



# (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115175679 A

(43) 申请公布日 2022. 10. 11

(21) 申请号 202180016388.2

(74) 专利代理机构 北京市君合律师事务所  
11517

(22) 申请日 2021.03.05

专利代理师 顾云峰 吕学辰

(30) 优先权数据

62/985,929 2020.03.06 US

(51) Int.Cl.

A61K 31/445 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.08.23

A61K 31/4523 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/021151 2021.03.05

C07D 471/00 (2006.01)

C07D 471/02 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2021/178846 EN 2021.09.10

C07D 471/04 (2006.01)

(71) 申请人 奥列马制药公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 C·L·哈蒙 P·J·库什纳

D·C·迈尔斯 L·H·加拉格尔

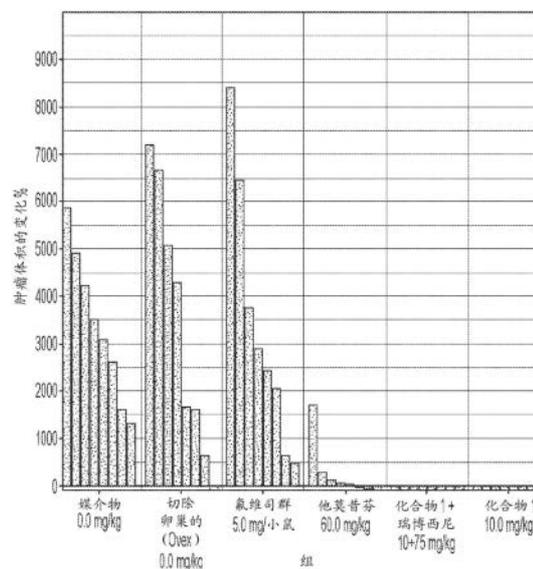
权利要求书8页 说明书51页 附图49页

(54) 发明名称

治疗雌激素受体相关疾病的方法

(57) 摘要

本公开提供了治疗雌激素受体相关疾病、病症和疾患的方法。



1. 一种治疗癌症的方法,所述方法包括以下步骤:

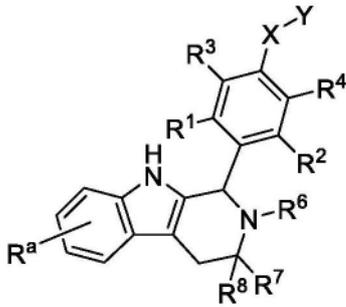
向患有ER相关癌症的受试者施用组合物,所述组合物将完全雌激素受体拮抗剂递送至所述受试者的脑中,其中所述受试者已被确定患有或疑似患有脑转移。

2. 如权利要求1所述的方法,其中所述完全雌激素受体拮抗剂是GDC-9545。

3. 如权利要求1所述的方法,其中所述完全雌激素受体拮抗剂是SAR439859。

4. 如权利要求1所述的方法,其中所述完全雌激素受体拮抗剂是AZD9833。

5. 如权利要求1所述的方法,其中所述完全雌激素拮抗剂是式I化合物

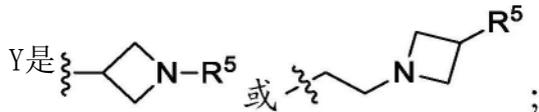


I

或其药学上可接受的盐,

其中:

X是-NH-、-CH<sub>2</sub>-或-O-;



R<sup>a</sup>是氢或卤基;

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>各自独立地选自氢和卤基;

R<sup>5</sup>是氢或选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基的任选取代的基团;

R<sup>6</sup>是氢或选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基的任选取代的基团;

R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>各自独立地选自氢和任选取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

6. 如权利要求5所述的方法,其中R<sup>a</sup>是氢。

7. 如权利要求5或6所述的方法,其中X是-NH-或-O-。

8. 如权利要求7所述的方法,其中X是-NH-。

9. 如权利要求7所述的方法,其中X是-O-。

10. 如权利要求5-9所述的方法,其中Y是 。

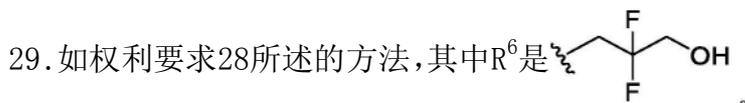
11. 如权利要求5-9所述的方法,其中Y是 。

12. 如权利要求5-11所述的方法,其中R<sup>5</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基。

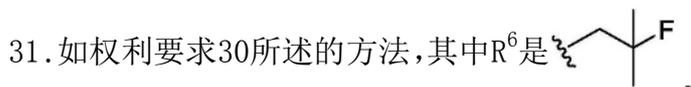
13. 如权利要求12所述的方法,其中R<sup>5</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

