



# (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109415388 A

(43)申请公布日 2019.03.01

(21)申请号 201780027863.X

(22)申请日 2017.05.05

(30)优先权数据

62/332,541 2016.05.06 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.11.05

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/031297 2017.05.05

(87)PCT国际申请的公布数据

WO2017/192991 EN 2017.11.09

(71)申请人 路易斯安那泽维尔大学

地址 美国路易斯安那州

(72)发明人 王光迪 刘佳望 郑时龙 钟秋

郭山春

(74)专利代理机构 北京品源专利代理有限公司  
11332

代理人 刘明海 周瑞

(51)Int.Cl.

C07F 5/04(2006.01)

A61K 31/69(2006.01)

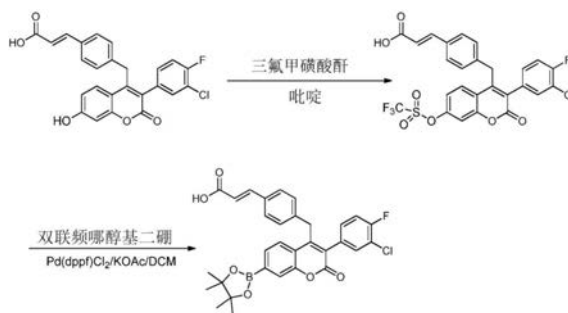
权利要求书7页 说明书16页 附图12页

## (54)发明名称

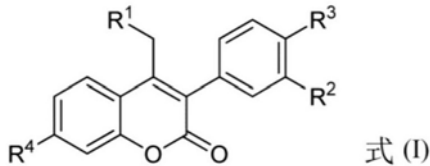
选择性雌激素受体下调剂(SERDS)

## (57)摘要

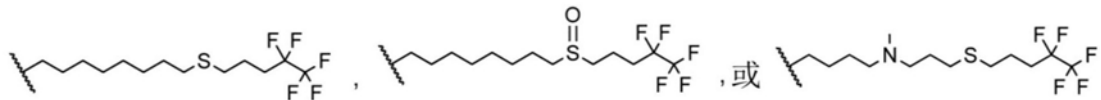
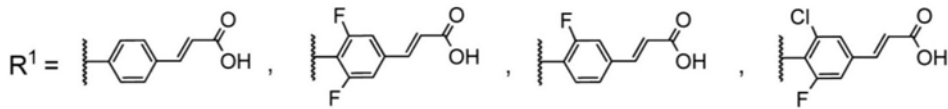
本公开涉及口服生物可利用的选择性雌激素受体下调剂(SERD)及其合成。此外,本公开教导了口服生物可利用的选择性雌激素受体下调剂(SERD)在治疗增殖性疾病(包括癌症,特别是乳腺癌,尤其是ER+乳腺癌)中的应用。



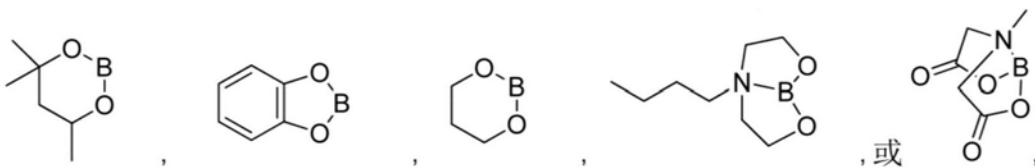
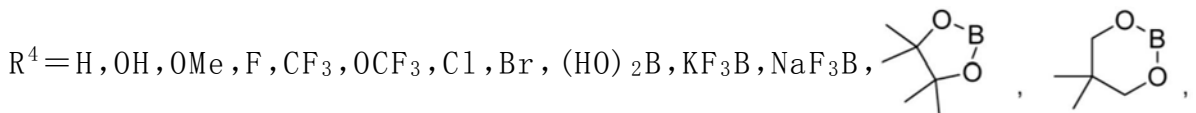
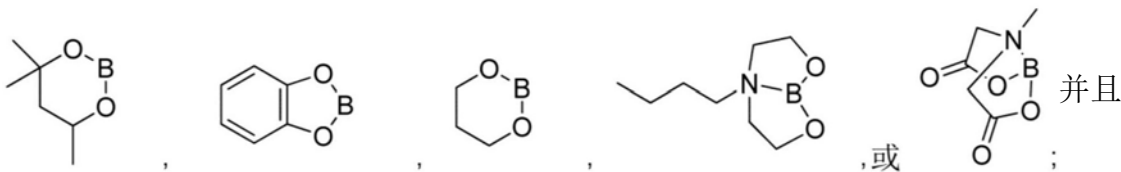
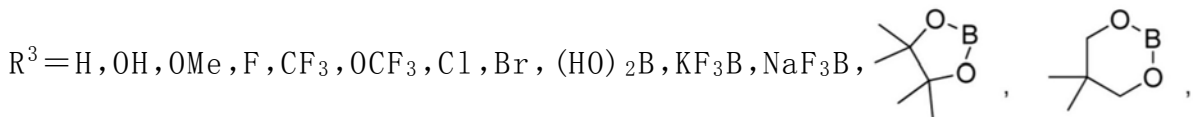
1. 选自式 (I) 至式 (X) 的至少一种化合物,或其盐、其溶剂化物或其盐的溶剂化物。
2. 如权利要求1所述的至少一种化合物,其用于治疗需要其的哺乳动物的增殖性疾病。
3. 如权利要求1所述的至少一种化合物,其用于治疗需要其的哺乳动物的癌症。
4. 如权利要求1所述的至少一种化合物,其用于调节需要其的哺乳动物中的雌激素受体。
5. 一种组合物,其包含权利要求1-4中任一项的至少一种化合物以用作药物。
6. 如权利要求1-4中任一项所述的至少一种化合物,其中所述化合物是式 (I) 的结构,或其盐、其溶剂化物或其盐的溶剂化物:



其中

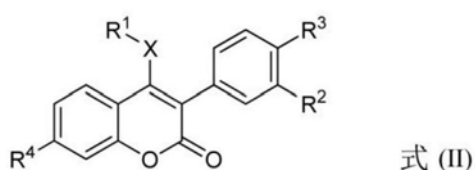


R<sup>2</sup> = H, OH, Me, Cl, F, 或 CF<sub>3</sub>;



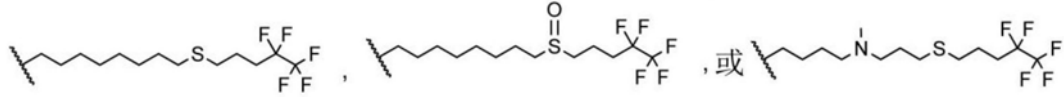
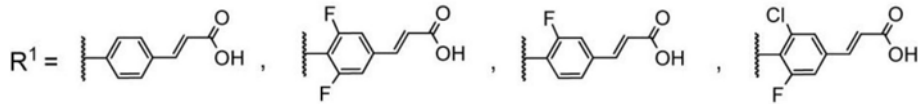
其中R<sup>3</sup>取代连接点位于R<sup>3</sup>的取代硼原子上,R<sup>4</sup>取代连接点位于R<sup>4</sup>的取代硼原子上。

7. 如权利要求1-4中任一项所述的至少一种化合物,其中所述化合物是式 (II) 的结构,或其盐、其溶剂化物或其盐的溶剂化物:

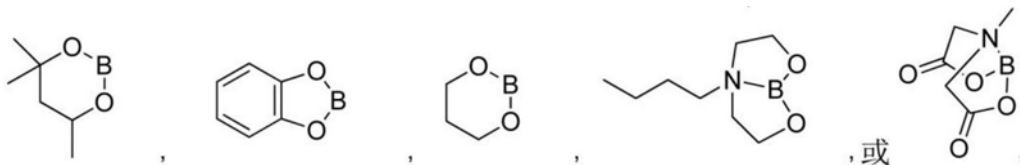
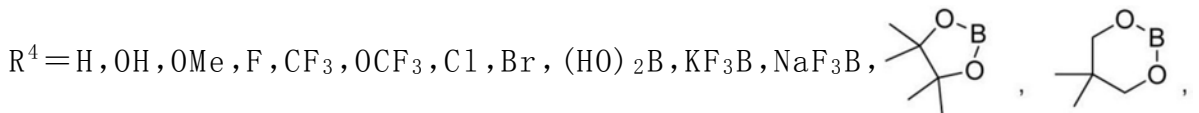
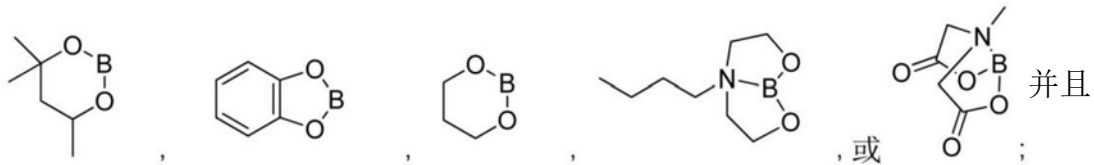
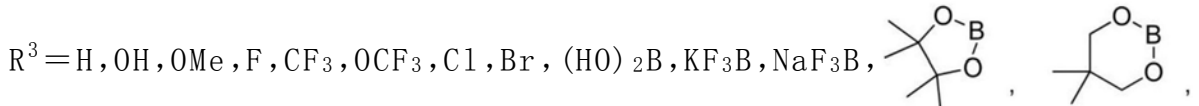


其中

$X=O, S, NH, OCH_2, SCH_2, NHCH_2, CH_2O, CH_2S, \text{或} CH_2NH_2$

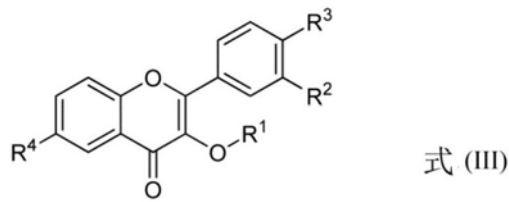


$R^2=H, OH, Me, Cl, F, \text{或} CF_3;$

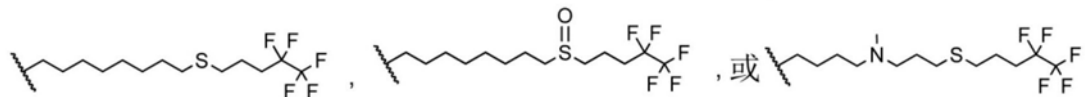
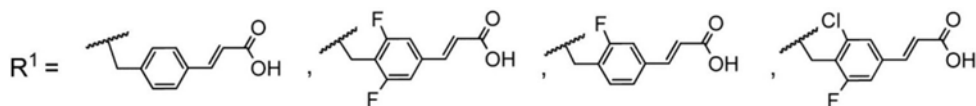


其中 $R^3$ 取代连接点位于 $R^3$ 的取代硼原子上, $R^4$ 取代连接点位于 $R^4$ 的取代硼原子上。

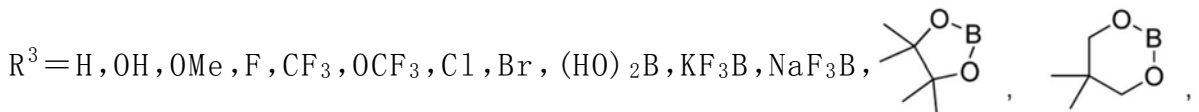
8. 如权利要求1-4中任一项所述的至少一种化合物,其中所述化合物是式(III)的结构,或其盐、其溶剂化物或其盐的溶剂化物:

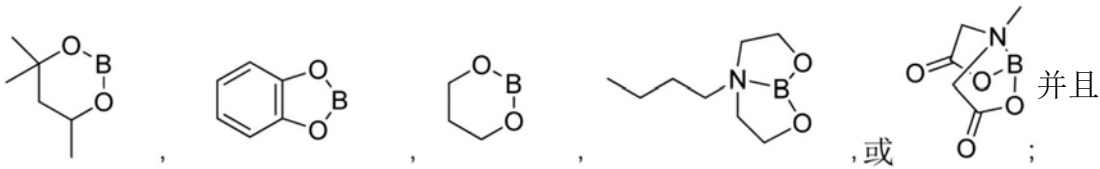


其中

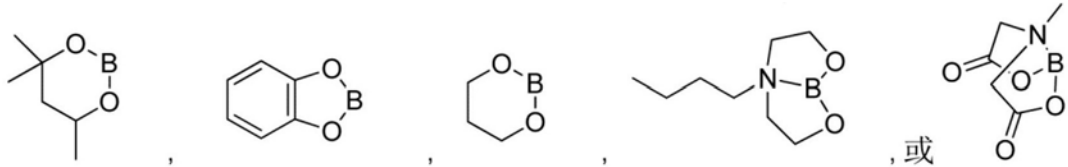
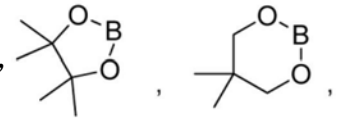


$R^2=H, OH, Me, Cl, F, \text{或} CF_3;$



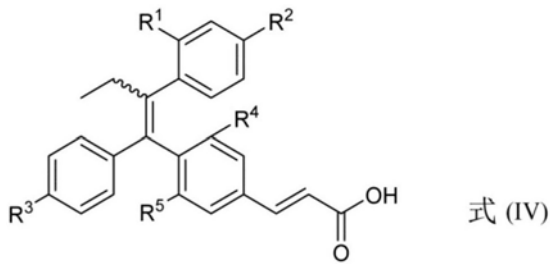


$R^4 = H, OH, OMe, F, CF_3, OCF_3, Cl, Br, (HO)_2B, KF_3B, NaF_3B,$



其中 $R^3$ 取代连接点位于 $R^3$ 的取代硼原子上, $R^4$ 取代连接点位于 $R^4$ 的取代硼原子上。

9. 如权利要求1-4中任一项所述的至少一种化合物,其中所述化合物是式(IV)的结构,或其盐、其溶剂化物或其盐的溶剂化物:



其中

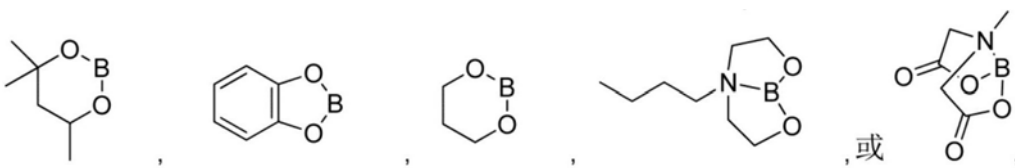
$R^1 = H, OH, OMe, Me, Cl, F,$  或  $CF_3$ ;

$R^2 = H, OH, OMe, Me, Cl, F,$  或  $CF_3$ ;

$R^4 = H, F,$  或  $Cl$ ;

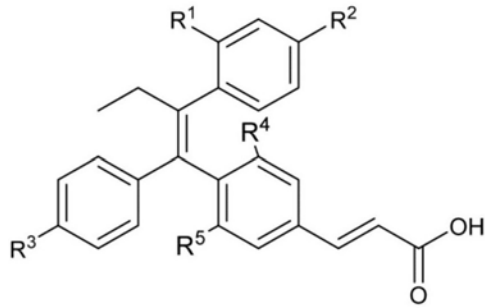
$R^5 = H, F,$  或  $Cl$ ; 并且

$R^3 = H, OH, OMe, F, CF_3, OCF_3, Cl, Br, (HO)_2B, KF_3B, NaF_3B,$



其中 $R^3$ 取代连接点位于 $R^3$ 的取代硼原子上。

10. 如权利要求1-4中任一项所述的至少一种化合物,其中所述化合物是式(V)的结构,或其盐、其溶剂化物或其盐的溶剂化物:



式 (V)

其中

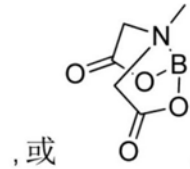
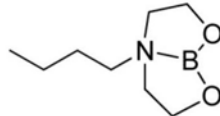
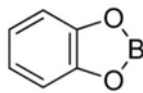
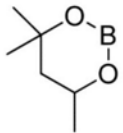
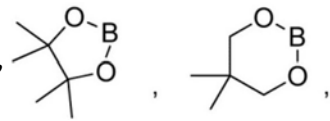
$R^1 = H, OH, OMe, Me, Cl, F, \text{或} CF_3$ ;

$R^2 = H, OH, OMe, Me, Cl, F, \text{或} CF_3$ ;

$R^4 = H, F, \text{或} Cl$ ;

$R^5 = H, F, \text{或} Cl$ ; 并且

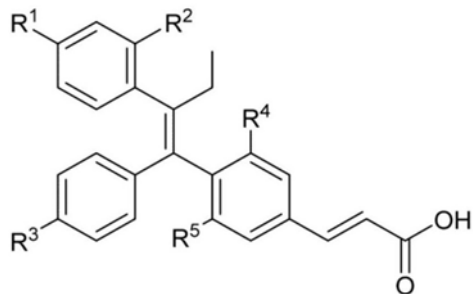
$R^3 = H, OH, OMe, F, CF_3, OCF_3, Cl, Br, (HO)_2B, KF_3B, NaF_3B,$



