mg、约540mg、约570mg、约600mg、约630mg、约660mg、约690mg、约720mg、约750mg、约780mg、约810mg、约840mg、约870mg、约900mg、约930mg、约960mg或约990mg, 其以单剂量或分开的剂量(该剂量可以根据患者的体重(kg)、体表面积(m^2)和年龄(岁)进行调整)每天施用一次、两次、三次、四次或更多次。

[0337] 在一个实施例中, 对于本文公开的包含施用式(I)的化合物和CDK4/6抑制剂的方法, 式(I)的化合物的治疗有效量为约30mg至约1000mg, 其以单剂量或分开的剂量(该剂量可以根据患者的体重(kg)、体表面积(m^2)和年龄(岁)进行调整)每天施用一次、两次、三次、四次或更多次。

[0338] 在一个实施例中, 对于本文公开包含施用式(I)的化合物和CDK4/6抑制剂的方法, 式(I)的化合物的治疗有效量为约10至约40mg、约20至约50mg、约30至约60mg、约40至约70mg、约50至约80mg、约60至约90mg、约70至约100mg、约80至约110mg、约90至约120mg、约100至约130mg、约110至约140mg、约120至约150mg、约130至约160mg、约140至约170mg、约150至约180mg、约160至约190mg、约170至约200mg、约180至约210mg、约190至约220mg、约200至约230mg、约210至约240mg、约220至约250mg、约230至约260mg、约240至约270mg、约250至约280mg、约260至约290mg、约270至约300mg、约280至约310mg、约290至约320mg、约300至约330mg、约310至约340mg、约320至约350mg、约330至约360mg、约340至约370mg、约350至约380mg、约360至约390mg、约370至约400mg、约380至约410mg、约390至约420mg、约400至约430mg、约410至约440mg、约420至约450mg、约430至约460mg、约440至约470mg、约450至约480mg、约460至约490mg、约470至约500mg、约480至约510mg、约490至约520mg、约500至约530mg、约510至约540mg、约520至约550mg、约530至约560mg、约540至约570mg、约550至约580mg、约560至约590mg、约570至约600mg、约580至约610mg、约590至约620mg、约600至约630mg、约610至约640mg、约620至约650mg、约630至约660mg、约640至约670mg、约650至约680mg、约660至约690mg、约670至约700mg、约680至约710mg、约690至约720mg、约700至约730mg、约710至约740mg、约720至约750mg、约730至约760mg、约740至约770mg、约750至约780mg、约760至约790mg、约770至约800mg、约780至约810mg、约790至约820mg、约800至约830mg、约810至约840mg、约820至约850mg、约830至约860mg、约840至约870mg、约850至约880mg、约860至约890mg、约870至约900mg、约880至约910mg、约890至约920mg、约900至约930mg、约910至约940mg、约920至约950mg、约930至约960mg、约940至约970mg、约950至约980mg、约960至约990mg或约970至约1,000mg, 其以单剂量或分开的剂量(该剂量可以根据患者的体重(kg)、体表面积(m^2)和年龄(岁)进行调整)每天施用一次、两次、三次、四次或更多次。

[0339] 在一个实施例中,对于本文公开的包含施用式(I)的化合物和CDK4/6抑制剂的方法,式(I)的化合物的治疗有效量也可以在约0.01mg/kg/天至约100mg/kg/天、约0.05mg/kg/天至约10mg/kg/天、约0.075mg/kg/天至约5mg/kg/天、约0.10mg/kg/天至约1mg/kg/天或约0.20mg/kg/天至约0.70mg/kg/天的范围内。

[0340] 在一个实施例中,对于本文公开的包含施用式(I)的化合物和CDK4/6抑制剂的方法,式(I)的化合物的治疗有效量为约0.10mg/kg/天、约0.15mg/kg/天、约0.20mg/kg/天、约0.25mg/kg/天、约0.30mg/kg/天、约0.35mg/kg/天、约0.40mg/kg/天、约0.45mg/kg/天、约0.50mg/kg/天、约0.55mg/kg/天、约0.60mg/kg/天、约0.65mg/kg/天、约0.70mg/kg/天、约0.75mg/kg/天、约0.80mg/kg/天、约0.85mg/kg/天、约0.90mg/kg/天、约0.95mg/kg/天或约1.00mg/kg/天。

[0341] 在一个实施例中,对于本文公开的包含施用式(I)的化合物和CDK4/6抑制剂的方法,式(I)的化合物的治疗有效量为约1.05mg/kg/天、约1.10mg/kg/天、约1.15mg/kg/天、约1.20mg/kg/天、约1.25mg/kg/天、约1.30mg/kg/天、约1.35mg/kg/天、约1.40mg/kg/天、约1.45mg/kg/天、约1.50mg/kg/天、约1.55mg/kg/天、约1.60mg/kg/天、约1.65mg/kg/天、约1.70mg/kg/天、约1.75mg/kg/天、约1.80mg/kg/天、约1.85mg/kg/天、约1.90mg/kg/天、约1.95mg/kg/天或约2.00mg/kg/天。

[0342] 在一个实施例中,对于本文公开的包含施用式(I)的化合物和CDK4/6抑制剂的方法,式(I)的化合物的治疗有效量为约2mg/kg/天、约2.5mg/kg/天、约3mg/kg/天、约3.5mg/kg/天、约4mg/kg/天、约4.5mg/kg/天、约5mg/kg/天、约5.5mg/kg/天、约6mg/kg/天、约6.5mg/kg/天、约7mg/kg/天、约7.5mg/kg/天、约8.0mg/kg/天、约8.5mg/kg/天、约9.0mg/kg/天、约9.5mg/kg/天或约10mg/kg/天。

[0343] 在一个实施例中,对于本文公开的包含施用式(I)的化合物和CDK4/6抑制剂的方法,CDK4/6抑制剂的治疗有效量为0.01、0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、205、210、215、220、225、230、235、240、245、250、255、260、265、270、275、280、285、290、295、300、305、310、315、320、325、330、335、340、345、350、355、360、365、370、375、380、385、390、395、400、405、410、415、420、425、430、435、440、445、450、455、460、465、470、475、480、485、490、495、500、505、510、515、520、525、530、535、540、545、550、555、560、565、570、575、580、585、590、595、600、605、610、615、620、625、630、635、640、645、650、655、660、665、670、675、680、685、690、695、700、705、710、715、720、725、730、735、740、745、750、755、760、765、770、775、780、785、790、795、800、805、810、815、820、825、830、835、840、845、850、855、860、865、870、875、880、885、890、895、900、905、910、915、920、925、930、935、940、945、950、955、960、965、970、975、980、985、990、995或1,000mg,其以单剂量或分开的剂量每天施用一次、两次、三次、四次或更多次,持续1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、30个连续日,或以单剂量或分开的剂量每天施用一次、两次、三次、四次或更多

次,持续2个月、3个月、4个月、5个月、6个月或更长时间。在一个实施例中,CDK4/6抑制剂是帕博西尼。

[0344] 在一个实施例中,式(I)的化合物和帕博西尼可以同时施用。在一个实施例中,首先施用式(I)的化合物,然后施用帕博西尼。在一个实施例中,首先施用帕博西尼,然后施用式(I)的化合物。例如,在一些实施例中,式(I)的化合物的施用和帕博西尼的施用是伴随的。在一些实施例中,式(I)的化合物的施用和帕博西尼的施用是依次的。

[0345] 在一个实施例中,在施用式(I)的化合物之前施用帕博西尼,使得两种化合物及其各自的赋形剂不在受试者的胃中混合。在一个实施例中,在施用帕博西尼与施用式(I)的化合物之间的最大时间为使得实现组合的益处。在一个实施例中,在施用式(I)的化合物之前至少5、至少10、至少15、至少20、至少25或至少30分钟施用帕博西尼。在一个实施例中,在施用式(I)的化合物之前5至35、10至40、15至25、20至50、25至55或30至60分钟施用帕博西尼。在一个实施例中,在施用式(I)的化合物之前30至60、30至70、30至80、30至90、30至120、30至180、30至240、30至300、30至360、30至480、30至600或30至720分钟施用帕博西尼。

[0346] 在一个实施例中,在施用式(I)的化合物之后施用帕博西尼,使得两种化合物及其各自的赋形剂(如果存在)不在受试者的胃中混合。在一个实施例中,在施用帕博西尼与施用式(I)的化合物之间的最大时间为使得实现组合的益处。在一个实施例中,在施用式(I)的化合物之后至少5、至少10、至少15、至少20、至少25或至少30分钟施用帕博西尼。在一个实施例中,在施用式(I)的化合物之后5至35、10至40、15至25、20至50、25至55或30至60分钟施用帕博西尼。在一个实施例中,在施用式(I)的化合物之后30至60、30至70、30至80、30至90、30至120、30至180、30至240、30至300、30至360、30至480、30至600或30至720分钟施用帕博西尼。

[0347] 在一个实施例中,对于本文公开的包含施用式(I)的化合物和CDK4/6抑制剂的方法,CDK4/6抑制剂的治疗有效量为60mg、75mg、100mg或125mg,其以单剂量或分开的剂量每天施用一次。在一个实施例中,治疗有效量的CDK4/6抑制剂每天施用一次,持续21个连续日,随后为7天的停止治疗。在一个实施例中,CDK4/6抑制剂是帕博西尼。

[0348] 用CDK4/6抑制剂治疗21个连续日随后为7天的停止治疗在本文中被称作治疗周期或周期。在一个实施例中,CDK4/6抑制剂的治疗周期可以被重复一次、两次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、十次或更多次。在一个实施例中,CDK4/6抑制剂的治疗周期可以根据需要被重复多次以实现预期效应。在一个实施例中,CDK4/6抑制剂是帕博西尼。

[0349] 在一个实施例中,对于本文公开的包含施用式(I)的化合物和CDK4/6抑制剂的方法,CDK4/6抑制剂的治疗有效量为约0.1mg/kg/天、约0.2mg/kg/天、约0.3mg/kg/天、约0.4mg/kg/天、约0.5mg/kg/天、约0.6mg/kg/天、约0.7mg/kg/天、约0.8mg/kg/天、约0.9mg/kg/天、约1mg/kg/天、约1.1mg/kg/天、约1.2mg/kg/天、约1.3mg/kg/天、约1.4mg/kg/天、约1.5mg/kg/天、约1.6mg/kg/天、约1.7mg/kg/天、约1.8mg/kg/天、约1.9mg/kg/天、约2mg/kg/天、约2.5mg/kg/天、约3mg/kg/天、约3.5mg/kg/天、约4mg/kg/天、约4.5mg/kg/天、约5mg/kg/天、约5.5mg/kg/天、约6mg/kg/天、约6.5mg/kg/天、约7mg/kg/天、约7.5mg/kg/天、约8.0mg/kg/天、约8.5mg/kg/天、约9.0mg/kg/天、约9.5mg/kg/天或约10mg/kg/天。在一个实施例中,CDK4/6抑制剂是帕博西尼。

[0350] 在一个实施例中,对于本文公开的包含施用式(I)的化合物和CDK4/6抑制剂的方法

法,CDK4/6抑制剂的治疗有效量为约0.5mg/kg/天至约3.0mg/kg/天。

[0351] 在一个实施例中,对于本文公开的包含施用式(I)的化合物和CDK4/6抑制剂的方法,治疗有效量的式(I)的化合物每天一次施用于受试者。在一个实施例中,将式(I)的化合物的该日剂量一次性全部施用于受试者。在一个实施例中,将式(I)的化合物的该日剂量以两部分(分次剂量)施用于受试者。在一个实施例中,将式(I)的化合物的该日剂量以三部分施用于受试者。在一个实施例中,将式(I)的化合物的该日剂量以四部分施用于受试者。在一个实施例中,将式(I)的化合物的该日剂量以五或更多部分施用于受试者。在一个实施例中,这些部分在全天中以规则间隔施用于受试者,例如每12小时、每8小时、每6小时、每5小时、每4小时等。

[0352] 在一个实施例中,对于本文公开的包含施用式(I)的化合物和CDK4/6抑制剂的方法,治疗有效量的CDK4/6抑制剂每天一次施用于受试者。在一个实施例中,将CDK4/6抑制剂的该日剂量一次性全部施用于受试者。在一个实施例中,将CDK4/6抑制剂的该日剂量以两部分(分次剂量)施用于受试者。在一个实施例中,将CDK4/6抑制剂的该日剂量以三部分施用于受试者。在一个实施例中,将CDK4/6抑制剂的该日剂量以四部分施用于受试者。在一个实施例中,将CDK4/6抑制剂的该日剂量以五或更多部分施用于受试者。在一个实施例中,这些部分在全天中以规则间隔施用于受试者,例如每12小时、每8小时、每6小时、每5小时、每4小时等。

[0353] 治疗有效量的式(I)的化合物和CDK4/6抑制剂可以最初在细胞培养测定中或在动物模型(通常是大鼠、小鼠、兔、犬或猪)中估计。动物模型还可以用于确定适当的浓度范围和施用途径。然后,此类信息可以用于确定用于在人类中施用的有用剂量和途径。治疗/预防功效和毒性可以通过细胞培养物或实验动物中的标准制药程序来确定,例如ED₅₀(在50%群体中治疗有效的剂量)和LD₅₀(对50%群体致死的剂量)。毒性和疗效之间的剂量比是治疗指数,并且它可以被表示为LD₅₀/ED₅₀比。显示出大治疗指数的药物组合是优选的。剂量可以在该范围内变化,取决于所用的剂型、患者的敏感性和施用途径。

[0354] 调整剂量和施用以提供足够水平的式(I)的化合物和/或CDK4/6抑制剂或维持所需效应。可以考虑的因素包括疾病状态的严重程度、受试者的一般健康状况、受试者的年龄、体重和性别、饮食、施用的时间和频率、药物组合、反应敏感性和对疗法的耐受性/反应。长效药物组合可以每3至4天、每周或每两周施用一次,这取决于特定制剂的半衰期和清除率。

[0355] 药物组合

[0356] 式(I)的化合物和CDK4/6抑制剂可以根据本发明通过任何适当的途径施用,包括口服、肠胃外(皮下、肌肉、静脉内(栓或输注)、储库、腹膜内)、鞘内、鼻内、阴道内、舌下、口腔、眼内或直肠。

[0357] 在一个实施例中,式(I)的化合物和CDK4/6抑制剂可以被配制成单独的剂型。这些单独的剂型可以适合于通过任何适当的途径施用,包括例如口服、肠胃外(皮下、肌肉、静脉内、储库)、鞘内、鼻内、阴道内、舌下、口腔、眼内或直肠。

[0358] 在一个实施例中,式(I)的化合物和CDK4/6抑制剂可以组合在一起并被配制成单一剂型。该单一剂型可以适合于通过任何适当途径施用,包括例如口服、肠胃外(皮下、肌肉、静脉内、储库)、鞘内、鼻内、阴道内、舌下、口腔、眼内或直肠。