14. 如权利要求13所述的方法,其中R<sup>5</sup>是正丙基。

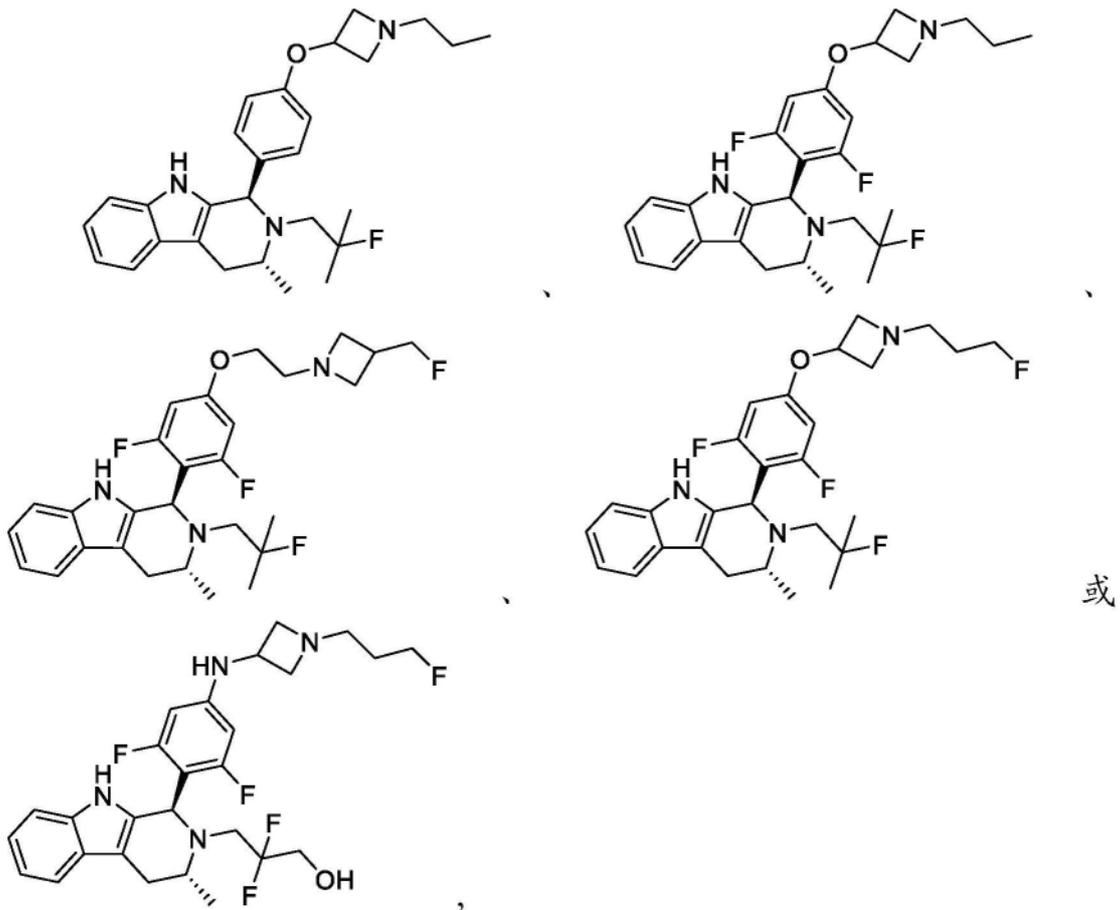
15. 如权利要求12所述的方法,其中R<sup>5</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基。
16. 如权利要求15所述的方法,其中R<sup>5</sup>是-CH<sub>2</sub>-F或-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-F。
17. 如权利要求16所述的方法,其中R<sup>5</sup>是-CH<sub>2</sub>-F。
18. 如权利要求16所述的方法,其中R<sup>5</sup>是-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-F。
19. 如权利要求5-18中任一项所述的方法,其中R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>各自是氢。
20. 如权利要求19所述的方法,其中R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>各自是氢。
21. 如权利要求19所述的方法,其中R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>各自是卤基。
22. 如权利要求21所述的方法,其中R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>各自是氟基。
23. 如权利要求5-22中任一项所述的方法,其中R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>中的一者是氢,并且R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>中的另一者是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。
24. 如权利要求23所述的方法,其中R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>中的一者是氢,并且R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>中的另一者是甲基。
25. 如权利要求5-24中任一项所述的方法,其中R<sup>6</sup>是任选取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基。
26. 如权利要求25所述的方法,其中R<sup>6</sup>是任选取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。
27. 如权利要求26所述的方法,其中R<sup>6</sup>是被选自卤素和OR<sup>o</sup>的一个或多个基团取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。
28. 如权利要求27所述的方法,其中R<sup>6</sup>是被选自卤素和OH的一个或多个基团取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。



30. 如权利要求25所述的方法,其中R<sup>6</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基。