, 或

其中 $R^3$ 取代连接点位于 $R^3$ 的取代硼原子上。

11. 如权利要求1-4中任一项所述的至少一种化合物, 其中所述化合物是式 (VI) 的结构, 或其盐、其溶剂化物或其盐的溶剂化物:



式 (VI)

其中

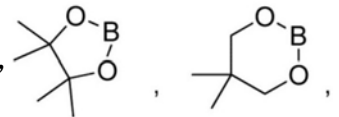
$R^1 = H, OH, OMe, Me, Cl, F, \text{或} CF_3$ ;

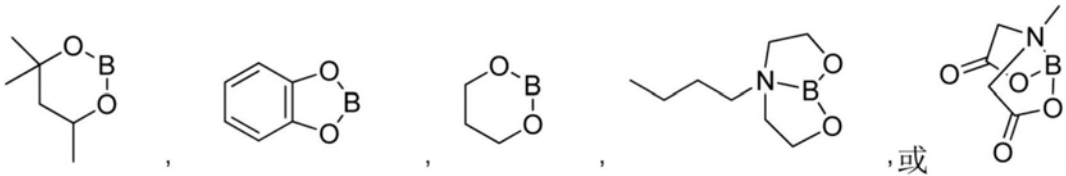
$R^2 = H, OH, OMe, Me, Cl, F, \text{或} CF_3$ ;

$R^4 = H, F, \text{或} Cl$ ;

$R^5 = H, F, \text{或} Cl$ ; 并且

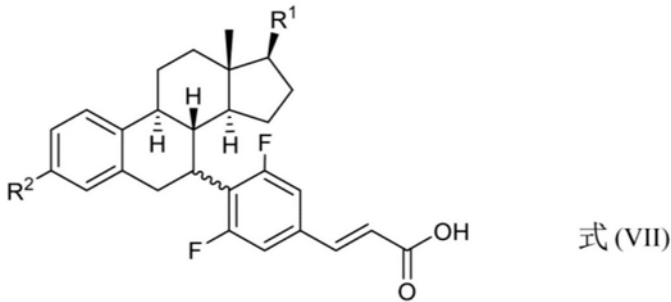
$R^3 = H, OH, OMe, F, CF_3, OCF_3, Cl, Br, (HO)_2B, KF_3B, NaF_3B,$





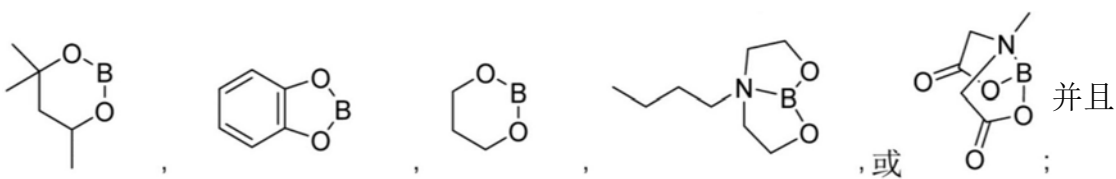
其中R<sup>3</sup>取代连接点位于R<sup>3</sup>的取代硼原子上。

12. 如权利要求1-4中任一项所述的至少一种化合物,其中所述化合物是式(VII)的结构,或其盐、其溶剂化物或其盐的溶剂化物:

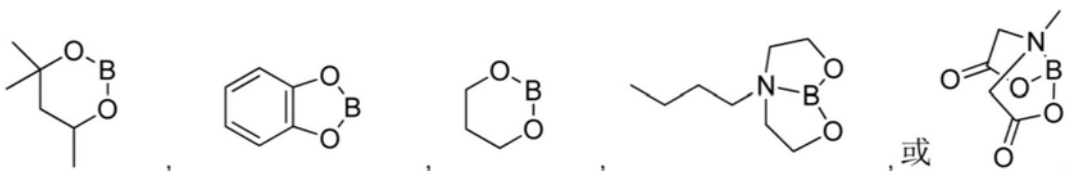


其中

R<sup>1</sup> = H, OH, OMe, F, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, Cl, Br, (HO)<sub>2</sub>B, KF<sub>3</sub>B, NaF<sub>3</sub>B, ,

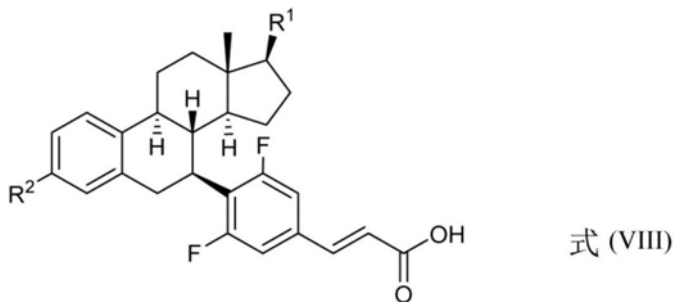


R<sup>2</sup> = H, OH, OMe, F, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, Cl, Br, (HO)<sub>2</sub>B, KF<sub>3</sub>B, NaF<sub>3</sub>B, ,

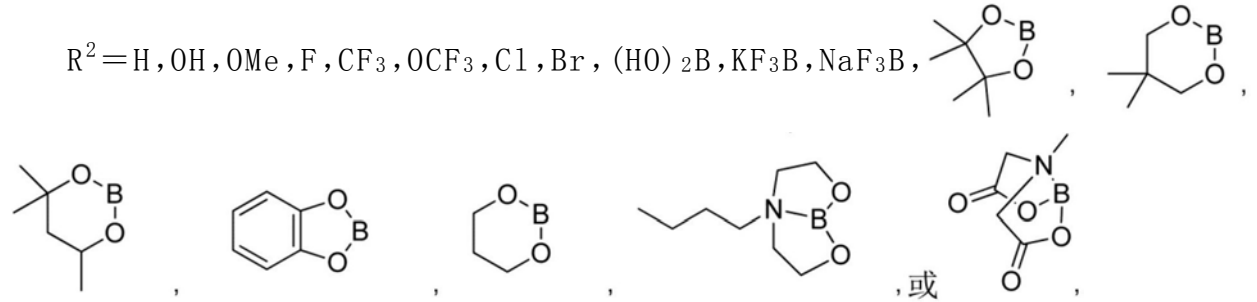
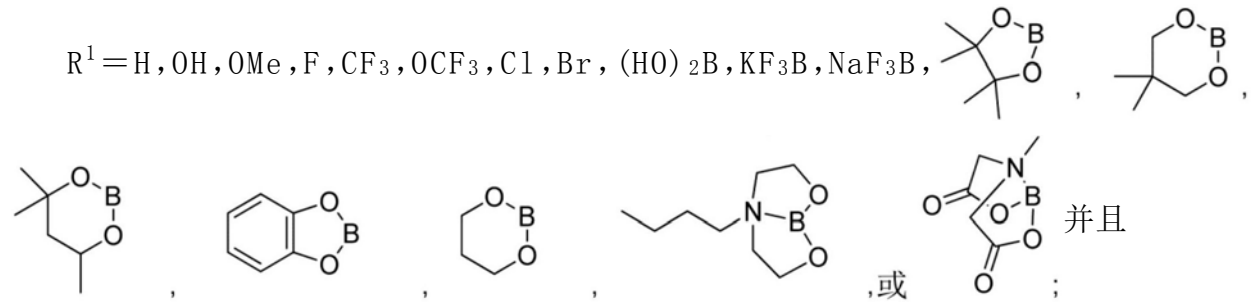


其中R<sup>1</sup>取代连接点位于R<sup>1</sup>的取代硼原子上,R<sup>2</sup>取代连接点位于R<sup>2</sup>的取代硼原子上。

13. 如权利要求1-4中任一项所述的至少一种化合物,其中所述化合物是式(VIII)的结构,或其盐、其溶剂化物或其盐的溶剂化物:

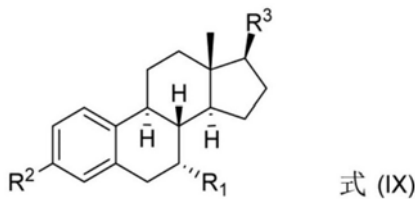


其中

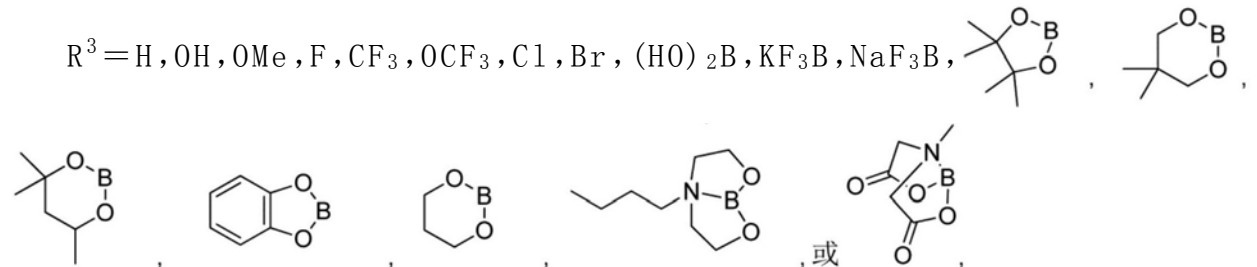
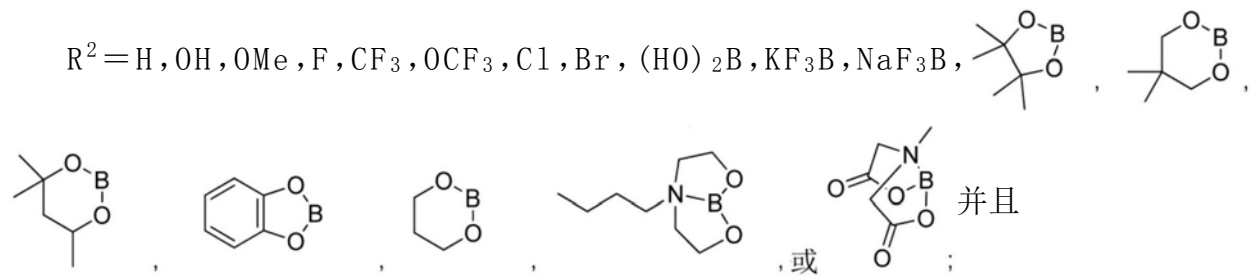
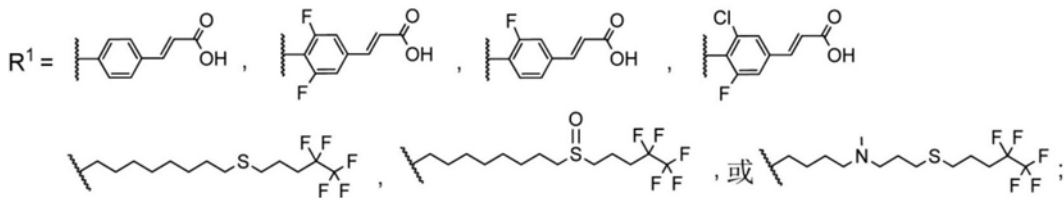


其中 $R^1$ 取代连接点位于 $R^1$ 的取代硼原子上, $R^2$ 取代连接点位于 $R^2$ 的取代硼原子上。

14. 如权利要求1-4中任一项所述的至少一种化合物,其中所述化合物是式(IX)的结构,或其盐、其溶剂化物或其盐的溶剂化物:

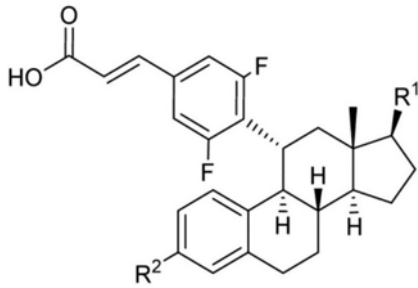


其中



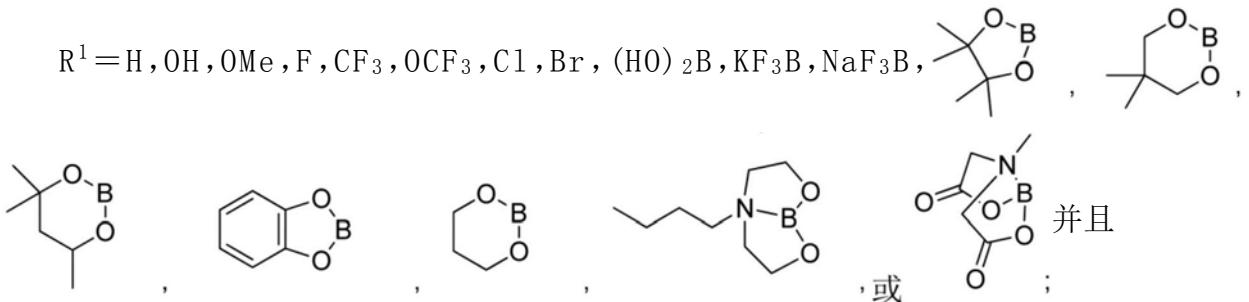
其中 $R^2$ 取代连接点位于 $R^2$ 的取代硼原子上, $R^3$ 取代连接点位于 $R^3$ 的取代硼原子上。

15. 如权利要求1-4中任一项所述的至少一种化合物,其中所述化合物是式(X)的结构,或其盐、其溶剂化物或其盐的溶剂化物:

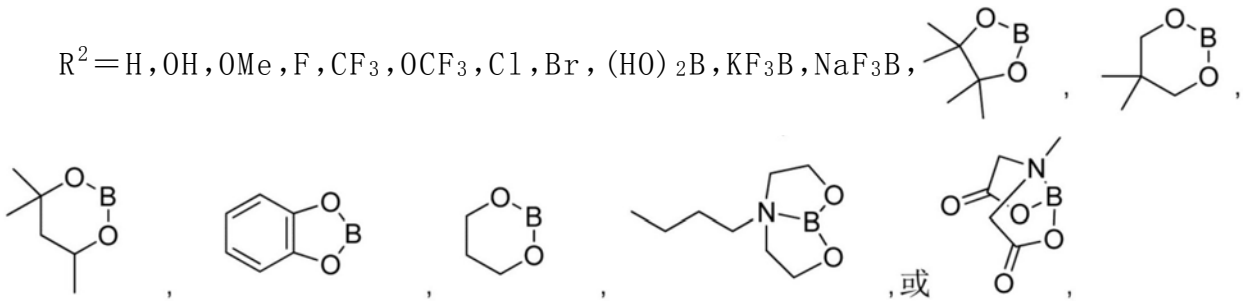


其中

$R^1 = H, OH, OMe, F, CF_3, OCF_3, Cl, Br, (HO)_2B, KF_3B, NaF_3B,$



$R^2 = H, OH, OMe, F, CF_3, OCF_3, Cl, Br, (HO)_2B, KF_3B, NaF_3B,$



其中 $R^1$ 取代连接点位于 $R^1$ 的取代硼原子上, $R^2$ 取代连接点位于 $R^2$ 的取代硼原子上。

## 选择性雌激素受体下调剂 (SERDS)

[0001] 与相关申请的交叉引用

[0002] 本国际申请要求2016年5月6日提交的美国临时专利申请No. 62/332,541的权益, 该临时专利申请通过引用整体并入本文。

[0003] 关于联邦政府资助的研究或开发的声明

[0004] 本发明是在国家少数民族健康与健康差异研究所 (NIMHD) 授予的5G12MD007595的政府支持下完成的。政府拥有本发明的某些权利。

[0005] 背景

[0006] 1. 相关领域

[0007] 本公开涉及口服生物可利用的选择性雌激素受体下调剂 (SERD), 及其制备方法。本公开还涉及包含这些SERD的药物组合物, 以及使用其治疗雌激素受体介导的病理发展 (包括癌症) 的方法。

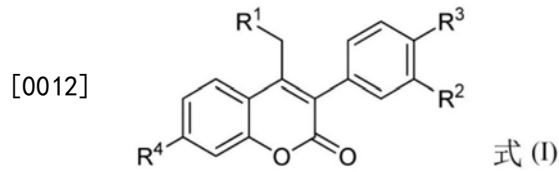
[0008] 这里描述的SERD可以为乳腺癌提供有效的内分泌疗法, 特别是那些表达雌激素受体的乳腺癌 (雌激素受体阳性或“ER+”乳腺癌), 作为一线辅助治疗方案, 或者作为二线药物来治疗在先前的内分泌疗法 (如选择性雌激素受体调节剂 (SERM) 和芳香酶抑制剂 (AI)) 后疾病进展的患者。