[0359] 在一个实施例中,式(I)的化合物和CDK4/6抑制剂可以被配制成单独的剂型,其各自适合于口服施用。在一个实施例中,CDK4/6抑制剂是SHR6390、曲拉西利、来罗西利、AT7519M、地那西利、瑞博西尼、阿贝西利、帕博西尼或其任何药学上可接受的盐。在一个实施例中,CDK4/6抑制剂是帕博西尼、帕博西尼二盐酸盐或帕博西尼的任何其它药学上可接受的盐。

[0360] 在一个实施例中,式(I)的化合物和CDK4/6抑制剂可以被配制成适合于口服施用的单一剂型。在一个实施例中,CDK4/6抑制剂是SHR6390、曲拉西利、来罗西利、AT7519M、地那西利、瑞博西尼、阿贝西利、帕博西尼或其任何药学上可接受的盐。在一个实施例中,CDK4/6抑制剂是帕博西尼、帕博西尼二盐酸盐或帕博西尼的任何其它药学上可接受的盐。

[0361] 在一个实施例中,式(I)的化合物和CDK4/6抑制剂各自单独地或共同地被配制成用于口服施用。例如,在一个实施例中,式(I)的化合物和CDK4/6抑制剂两者单独地或共同地被配制为片剂,所述片剂包含以下中每一种中的零种、一种、两种或更多种:乳化剂、表面活性剂、粘合剂、崩解剂、助流剂和润滑剂,或可替代地,式(I)的化合物和CDK4/6抑制剂可以在胶囊中单独地或共同地配制为口服液体,或其组合。

[0362] 在一个实施例中,乳化剂是羟丙甲纤维素。

[0363] 在一个实施例中,表面活性剂是维生素E聚乙二醇琥珀酸酯。

[0364] 在一个实施例中,粘合剂(在本文中也称为填充剂)选自由微晶纤维素、乳糖一水合物、蔗糖、葡萄糖和山梨糖醇组成的群组。

[0365] 在一个实施例中,崩解剂是交联羧甲基纤维素钠。

[0366] 在一个实施例中,助流剂是指用于通过减少颗粒间粘合来促进粉末流动的物质。在一个实施例中,在本公开的剂型中,所述助流剂选自由二氧化硅、无水胶体二氧化硅、淀粉和滑石粉组成的群组。

[0367] 在一个实施例中,润滑剂是指防止成分在用于制备本公开的剂型的机器中粘附和/或聚集在一起的物质。在一个实施例中,在本公开的剂型中,润滑剂选自由硬脂酸镁、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸和植物硬脂精组成的群组。

[0368] 在一些实施例中,本公开提供了一种包含式(I)的化合物的液体组合物。在一些实施例中,液体组合物包含式(I)的化合物和表面活性剂。在一些实施例中,液体组合物包含式(I)的化合物和溶剂。在一些实施例中,组合物包含治疗有效量的式(I)的化合物、表面活性剂和溶剂。

[0369] 在一些实施例中,本公开提供了一种包含式(I-c)的化合物的液体组合物。在一些实施例中,液体组合物包含式(I-c)的化合物和表面活性剂。在一些实施例中,液体组合物包含式(I-c)的化合物和溶剂。在一些实施例中,组合物包含治疗有效量的式(I-c)的化合物、表面活性剂和溶剂。在一些实施例中,组合物中表面活性剂与溶剂的比率为0.001至0.035g表面活性剂:1mL溶剂。在一些实施例中,组合物中表面活性剂与溶剂的比率为0.005至0.035g表面活性剂:1mL溶剂。在一些实施例中,组合物中表面活性剂与溶剂的比率为0.01至0.03g表面活性剂:1mL溶剂。在一些实施例中,组合物中表面活性剂与溶剂的比率为0.015至0.025g表面活性剂:1mL溶剂。在一些实施例中,组合物中表面活性剂与溶剂的比率为0.016至0.024g表面活性剂:1mL溶剂。在一些实施例中,组合物中表面活性剂与溶剂的比率为0.017至0.023g表面活性剂:1mL溶剂。在一些实施例中,组合物中表面活性剂与溶剂的

比率为0.018至0.022g表面活性剂:1mL溶剂。在一些实施例中,组合物中表面活性剂与溶剂的比率为0.019至0.021g表面活性剂:1mL溶剂。在一些实施例中,组合物中表面活性剂与溶剂的比率为约0.02g表面活性剂:约1mL溶剂。在一些实施例中,组合物中表面活性剂与溶剂的比率为0.02g表面活性剂:1mL溶剂。在一些实施例中,表面活性剂是脱水山梨糖醇衍生物。在一些实施例中,表面活性剂是吐温80。在一些实施例中,溶剂是低分子量聚乙二醇(PEG)。在一些实施例中,溶剂是聚乙二醇(PEG)-400。

[0370] 在一些实施例中,本公开提供了一种包含式(I-c)的化合物的液体组合物。在一些实施例中,液体组合物包含式(I-c)的化合物和吐温80。在一些实施例中,液体组合物包含式(I-c)的化合物和聚乙二醇(PEG)-400。在一些实施例中,组合物包含治疗有效量的式(I-c)的化合物、吐温80和PEG-400。在一些实施例中,组合物中吐温80与PEG-400的比率为0.001至0.035g吐温80:1mL PEG-400。在一些实施例中,组合物中吐温80与PEG-400的比率为0.005至0.035g吐温80:1mL PEG-400。在一些实施例中,组合物中吐温80与PEG-400的比率为0.01至0.03g吐温80:1mL PEG-400。在一些实施例中,组合物中吐温80与PEG-400的比率为0.015至0.025g吐温80:1mL PEG-400。在一些实施例中,组合物中吐温80与PEG-400的比率为0.016至0.024g吐温80:1mL PEG-400。在一些实施例中,组合物中吐温80与PEG-400的比率为0.017至0.023g吐温80:1mL PEG-400。在一些实施例中,组合物中吐温80与PEG-400的比率为0.018至0.022g吐温80:1mL PEG-400。在一些实施例中,组合物中吐温80与PEG-400的比率为0.019至0.021g吐温80:1mL PEG-400。在一些实施例中,组合物中吐温80与PEG-400的比率为约0.02g吐温80:约1mL PEG-400。在一些实施例中,组合物中吐温80与PEG-400的比率为0.02g吐温80:1mL PEG-400。

[0371] 在一些实施例中,本公开提供了一种制备包含表面活性剂、溶剂和式(I-c)的化合物的液体组合物的方法,所述方法包含将溶剂添加到预等分体积的表面活性剂中的步骤。在一些实施例中,所述方法进一步包含将式(I-c)的化合物添加到溶剂和表面活性剂的混合物中的步骤。在一些实施例中,本公开提供了一种制备液体组合物的方法,所述方法包含以下步骤:(i)将溶剂添加到预等分体积的表面活性剂中,和(ii)将式(I-c)的化合物添加到溶剂和表面活性剂的混合物中。在一些实施例中,表面活性剂是脱水山梨糖醇衍生物。在一些实施例中,表面活性剂是吐温80。在一些实施例中,溶剂是低分子量聚乙二醇(PEG)。在一些实施例中,溶剂是聚乙二醇(PEG)-400。

[0372] 在一些实施例中,本公开提供了一种包含表面活性剂、溶剂和式(I-c)的化合物的液体组合物,所述液体组合物通过包含将溶剂添加到预等分体积的表面活性剂中的步骤的方法制备。在一些实施例中,所述方法进一步包含将式(I-c)的化合物添加到溶剂和表面活性剂的混合物中的步骤。在一些实施例中,本公开提供了一种包含表面活性剂、溶剂和式(I-c)的化合物的液体组合物,所述液体组合物通过包含以下步骤的方法制备:(i)将溶剂添加到预等分体积的表面活性剂中,和(ii)将式(I-c)的化合物添加到溶剂和表面活性剂的混合物中。在一些实施例中,表面活性剂是脱水山梨糖醇衍生物。在一些实施例中,表面活性剂是吐温80。在一些实施例中,溶剂是低分子量聚乙二醇(PEG)。在一些实施例中,溶剂是聚乙二醇(PEG)-400。

[0373] 含有式(I)的化合物和CDK4/6抑制剂(单独地或一起)的药物组合物可以通常已知的方式制造,例如通过常规混合、溶解、制粒、糖衣制备、磨细、乳化、包封、包埋或冻干工艺。

药物组合物可以使用一种或多种药学上可接受的载体以常规方式配制,所述一种或多种药学上可接受的载体包含赋形剂和/或辅助剂,其促进式(I)的化合物加工成可以在药学上使用的制剂。当然,适当的制剂取决于所选择的施用途径。

[0374] 含有适合于注射使用的式(I)的化合物和CDK4/6抑制剂(单独地或共同)的药物组合物包括无菌水溶液(其为水溶性)或分散体和用于临时制备无菌可注射溶液或分散体的无菌粉末。对于静脉内施用,合适的载体包括生理盐水、抑菌水、Cremophor ELTM(巴斯夫(BASF),新泽西州帕西波尼)或磷酸盐缓冲盐水(PBS)。在所有情况下,组合物必须是无菌的,并且应该是流体,以达到易于注射的程度。它必须在制造和储存的条件下稳定,并且必须保存以抵抗如细菌和真菌的微生物的污染作用。载体可以是含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)及其合适的混合物的溶剂或分散介质。适当的流动性可以例如通过使用如卵磷脂的包衣、通过在分散体的情况下维持所需的粒度以及通过使用表面活性剂来维持。微生物的作用的预防可以通过各种抗细菌和抗真菌剂,例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫异构物等来实现。在多种情况下,将优选的是在组合物中包括等渗剂,例如糖、聚醇如甘露醇、山梨糖醇、氯化钠。通过在组合物中包括延迟吸收的药剂,例如单硬脂酸铝和明胶,可以实现可注射组合物的长期吸收。

[0375] 无菌可注射溶液可以通过将所需量的式(I)的化合物和/或CDK4/6抑制剂与上文列举的成分之一或组合(根据需要)掺入适当的溶剂中,随后进行过滤灭菌来制备。通常,通过将活性药剂或化合物掺入含有碱性分散介质和来自上文列举的那些的所需其它成分的无菌媒介物中来制备分散体。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末的情况下,制备的方法是真空干燥和冷冻干燥,其产生活性成分的粉末加上来自其先前无菌过滤溶液的任何其它所需成分。

[0376] 口服组合物通常包括惰性稀释剂或可食用的药学上可接受的载体。它们可以被包封在明胶胶囊中或被压制成片剂。为了口服治疗性施用的目的,式(I)的化合物和/或CDK4/6抑制剂可以与赋形剂混合,并以片剂、锭剂或胶囊的形式使用。还可以使用流体载体制备作为漱口剂使用的口服组合物,其中口服施用流体载体中的药剂或化合物,并含漱和吐出或吞食。可以包括药学上相容的粘合剂和/或佐剂材料作为组合物的一部分。片剂、丸剂、胶囊、锭剂等等可以含有下述成分或类似性质的化合物中的任一种:粘合剂如微晶纤维素、黄蓍胶或明胶;赋形剂如淀粉或乳糖,分散剂如海藻酸、Primogel或玉米淀粉;润滑剂如硬脂酸镁;助流剂如胶体二氧化硅;甜味剂如蔗糖或糖精;或调味剂如薄荷、水杨酸甲酯或橙子调味料。

[0377] 对于通过吸入施用,式(I)的化合物和/或CDK4/6抑制剂以气溶胶喷雾剂的形式从加压容器或分配器递送,所述加压容器或分配器包含合适的推进剂,例如气体如二氧化碳,或雾化器。

[0378] 式(I)的化合物和/或CDK4/6抑制剂的全身施用也可以通过透粘膜或透皮手段。对于透粘膜或透皮施用,在制剂中使用适合于待渗透的屏障的渗透剂。此类渗透剂在本领域中通常是已知的,并且包括例如用于透粘膜施用、洗涤剂、胆盐和夫西地酸衍生物。透粘膜施用可以通过使用鼻喷雾剂或栓剂来实现。对于透皮施用,将活性药剂或化合物配制成如本领域中通常已知的软膏、膏剂、凝胶或乳膏。

[0379] 在一个方面中,式(I)的化合物和/或CDK4/6抑制剂与药学上可接受的载体一起制

备,所述载体将保护药剂或化合物免于从体内快速消除,例如控释制剂,包括植入物和微囊化递送系统。可以使用可生物降解的、生物相容的聚合物,例如乙烯乙酸乙烯酯、聚酐、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯和聚乳酸。用于制备此类制剂的方法对于本领域技术人员是显而易见的。材料也可以从阿尔扎公司(Alza Corporation)和诺瓦制药公司(Nova Pharmaceuticals, Inc.)获得。脂质体悬浮液(包括用病毒抗原的单克隆抗体靶向至感染的细胞的脂质体)也可以用作药学上可接受的载体。这些可以根据本领域技术人员已知的方法制备,例如,如在美国专利第4,522,811号中描述的。

[0380] 为了易于施用和剂量均匀性,特别有利的是以剂量单位形式配制式(I)的化合物和/或CDK4/6抑制剂的口服或肠胃外组合物。如本文所使用的,剂量单位形式是指适合作为待治疗的受试者的单位剂量的物理离散单位;每个单位包含预定量的活性药剂或化合物,其被计算为与所需药物载体结合产生所需的治疗效果。施用的剂量单元形式的规格由式(I)的化合物的独特特性和待实现的特定治疗效果指示并且直接取决于所述特性和待实现的特定治疗效果。

[0381] 式(I)的化合物和/或CDK4/6抑制剂的药物组合物可以与施用说明书一起被包括在容器、包装或分配器中。

[0382] 式(I)的化合物和/或CDK4/6抑制剂的示意性施用模式包括全身或局部施用,例如口服、鼻内、肠胃外、透皮、皮下、阴道、口腔、直肠或局部施用模式。在一个实施例中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或水合物被口服施用。在一个实施例中,式(I)的化合物作为片剂、胶囊、小胶囊、溶液、悬浮液、糖浆、颗粒、珠、粉末或球团施用。