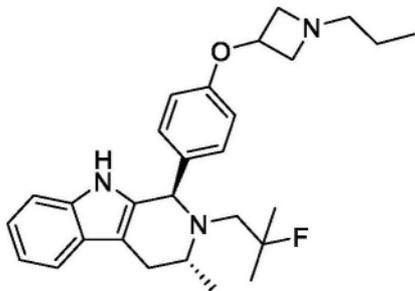


32. 如权利要求5所述的方法,其中所述化合物是:



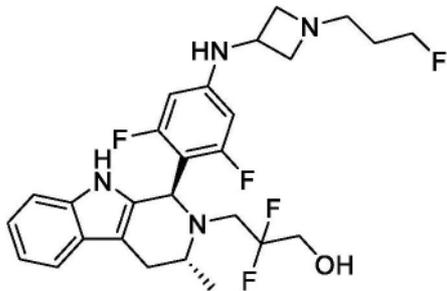
或其药学上可接受的盐。

33. 如权利要求32所述的方法,其中所述化合物是:



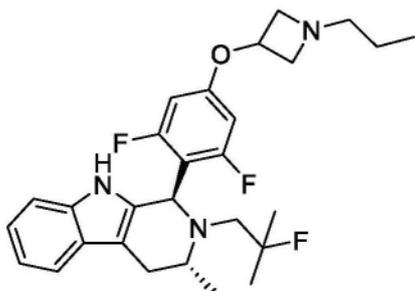
或其药学上可接受的盐。

34. 如权利要求32所述的方法,其中所述化合物是:



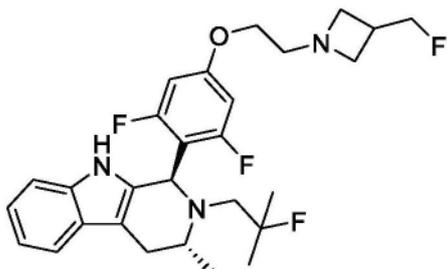
或其药学上可接受的盐。

35. 如权利要求32所述的方法,其中所述化合物是:



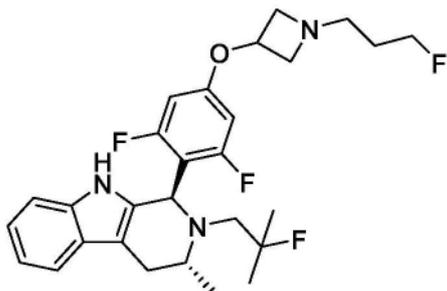
或其药学上可接受的盐。

36. 如权利要求32所述的方法,其中所述化合物是:



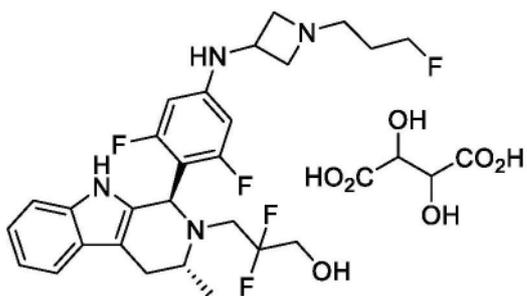
或其药学上可接受的盐。

37. 如权利要求32所述的方法,其中所述化合物是:

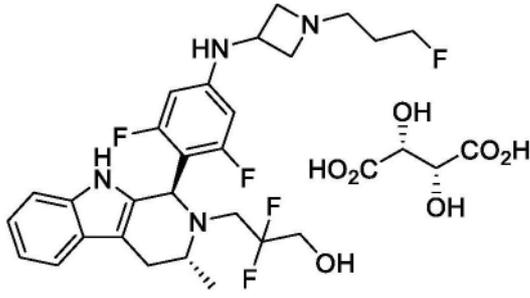


或其药学上可接受的盐。

38. 如权利要求32所述的方法,其中所述化合物是



39. 如权利要求32所述的方法,其中所述化合物是:



40. 如权利要求1-39中任一项所述的方法,其中所述方法还包括施用抗癌剂。

41. 如权利要求40所述的方法,其中所述抗癌剂是CDK 4/6抑制剂、PI3KCA抑制剂或mTOR抑制剂。

42. 如权利要求41所述的方法,其中所述抗癌剂是CDK4/6抑制剂。

43. 如权利要求42所述的方法,其中所述CDK4/6抑制剂选自帕博西尼、瑞博西尼、阿贝西尼、莱罗西尼和曲拉西尼。

44. 如权利要求43所述的方法,其中所述CDK4/6抑制剂选自瑞博西尼、帕博西尼和阿贝西尼。

45. 如权利要求44所述的方法,其中所述CDK4/6抑制剂是瑞博西尼。

46. 如权利要求41所述的方法,其中所述抗癌剂是PIK3CA抑制剂。

47. 如权利要求46所述的方法,其中所述PIK3CA抑制剂选自阿培利司和他塞利司。

48. 如权利要求41所述的方法,其中所述抗癌剂是mTOR抑制剂。

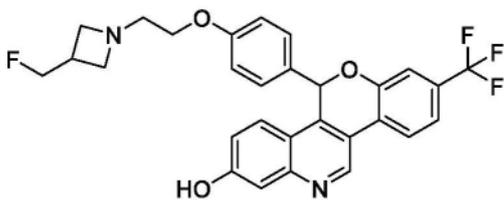
49. 如权利要求40所述的方法,其中所述mTOR抑制剂选自西罗莫司、替西罗莫司和依维莫司。