[0009] 2. 相关技术描述

[0010] 乳腺癌仍然是全世界女性中最常见的癌症, 2012年诊断出超过170万新病例 (总体上是第二大常见癌症)。这代表了所有新癌症病例的约12%和女性所有癌症的25%。近80%的乳腺癌病例是雌激素受体阳性 (ER+) [1, 2], 对于大多数这些患者, 内分泌疗法是辅助治疗和晚期治疗的适当选择。目前ER+乳腺癌的内分泌疗法包括三种方案选择, 它们可以不同的顺序使用, 以获得最佳结果: SERM (例如他莫昔芬, 雷洛昔芬, 托瑞米芬), 芳香酶抑制剂 (AI, 包括阿那曲唑, 依西美坦, 来曲唑) 和SERD (氟维司群) [3]。他莫昔芬是绝经前患者和DCIS诊断后需要进行二次化学预防的女性的一线药物。在绝经后的女性中, AI通常优于他莫昔芬, 因为它有更好的疾病进展时间 (time to progression) 和不太严重的副作用 [4, 5]。然而, 大多数晚期转移性乳腺癌患者最终对他莫昔芬或AI治疗产生抗药性, 同时在复发性和/或进展性疾病中保留ER $\alpha$ 的表达。该临床信息为使用氟维司群提供了可行的治疗原理, 其中大多数抗AI或他莫昔芬的乳腺癌不具有交叉抗药性。事实上, 氟维司群已被证明是一种非常有效的SERD, 并且是目前唯一经FDA批准的用于在SERM或AI治疗后进展的乳腺癌疗法 [6, 7]。遗憾的是, 氟维司群如果口服施用, 其生物利用度非常差, 因此其标准施用途径是肌肉注射 (i. m.), 需要3-4个月才能达到稳态血清浓度, 并对其广泛使用产生负面影响 [8]。此外, 即使在最近批准的500mg较高剂量下, 在FINDER1和FINDER2临床试验 [9, 10] 中, 氟维司群的峰值血液浓度仍然低于适中的25ng/mL, 表明其对患者的最佳疗效可能尚未达到 [7]。此外, 在患者血浆中达到稳态氟维司群浓度仍需要1个月 [7]。氟维司群潜在的临床效用和对其作用机制的日益了解促使对有更高的生物利用度和功效的SERD的开发 [11, 12]。因此, 对至少在生物利用度上有所改善的SERD的需求仍然存在。

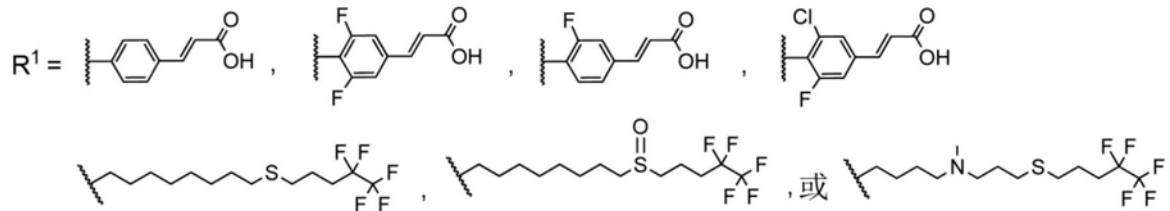
## 发明内容

[0011] 在一个实施方案中,本公开的SERDs是式(I)的化合物:

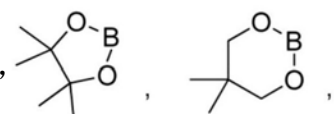


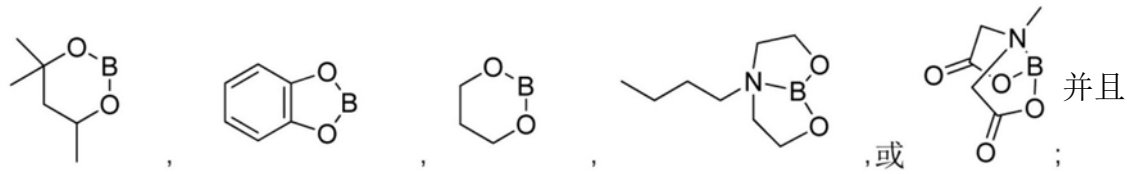
[0013] 其中

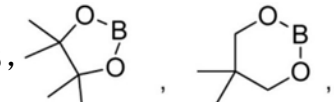
[0014]

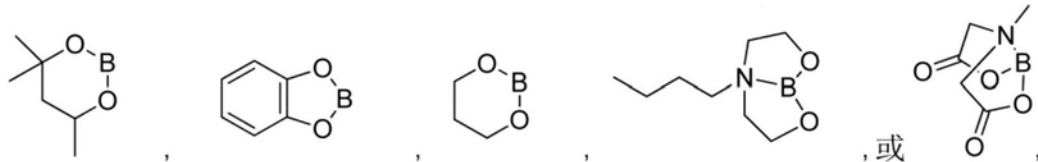


[0015]  $R^2 = H, OH, Me, Cl, F,$  或  $CF_3$ ;

[0016]  $R^3 = H, OH, OMe, F, CF_3, OCF_3, Cl, Br, (HO)_2B, KF_3B, NaF_3B,$  ,

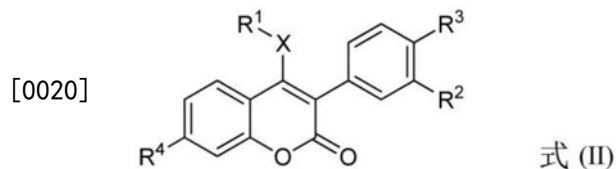


[0017]  $R^4 = H, OH, OMe, F, CF_3, OCF_3, Cl, Br, (HO)_2B, KF_3B, NaF_3B,$  ,



[0018] 其中 $R^3$ 取代连接点位于 $R^3$ 的取代硼原子上,并且 $R^4$ 取代连接点位于 $R^4$ 的取代硼原子上,如通过下面提供的示例性SERD结构更充分地描述的。式(I)的SERD的实例是SERD1,并且用于合成式(I)的SERD的一般合成方案示于图1中。

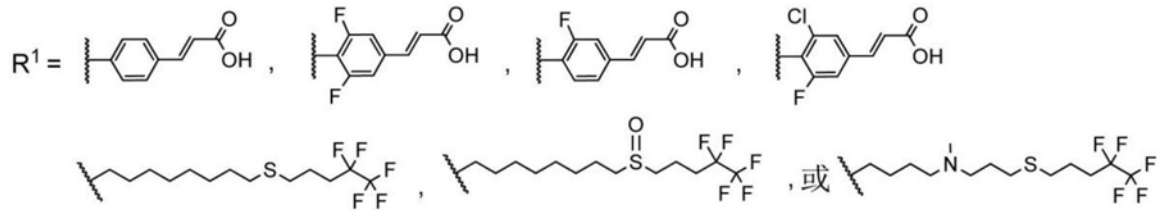
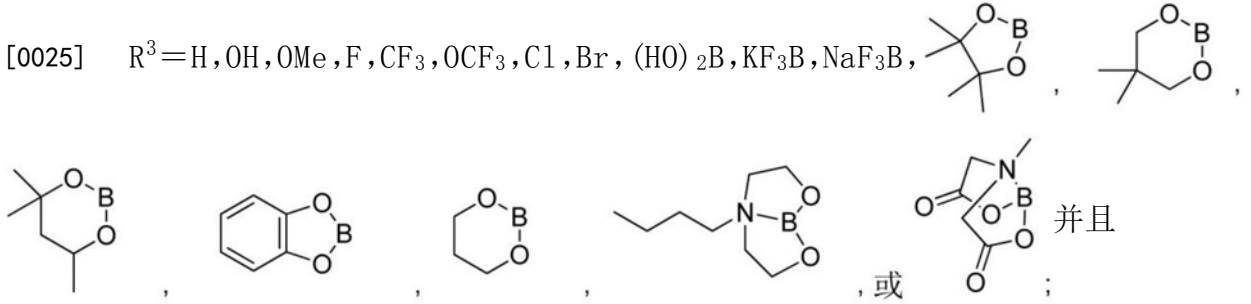
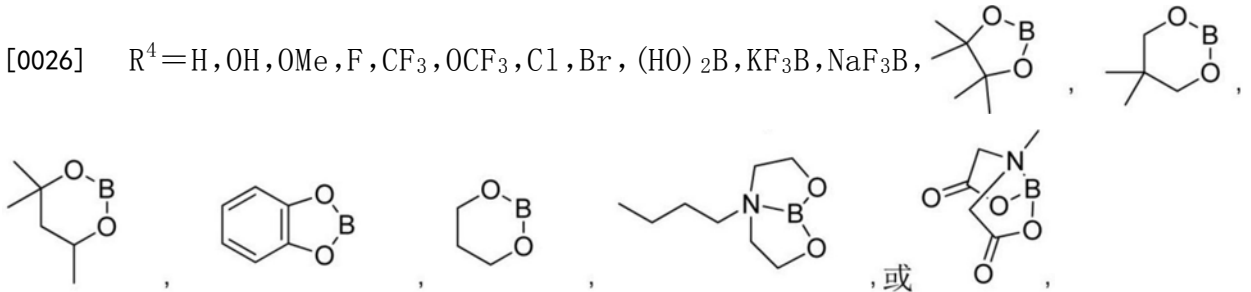
[0019] 在另一个实施方案中,本公开的SERD是式(II)的化合物:



[0021] 其中

[0022]  $X = O, S, NH, OCH_2, SCH_2, NHCH_2, CH_2O, CH_2S,$  或  $CH_2NH_2$

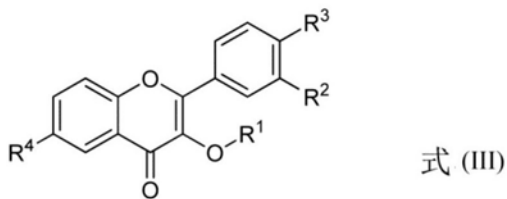
[0023]

[0024]  $R^2 = H, OH, Me, Cl, F,$  或  $CF_3$ ;[0025]  $R^3 = H, OH, OMe, F, CF_3, OCF_3, Cl, Br, (HO)_2B, KF_3B, NaF_3B,$ [0026]  $R^4 = H, OH, OMe, F, CF_3, OCF_3, Cl, Br, (HO)_2B, KF_3B, NaF_3B,$ 

[0027] 其中 $R^3$ 取代连接点位于 $R^3$ 的取代硼原子上,并且 $R^4$ 取代连接点位于 $R^4$ 的取代硼原子上,如通过下面提供的示例性SERD结构更充分地描述的。式(II)的SERD的实例是SERD2,并且用于合成式(II)的SERD的一般合成方案示于图2中。

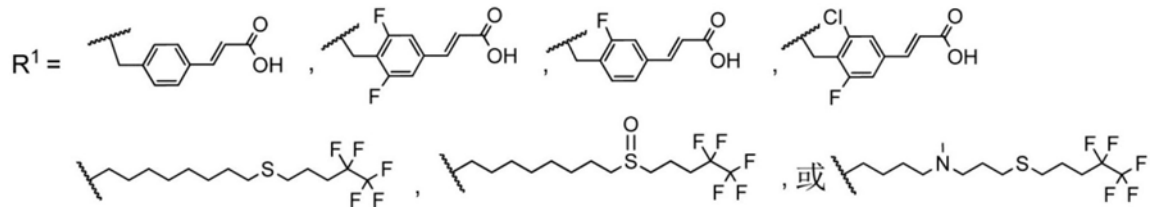
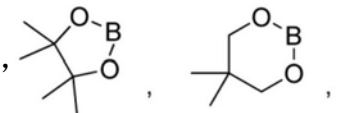
[0028] 在另一个实施方案中,本公开的SERD是式(III)的化合物

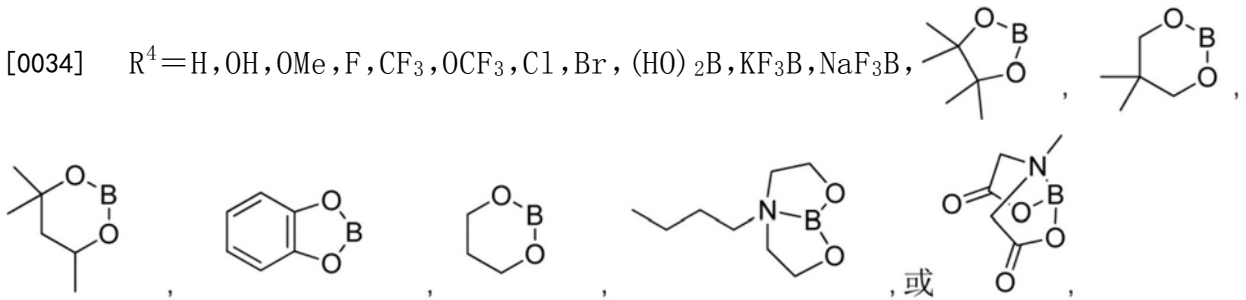
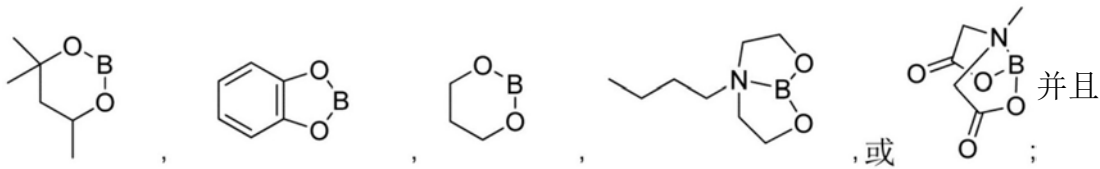
[0029]



[0030] 其中

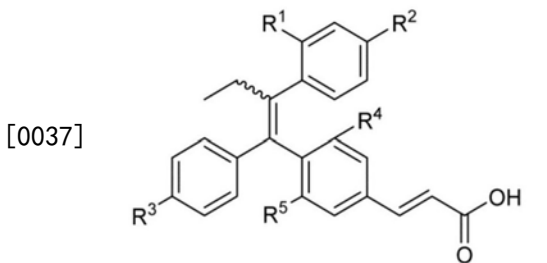
[0031]

[0032]  $R^2 = H, OH, Me, Cl, F,$  或  $CF_3$ ;[0033]  $R^3 = H, OH, OMe, F, CF_3, OCF_3, Cl, Br, (HO)_2B, KF_3B, NaF_3B,$ 



[0037] 式(IV)

[0038] 其中



[0043]  $R^3 = H, OH, OMe, F, CF_3, OCF_3, Cl, Br, (HO)_2B, KF_3B, NaF_3B,$  , ,

[0044] 其中 $R^3$ 取代连接点位于 $R^3$ 的取代硼原子上,如通过下面提供的示例性SERD结构更充分地描述的。式(IV)的SERD的实例是SERD4,并且用于合成式(IV)的SERD的一般合成方案示于图4中。

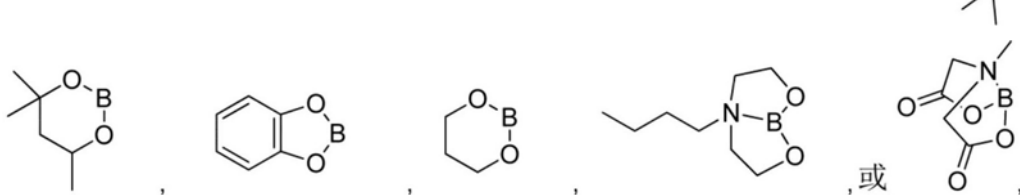
[0045] 在另一个实施方案中,本公开的SERD是式(V)的化合物:

[0046]  $R^3 = H, OH, OMe, F, CF_3, OCF_3, Cl, Br, (HO)_2B, KF_3B, NaF_3B,$  , ,

[0047]  $R^4 = H, F,$  或  $Cl$ ;

[0048]  $R^5 = H, F,$  或  $Cl$ ; 并且

[0049]  $R^3 = H, OH, OMe, F, CF_3, OCF_3, Cl, Br, (HO)_2B, KF_3B, NaF_3B,$  , ,

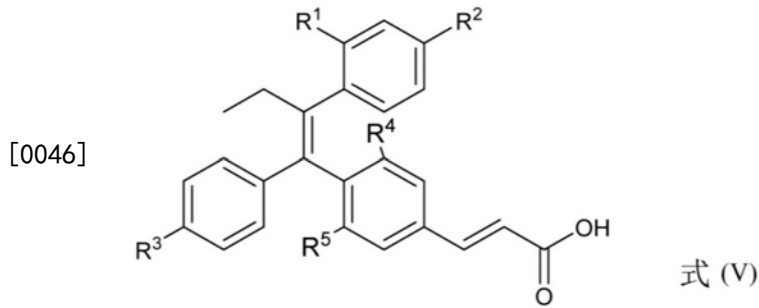


[0046]  $R^3 = H, OH, OMe, F, CF_3, OCF_3, Cl, Br, (HO)_2B, KF_3B, NaF_3B,$  , ,

[0047]  $R^4 = H, F,$  或  $Cl$ ;