[0383] 示例性的药物组合物是片剂和明胶胶囊,其包含式(I)的化合物的盐和/或CDK4/6抑制剂和药学上可接受的载体,例如a) 稀释剂,例如纯净水,甘油三酯油,例如氢化或部分氢化的植物油,或其混合物,玉米油,橄榄油,葵花油,花椰菜油,鱼油,例如EPA或DHA,或其酯或甘油三酯或其混合物, Ω -3脂肪酸或其衍生物,乳糖,右旋糖,蔗糖,甘露醇,山梨糖醇,纤维素,钠,糖精,葡萄糖和/或甘氨酸;b) 润滑剂,例如,二氧化硅、滑石粉、硬脂酸、其镁或钙盐、油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠和/或聚乙二醇;对于片剂同样;c) 粘合剂,例如硅酸镁铝、淀粉糊、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、碳酸镁、天然糖如葡萄糖或 β -乳糖、玉米甜味剂、天然和合成胶如阿拉伯树胶、黄蓍胶或海藻酸钠、蜡和/或聚乙烯吡咯烷酮,如果需要;d) 崩解剂,例如淀粉、琼脂、甲基纤维素、膨润土、黄原胶、藻酸或其钠盐或泡腾混合物;e) 吸收剂、着色剂、调味剂和甜味剂;f) 乳化剂或分散剂,例如吐温80、辛酸癸酸聚乙二醇甘油(Labrasol)、HPMC、DOSS、caproyl 909、labrafac、labrafil、单油酸甘油酯(peceol)、卡必醇(transcutol)、capmul MCM、capmul PG-12、captex355、gelucire、维生素E TGPS或其它可接受的乳化剂;和/或g) 增强盐的吸收的药剂,例如环糊精、羟丙基-环糊精、PEG400和/或PEG200。

[0384] 对于从式(I)的化合物和/或CDK4/6抑制剂,或其任何盐或水合物制备药物组合物,惰性的药学上可接受的载体可以是固体或液体。固体形式制剂包括粉末、丸剂、片剂、分散性颗粒、胶囊(包含定时释放胶囊)、扁囊剂和栓剂。粉末和片剂可以由约5%至约95%的活性成分组成。合适的固体载体是本领域已知的,例如碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖或乳糖。片剂、粉末、扁囊剂和胶囊可以用作适合于口服施用的固体剂型。用于各种组合物的药学上可接受的载体和制造方法的实例可以在A.Gennaro(编辑),《雷明顿制药科学(Remington's

Pharmaceutical Sciences)》,第18版,(1990),麦克出版公司(Mack Publishing Co.),宾夕法尼亚州伊斯顿中找到。

[0385] 式(I)的化合物和/或CDK4/6抑制剂的液体形式制剂包括溶液、悬浮液、栓剂、酞剂、乳液、糖浆、悬浮液和乳液。例如,用于肠胃外注射的水或水-丙二醇溶液,或向口服溶液、悬浮液和乳液中添加甜味剂和遮光剂。液体形式制剂还可以包括用于鼻内施用的溶液。

[0386] 液体(特别是可注射的)组合物,式(I)的化合物和/或CDK4/6抑制剂可以例如通过溶解、分散等制备。例如,将所公开的盐溶解在药学上可接受的溶剂例如水、盐水、右旋糖水溶液、甘油、乙醇等中或与所述药学上可接受的溶剂混合,从而形成可注射的等渗溶液或悬浮液。蛋白质如白蛋白、冰冻微粒或血清蛋白质可以用于溶解所公开的化合物。

[0387] 还包括式(I)的化合物和/或CDK4/6抑制剂的固体形式制剂,其旨在在使用前不久被转换为液体形式制剂以用于口服或肠胃外施用。此类液体形式包括溶液、悬浮液和乳液。

[0388] 式(I)的化合物和/或CDK4/6抑制剂的胃肠外注射施用通常用于皮下、肌内或静脉内注射和输注。可注射物可以以常规形式作为液体溶液或悬浮液或适合用于在注射之前溶解在液体中的固体形式制备。

[0389] 适合于吸入的式(I)的化合物和/或CDK4/6抑制剂的气溶胶制剂可以包括粉末形式的溶液和固体,其可以与药学上可接受的载体例如惰性压缩气体例如氮气组合。

[0390] 式(I)的化合物和/或CDK4/6抑制剂的药物组合物可以分别根据常规混合、制粒或包衣方法制备,并且本发明的药物组合物可以包含按重量计约0.1%至约99%、约5%至约90%、或约1%至约20%的式(I)的化合物和/或CDK4/6抑制剂。

[0391] 除非另外指示,否则基于%w/w指示的本文所述的口服剂型(例如片剂)的任何组分的所有量是指口服剂型的总重量。

[0392] 实例

[0393] 通过以下实例进一步说明本公开,所述实例不应被解释为将本公开的范围或精神限制为本文所述的特定程序。应当理解,提供实例以说明某些实施例,并且不意图由此限制本公开的范围。进一步应当理解,在不脱离本公开的精神和/或所附权利要求书的范围的情况下,可以诉诸于本领域技术人员可以想到的各种其它实施例、修改及其等同物。

[0394] 实例1-化合物(I-c)-局部晚期或转移性乳腺癌受试者的ER降解剂

[0395] 乳腺癌是女性中第二大最常见的癌症。2019年,美国预计约268,000名女性被诊断患有浸润性乳腺癌。(美国癌症协会(American Cancer Society))。转移性乳腺癌占新诊断病例的约6%。(Malmgren,J.A.,《乳腺癌研究和治疗(Breast Cancer Res Treat)》(2018)167:579-590.)。80%新诊断的乳腺癌是雌激素受体(ER)阳性的。(美国国家癌症研究所,乳腺癌激素疗法(National Cancer Institute,Hormone Therapy for Breast Cancer))。

[0396] 氟维司群已经验证了ER降解在乳腺癌中的相关性。

[0397] 在6个月的氟维司群治疗后,保持高达50%的ER基线水平(Gutteridge等人,《乳腺癌研究和治疗》2004;88补刊1:S177)。

[0398] 化合物(I-c)是雌激素受体的强降解剂($DC_{50}=1.8\text{nM}$),其开发用于治疗患有ER+局部晚期或转移性乳腺癌的患者。

[0399] 实例2-化合物(I-c)的临床前有效暴露范围

[0400] 在临床前动物研究中,以3mg/kg、10mg/kg和30mg/kg(口服,每天一次)的剂量进行

化合物(I-c)的施用。药代动力学结果在下表1中示出。在MCF7异种移植模型中,在3mg/kg、10mg/kg和30mg/kg化合物(I-c)的剂量下,与对照组相比,分别观察到85%、98%和124%的肿瘤生长抑制(TGI)。

[0401] 图1示出了在测试的剂量下的肿瘤生长抑制实验的结果(平均肿瘤体积(mm^3)相对于时间)。

[0402] 图2示出了响应于3mg/kg、10mg/kg和30mg/kg(口服,每天一次)的化合物(I-c)的给药,MCF7异种移植肿瘤中的ER降低。

[0403] 表1.

剂量(口服,每天一次)	平均AUC ₀₋₂₄ (ng*hr/mL)	平均C _{max} (ng/mL)
3mg/kg	658	84
10mg/kg	2538	312
30mg/kg ^a	5717	962

[0405] ^a单剂量

[0406] 值表示总药物浓度

[0407] 实例3-毒理学研究

[0408] 向动物每日一次口服施用化合物(I-c),持续28天,随后是对于高剂量动物的28天恢复期。在犬中,每天一次施用15mg/kg、45mg/kg或90mg/kg口服剂量的化合物(I-c)。在大鼠中,每天一次施用3mg/kg、10mg/kg、30mg/kg或100mg/kg口服剂量的化合物(I-c)。这些研究已经表明,在大鼠中以高达100mg/kg/天的剂量和在犬中以高达90mg/kg/天的剂量口服每天一次给药化合物(I-c)后,没有出现毒性的临床症状。另外,未观察到对动物的总体动物健康或幸福的影响。

[0409] 实例4-使用化合物(I-c)的I期临床试验研究设计

[0410] 进行了使用化合物(I-c)的I期临床试验。实施传统的3+3剂量递增设计。化合物(I-c)的起始剂量为30mg,与食物一起口服施用,每天一次。剂量增加取决于毒性。

[0411] 该项试验的关键进入标准是:ER+/HER2-晚期乳腺癌;在任何环境中的至少两种先前内分泌疗法和CDK4/6抑制剂;和最多三种先前的细胞毒性化学疗法方案。

[0412] 本试验的关键目标是获得化合物(I-c)的最大耐受剂量和推荐的II期试验剂量。额外的目的包括评估化合物(I-c)的总体安全性、药代动力学、抗肿瘤活性(例如,RECIST、CBR)和生物标志物,包含例如ctDNA和/或肿瘤组织中的ER基因(ESR1)突变状态;以及具有可触及肿瘤组织的患者的治疗前和治疗后肿瘤活检中ER、孕酮受体和Ki-67的水平。

[0413] 实例5-I期药代动力学数据-口服施用化合物(I-c)

[0414] 在I期临床试验中,以30mg/天的剂量口服施用化合物(I-c)。观察到用30mg/天的化合物(I-c)的治疗进入与肿瘤生长抑制相关的临床前有效范围。

[0415] 初始药代动力学结果在下表2以及图3和图4中示出。图3提供了在第1天和第15天给药后24小时期间化合物(I-c)的浓度的表示。图4提供了在整个临床试验过程中化合物(I-c)的平均谷浓度的表示。

[0416] 表2.

[0417]	剂量	平均第 1 天 AUC _{TAU} (ng*hr/mL)	平均第 1 天 C _{max} (ng/mL)	平均第 15 天 AUC _{TAU} (ng*hr/mL) ^a	平均第 15 天 C _{max} (ng/mL)
	30 mg	1690	109	4100	224

[0418] ^a使用估算的24小时值计算的第15天AUC

[0419] 实例6-使用化合物(I-c)的I期剂量递增研究

[0420] 以30mg/天或60mg/天向受试者口服施用化合物(I-c)。(对于两个剂量组n=3)。在30mg/天队列中,未观察到剂量限制性毒性。此外,在30mg/天队列组中未观察到治疗相关的不良事件。

[0421] 实例7-在ER阳性的原位异种移植物模型MCF7中评估化合物(I-c)的抗肿瘤和雌激素受体 α 降解活性

[0422] 第1部分:体内ER α 降解

[0423] 在3次每日口服施用化合物(I-c)后,在MCF7原位异种移植物模型中评价化合物(I-c)的急性雌激素受体 α (ER α)降解活性。为了评估化合物(I-c)诱导的ER α 体内降解,通过口服灌胃将化合物(I-c)以10mg/kg施用至携带MCF7肿瘤的NOD/SCID小鼠,并且在3个每日口服剂量后评价ER α 水平的变化。如图5所示,当与媒介物处理的小鼠中的肿瘤中的ER α 水平相比时,化合物(I-c)将肿瘤ER α 水平降低高达95%。

[0424] 向携带MCF7肿瘤的NOD/SCID小鼠施用媒介物或化合物(I-c)(10mg/kg,口服),每天一次,持续三个连续日。在最后一次施用后大约18小时,处死小鼠,并且收获MCF7异种移植物并裂解以通过免疫印迹来确定ER水平。与媒介物相比,化合物(I-c)将ER水平降低高达95%(如由图5中来自每组的3个样品表示)。 β -肌动蛋白用作免疫印迹的加载对照。用花生黄油补充饮食,以帮助维持体重。

[0425] 动物研究的详情:

[0426] 物种:NOD/SCID雌性小鼠(查尔斯河(Charles River),到达时为6-7周龄)。

[0427] 动物处理:每只小鼠 5×10^6 个MCF7细胞/200 μ L的轴向乳腺脂肪垫植入(前一天植入17 β -雌二醇0.36mg 90天球团)。

[0428] 给药:口服(灌胃),每天一次(QD),持续3天(QDx3)。媒介物:2%吐温80/PEG400(“PEG/吐温”)。

[0429] 表3.研究分组

[0430]	组	化合物	mg/kg	给药途径/天数	媒介物	剂量体积	动物的数量
	1	媒介物	0	口服/QDx3	PEG/吐温	5mL/kg	6
	2	化合物(I-c)	10	口服/QDx3	PEG/吐温	5mL/kg	6

[0431] 采样:终末处死在末次给药后约18小时;收获肿瘤,分裂并快速冷冻。通过免疫印迹来测定ER α 水平。

[0432] ER α 降解测定的详细程序:

[0433] 细胞裂解:从-80℃的贮存中去除快速冷冻的肿瘤,并放置在干冰上。RIPA裂解缓冲液和Halt蛋白酶抑制剂以400 μ L/肿瘤样品使用。将钢球(5mm)放置在每个样品中以用于组织破坏。将样品用TissueLyzer在24Hz下裂解4分钟。在整个过程的中途停止均质化,并在过程的持续时间内翻转块。将钢珠拉出管,并将裂解产物在4℃下以21,000x g旋转15分钟。

然后,通过BCA(根据制造商的方案)测量裂解产物的总蛋白浓度。

[0434] 通过免疫印迹检测蛋白质:将裂解产物与样品缓冲液和还原剂混合(根据制造商的方案)。将样品在热循环器中在95℃下变性5分钟。将样品冷却并旋转(5000x g;1分钟),然后上样到凝胶上。凝胶装载有10μg总蛋白/泳道。将样品装载在4-15%标准Tris/甘氨酸凝胶上,并且在1X Tris/甘氨酸/SDS缓冲液中在250恒定电压下运行25分钟。在默认设置下,用Bio-Rad Turbo将蛋白质从凝胶转移到硝酸纤维素。在摇杆上,用蒸馏水冲洗所有印迹,并且在TBS-T(TBS与0.1%吐温)中的5%BSA中在室温下封闭1小时。切割印迹,使得可以从相同的泳道/样品检测β-肌动蛋白和ERα。

[0435] 将印迹在TBST(0.1%)中的5%BSA中在4℃下在摇杆上与初级抗体一起温育过夜:

[0436] 来自Bethyl实验室的ERα(1:2000);

[0437] 来自CST的β-肌动蛋白(1:3000)。

[0438] 在室温下在摇杆上用TBST(0.1%)将印迹洗涤三次持续5分钟。添加二级抗体,并且在摇杆上在室温下温育印迹持续1小时(在TBS-T中的1:18,000抗兔HRP)。在室温下在摇杆上将印迹用TBST(0.1%)洗涤3次持续5分钟。使用Pierce WestFemto最大灵敏度底物对信号显影5分钟,并在BioRad ChemiDoc上对印迹进行成像。

[0439] 第2部分:MCF7异种移植物模型中的抗肿瘤作用。

[0440] 在MCF7原位异种移植物模型中评价化合物(I-c)的抗肿瘤活性和延长的ERα降解活性。

[0441] 在该MCF7异种移植物模型中,化合物(I-c)显示出剂量依赖性功效(图6),其中3mg/kg/天和10mg/kg/天的剂量显示出相对于媒介物分别为85%和98%的肿瘤生长抑制(TGI),并且30mg/kg/天导致肿瘤缩小(124%TGI)(表4)。