50. 如权利要求5-49中任一项所述的方法,其中所述受试者先前已用选择性雌激素受体调节剂治疗。

51. 如权利要求50所述的方法,其中所述选择性雌激素受体调节剂是雌激素受体激动剂或部分雌激素受体激动剂。

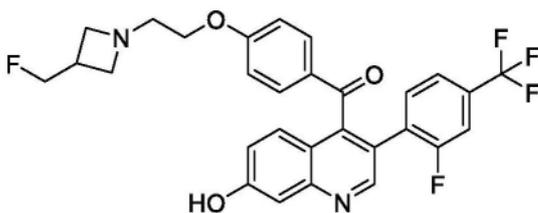
52. 如权利要求51所述的方法,其中所述雌激素受体激动剂或部分雌激素受体激动剂是他莫昔芬、雷洛昔芬或托瑞米芬。

53. 如权利要求1所述的方法,其中所述完全雌激素受体拮抗剂是



或其药学上可接受的盐。

54. 如权利要求1所述的方法,其中所述完全雌激素受体拮抗剂是



或其药学上可接受的盐。

55. 一种治疗受试者的转移性乳腺癌的方法,所述方法包括向所述受试者施用完全雌激素受体拮抗剂,其中所述受试者先前已用选择性雌激素受体调节剂治疗。

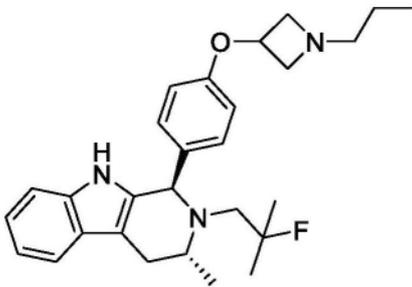
56. 在一种治疗患有ER相关癌症的受试者的癌症的方法中,改进包括向所述受试者施用组合物,所述组合物将完全雌激素受体拮抗剂递送至所述受试者的脑中,其中所述受试者已被确定患有或疑似患有脑转移。

57. 在一种用完全雌激素受体拮抗剂治疗受试者的癌症的方法中,改进包括向所述受试者施用完全雌激素受体拮抗剂,其中所述受试者已被确定患有或疑似患有脑转移。

58. 一种通过以下方式治疗ER相关癌症的方法:

向患有脑转移的受试者的群体施用包含完全雌激素受体拮抗剂的组合物,使得平均而言所述脑转移得到减少或消除。

59. 一种治疗患有以雌激素受体1 (ESR1) 的突变为特征的癌症的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用化合物1:

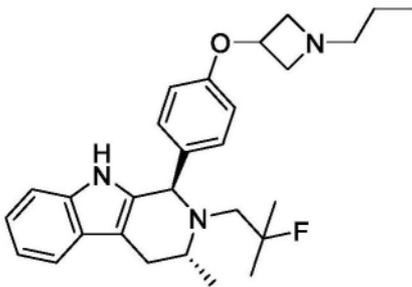


或其药学上可接受的盐。

60. 如权利要求59所述的方法,其中所述突变是激活突变。

61. 一种治疗患有癌症的受试者的方法,所述方法包括施用作为雌激素受体的激活功能1和激活功能2两者的抑制剂的化合物。

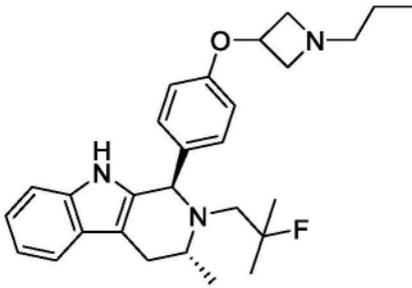
62. 如权利要求61所述的方法,其中所述化合物是化合物1:



或其药学上可接受的盐。

63. 一种治疗患有癌症的受试者的方法,所述方法包括施用作为激活功能2的抑制剂的化合物和作为激活功能1的抑制剂的第二剂。

64. 如权利要求63所述的方法,其中所述化合物是雌激素受体拮抗剂,所述雌激素受体拮抗剂选自AZD9496、RAD-1901、ARN-810、因多昔芬、氟维司群和化合物1