[0048]  $R^5 = H, F,$  或  $Cl$ ; 并且

[0049]  $R^3 = H, OH, OMe, F, CF_3, OCF_3, Cl, Br, (HO)_2B, KF_3B, NaF_3B,$  , ,



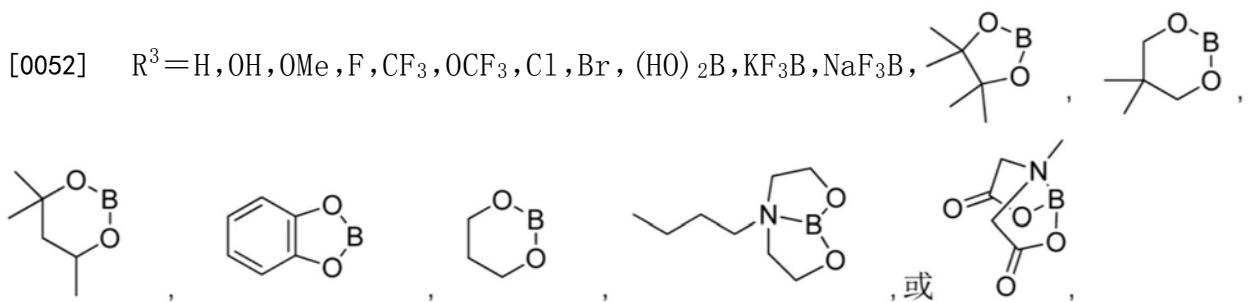
[0047] 其中

[0048]  $R^1 = \text{H, OH, OMe, Me, Cl, F, 或 } \text{CF}_3$ ;

[0049]  $R^2 = \text{H, OH, OMe, Me, Cl, F, 或 } \text{CF}_3$ ;

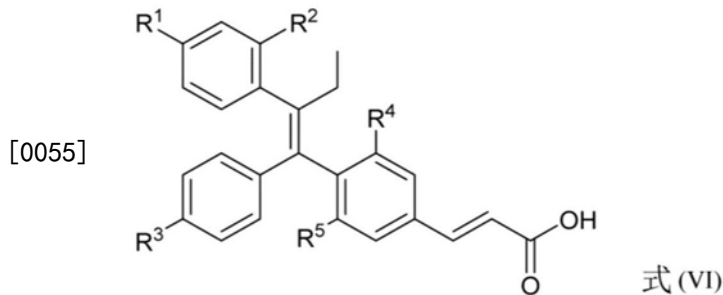
[0050]  $R^4 = \text{H, F, 或 Cl}$ ;

[0051]  $R^5 = \text{H, F, 或 Cl}$ ; 并且



[0053] 其中 $R^3$ 取代连接点位于 $R^3$ 的取代硼原子上,如通过下面提供的示例性SERD结构更充分地描述的。式(V)的SERD的实例是SERD5,并且用于合成式(V)的SERD的一般合成方案示于图5中。

[0054] 在另一个实施方案中,本公开的SERD是式(VI)的化合物:



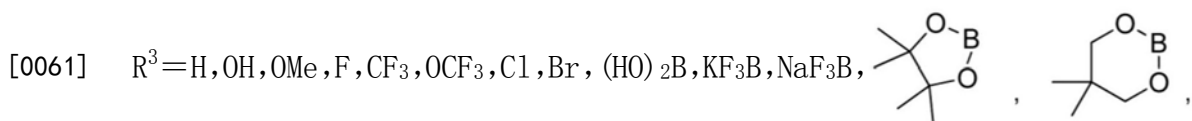
[0056] 其中

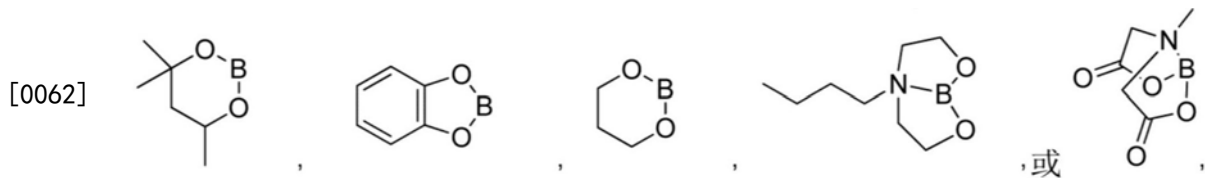
[0057]  $R^1 = \text{H, OH, OMe, Me, Cl, F, 或 } \text{CF}_3$ ;

[0058]  $R^2 = \text{H, OH, OMe, Me, Cl, F, 或 } \text{CF}_3$ ;

[0059]  $R^4 = \text{H, F, 或 Cl}$

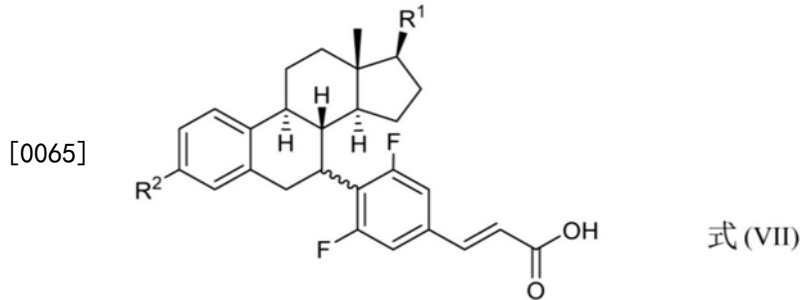
[0060]  $R^5 = \text{H, F, 或 Cl}$ ; 并且



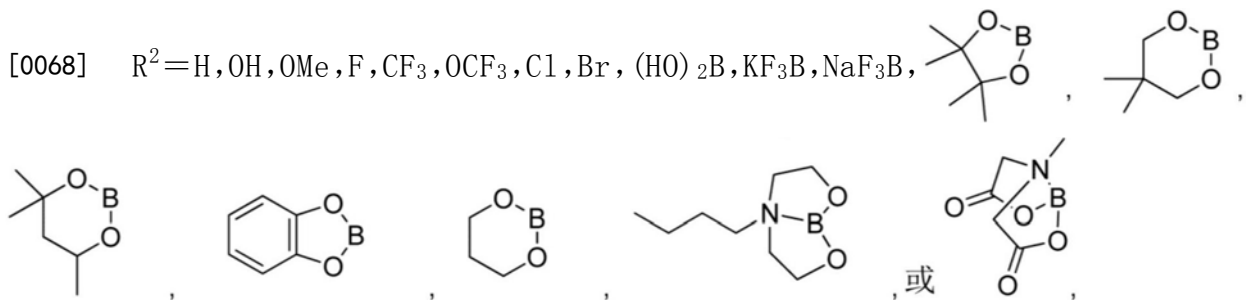
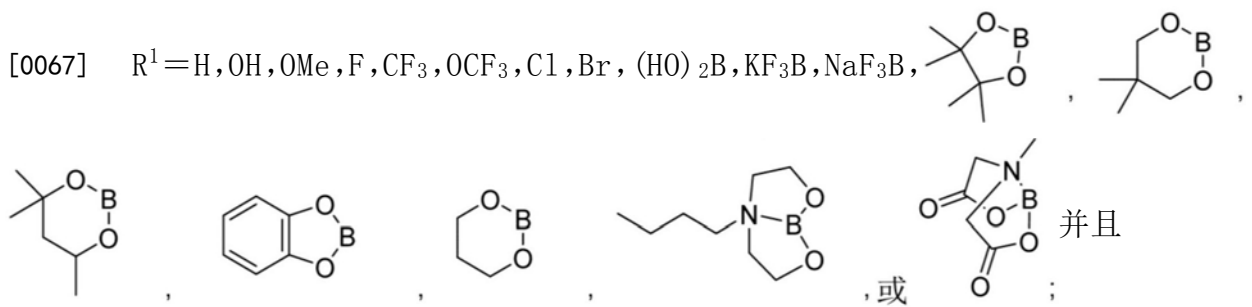


[0063] 其中 $R^3$ 取代连接点位于 $R^3$ 的取代硼原子上,如通过下面提供的示例性SERD结构更充分地描述的。式(VI)的SERD的实例是SERD6,并且用于合成式(VI)的SERD的一般合成方案示于图6中。

[0064] 在另一个实施方案中,本公开的SERD是式(VII)的化合物:

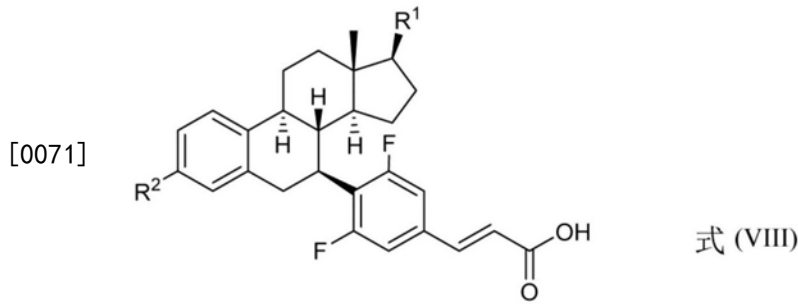


[0066] 其中

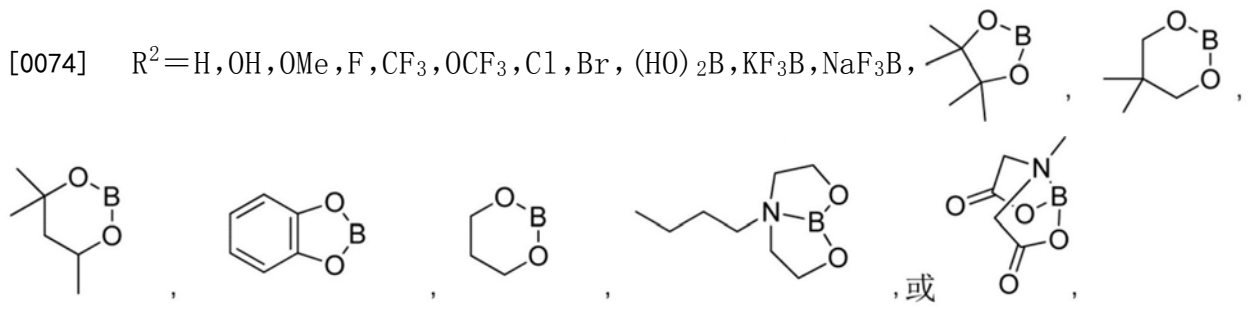
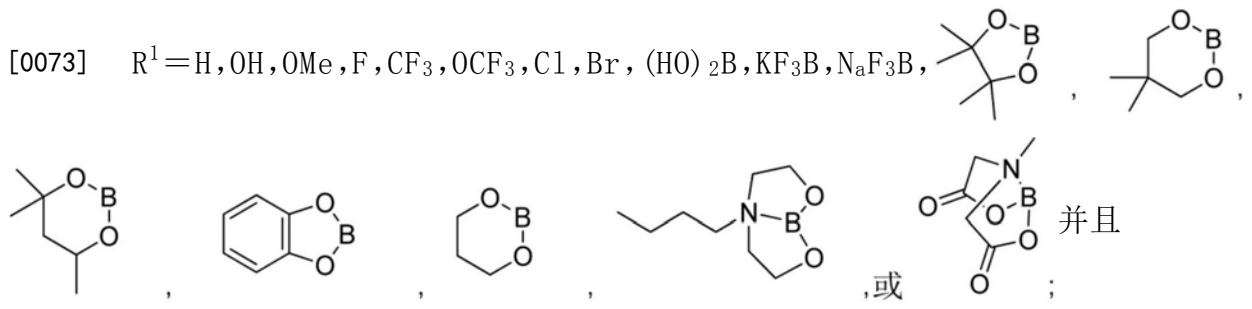


[0069] 其中 $R^1$ 取代连接点位于 $R^1$ 的取代硼原子上,并且 $R^2$ 取代连接点位于 $R^2$ 的取代硼原子上,如通过下面提供的示例性SERD结构更充分地描述的。式(VII)的SERD的实例是SERD7,并且用于合成式(VII)的SERD的一般合成方案示于图7中。

[0070] 在另一个实施方案中,本公开的SERD是式(VIII)的化合物

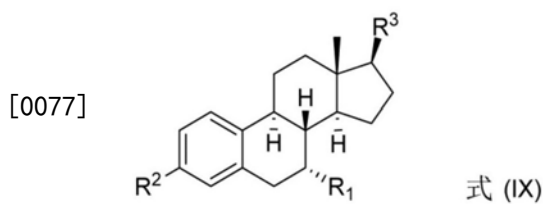


[0072] 其中

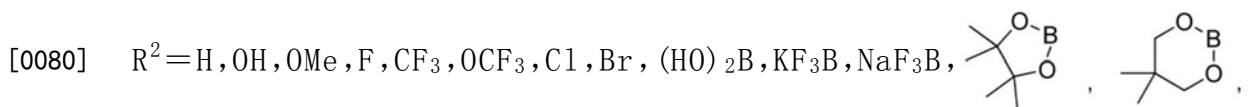
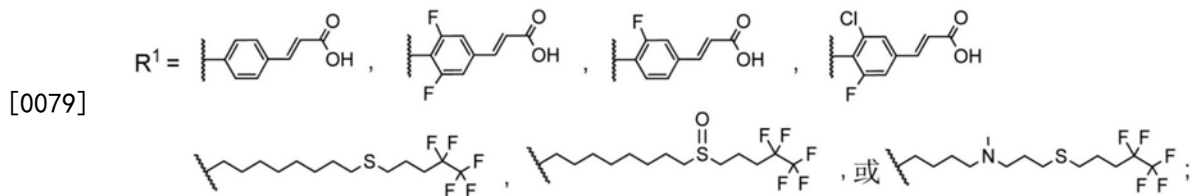


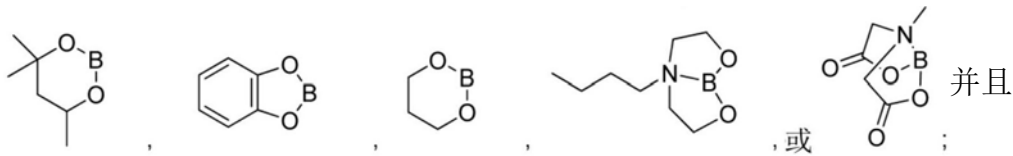
[0075] 其中 $R^1$ 取代连接点位于 $R^1$ 的取代硼原子上,并且 $R^2$ 取代连接点位于 $R^2$ 的取代硼原子上,如通过下面提供的示例性SERD结构更充分地描述的。式(VIII)的SERD的实例是SERD8,并且用于合成式(VIII)的SERD的一般合成方案示于图8中。

[0076] 在另一个实施方案中,本公开的SERD是式(IX)的化合物:

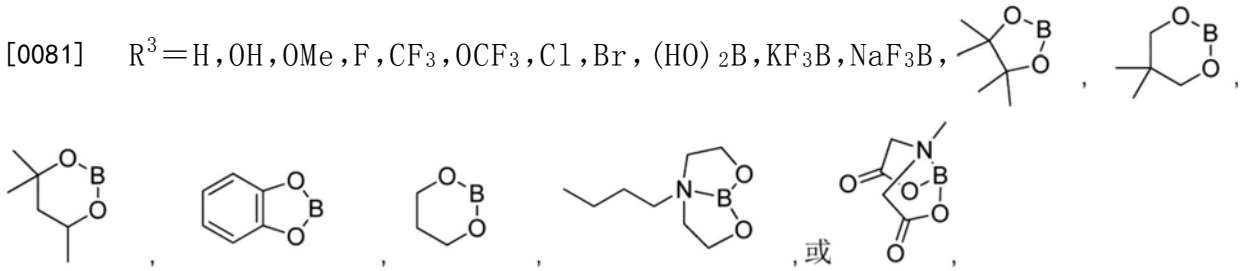


[0078] 其中



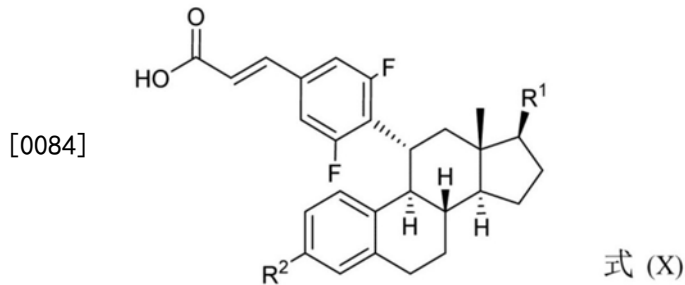


[0081]  $R^3 = H, OH, OMe, F, CF_3, OCF_3, Cl, Br, (HO)_2B, KF_3B, NaF_3B,$



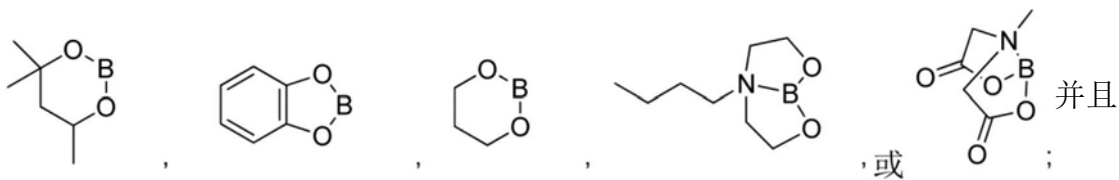
[0082] 其中 $R^2$ 取代连接点位于 $R^2$ 的取代硼原子上,并且 $R^3$ 取代连接点位于 $R^3$ 的取代硼原子上,如通过下面提供的示例性SERD结构更充分地描述的。式(IX)的SERD的实例是SERD9,并且用于合成式(IX)的SERD的一般合成方案示于图9中。