[0442] 在实验中,化合物(I-c)在原位MCF7小鼠异种移植物模型中对肿瘤生长的剂量依赖性抑制。雌性NOD/SCID小鼠被植入有哺乳动物脂肪垫中的MCF7细胞,并且一旦肿瘤达到200mm³,就开始化合物(I-c)的施用(QDx28;口服)。每周评估肿瘤体积两次,持续二十八天。3mg/kg、10mg/kg或30mg/kg的化合物(I-c)抑制了雌二醇刺激的MCF7异种移植物的生长(分别为85%、98%和124%TGI)。

[0443] 表4肿瘤生长抑制(TGI)

[0444]		媒介物 (n=10)	化合物(I-c), 3 mg/kg (n=10)	化合物(I-c), 10 mg/kg (n=9)	化合物(I-c), 30 mg/kg (n=10)
[0445]	第0天 肿瘤体积* (mm ³)	218 ± 69	217 ± 67	218 ± 65	217 ± 66
	第28天 肿瘤体积* (mm ³)	656 ± 536	286 ± 206	226 ± 118	115 ± 79
	TGI (媒介物%)	n/a	85	98	124

[0446] *肿瘤体积为平均值±SD。

[0447] 采样:每周两次测量肿瘤。终末处死在末次给药后约18小时;收获肿瘤,分裂并快

速冷冻。通过免疫印迹来测定ER α 水平。

[0448] 肿瘤体积计算: 肿瘤体积 = (宽度 × 宽度 × 长度) / 2, 其中所有测量值以mm为单位, 并且肿瘤体积以mm³为单位。

[0449] 肿瘤生长抑制 (TGI) 计算: TGI (%)

$$[0450] \quad TGI (\%) = \left[1 - \frac{(\text{肿瘤体积, 化合物, 第 } X \text{ 天}) - (\text{肿瘤体积, 化合物, 第 } 0 \text{ 天})}{(\text{肿瘤体积, 媒介物, 第 } X \text{ 天}) - (\text{肿瘤体积, 媒介物, 第 } 0 \text{ 天})} \right] \times 100$$

[0451] 其中肿瘤体积以mm³为单位。

[0452] 在研究终止时, 从小鼠中去除肿瘤, 并且通过对肿瘤匀浆进行免疫印迹来确定ER α 水平。如图7中所看到的, 与仅施用媒介物的小鼠相比, 所有剂量的化合物 (I-c) 均显著降低ER α 水平 (降低>94%)。总而言之, 这些数据证实化合物 (I-c) 对良好建立的体内ER阳性乳腺癌模型显示出有效的抗肿瘤活性, 同时在肿瘤中发生ER α 的稳健降解。

[0453] 表5. 研究分组:

[0454]

组	化合物	mg/kg	给药途径/天数	媒介物	剂量体积	动物数量
1	媒介物	0	口服/QDx28	PEG/吐温	5mL/kg	10
2	化合物 (I-c)	3	口服/QDx28	PEG/吐温	5mL/kg	10
3	化合物 (I-c)	10	口服/QDx28	PEG/吐温	5mL/kg	10
4	化合物 (I-c)	30	口服/QDx28	PEG/吐温	5mL/kg	10

[0455] 第2部分: 与CDK4/6抑制剂组合的抗肿瘤作用

[0456] 为了评价化合物 (I-c) 与CDK4/6抑制剂的组合在MCF7原位异种移植物模型中的抗肿瘤活性, 在携带MCF7肿瘤的小鼠中评价了化合物 (I-c) 与CDK4/6抑制剂组合的效果。

[0457] NOD/SCID雌性小鼠 (查尔斯河, 到达时为6-7周龄) 接受每只小鼠 5×10^6 个MCF7细胞/200 μ L的轴向乳腺脂肪垫植入 (前一天植入17 β -雌二醇0.36mg 90天球团)。一旦肿瘤达到200mm³, 就开始化合物的施用。用花生黄油补充饮食, 以帮助维持体重。

[0458] 施用化合物 (I-c) (30mg/kg/天) 和CDK4/6抑制剂帕博西尼 (60mg/kg/天) 持续28天。当与该模型中的单一药剂化合物 (I-c) 活性 (105% TGI) 相比时, 化合物 (I-c) 和帕博西尼的组合提供了显著的肿瘤消退 (131% TGI)。相比之下, 皮下给药的单一药剂氟维司群仅导致适度的肿瘤生长抑制 (46% TGI), 而氟维司群和帕博西尼的组合导致改善的肿瘤生长抑制 (108% TGI), 但未达到化合物 (I-c) 和帕博西尼所达到的水平。(图8和表6)

[0459] 表6. 肿瘤生长抑制 (TGI) 研究。

[0460]

	媒介物 (n=15)	氟维司群, 200 mg/kg (n=10)	化合物 (I-c), 30 mg/kg (n=10)	氟维司群, 200 mg/kg+帕博西 尼, 60 mg/kg (n=10)	化合物 (I-c), 30 mg/kg+帕博西 尼, 60 mg/kg (n=10)
第 0 天 肿瘤体积* (mm ³)	197 $\pm$ 56	199 $\pm$ 50	199 $\pm$ 55	204 $\pm$ 42	198 $\pm$ 49
第 28 天肿瘤 体积*(mm ³)	733 $\pm$ 309	489 $\pm$ 154	170 $\pm$ 62	154 $\pm$ 42	33 $\pm$ 16
TGI (媒介物%)		46	105	108	131

[0461] *肿瘤体积为平均值 $\pm$ SD。

[0462] 给药:

[0463] ●化合物(I-c)和帕博西尼:口服(灌胃),每天一次,持续28天(QD $\times$ 28)

[0464] • 在用化合物(I-c)给药前30-60分钟给药帕博西尼。不希望受理论的束缚,这是为了防止帕博西尼和化合物(I-c)及其各自的赋形剂在胃的酸性隔室中混合。

[0465] ●氟维司群:皮下(SC),每周两次(BIW)持续2周(BIW $\times$ 2),随后每周一次(QW)持续2周(QW $\times$ 2)

[0466] 媒介物:

[0467] ●对于化合物(I-c):2%吐温80/PEG-400(“PEG/吐温”)。吐温80与PEG-400的比率为0.02g吐温80:1ml PEG-400。将PEG-400添加到预等分体积的吐温80中。

[0468] ●对于氟维司群:10%w/v乙醇、10%w/v苯甲醇和15%w/v苯甲酸苄酯作为共溶剂,并用蓖麻油(“EBB/蓖麻油”)配制成高达100%w/v

[0469] ●对于帕博西尼:50mM乳酸钠,pH 4.0(“乳酸钠”)

[0470] 表7.研究分组

组	化合物	mg/kg	给药途径/天数	媒介物	剂量体积	# 动物
1	媒介物	0	口服/QD $\times$ 28	PEG/吐温	5 mL/kg	15
2	氟维司群	200	SC/BIW $\times$ 2, QW $\times$ 2	EBB/蓖麻油	4 mL/kg	10
[0471] 3	化合物(I-c)	30	口服/QD $\times$ 28	PEG/吐温	5 mL/kg	10
4	氟维司群+帕博西尼	200 / 60	SC/BIW $\times$ 2, QW $\times$ 2; 口服 /QD $\times$ 28	EBB/蓖麻油; 乳酸钠	4 mL/kg; 5 mL/kg	10
5	化合物(I-c) + 帕博西尼	30 / 60	口服/QD $\times$ 28	PEG/吐温乳酸钠	5 mL/kg	10

[0472] 采样:每周两次测量肿瘤。终末处死在末次给药后约18小时;收获肿瘤,分裂并快速冷冻。通过免疫印迹来测定ER α 水平。

[0473] 实例8-在他莫昔芬抗性MCF7细胞的ER阳性原位异种移植物模型中评估化合物(I-c)的抗肿瘤和雌激素受体 α 降解活性

[0474] 在他莫昔芬抗性雌激素受体阳性(ER+)乳腺癌原位异种移植物模型中,评估化合物(I-c)作为单一药剂和与CDK4/6抑制剂组合的抗肿瘤活性。另外,在他莫昔芬抗性ER+乳腺癌原位异种移植物模型中评价了化合物(I-c)的ER α 降解活性

[0475] 数据总结

[0476] 在图9和表8中,在每天一次口服施用30mg/kg/天化合物(I-c)持续28天后,他莫昔芬抗性MCF7异种移植物的生长被65%抑制。当化合物(I-c)与60mg/kg/天帕博西尼组合时,当与帕博西尼的单药剂组(91%TGI)相比时,组合方案导致更大的肿瘤生长抑制(113%TGI)。

[0477] 在研究终止时,从小鼠中去除肿瘤,并且通过对肿瘤匀浆进行免疫印迹来确定ER α 水平。如图10所示,与媒介物相比,30mg/kg化合物(I-c)使ER α 水平降低73%,而与60mg/kg帕博西尼的组合同样使ER α 水平降低72%(图11)。然而,单独的帕博西尼(60mg/kg)并未降

低ER α 水平(图12)。通过在单独的免疫印迹上分析肿瘤裂解物,将来自不同化合物组的ER α 水平与媒介物处理的动物进行比较(图10、图11和图12中的图描绘了来自单独的免疫印迹的数据),并且示出了具有标准偏差的平均ER α 水平。

[0478] 表8.肿瘤生长抑制(TGI)

[0479]		媒介物 (n=9)	化合物(I-c), 30 mg/kg (n=9)	帕博西尼, 60 mg/kg (n=9)	化合物(I-c) (30 mg/kg) 和帕博西尼 (60 mg/kg) (n=9)
	第0天 肿瘤体积* (mm ³)	179 $\pm$ 69	178 $\pm$ 76	180 $\pm$ 80	176 $\pm$ 70
[0480]	第28天 肿瘤体积* (mm ³)	721 $\pm$ 459	361 $\pm$ 181	222 $\pm$ 139	102 $\pm$ 53
	TGI (媒介物%)	n/a	65	91	113

[0481] *肿瘤体积为平均值 $\pm$ SD。

[0482] 动物研究的详情:

[0483] 物种:卵巢切除的Nu/Nu雌性小鼠。动物处理:对他莫昔芬抗性肿瘤片段(来自E45传代)的轴向乳腺脂肪垫植入。每只小鼠SC。他莫昔芬球团(5mg,60天释放)在与肿瘤片段相同的麻醉下植入(球团-背部;肿瘤-腹侧)。

[0484] 给药:口服(灌胃),每天一次,持续28天(QD $\times$ 28)

[0485] 媒介物:对于化合物(I-c):2%吐温80/PEG400(“PEG/吐温”);对于帕博西尼:50mM乳酸钠,pH 4(“乳酸钠”)

[0486] 表9.研究分组

	组	化合物	剂量 (mg/kg)	给药途径、 天数	媒介物	给药体积	# 动物
	1	媒介物	0	口服, QD $\times$ 28	PEG/吐温	5 mL/kg	9
[0487]	2	化合物(I-c)	30	口服, QD $\times$ 28	PEG/吐温	5 mL/kg	9
	3	帕博西尼	60	口服, QD $\times$ 28	乳酸钠	5 mL/kg	9
	4	化合物(I-c) / 帕博西尼	30 / 60	口服, QD $\times$ 28	PEG/吐温/乳 酸钠	5 mL/kg	9

[0488] 采样:每周两次测量肿瘤。终末处死在末次给药后约18小时;收获肿瘤,分裂并快速冷冻。通过免疫印迹来测定ER α 水平(详见附录1)。

[0489] ER α 降解测定的详细程序:

[0490] 细胞裂解

[0491] 从-80℃的贮存中去除快速冷冻肿瘤,并放置在干冰上。RIPA裂解缓冲液和Ha1t蛋白酶抑制剂以400 μ l/肿瘤样品使用。将钢球(5mm)放置在每个样品中以用于组织破坏。将样

品用TissueLyzer在24Hz下裂解4分钟。在整个过程的中途停止均质化,并在过程的持续时间内翻转块。将钢珠拉出管,并将裂解产物在4℃下以21,000x g旋转15分钟。然后,通过BCA(根据制造商的方案)测量裂解产物的总蛋白浓度。

[0492] 通过免疫印迹检测蛋白。

[0493] 将裂解产物与样品缓冲液和还原剂混合(根据制造商的方案)。将样品在热循环器中在95℃下变性5分钟。将样品冷却并旋转(5000x g;1分钟),然后上样到凝胶上。凝胶装载有10μg总蛋白/泳道。将样品装载在4-15%标准Tris/甘氨酸凝胶上,并且在1X Tris/甘氨酸/SDS缓冲液中在250恒定电压下运行25分钟。

[0494] 在默认设置下,用Bio-Rad Turbo将蛋白质从凝胶转移到硝酸纤维素。在摇杆上,用蒸馏水冲洗所有印迹,并且在TBS-T(TBS与0.1%吐温)中的5%BSA中在室温下封闭1小时。切割印迹,使得可以从相同的泳道/样品检测β-肌动蛋白和ERα。将印迹在TBST(0.1%)中的5%BSA中在4℃下在摇杆上与初级抗体一起温育过夜。

[0495] • 来自Bethyl实验室的ERα(1:2000)

[0496] • 来自CST的β-肌动蛋白(1:3000)

[0497] 在室温下在摇杆上用TBST(0.1%)将印迹洗涤三次持续5分钟。添加二级抗体,并且在摇杆上在室温下温育印迹持续1小时(在TBS-T中的1:18,000抗兔HRP)。在室温下在摇杆上将印迹用TBST(0.1%)洗涤3次持续5分钟。使用Pierce WestFemto最大灵敏度底物对信号显影5分钟,并在BioRad ChemiDoc上对印迹进行成像。

[0498] 实例9-化合物(I-c)的体内数据的总结

[0499] 本文公开的式(I)的化合物(包括化合物(I-c))是促进ERα与细胞内E3连接酶复合物之间的相互作用的杂双官能分子,导致雌激素受体通过蛋白酶体的泛素化和后续降解。口服生物可利用的化合物(I-c)在野生型和变体ERα表达细胞系中表现出个位数纳摩尔ERα降解效力。

[0500] 化合物(I-c)以约1nM的半最大降解浓度(DC₅₀) 在ER阳性乳腺癌细胞系中强烈降解ER(图13和图14)。由化合物(I-c)介导的ER降解降低经典调节的ER靶基因MCF7和T47D(图13至图16)的表达,并且抑制ER依赖性细胞系的细胞增殖。另外,化合物(I-c)降解临床相关的ESR1变体Y537S和D538G(图15),并且抑制表达那些变体的细胞系的生长。在未成熟的大鼠子宫营养模型中,化合物(I-c)降解大鼠子宫ER,并且未展示激动剂活性(图17)。单一药剂化合物(I-c)(3mg/kg、10mg/kg和30mg/kg)的每日口服施用导致雌二醇依赖性MCF7异种移植物的显著抗肿瘤活性和在研究终止时伴随的肿瘤ER蛋白降低>90%(图1、图5和图7)。此外,当在MCF7模型中CDK4/6抑制剂与化合物(I-c)组合时,观察到甚至更显著的肿瘤生长抑制(131%TGI)(图8)。化合物(I-c)在他莫昔芬抗性MCF7异种移植物中抑制65%的生长,并且当与帕博西尼的单药剂组(91%TGI)相比时,当化合物(I-c)与帕博西尼组合时,导致甚至更大的肿瘤生长抑制(113%TGI)(表8和图9)。在临床相关的ESR1 Y537S突变模型(一种激素非依赖性患者源性异种移植物模型)中,10mg/kg的化合物(I-c)完全抑制了生长,并且还显著降低了突变ER蛋白水平(图22)。总而言之,化合物(I-c)的临床前数据支持其作为口服生物可利用的ER蛋白降解剂的继续开发。