或其药学上可接受的盐。

65. 如权利要求64所述的方法,其中所述化合物选自氟维司群和化合物1。

66. 如权利要求65所述的方法,其中所述化合物是化合物1。

67. 如权利要求63-65中任一项所述的方法,其中所述第二剂是CDK4/6抑制剂。

68. 如权利要求67所述的方法,其中所述CDK4/6抑制剂选自帕博西尼、瑞博西尼、阿贝西尼、莱罗西尼和曲拉西尼。

69. 如权利要求68所述的方法,其中所述CDK4/6抑制剂选自帕博西尼和阿贝西尼。

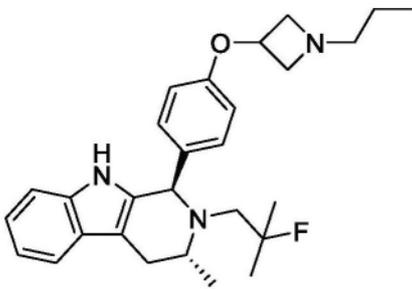
70. 如权利要求63-65中任一项所述的方法,其中所述第二剂是PIK3CA抑制剂。

71. 如权利要求70所述的方法,其中所述PIK3CA抑制剂选自阿培利司和他塞利司。

72. 如权利要求63-65中任一项所述的方法,其中所述第二剂是mTOR抑制剂。

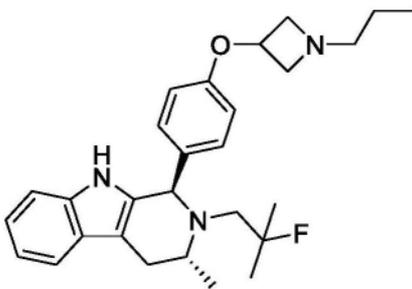
73. 如权利要求72所述的方法,其中所述mTOR抑制剂选自西罗莫司、替西罗莫司和依维莫司。

74. 一种治疗患有已转移至脑、骨、肺或肝的癌症的受试者的方法,所述方法包括施用化合物1:



或其药学上可接受的盐。

75. 一种治疗患有癌症的受试者的方法,所述方法包括口服施用组合物,所述组合物包含化合物1



或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

76. 如权利要求75所述的方法,其中向所述受试者施用的所述组合物的量是30mg/kg或更少。

77. 如权利要求76所述的方法,其中向所述受试者施用的所述组合物的量是10mg/kg或更少。

78. 如权利要求77所述的方法,其中向所述受试者施用的所述组合物的量是1mg/kg或更少。

79. 如权利要求78所述的方法,其中向所述受试者施用的所述组合物的量是0.1mg/kg或更少。

80. 如权利要求75-79中任一项所述的方法,其中每天一次向所述受试者施用所述组合物。

81. 如权利要求75-79中任一项所述的方法,其中每周一次向所述受试者施用所述组合物。

82. 如权利要求75-79中任一项所述的方法,其中每月一次向所述受试者施用所述组合物。

83. 如权利要求75-82中任一项所述的方法,其中所述组合物呈单位剂型的形式。

84. 如权利要求75-82中任一项所述的方法,其中所述组合物呈胶囊形式。

85. 如权利要求75-82中任一项所述的方法,其中所述组合物呈片剂形式。

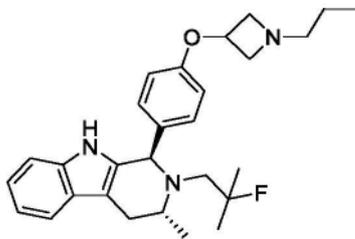
86. 如权利要求75-82中任一项所述的方法,其中所述组合物呈溶液形式。

87. 如权利要求75-82中任一项所述的方法,其中所述组合物呈悬浮液形式。

88. 如权利要求75-87中任一项所述的方法,其中所述癌症是乳腺癌。

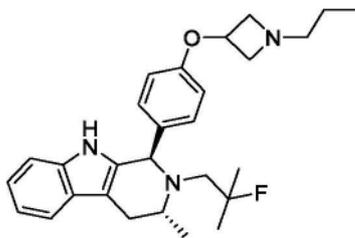
89. 一种治疗雌激素受体(ER)相关疾病、病症或疾患的方法,所述方法包括根据在患者中实现相对于血浆在肿瘤中的累积的方案施用完全雌激素受体拮抗剂,与所述血浆相比,在所述肿瘤中的所述累积是至少约30倍大。

90. 如权利要求89所述的方法,其中所述完全雌激素受体拮抗剂是化合物1:



或其药学上可接受的盐。

91. 一种预防癌症转移性扩散至受试者的脑中的方法,所述方法包括向所述受试者施用化合物1:



或其药学上可接受的盐。

## 治疗雌激素受体相关疾病的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2020年3月6日提交的美国临时申请号62/985,929的优先权,所述临时申请以引用的方式整体并入本文。

### 背景技术

[0003] 雌激素受体(ER)在包括乳腺癌在内的各种癌症中发挥着重要作用。已经开发了多种治疗来靶向雌激素受体和/或其活性。脑中的癌细胞特别成问题。对于激素阳性疾病,例如ER阳性乳腺癌,乳腺癌脑转移(BCBM)的发生率是14%,发展脑转移后的中值总体存活期是9-10个月。Brosnan, Ann Transl Med., 2016;6(9):163。

### 发明内容

[0004] 本公开提供了关于可用于治疗雌激素受体(ER)相关疾病、病症和疾患(例如,癌细胞)和/或用于以其他方式调节(例如,抑制)脑中的雌激素受体的化合物和/或方案的新见解。

[0005] 本公开尤其定义了表征可用于这种治疗和/或调节的化合物的特定结构和/或功能属性。

[0006] 在一些实施方案中,本公开提供了用于治疗ER相关疾病、病症和疾患(例如,癌细胞)和/或用于以其他方式调节(例如,抑制)脑中的雌激素受体的非侵入性技术。例如,在一些实施方案中,本公开定义了当全身施用(例如,口服)时抑制脑中的雌激素受体的化合物。本公开尤其定义了如本文所述有用的完全雌激素受体拮抗剂化合物(例如,穿过血脑屏障的口服生物可利用的完全受体拮抗剂)。

[0007] 仍然需要能够完全抑制雌激素受体的抗雌激素剂,包括由编码雌激素受体- $\alpha$ (ER $\alpha$ )、雌激素受体1(ESR1)的基因的野生型和突变型型式(例如,含有激活突变的那些)两者编码的那些。选择性雌激素受体调节剂(SERM)或降解剂(SERD)是用于这种疗法的特别有用的或有前景的工具。雌激素受体是包含两种不同的转录激活功能(AF1和AF2)的三联蛋白。完全抗雌激素活性需要AF1和AF2两者的失活。编码雌激素受体1的基因中的激活突变即使在没有雌激素的情况下也能激活AF1和AF2两者。

[0008] 此外,仍然需要不需要侵入性技术(如全脑放射疗法和/或手术)的某些脑病变(例如脑肿瘤,如脑转移)的鉴定、表征和/或治疗,特别是对于雌激素受体(ER)相关疾病、病症或疾患如ER阳性癌症而言。本申请提供与这种鉴定、表征和/或治疗有关的技术。在一些实施方案中,所提供的技术包括施用包含和/或递送如本文所述的完全雌激素受体拮抗剂(例如,口服生物可利用和/或穿过血脑屏障的完全受体拮抗剂)的组合物。

[0009] 本领域技术人员意识到用于治疗ER相关疾病(例如癌症)的许多现有策略包括一线疗法(如他莫昔芬和/或因多昔芬),患者最终对所述一线疗法产生耐药性。已经开发了某些二线疗法,如氟维司群,但仍在继续努力寻求改进的治疗策略。

[0010] 以前的疗法,如他莫昔芬、AZD9496和ARN-810不是完全雌激素受体拮抗剂,因为它

们未能使两种激活功能失效(即,不能使AF1和AF2两者失效)。因此,仍然需要使AF1和AF2两者失效以完全抑制雌激素受体的疗法,并且此外,仍然需要尽管具有激活突变仍能抑制雌激素受体的疗法。本公开尤其记载了某些化合物(单独或与其它剂组合)可用作患有癌症的患者或受试者的治疗,并且其中所述患者或受试者携带雌激素受体1(ESR1)的突变。

[0011] 氟维司群被誉为所谓的“完全”雌激素受体拮抗剂,因为与其它已批准的ER拮抗剂(例如抗雌激素等)不同,氟维司群的特征在于能够(1)抑制激活功能1(AF1)和激活功能2(AF2)两者,因为完全抗雌激素活性需要AF1和AF2两者的失活;(2)促进ER降解;并且(3)避免部分ER激动剂活性。氟维司群是目前唯一批准的这种“完全”ER拮抗剂;它已被批准通过肌肉注射用于某些激素受体(HR)阳性乳腺癌,包括特别是在内分泌疗法后疾病进展的情况下和作为初始治疗用于绝经后女性的HR阳性转移性乳腺癌。氟维司群也可与细胞周期蛋白依赖性激酶4/6抑制剂如帕博西尼、瑞博西尼和阿贝西尼一起协同用于转移性或局部晚期乳腺癌的初始治疗或在转移性或局部晚期乳腺癌的内分泌疗法进展后使用。