[0083] 在另一个实施方案中,本公开的SERD是式(X)的化合物:

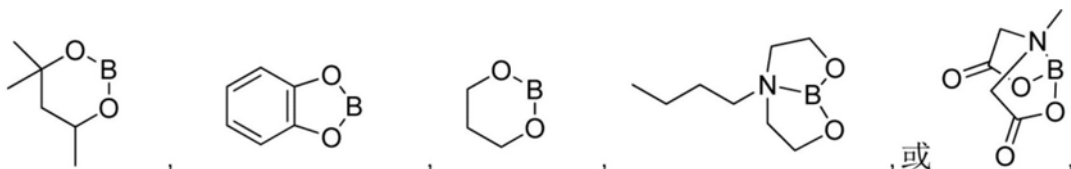


[0085] 其中

[0086]  $R^1 = H, OH, OMe, F, CF_3, OCF_3, Cl, Br, (HO)_2B, KF_3B, NaF_3B,$



[0087]  $R^2 = H, OH, OMe, F, CF_3, OCF_3, Cl, Br, (HO)_2B, KF_3B, NaF_3B,$

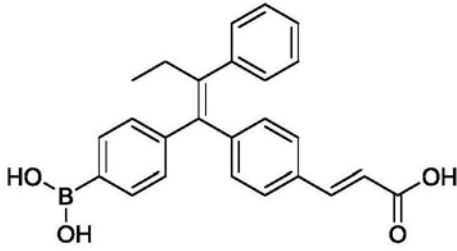


[0088] 其中 $R^1$ 取代连接点位于 $R^1$ 的取代硼原子上,并且 $R^2$ 取代连接点位于 $R^2$ 的取代硼原子上,如通过下面提供的示例性SERD结构更充分地描述的。式(X)的SERD的实例是SERD10,并且用于合成式(X)的SERD的一般合成方案示于图10中。

[0089] 在一个优选的实施方案中,SERD是具有以下结构的式(I)化合物,并表示为SERD 1(参见图1):



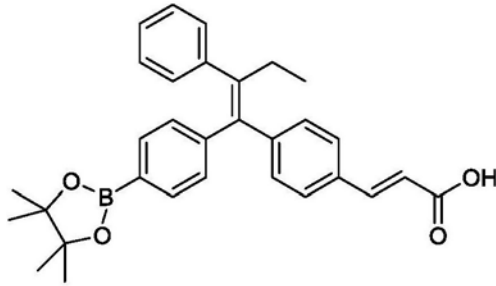
[0098]



## SERD 5

[0099] 在一个优选的实施方案中,口服SERD是具有以下结构的式(VI)化合物,并表示为SERD 6(参见图6):

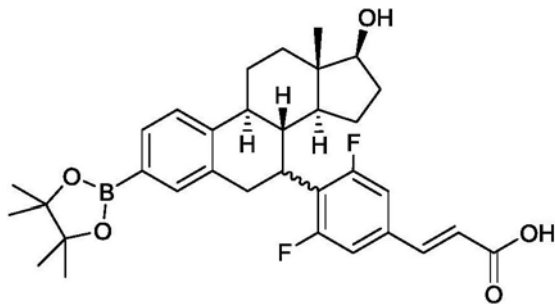
[0100]



## SERD 6

[0101] 在一个优选的实施方案中,口服SERD是具有以下结构的式(VII)化合物,并表示为SERD 7(参见图7):

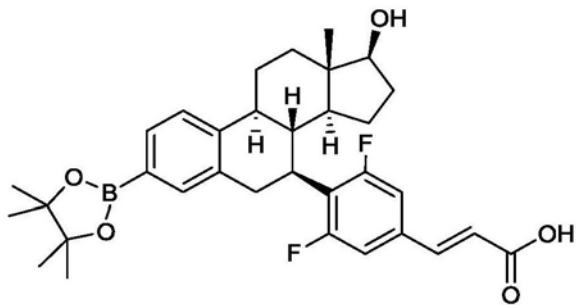
[0102]



## SERD 7

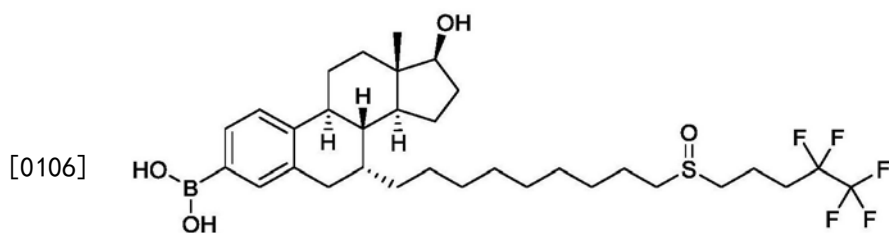
[0103] 在一个优选的实施方案中,口服SERD是具有以下结构的式(VIII)化合物,并表示为SERD 8(参见图8):

[0104]



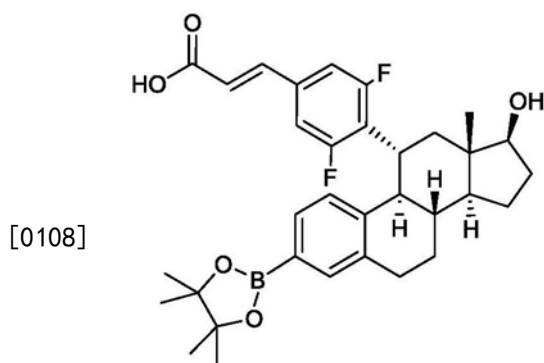
## SERD 8

[0105] 在一个优选的实施方案中,口服SERD是具有以下结构的式(IX)化合物,并表示为SERD 9(参见图9):



SERD 9

[0107] 在一个优选的实施方案中,口服SERD是具有以下结构的式(X)化合物,并表示为SERD 10(参见图10):



SERD 10

[0109] 在一个实施方案中,本公开内容提供了至少一种SERD形式的药物组合物,其用于治疗增殖性疾病,包括癌症,特别是乳腺癌,所述增殖性疾病可以从SERD疗法获得临床益处。该组合物可包含至少一种治疗有效量的SERD。

[0110] 因此,本公开内容涉及根据式I至X中任一个的SERD或其组合用于治疗 and 预防增殖性疾病(包括癌症)的用途,所述增殖性疾病可以从这种用途获得临床益处。

[0111] 本公开的药物组合物可以是本领域技术人员已知的任何形式。例如,在一些实施方案中,药物组合物是用于口服递送的产品形式,所述产品形式选自浓缩物,干粉,液体,胶囊,丸剂和片剂。在其他实施方案中,本公开的药物组合物是用于肠胃外施用的产品的形式,包括静脉内,皮内,肌内和皮下施用。本文公开的药物组合物还可以进一步包含载体,粘合剂,稀释剂和赋形剂。

[0112] 此外,在其他方面,本公开涉及新的SERD化合物及其药学上可接受的盐;包含新的SERD化合物(其单独或与至少一种另外的治疗剂组合)与药学上可接受的载体的药物组合物;和新的SERD化合物(单独或与至少一种另外的治疗剂组合)用于在疾病诊断的任何阶段治疗包括乳腺癌在内的增殖性疾病的用途。与另外的治疗剂的组合可以采用将新的SERD化合物与任何已知的治疗剂组合的形式。

[0113] 根据本公开的化合物的盐包括所有无机盐和有机盐,尤其是所有药学上可接受的无机盐和有机盐,特别是药学中通常使用的所有药学上可接受的无机盐和有机盐。

[0114] 本公开内容的一个方面是根据本公开的化合物的盐,包括所有无机盐和有机盐,

尤其是所有药学上可接受的无机盐和有机盐,特别是药学中常用的所有药学上可接受的无机盐和有机盐。

[0115] 盐的实例包括但不限于锂盐,钠盐,钾盐,钙盐,铝盐,镁盐,钛盐,葡甲胺盐,铵盐,任选衍生自NH<sub>3</sub>或具有1-16个C原子的有机胺的盐,例如,乙胺盐,二乙胺盐,三乙胺盐,乙基二异丙胺盐,单乙醇胺盐,二乙醇胺盐,三乙醇胺盐,二环己胺盐,二甲基氨基乙醇盐,普鲁卡因盐,二苄胺盐,N-甲基吗啉盐,精氨酸盐,赖氨酸盐,乙二胺盐,N-甲基哌啶盐和胍盐。

[0116] 盐包括水不溶性盐,特别是包括水溶性盐。

[0117] 对熟悉本领域的技术人员来说,根据本公开的式(I)至(X)化合物及其盐可以含有(例如,当以结晶形式分离时)不同量的溶剂。因此,包括在本公开范围内的是所有溶剂化物,特别是根据本公开的式(I)至(X)化合物的所有水合物以及所有溶剂化物,特别是根据本公开的式(I)至(X)化合物的盐的所有水合物。

[0118] 根据本公开的化合物及其盐可以以互变异构体的形式存在,其包括在本公开的实施方案中。

[0119] 取决于它们的结构,本公开的化合物可以以不同的立体异构形式存在。这些形式包括构型异构体或光学构象异构体(对映异构体和/或非对映异构体,包括阻转异构体的那些)。因此,本公开包括对映异构体,非对映异构体及其混合物。从对映异构体和/或非对映异构体的那些混合物中,可以用本领域已知的方法分离纯的立体异构形式,所述方法优选色谱法,尤其是使用非手性或手性相的高压液相色谱法(HPLC)。本公开内容还包括上述立体异构体的所有混合物(不依赖比例),包括外消旋体。

[0120] 取决于它们的结构,本公开的化合物可以以各种稳定的同位素形式存在。这些形式包括其中一个或多个氢原子被氘原子取代的那些,其中一个或多个氮原子被<sup>15</sup>N原子取代的那些,或者其中一个或多个碳原子,氟原子,氯原子,溴原子,硫原子或氧原子已经被相应的原始原子的稳定同位素取代的那些。

[0121] 根据本公开的一些化合物和盐可以以不同的结晶形式(多晶型)存在,这些形式在本公开的范围内。

[0122] 本公开的另一个目的是提供SERD化合物,合成SERD化合物的方法,制备SERD化合物的方法,以及使用SERD化合物的方法。

[0123] 本公开的另一个目的是提供一种组合物,例如药物组合物,其包含对于增殖性疾病的指征有效的量的至少一种SERD化合物,用于治疗 and 预防复发,所述增殖性疾病例如癌症,包括但不限于内分泌相关癌症。

[0124] 本公开的另一个目的是试剂盒,其包含含有至少一种SERD的组合物,用于治疗 and 预防癌症和癌症相关的发病率。试剂盒的组合物可包含至少一种载体,至少一种粘合剂,至少一种稀释剂,至少一种赋形剂,至少一种其他治疗剂或其混合物。

[0125] 通过本文公开的SERD化合物治疗临床指征的方法可以通过向有需要的患者施用治疗有效量的SERD来实现,该治疗有效量可以包括以1mg/kg/天,2mg/kg/天,3mg/kg/天,4mg/kg/天,5mg/kg/天,10mg/kg/天和20mg/kg/天向患者施用前药。或者,还考虑了约0.001mg/kg/天至约0.01mg/kg/天,或约0.01mg/kg/天至约0.1mg/kg/天,或约0.1mg/kg/天至约1mg,或约1mg/kg/天至10mg/kg/天,或约10mg/kg/天至约100mg/kg/天的量。

[0126] 在某些方面,所述至少一种SERD化合物具有 $\geq 75\%$ ,  $\geq 80\%$ ,  $\geq 85\%$ ,  $\geq 90\%$ ,  $\geq$

95%， $\geq 96\%$ ， $\geq 97\%$ 或 $\geq 98\%$ 的纯度，优选为 $\geq 99\%$ 。

[0127] 本公开的一个方面是本文公开的化合物以及用于其合成的中间体。

[0128] 虽然在所附权利要求中指出了以下显示和描述的本发明的某些特征，但是本发明并不旨在限于所指定的细节，因为相关领域的普通技术人员将理解各种遗漏，在不背离本发明的精神的情况下，可以对所说明的本发明的形式和细节以及在其操作中进行修改，替换和改变。除非明确声明为“关键”或“必要”，否则本发明的任何特征都不是关键或必要的。

[0129] 参考以下的描述，权利要求和附图，将更好地理解本公开的实施例的这些和其他特征，方面和优点。

[0130] 附图简要说明

[0131] 为了进一步理解本公开的本质，目的和优点，应结合以下附图并参考以下详细描述，其中相同的附图标记表示相同的元件。

[0132] 图1显示了制备SERD 1的一般合成方案。

[0133] 图2显示了制备SERD 2的一般合成方案。

[0134] 图3显示了制备SERD 3的一般合成方案。

[0135] 图4显示了制备SERD 4的一般合成方案。

[0136] 图5显示了制备SERD 5的一般合成方案。

[0137] 图6显示了制备SERD 6的一般合成方案。

[0138] 图7显示了制备SERD 7的一般合成方案。

[0139] 图8显示了制备SERD 8的一般合成方案。

[0140] 图9显示了制备SERD 9的一般合成方案。

[0141] 图10显示了制备SERD10的一般合成方案。

[0142] 图11显示了代表性SERD在T47D-KBluc细胞中的抗雌激素作用。

[0143] 图12显示了代表性SERD在MCF-7E3增殖测定中的作用。

[0144] 图13显示了SERD4对雌激素受体 $\alpha$  (ER $\alpha$ ) 表达的影响。Western印迹显示MCF-7细胞中的ER蛋白表达分别由GDC-810、SERD4和GW-7604显着下调，呈剂量依赖性。

[0145] 图14显示了SERD 9对雌激素受体 $\alpha$  (ER $\alpha$ ) 表达的影响。Western印迹显示ER蛋白表达由A. Fulvestrant, B. SERD9以剂量依赖性方式显着下调。

[0146] 图15显示SERD4和SERD9与雌激素受体 $\alpha$  (ER $\alpha$ ) 以高亲和力结合。

[0147] 图16显示SERD4和GW7604在10mg/kg的单次口服 (p.o.) 剂量后在大鼠中的口服生物利用度。

[0148] 图17显示SERD 9在5mg/kg的单次口服剂量后在小鼠中的口服生物利用度。

[0149] 图18显示与通过皮下注射施用的氟维司群相比，当以两个剂量口服施用，SERD 9在携带乳腺肿瘤异种移植物的鼠中的功效。

[0150] 详细说明

[0151] 在进一步描述本主题公开之前，应该理解的是，本公开不限于下面描述的本公开的特定实施例，因为可以进行特定实施例的变化并且仍然落入所附权利要求的范围内。还应理解，所采用的术语是出于描述特定实施例的目的，而不是限制性的。相反，本公开的范围将由所附权利要求确定。

[0152] 在本说明书和所附权利要求中，单数形式“一”，“一个”和“该”包括复数指代，除非

上下文另有明确说明。除非另外定义,否则本文使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理解相同的含义

[0153] 如本文所用,术语“最小化”或“减少”或其衍生术语包括对特定生物效应的完全或部分抑制(这从术语“最小化”或“减少”用到的上下文中显而易见)。

[0154] 可以根据图1-10中所示的方案制备根据本公开的化合物。

[0155] 下表1显示了代表性SERD在各种乳腺癌细胞系中的细胞毒性。

[0156] 表1

[0157]

	MCF-7	MCF-7/TamR	T47D/PKC $\alpha$	BT474
	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)			
4-羟基他莫昔芬	0.0033	21.1	0.54	1.43
SERD 4	1.8	1.2	Not tested	Not tested
SERD 6	7.73	4.53	6.54	80.5
SERD 9	0.0032	0.044	0.37	0.39