[0501] 表10.使用化合物(I-c)的体内研究的总结。

[0502]

	MCF7/雌二醇		他莫昔芬抗性 MCF7		ESR1 (Y537S) PDX	
	TGI%	ERα%↓	TGI%	ERα%↓	TGI%	ERα%↓
化合物 (I-c) (3 mg/kg)	85	95	nd	nd	Nd	Nd
化合物 (I-c) (10 mg/kg)	94	97	nd	nd	99	79
化合物 (I-c) (30 mg/kg)	105-124	94	65	73	106	88
200 mg/kg 氟维司群	46	无	nd	nd	62	63
化合物 (I-c) (30 mg/kg) + 帕博西尼 (60 mg/kg)	131	89	113	72	Nd	Nd
200 mg/kg 氟维司群+ 帕博西尼 (60 mg/kg)	108	无	nd	nd	Nd	Nd

[0503] nd = 未测定

[0504] 与在原位MCF7/雌二醇异种移植物模型中的氟维司群相比,化合物(I-c)的口服施用提供了更稳健的肿瘤生长抑制和ERα降解(图19和图20,表10)。当与氟维司群和帕博西尼组合相比时,化合物(I-c)和帕博西尼的组合导致显著的肿瘤消退和总体优异的抗肿瘤活性(图20至图22和表10)。

[0505] 化合物(I-c)抑制他莫昔芬抗性肿瘤和ESR1(Y537S)肿瘤的生长,同时还降低肿瘤ERα水平(图22,表10)。

[0506] 等同物

[0507] 本领域技术人员将认识到,或者能够仅使用常规实验来确定,本文具体描述的具体实施例的许多等同物。此类等效物旨在涵盖在所附权利要求书的范围内。

[0508] 本文已通过参考某些优选的实施例来描述本公开的方法。然而,由于基于本文所述的公开内容,对本领域技术人员而言,对其的特定变化将变得显而易见,因此不应将本公开视为限于此。

[0509] 除非另外定义,否则本文所用的所有技术和科学术语具有与本公开所属领域的普通技术人员通常所理解相同的含义。在说明书和权利要求中,单数形式还包括复数形式,除非上下文另有明确说明。

[0510] 应理解,本公开的至少一些描述已被简化以集中于与对本公开的清晰理解相关的要素,同时为了清楚起见,消除本领域普通技术人员将理解的其它要素还可以包含本公开的一部分。然而,由于此类要素是本领域众所周知的,并且因为它们不一定促进对本公开的更好的理解,本文不提供此类要素的描述。