[0158] 根据本公开的化合物以本身已知的方式分离和纯化,例如,通过真空蒸馏除去溶剂并重结晶得自合适溶剂的残余物或使其经受常规纯化方法之一,例如在合适的载体材料上进行色谱分析。此外,具有足够碱性或酸性官能团的本公开化合物的反相制备型HPLC可以导致盐的形成,例如在本公开的化合物具有足够碱性的情况下,形成例如三氟乙酸盐或者甲酸盐,或者,在本公开的化合物具有足够酸性的情况下,形成例如铵盐。这类盐可以通过本领域技术人员已知的各种方法分别转化为其游离碱或游离酸形式,或者在随后的生物测定中用作盐。另外,在分离本公开化合物期间的干燥过程可能无法完全除去痕量助溶剂,尤其是例如甲酸或三氟乙酸,以得到溶剂化物或包合物。本领域技术人员将认识到哪种溶剂化物或包合物可接受用于随后的生物测定。应理解,如本文所述分离的本公开化合物的特定形式(例如,盐,游离碱,溶剂化物,包合物)不一定是所述化合物可应用于为定量特定的生物学活性而进行的生物学测定的唯一形式。

[0159] 根据本公开的式(I)至(X)化合物的盐可以通过将游离化合物溶解在合适的溶剂(例如酮,如丙酮、甲基乙基酮或甲基异丁基酮,醚,如二乙醚,四氢呋喃或二恶烷,氯化烃,如二氯甲烷或氯仿,或低分子量脂肪醇,如甲醇、乙醇或异丙醇)中来获得,所述合适的溶剂含有所需的酸或碱,或向所述合适的溶剂中加入所需的酸或碱。酸或碱可以等摩尔定量比或与之不同的定量比用于盐制备,取决于是涉及一元酸或碱还是涉及多元酸或碱,并取决于所需的盐。通过过滤,再沉淀,用盐的非溶剂沉淀或通过蒸发溶剂获得盐。得到的盐可以转化成游离化合物,而游离化合物又可以转化成盐。以这种方式,可以通过本领域技术人员已知的方法将药学上不可接受的盐转化为药学上可接受的盐,所述药学上不可接受的盐可以例如作为工业规模制造中的加工产物获得。

[0160] 本说明书中引用的所有参考文献均通过引用并入本文,如同每个参考文献具体且单独地指出通过引用并入。任何参考文献的引用均为其在申请日之前的公开内容,并且不应被解释为承认本公开内容无权凭借在先发明而先于此类参考文献。

[0161] 应当理解,上述每个元件,或者两个或更多个元件一起也可以在与上述类型不同的其他类型的方法中找到有用的应用。在无需进一步分析的情况下,前述内容将如此充分地揭示本公开的要点,其他人可以通过应用当前知识,容易地将其适用于各种应用而不会遗漏本公开权利要求中阐述的关键特征。前述实施例仅作为示例呈现;本公开的范围仅由以下权利要求限制。

[0162] 文献引用

[0163] 1.Jasani B,Douglas-Jones A,Rhodes A,Wozniak S,Barrett-Lee PJ,Gee J,Nicholson R.Measurement of estrogen receptor status by immunocytochemistry in paraffin wax sections.Methods Mol Med.2006;120:127-46.

[0164] 2.Setiawan VW,Monroe KR,Wilkens LR,Kolonel LN,Pike MC,Henderson BE.Breast cancer risk factors defined by estrogen and progesterone receptor status:the multiethnic cohort study.Am J Epidemiol.2009May 15;169(10):1251-9.

[0165] 3.Barrios C,Forbes JF,Jonat W,Conte P,Gradishar W,Buzdar A,Gelmon K,Gnant M,Bonnetterre J,Toi M,Hudis C,Robertson JF.The sequential use of endocrine treatment for advanced breast cancer:where are we?Ann Oncol.2012,23(6):1378-86.

[0166] 4.Nabholtz JM,Buzdar A,Pollak M et al.Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women:results of a North American multicenter randomized trial.Arimidex Study Group.J Clin Oncol 2000;18:3758-3767.

[0167] 5.Nabholtz JM,Bonnetterre J,Buzdar A et al.Anastrozole (Arimidex) versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women:survival analysis and updated safety results.Eur J Cancer 2003;39:1684-1689.

[0168] 6.Morris C,Wakeling A.Fulvestrant ('Faslodex')--a new treatment option for patients progressing on prior endocrine therapy.Endocr Relat Cancer.2002 Dec;9(4):267-76.

[0169] 7.Robertson JF,Lindemann J,Garnett S,Anderson E,Nicholson RI,Kuter I,Gee JM.A good drug made better:the fulvestrant dose-response story.Clin Breast Cancer.2014,Dec;14(6):381-9.

[0170] 8.Robertson JF.Fulvestrant (Faslodex)--how to make a good drug better.Oncologist.2007 Jul;12(7):774-84.

[0171] 9.Ohno S,Rai Y,Iwata H,Yamamoto N,Yoshida M,Iwase H,Masuda N,Nakamura S,Taniguchi H,Kamigaki S,Noguchi S.Three dose regimens of fulvestrant in postmenopausal Japanese women with advanced breast cancer:results from a double-blind,phase II comparative study (FINDER1).Ann Oncol.2010,21(12):2342-

7.

[0172] 10.Pritchard KI,Rolski J,Papai Z,Mauriac L,Cardoso F,Chang J,Panasci L,Ianuli C,Kahan Z,Fukase K,Lindemann JP,Macpherson MP,Neven P.Results of a phase II study comparing three dosing regimens of fulvestrant in postmenopausal women with advanced breast cancer (FINDER2).Breast Cancer Res Treat.2010 Sep;123(2):453-61.

[0173] 11.NCT01823835,A Study of ARN-810 (GDC-0810) in Postmenopausal Women With Locally Advanced or Metastatic Estrogen Receptor Positive Breast Cancer, 2013,<http://clinicaltrials.gov>

[0174] 12.NCT02248090,AZD9496 First Time in Patients Ascending Dose Study, 2014,<http://clinicaltrials.gov>