[0511] 此外,在方法不依赖于本文阐述的特定步骤顺序的情况下,权利要求书中陈述的步骤的特定顺序不应被解释为对该权利要求的限制。

[0512] 本文引用的所有专利、专利申请、参考文献和出版物都通过引用全部且完全并入本文,如同以其整体阐述的那样。此类文件不被承认为本公开的现有技术。

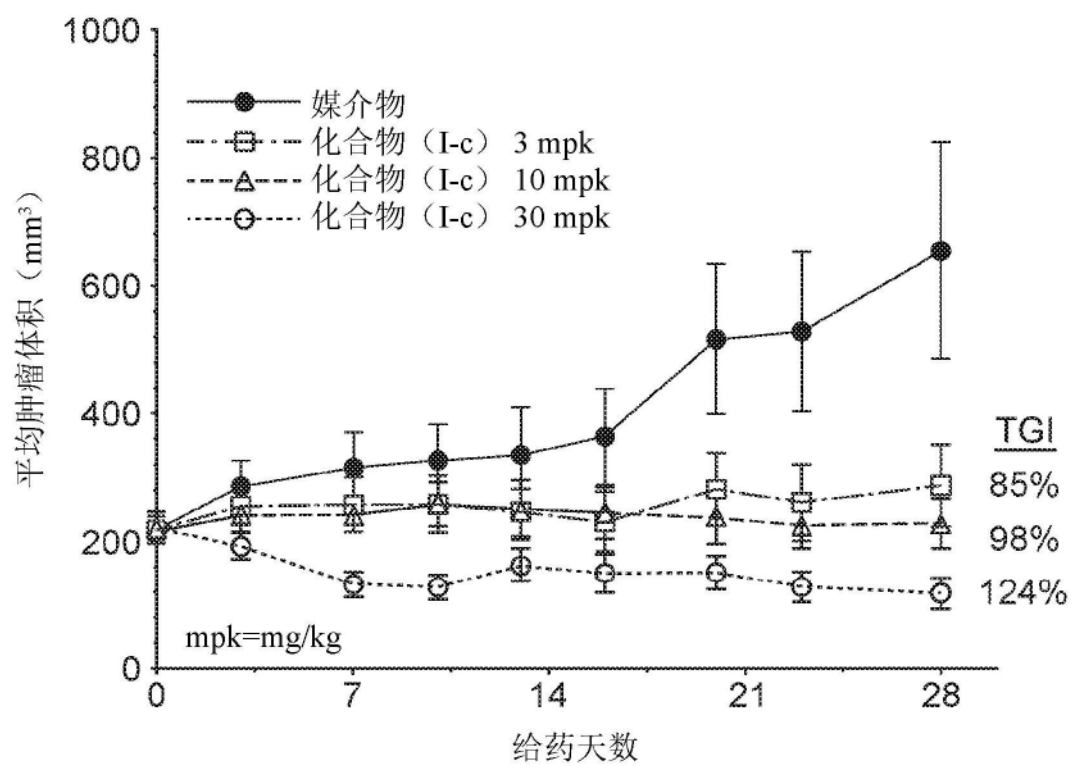


图1

蛋白质印迹PD (末次给药后18小时)	ER降低%
3 mpk	95
10 mpk	97
30 mpk	94

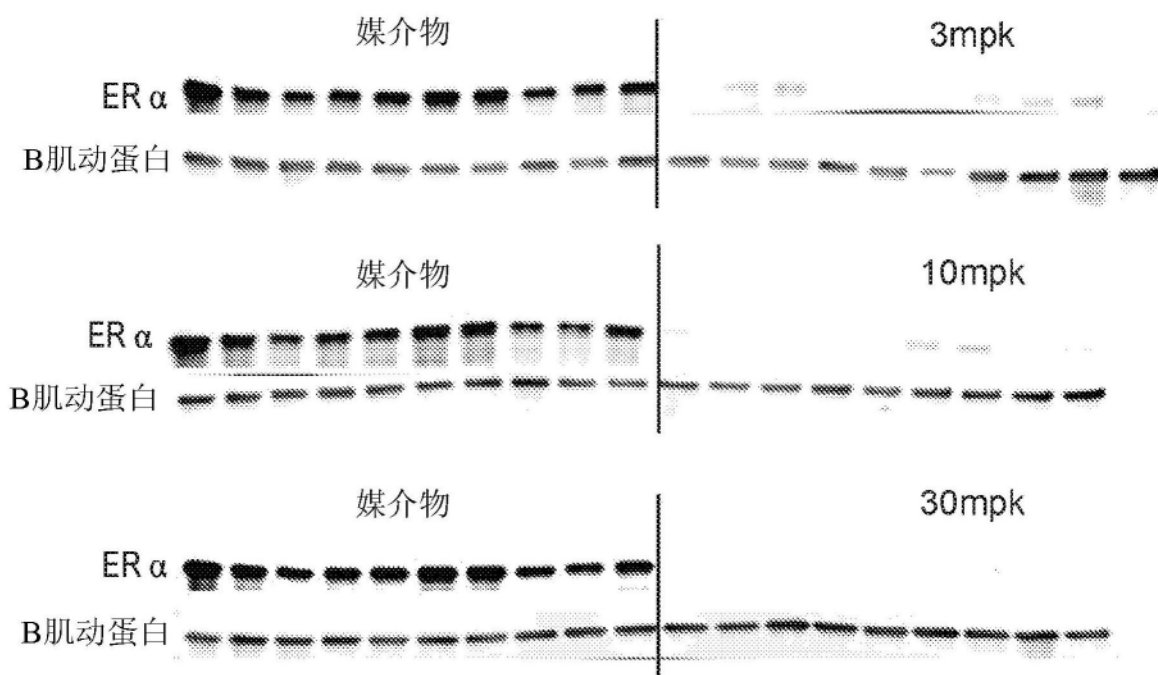


图2

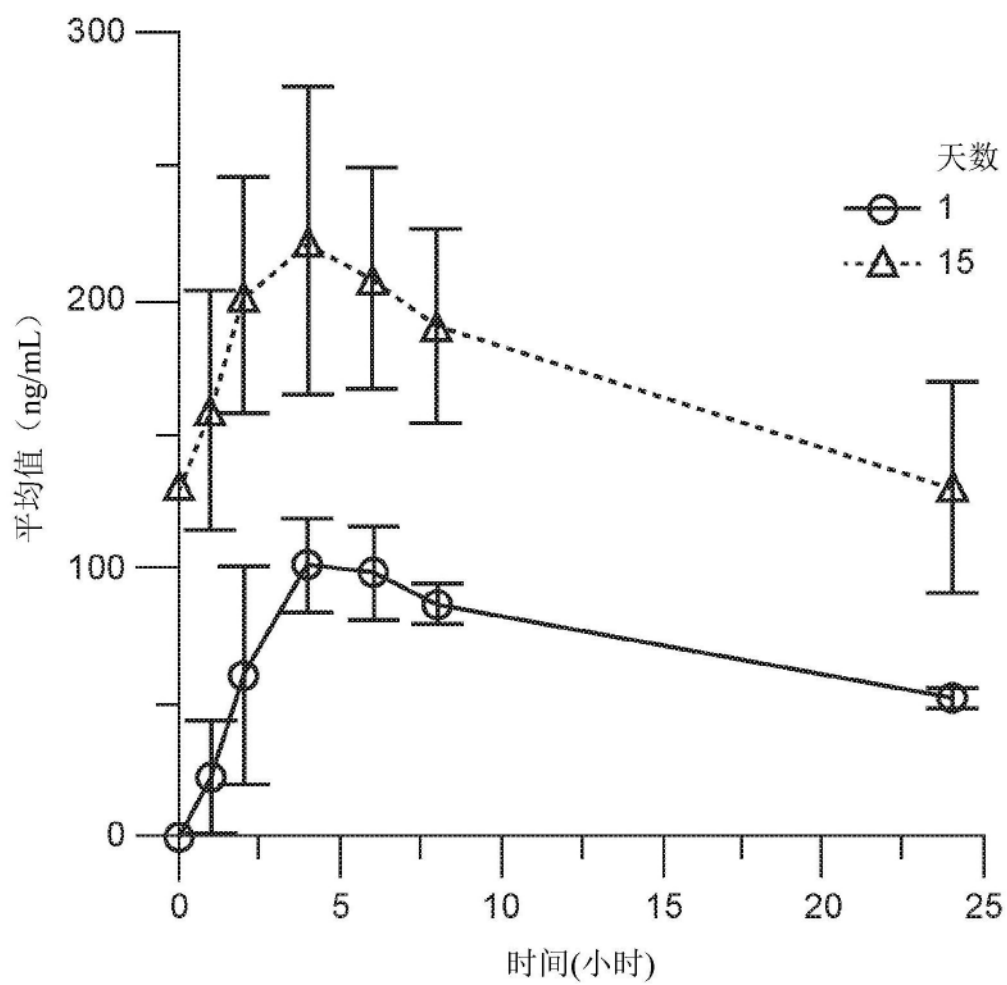


图3

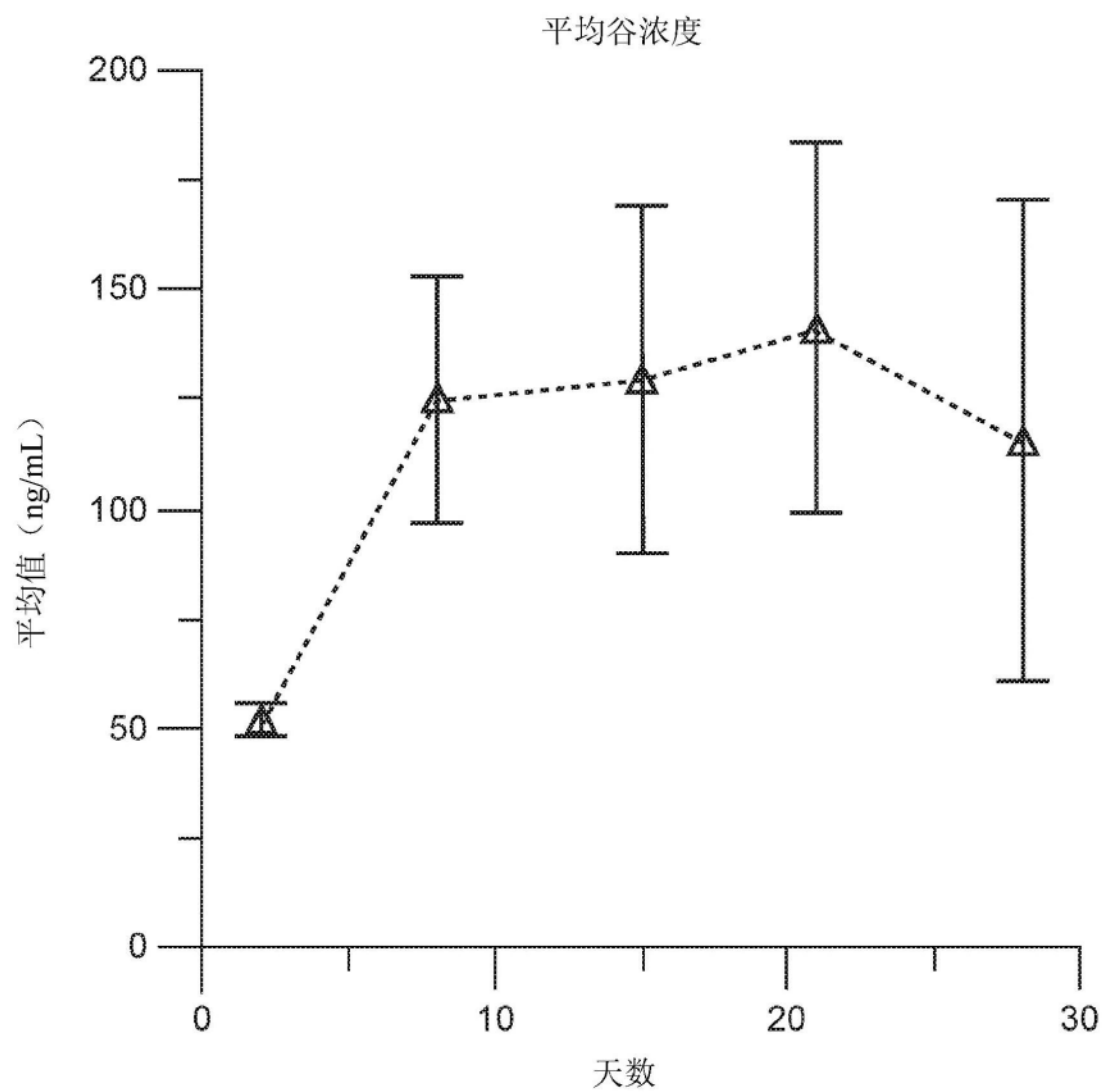


图4

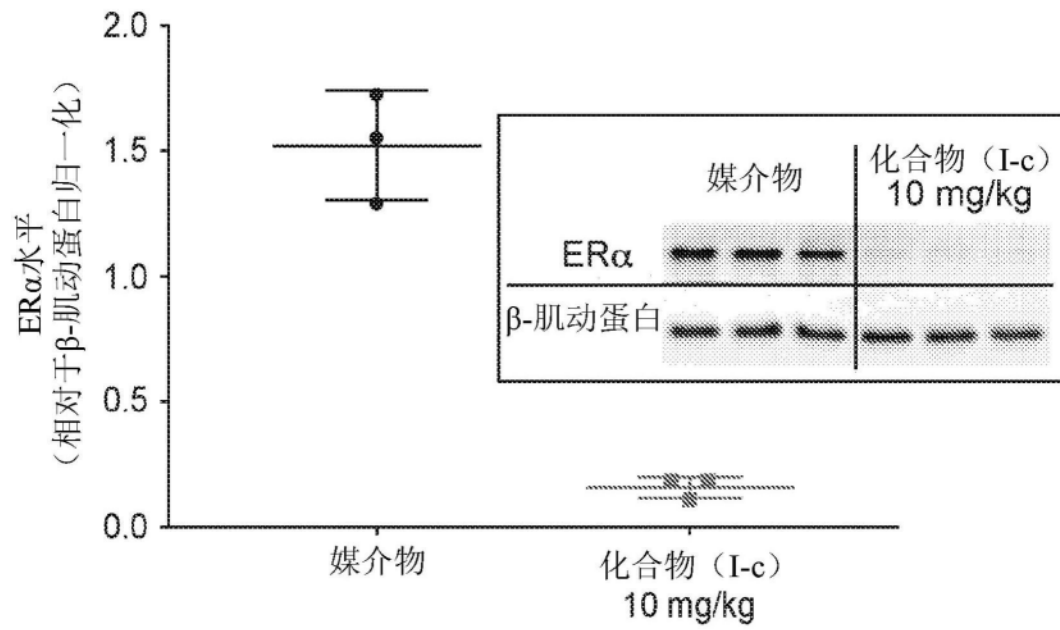


图5

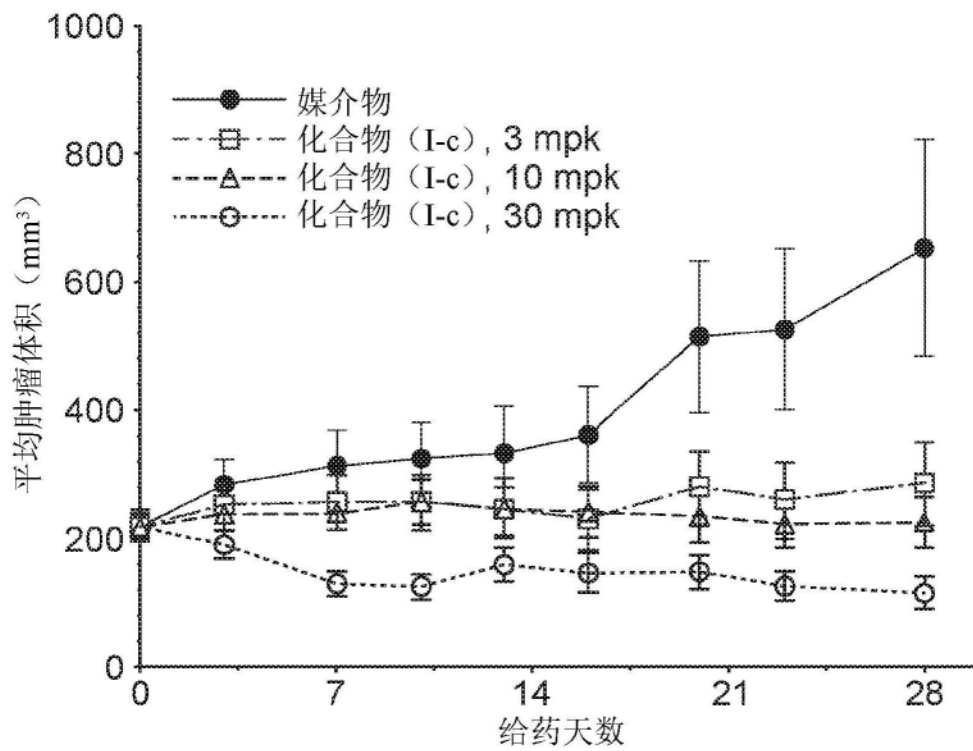


图6

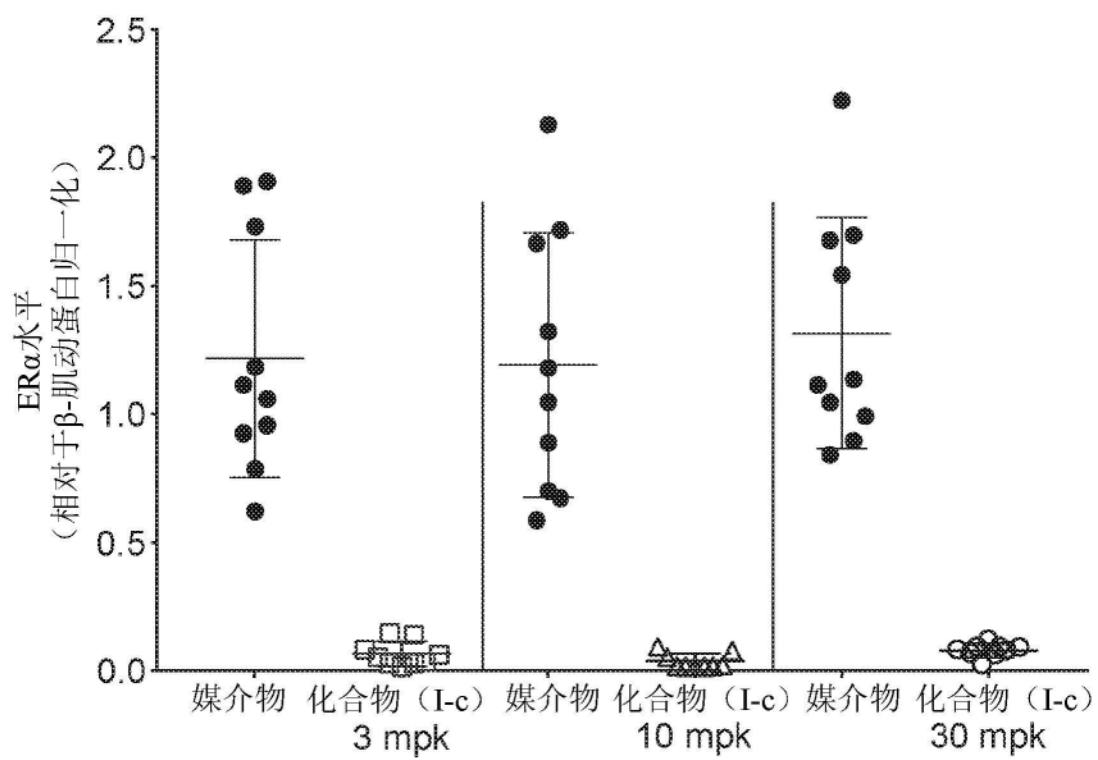


图7

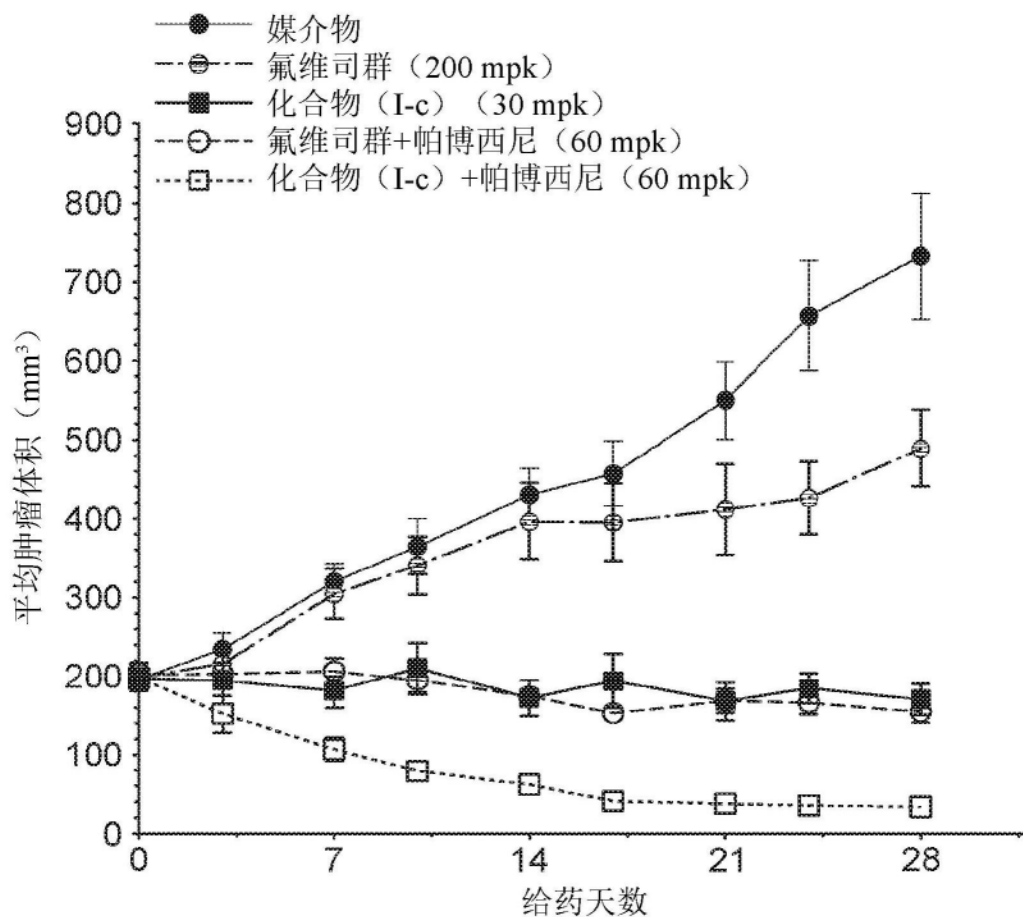


图8

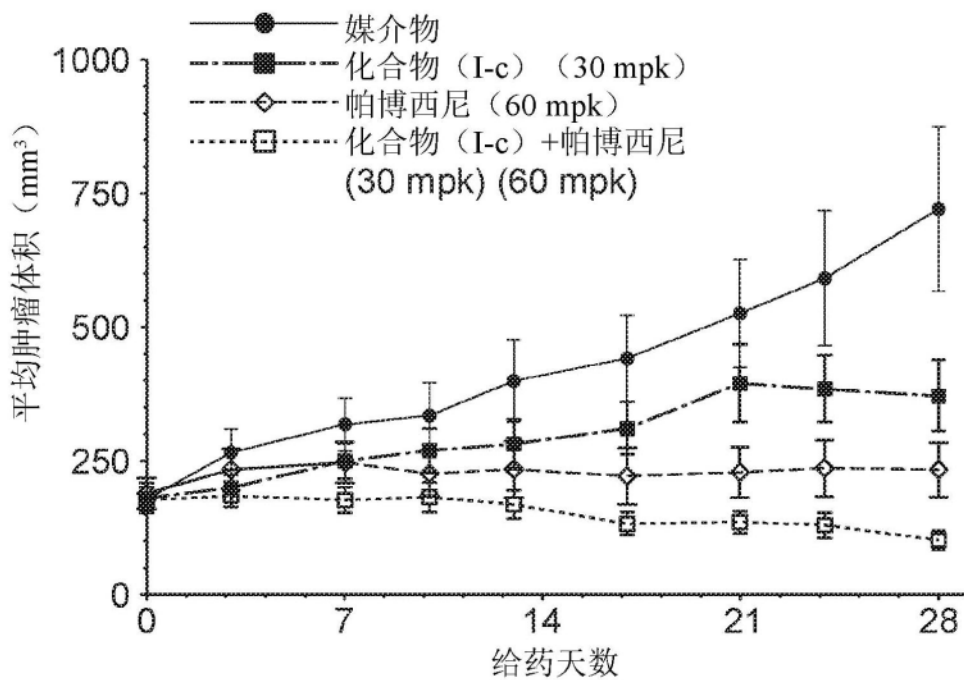


图9

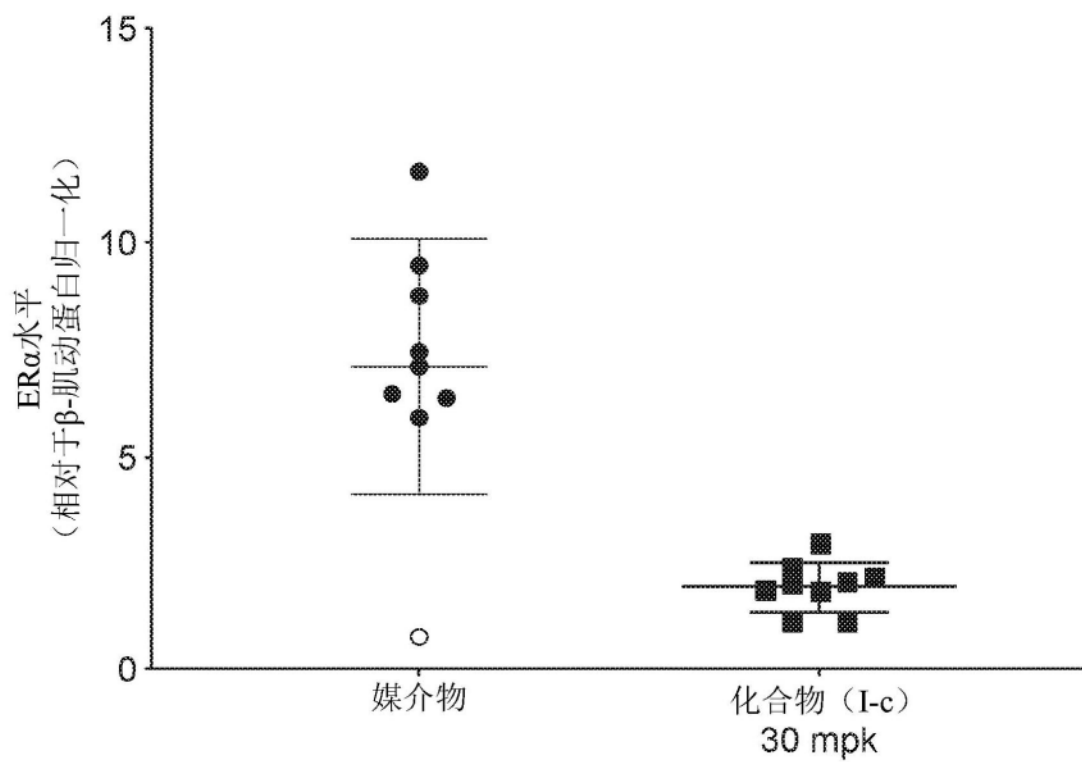


图10

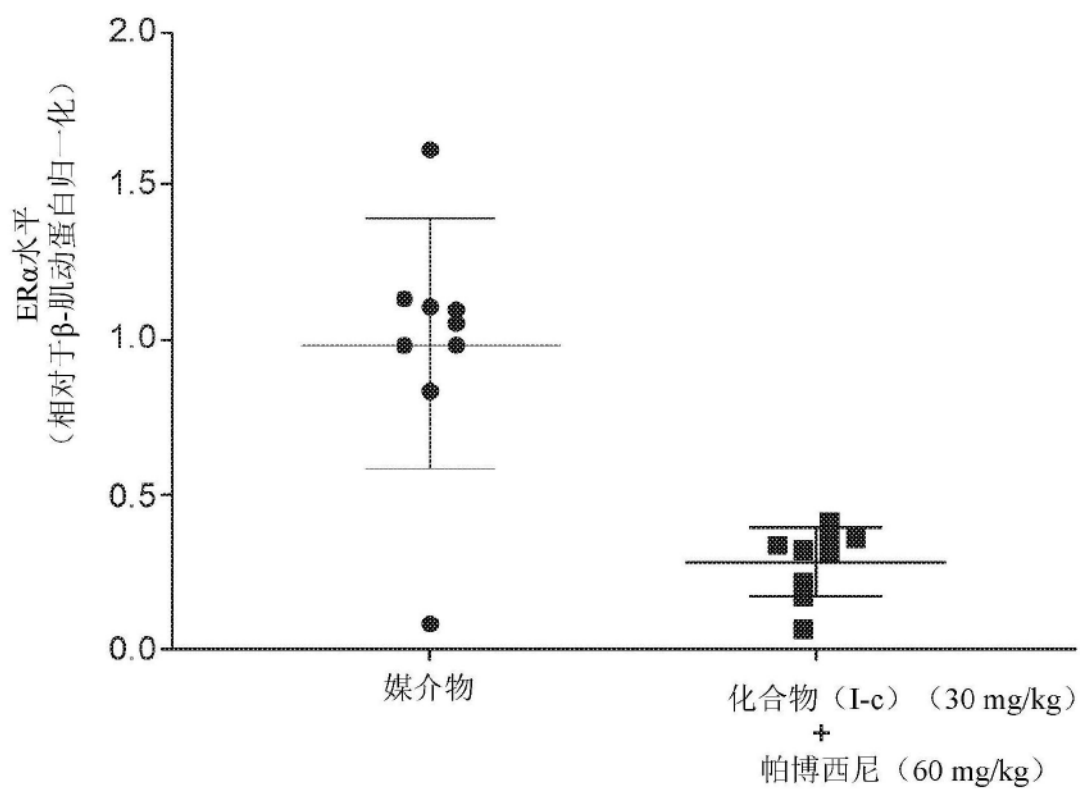


图11

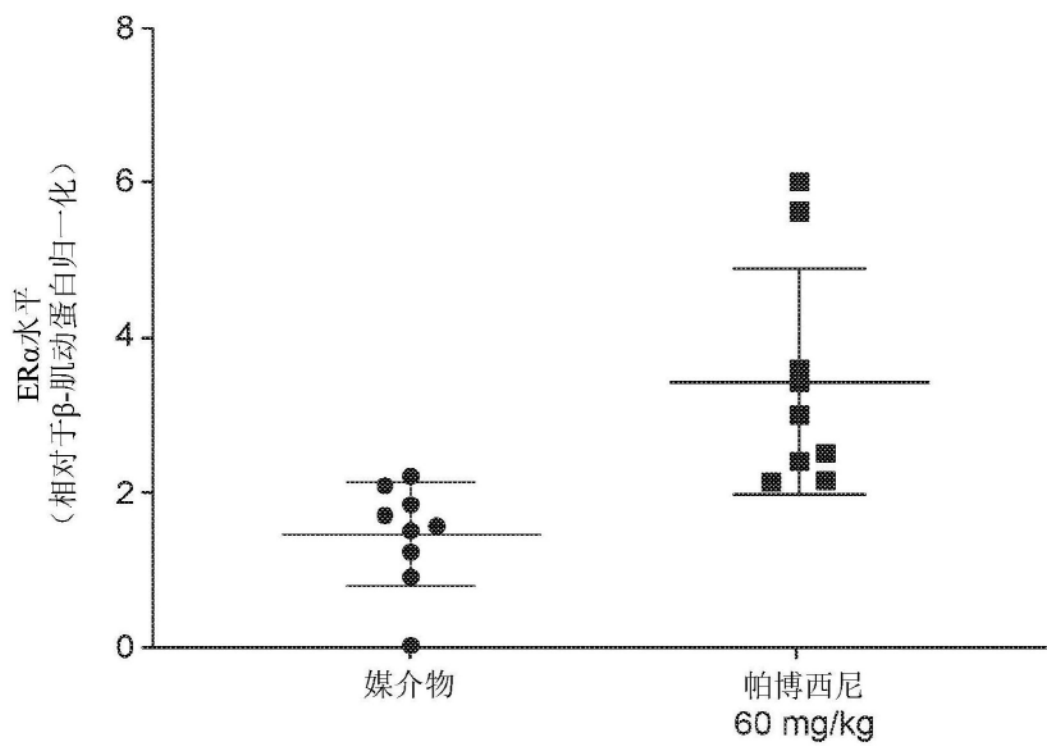


图12

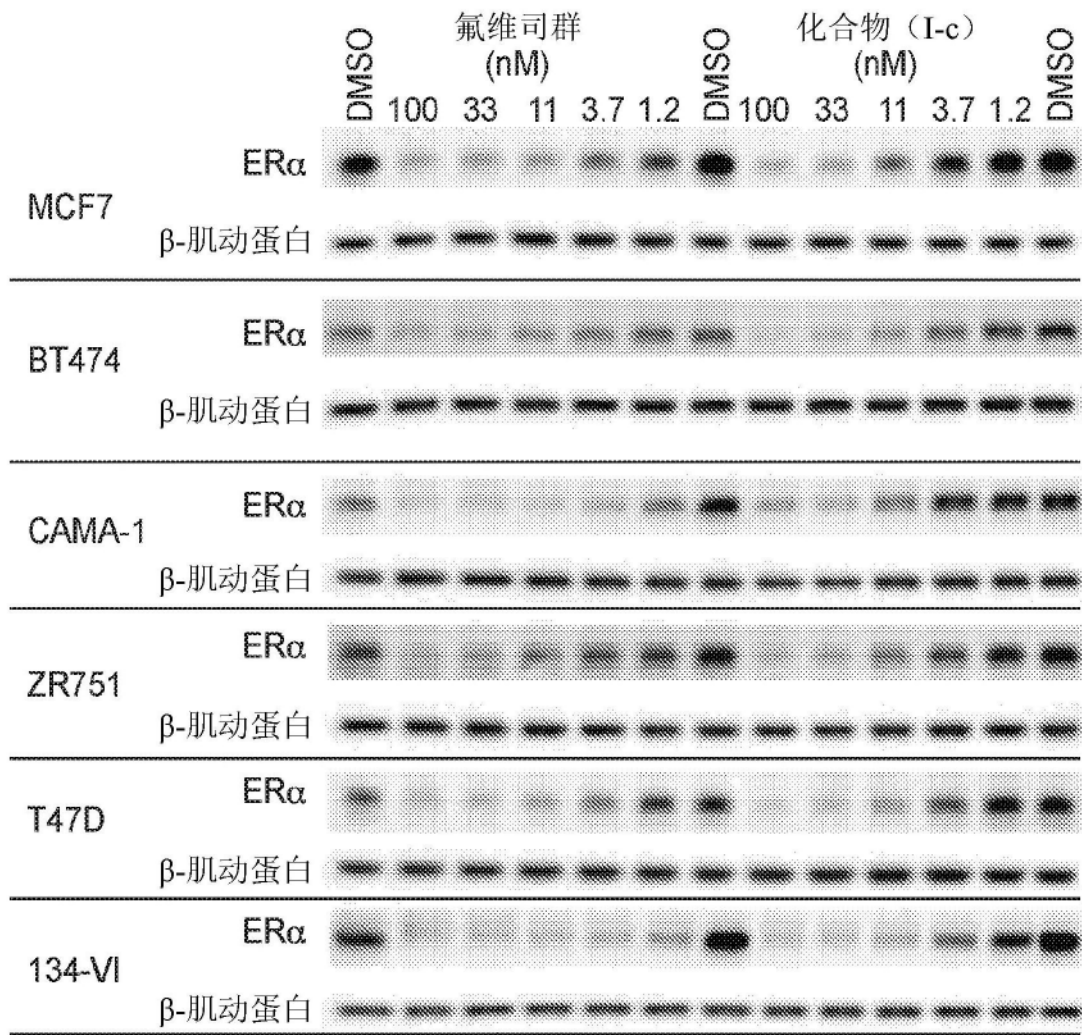


图13