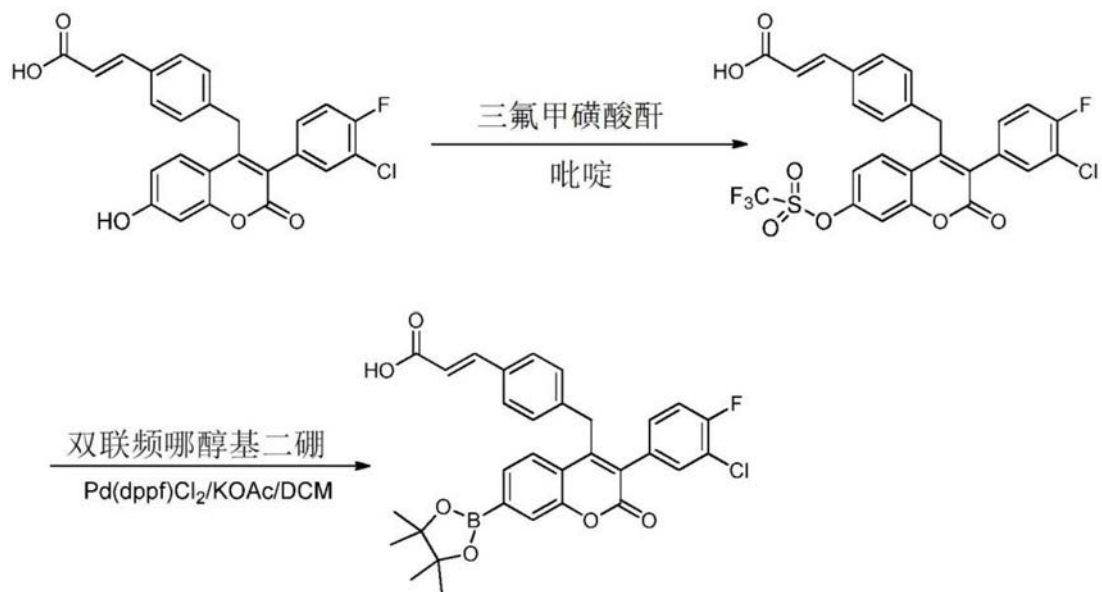


图1

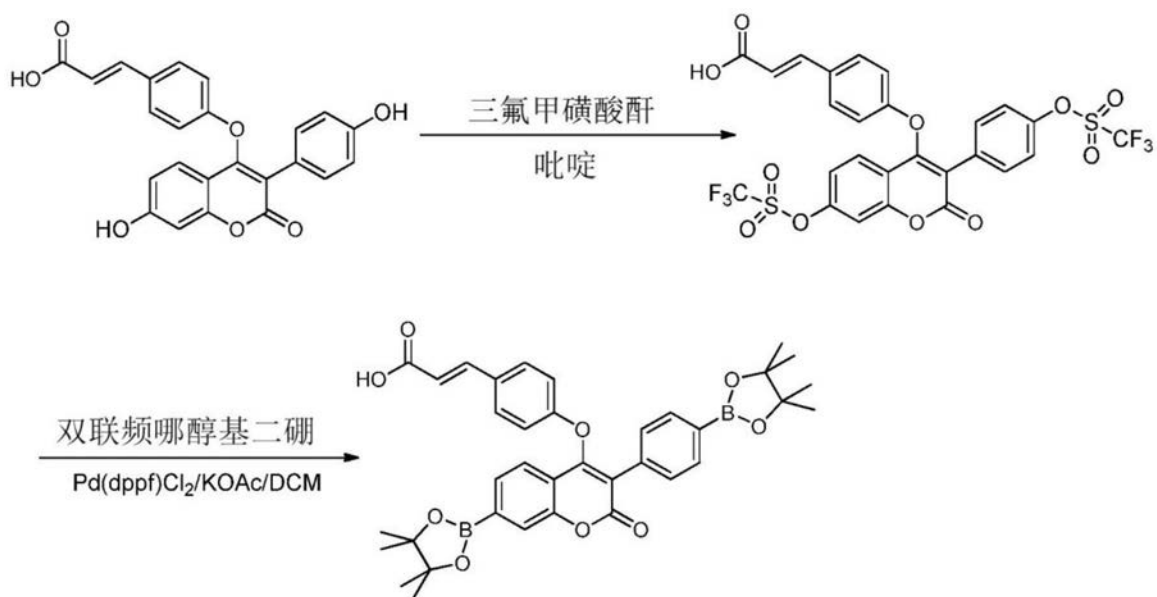


图2

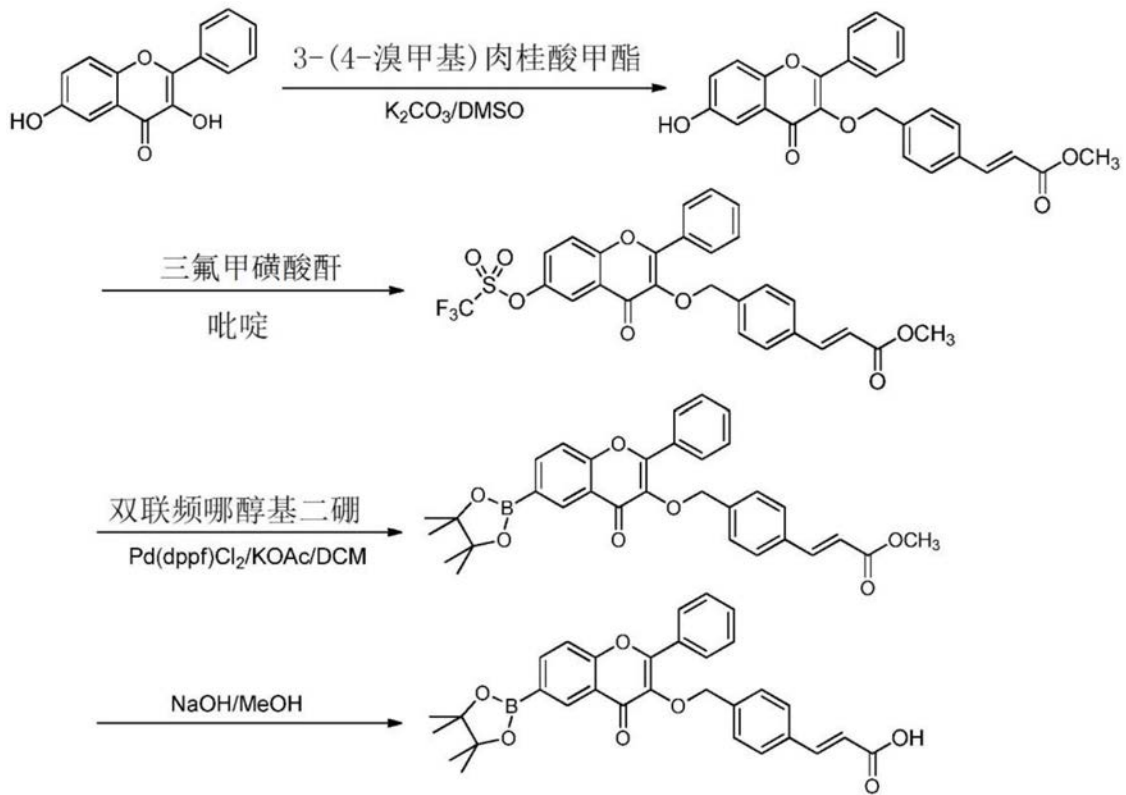


图3

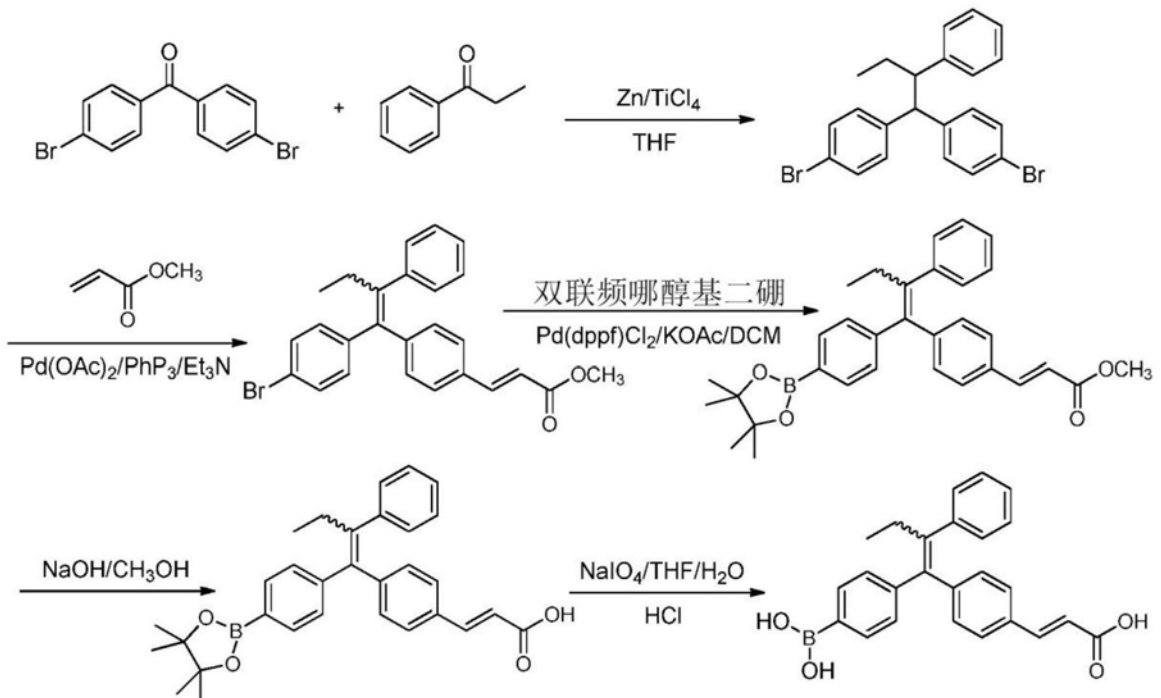


图4

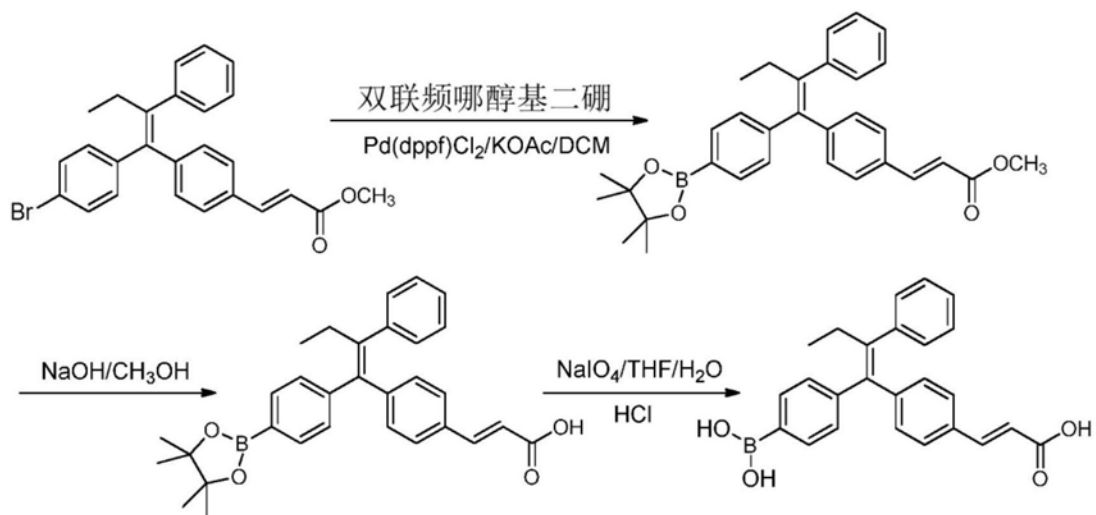


图5

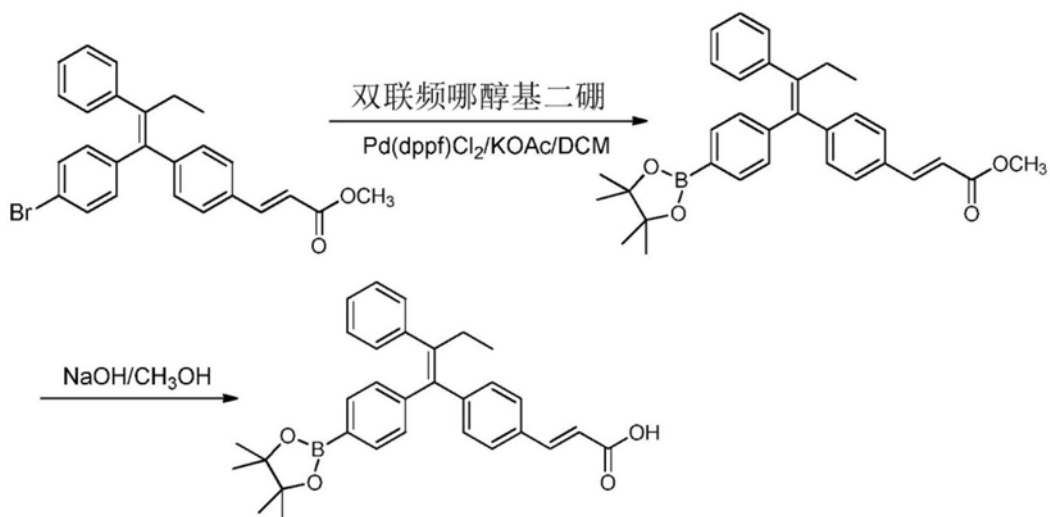


图6

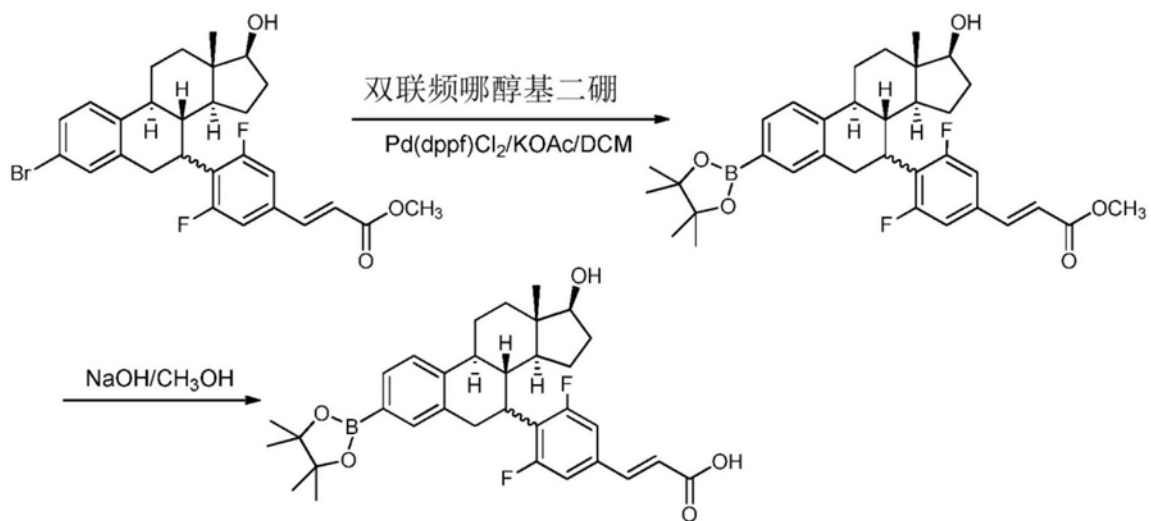


图7

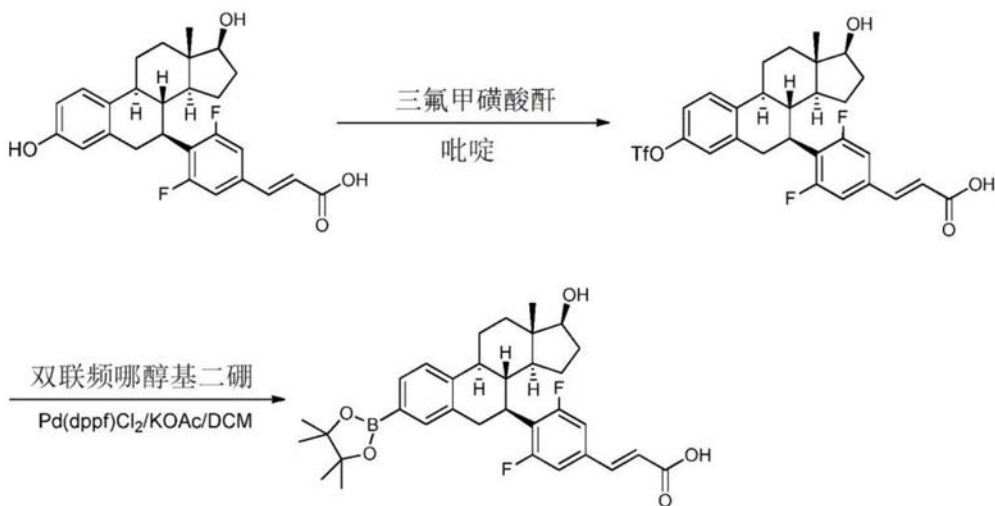


图8

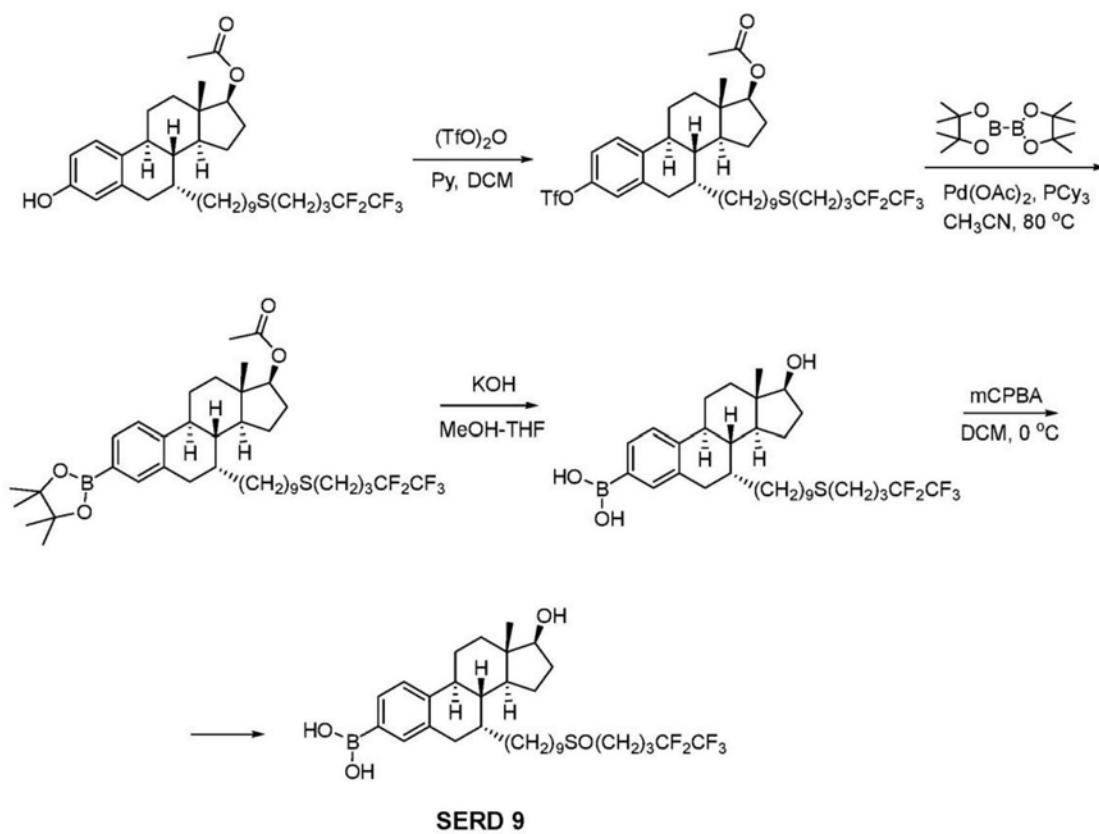


图9

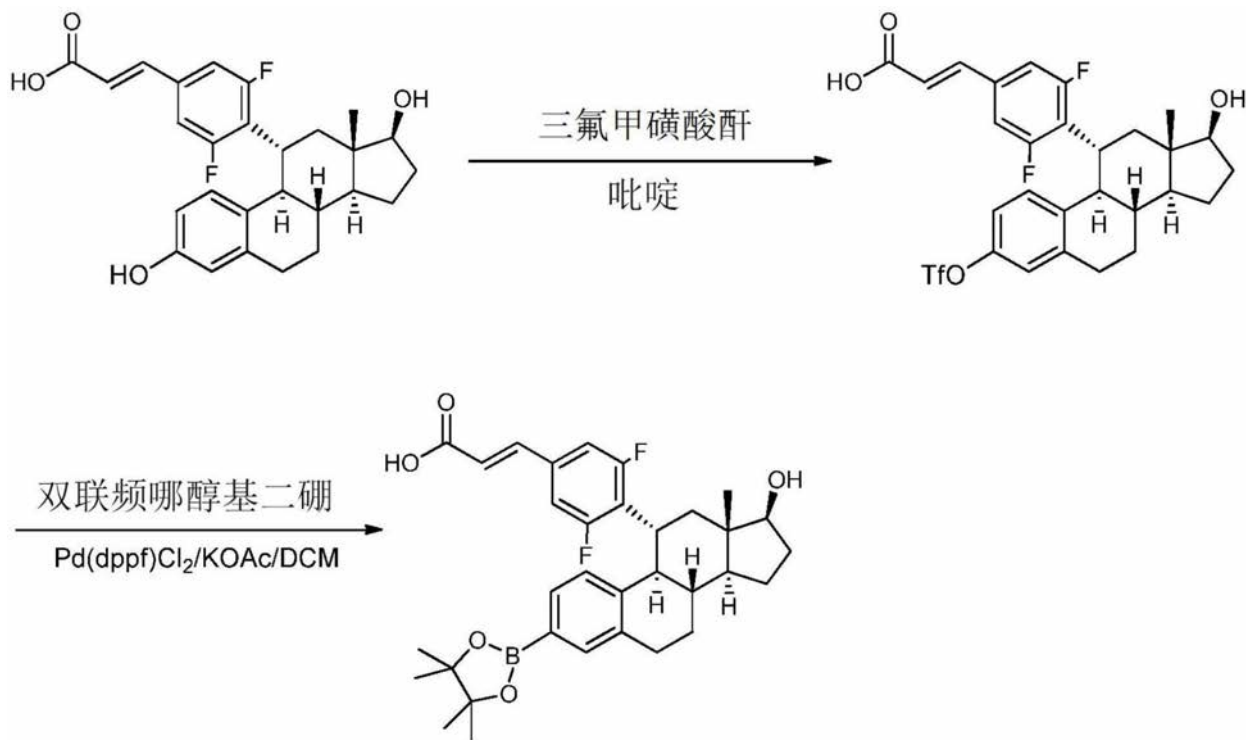


图10

SERD 4和9在TA7D-KBluc细胞中的抗雌激素效应;