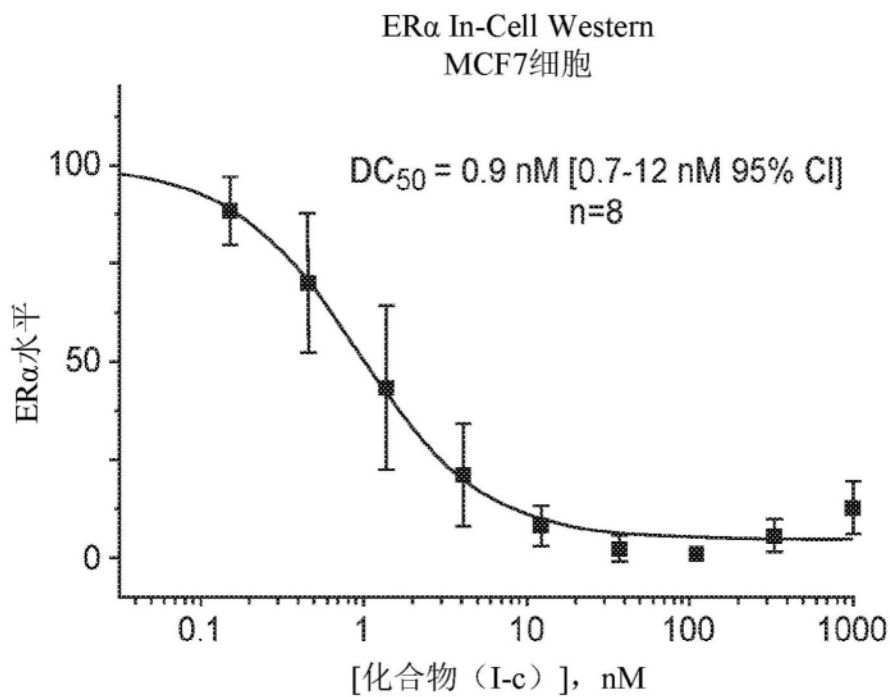


图14

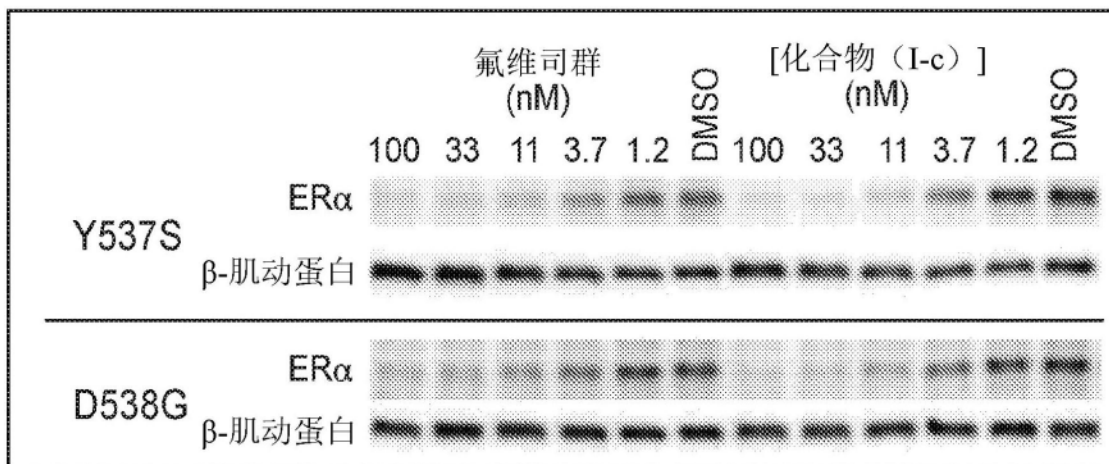


图15

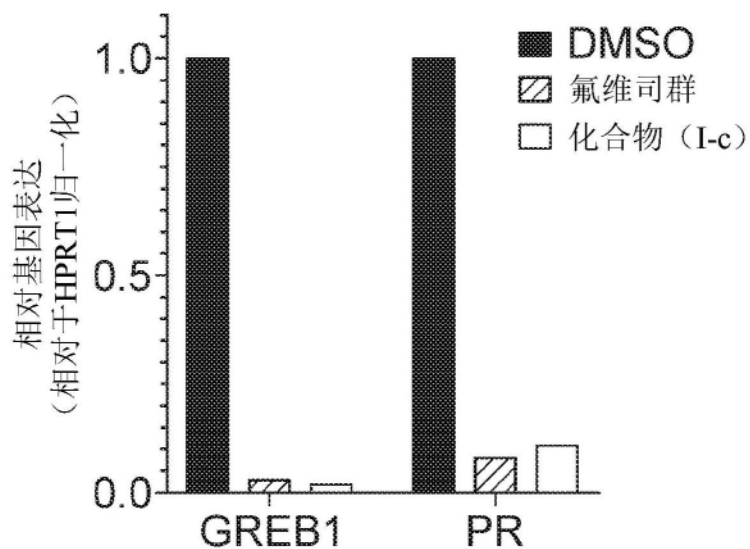


图16

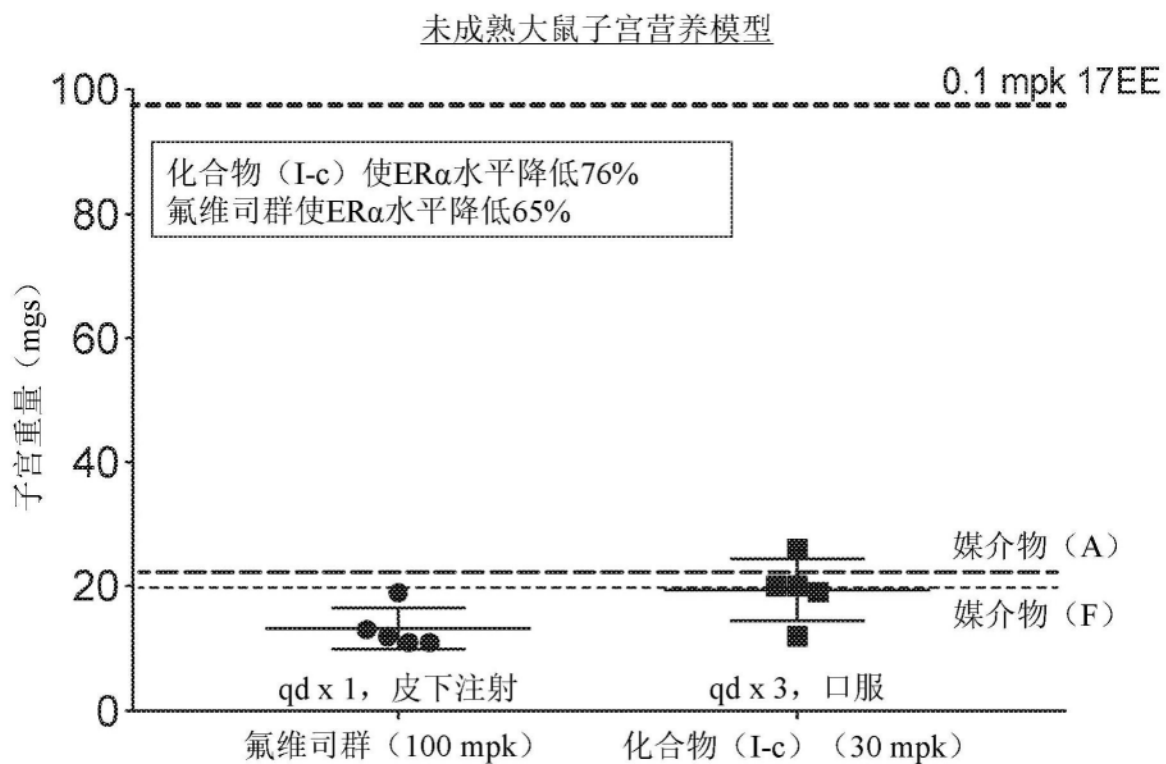


图17

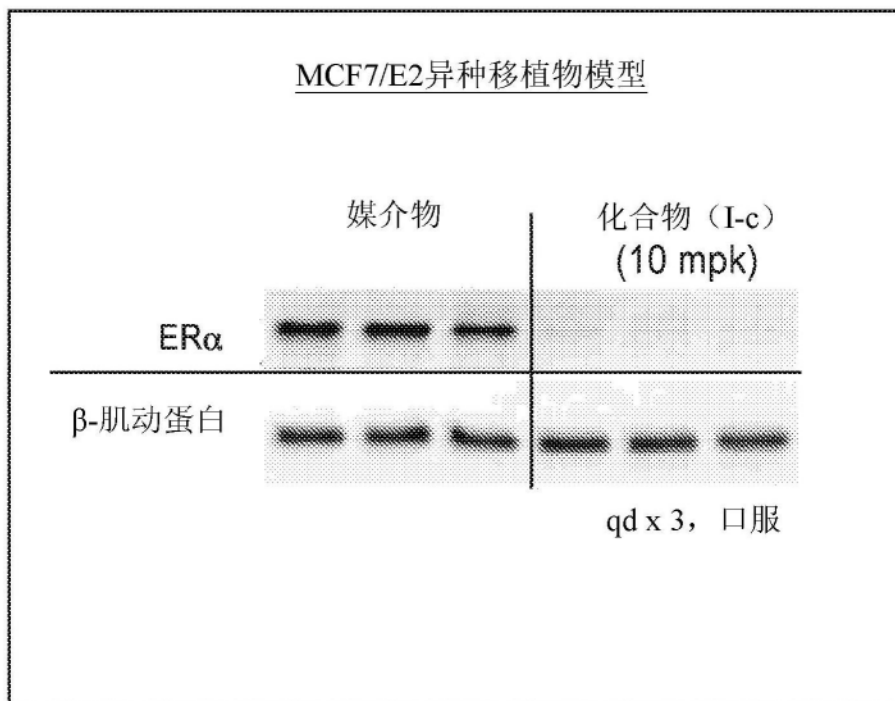


图18

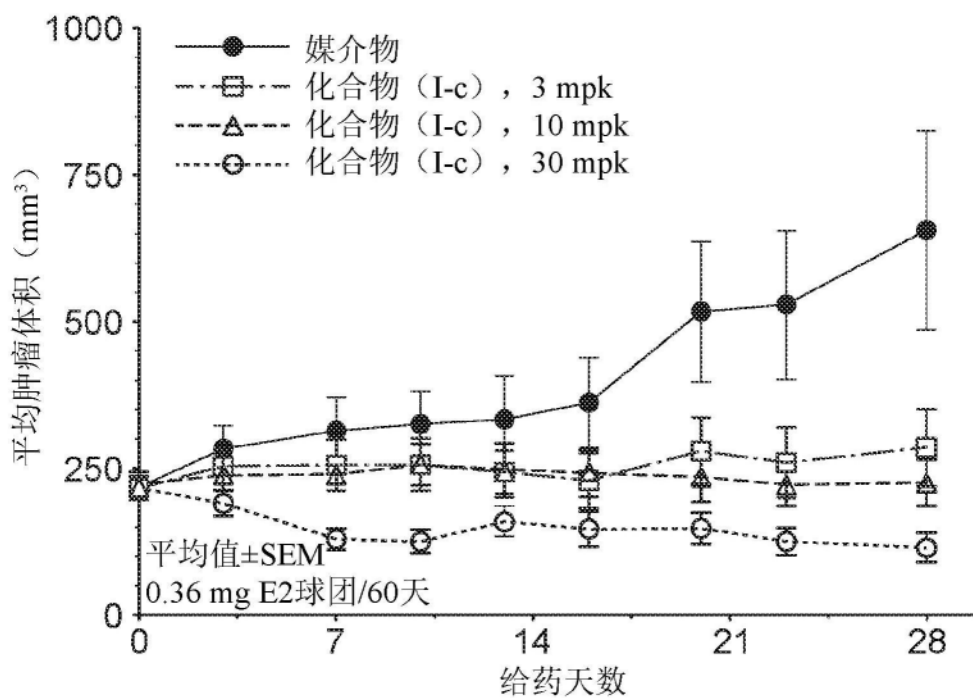


图19

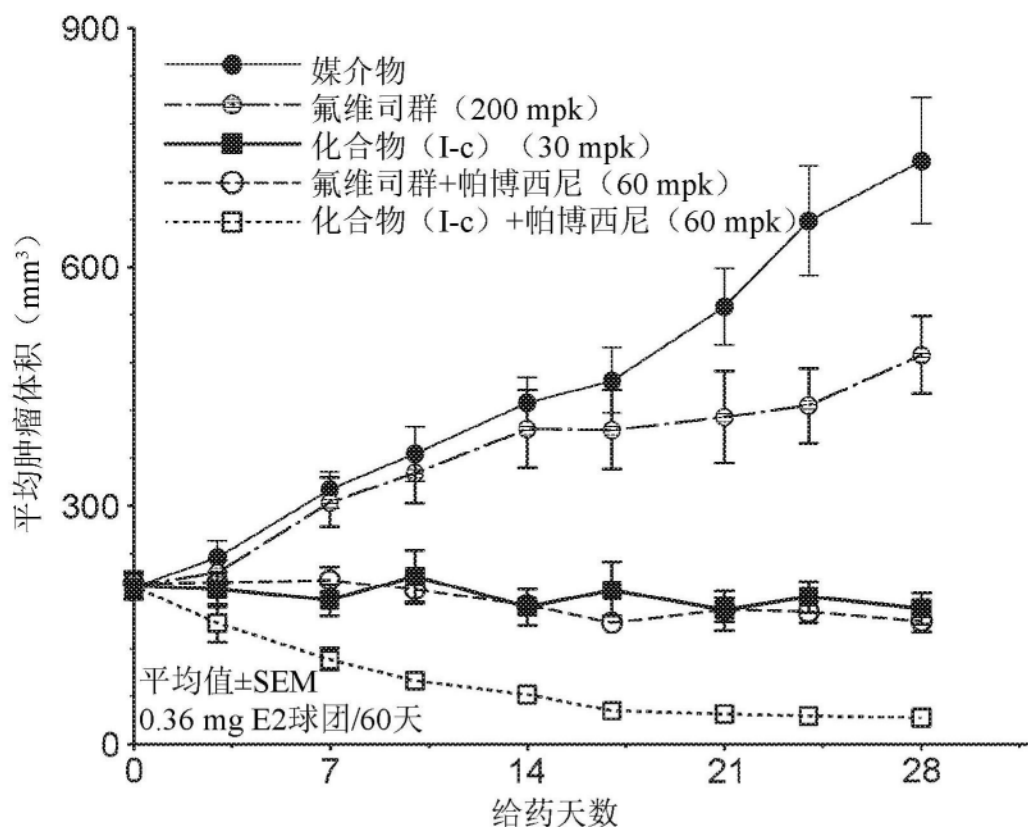


图20

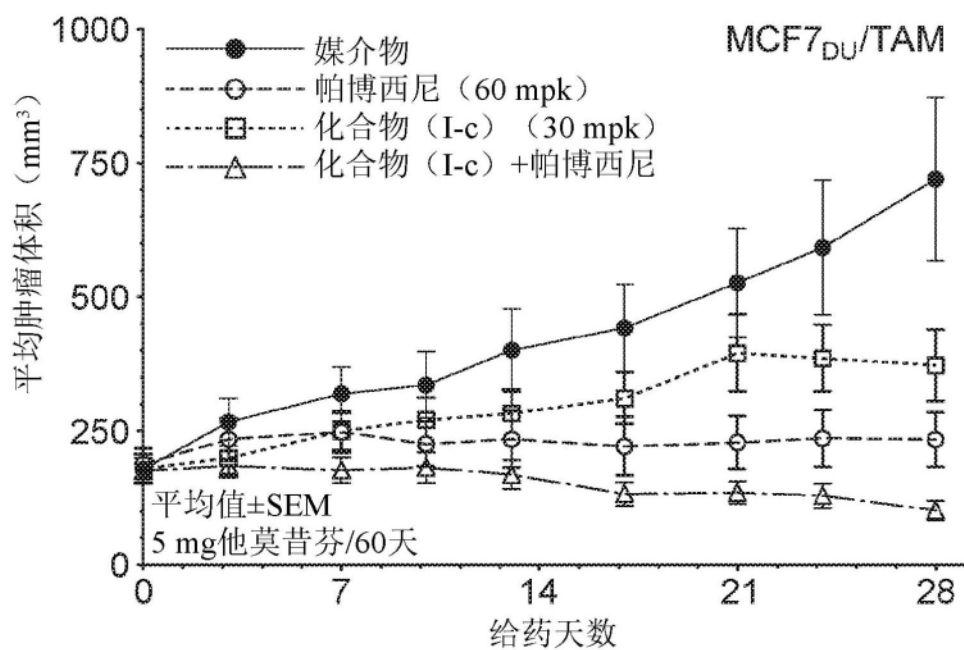


图21

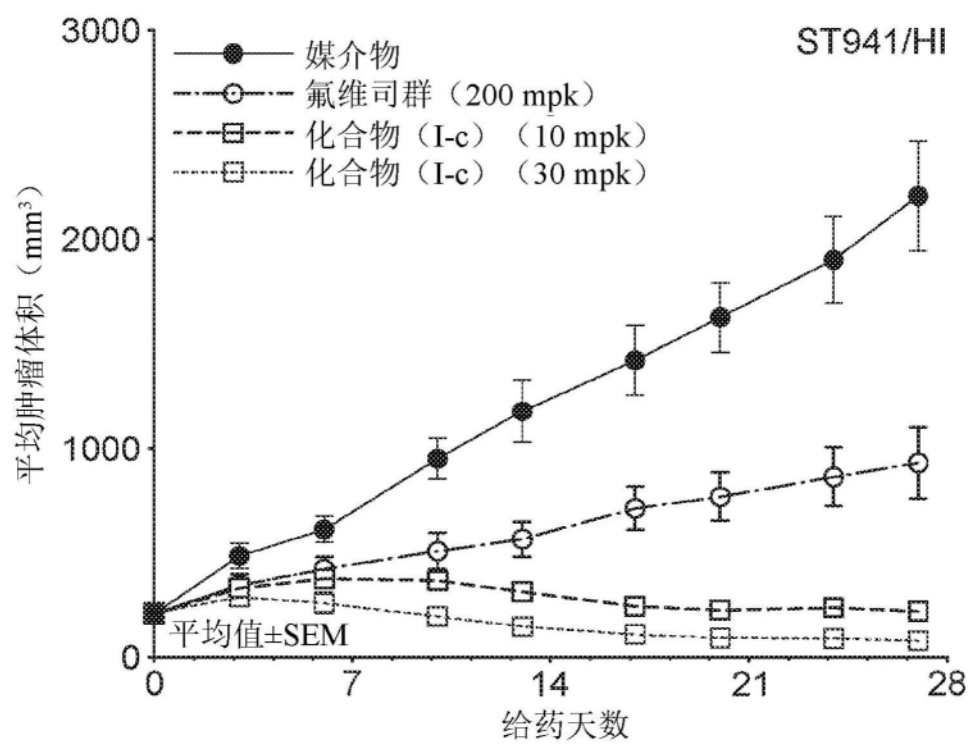


图22