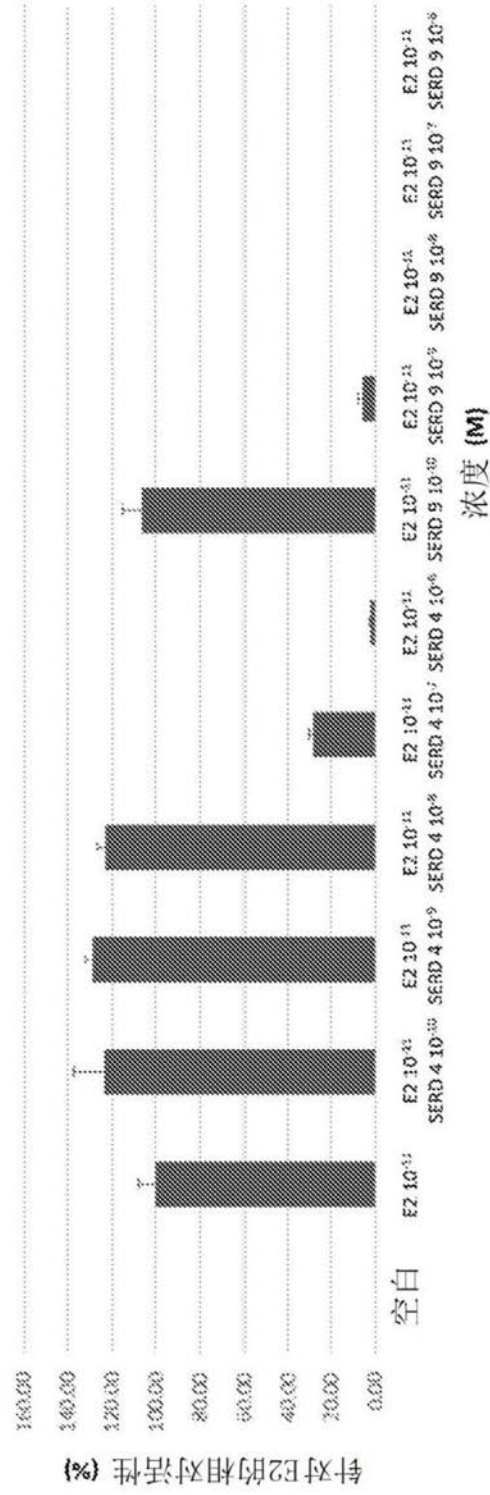


图11

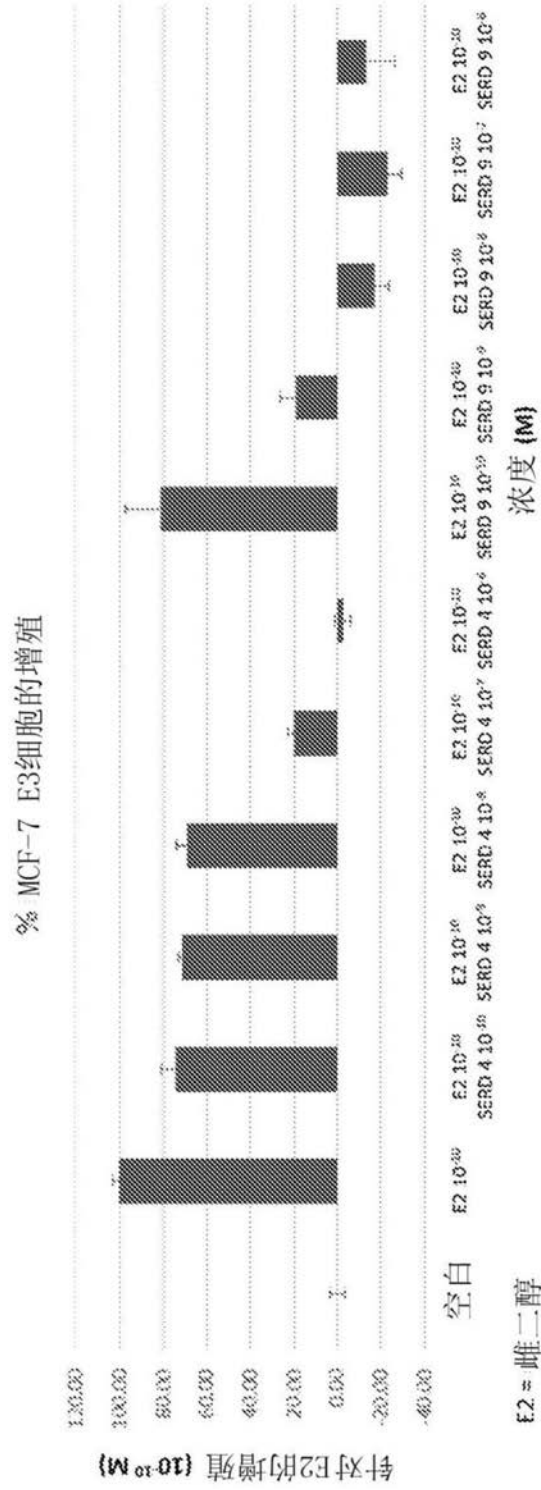


图12

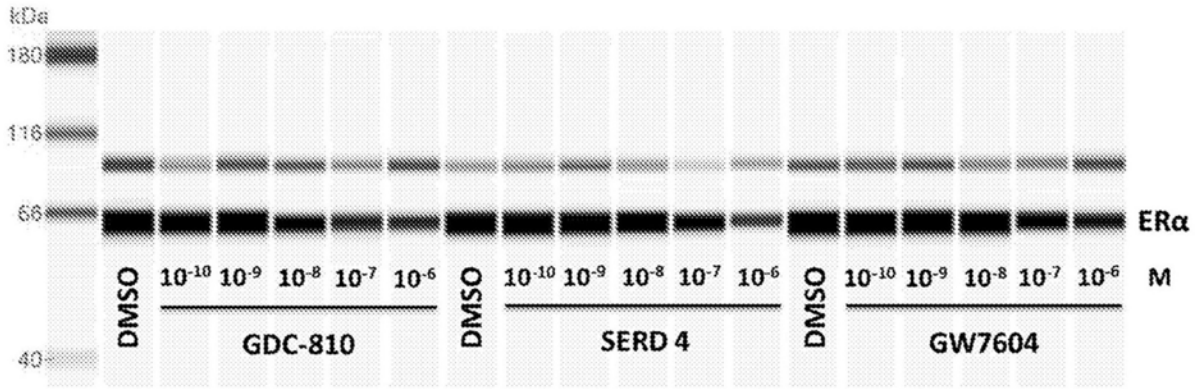


图13

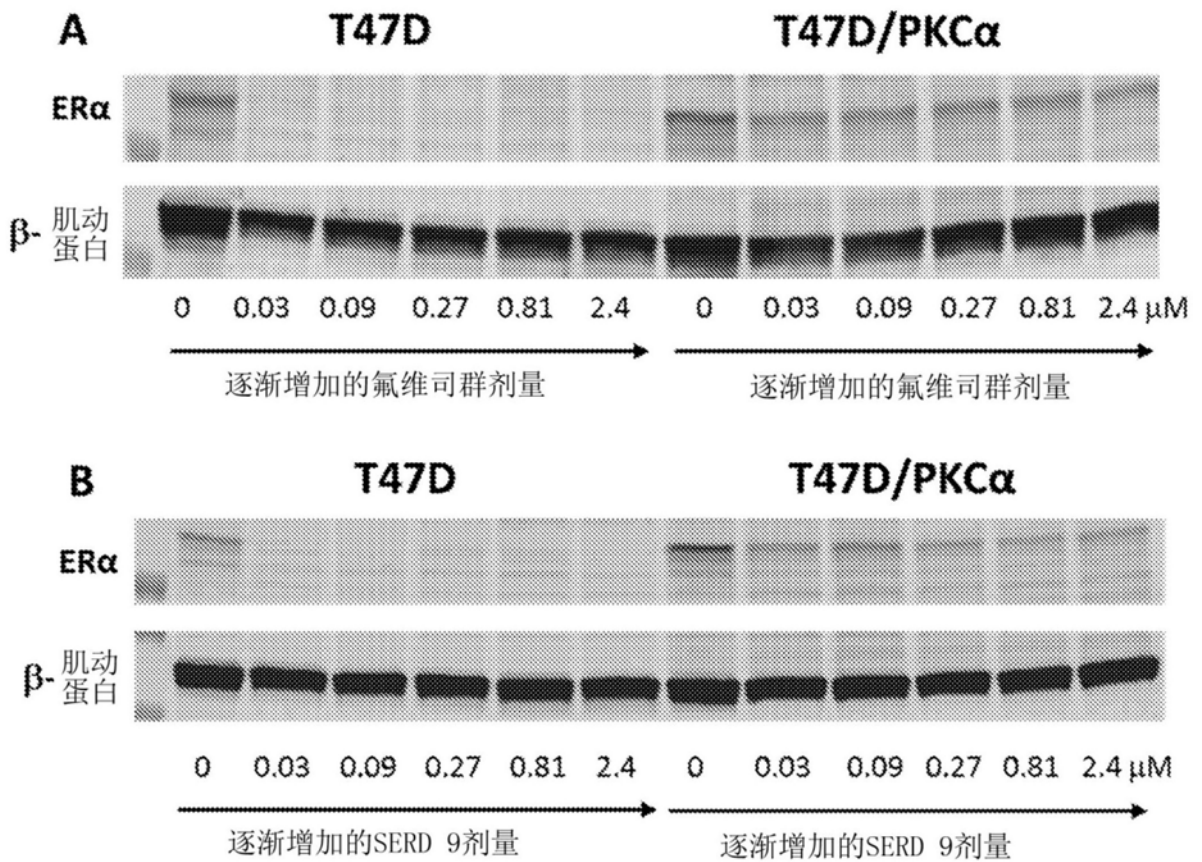


图14

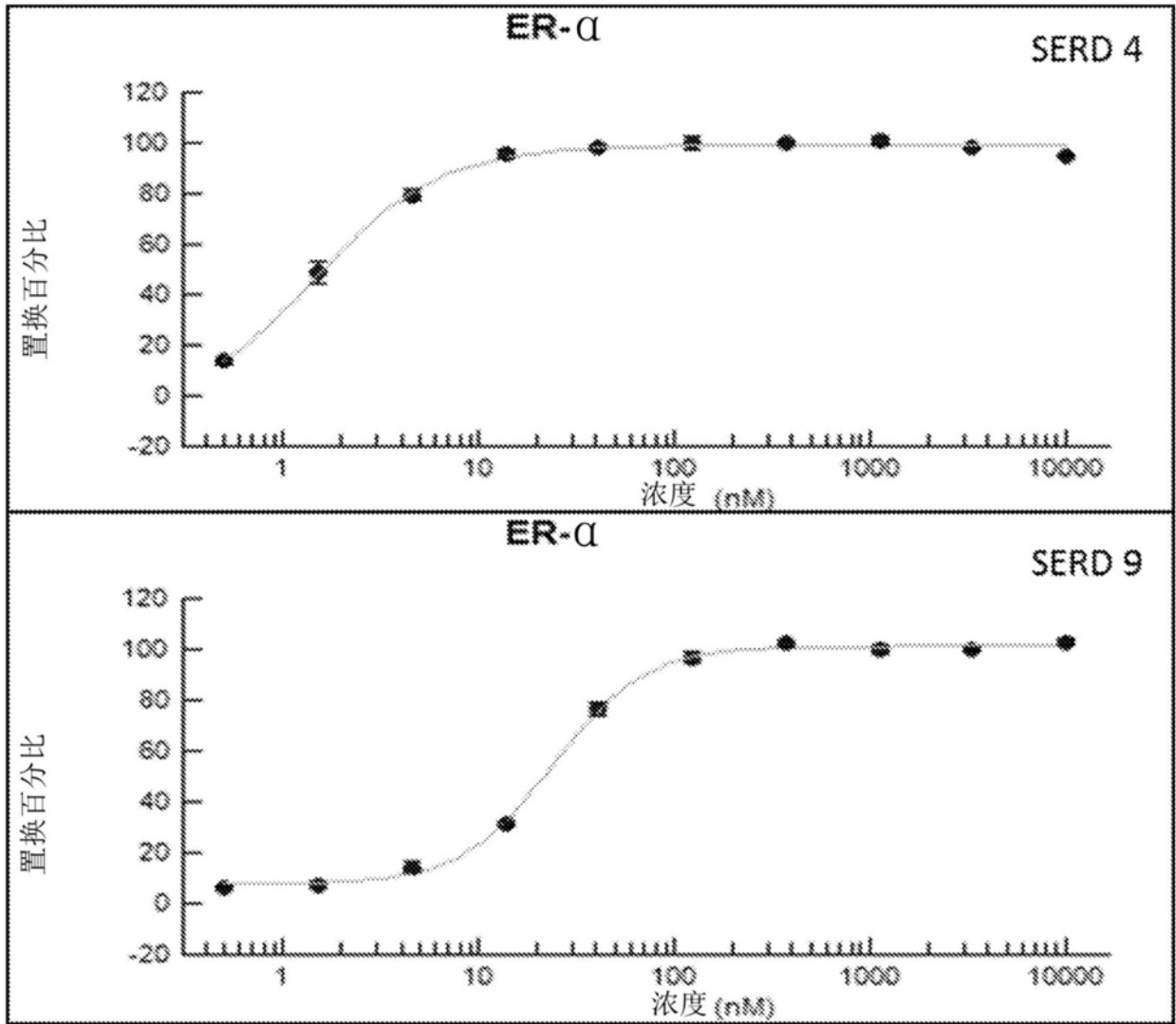
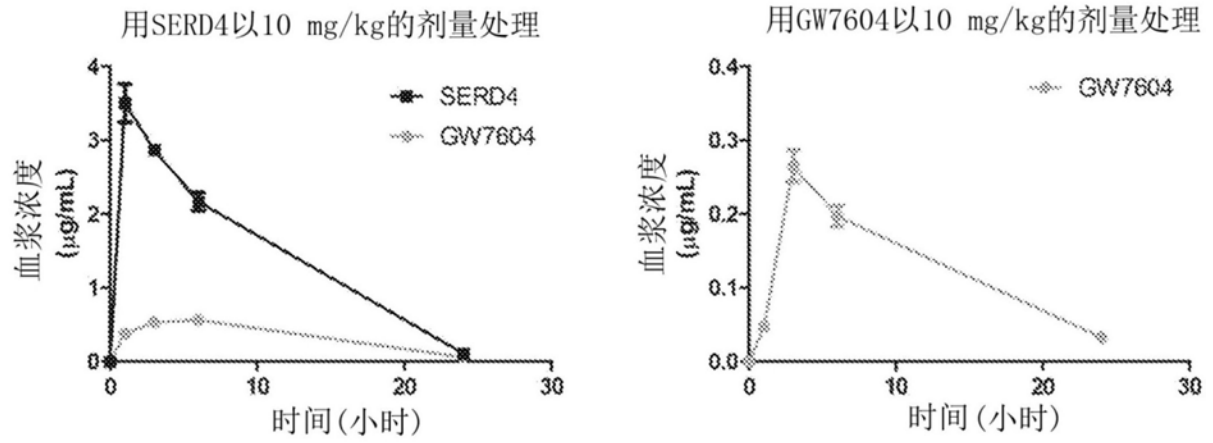


图15



口服药物	SERD 4		GW7604
活性成分	GW7604	SERD 4	GW7604
$t_{1/2}$ (h)	4.5	3.9	7.0
$C_{max}$ (µg/mL)	0.56	3.51	0.27
AUC (µg·h/mL)	8.67	36.9	3.35

图16

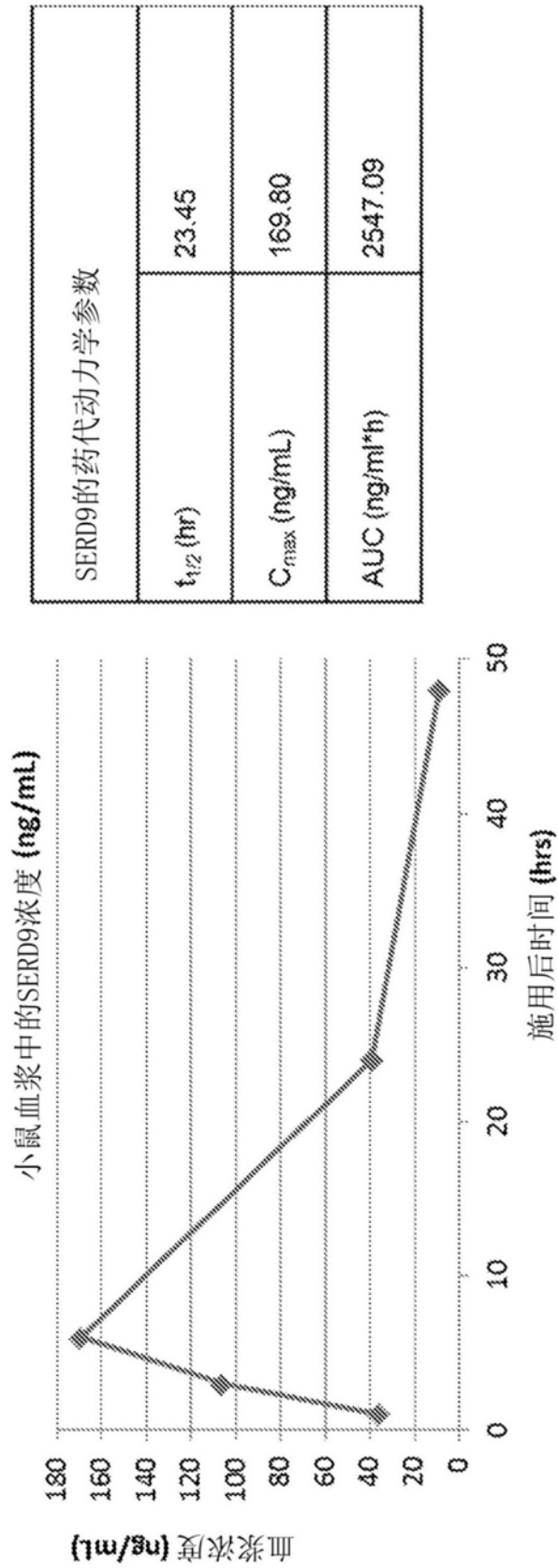


图17

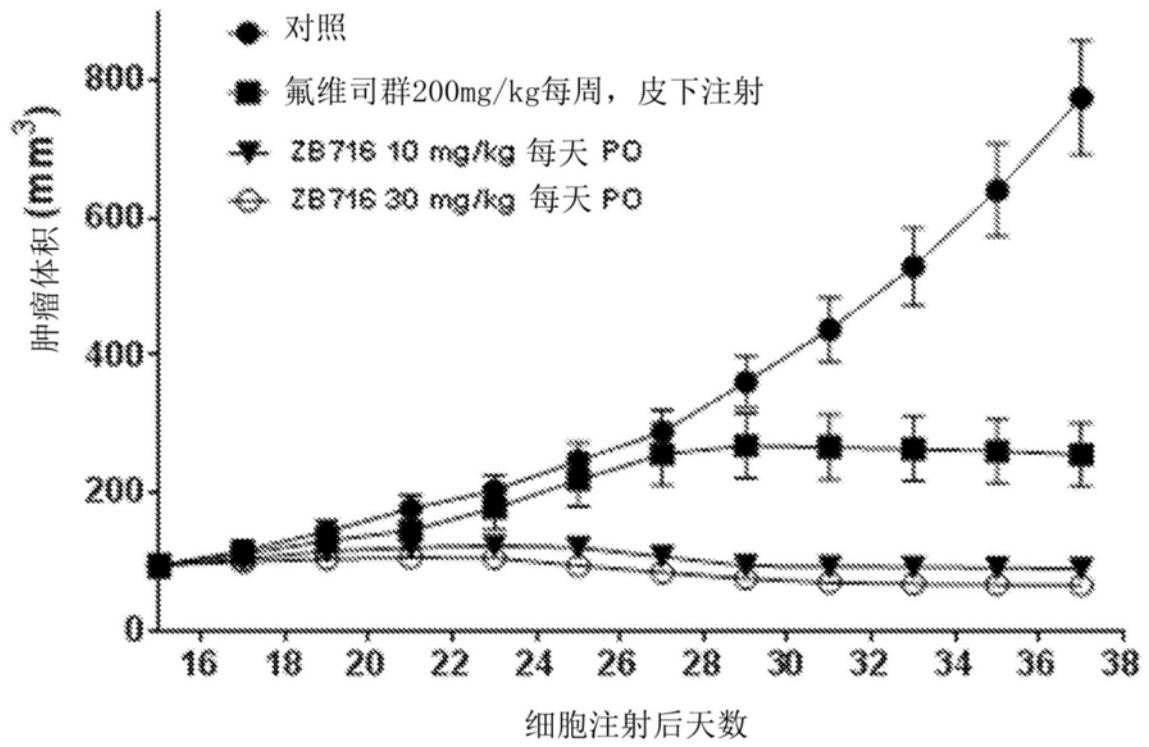


图18