[0012] 然而,氟维司群的口服生物利用度差并且必须肠胃外施用。此外,氟维司群对治疗脑肿瘤(例如,转移)无效,因为它不能穿过血脑屏障。

[0013] 本公开提供了与穿过血脑屏障和/或口服可用的完全雌激素受体拮抗剂有关的见解,并且进一步描述了此类化合物在检测、评估和/或治疗一种或多种ER相关疾病、病症或疾患(例如,转移性ER阳性癌症,如转移性ER阳性乳腺癌)中的有用性。本公开具体地举例说明了通过某些口服生物可利用的完全雌激素受体拮抗剂穿过血脑屏障,并且进一步提供了关于可有助于和/或负责血脑屏障跨越和/或完全雌激素受体拮抗作用活性的特定结构特征和/或特征组合的见解。不希望受任何特定理论的束缚,本公开定义了穿过血脑屏障和/或口服生物可利用的完全雌激素受体拮抗剂的结构-功能相关性。

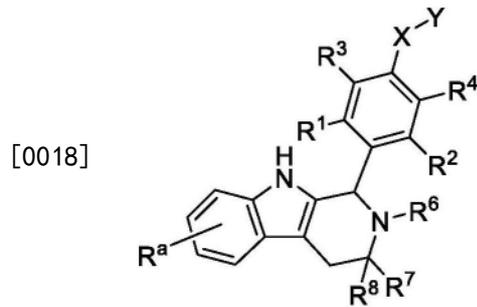
[0014] 本公开尤其提供了使用此类完全雌激素受体拮抗剂(即,穿过血脑屏障和/或口服生物可利用的完全雌激素受体拮抗剂)的方法,包括具体地用于检测、评估和/或治疗脑病变(例如,肿瘤,如转移)的方法。在一些实施方案中,本公开提供了关于ER相关疾病、病症或疾患(例如,ER相关癌症)的此类方法。在一些实施方案中,所提供的方法包括以下步骤:向患有ER相关癌症的受试者施用组合物,所述组合物包含完全雌激素受体拮抗剂和/或将完全雌激素受体拮抗剂递送至所述受试者的脑中(例如,在口服施用后),其中所述受试者已被确定患有或疑似患有脑转移。

[0015] 本公开定义了穿过血脑屏障(例如,在口服施用后)的完全受体拮抗剂所特有的结构特征。例如,在一些实施方案中,不希望受任何特定理论的束缚,本公开定义了完全ER拮抗作用(如本文所定义)、穿过血脑屏障的能力和/或口服生物利用度中的一者或多者之间的结构-功能相关性。在一些实施方案中,本公开定义了展示所有这些的化合物的结构-功能相关性(例如,定义了所述化合物所特有的结构特征)。例如,不希望受任何特定理论的束缚,本公开提供了以下见解:某些结构元件有助于合乎需要的活性的这种组合,并且在某些实施方案中,定义了与其他的潜在结构-功能相关性。

[0016] 在一些实施方案中,本公开教导具有吡啶并[3,4-b]吡啶基团和/或氮杂环丁烷基和/或取代的或未取代的苯基部分的化合物特别可用作口服生物可利用且能够穿过血脑屏障的完全雌激素受体拮抗剂。例如,在一些实施方案中,本公开教导具有与苯基接头共价结合的吡啶并[3,4-b]吡啶基团和通过杂原子或杂烷基接头与所述苯基接头结合的氮杂环丁

烷基部分的化合物是口服生物可利用且能够穿过血脑屏障的特别有用的完全雌激素受体拮抗剂。在一些实施方案中,苯基部分另外被一个或多个卤素原子(例如,F、Br、Cl、I)取代。在一些实施方案中,苯基部分没有被另外取代(例如,除了与吡啶并[3,4-b]吲哚基团和连接所述苯基和氮杂环丁烷基部分的杂原子或杂烷基的键之外不含额外取代)。在一些实施方案中,所述氮杂环丁烷基部分远离所述苯基。在一些实施方案中,所述氮杂环丁烷基部分靠近所述苯基。在一些实施方案中,所述氮杂环丁烷基部分进一步被烷基或卤代烷基取代。

[0017] 在一些实施方案中,本公开教导具有如式I中所示结构的化合物可如本文所述特别有用:



[0019] 其中 $R^a$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、X和Y在本文描述。

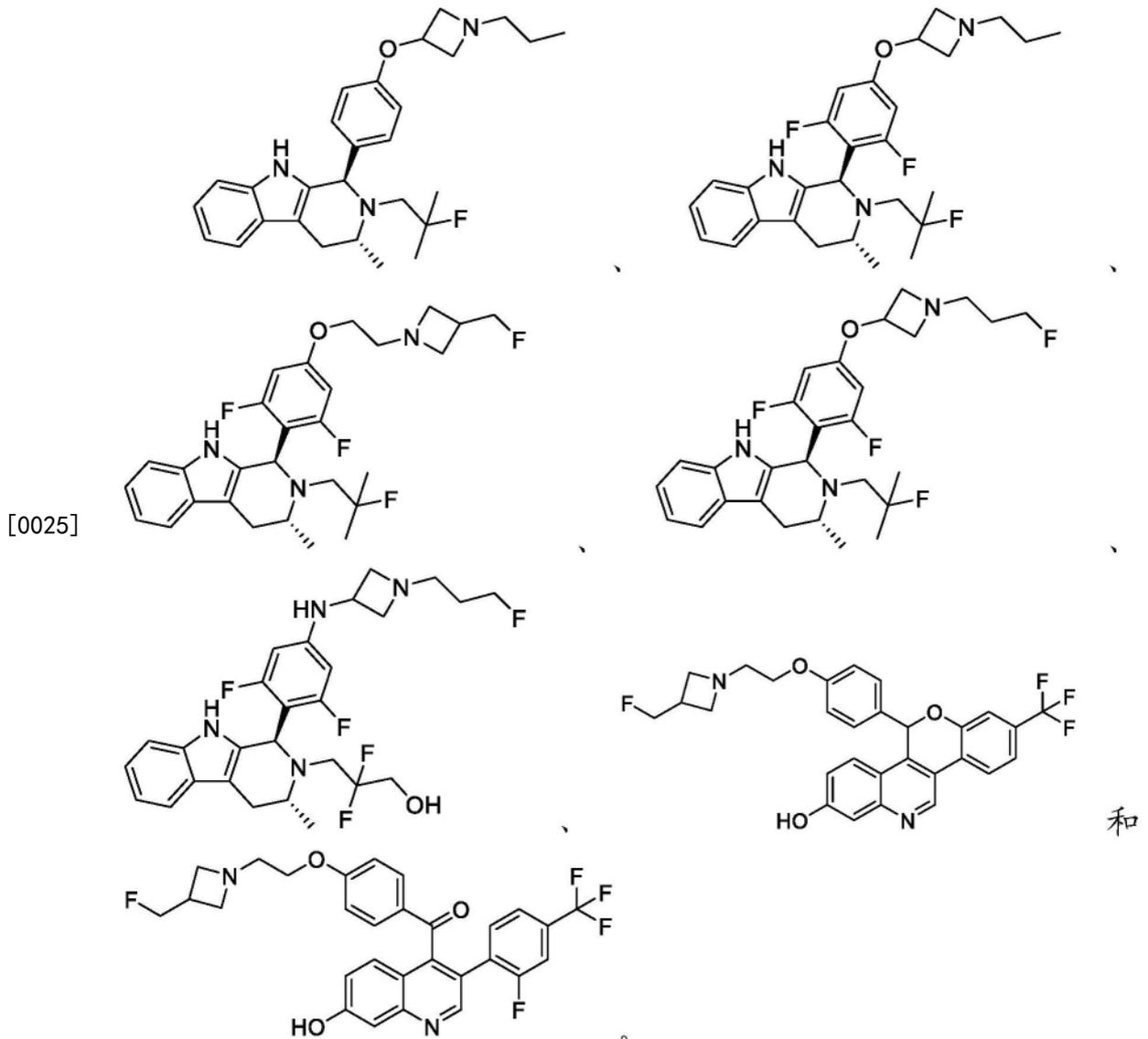
[0020] 在特定实施方案中,本公开提供了以下见解:式I的吡啶并[3,4-b]吲哚基团和/或X-Y基团和/或它们的组合的一种或多种特征可提供或参与所描述的功能(例如,完全雌激素受体拮抗作用、穿过血脑屏障的能力、口服生物利用度和/或它们的组合)。

[0021] 在一些实施方案中,本公开教导具有如式I所示结构的化合物(其中所述化合物包含氮杂环丁烷基部分)可提供或参与所需的功能(例如,完全雌激素受体拮抗作用、口服生物利用度、穿过血脑屏障的能力和/或它们的组合)。

[0022] 在一些实施方案中,本公开教导具有如式I所示结构的化合物(其中所述化合物不包含二氟苯基部分)可提供或参与所需的功能(例如,完全雌激素受体拮抗作用、口服生物利用度、穿过血脑屏障的能力和/或它们的组合)。

[0023] 在一些实施方案中,本公开教导具有如式I所示结构的化合物(其中所述化合物包含二氟苯基部分)可提供或参与所需的功能(例如,完全雌激素受体拮抗作用、口服生物利用度、穿过血脑屏障的能力和/或它们的组合)。

[0024] 在一些实施方案中,本公开教导以下化合物中的一者或多者可如本文所述特别有用:GDC-9545、SAR439859、AZD9833、



[0026] 更进一步,本公开证明如本文所述的某些完全雌激素拮抗剂(例如,具有式I内的结构)当根据适当的方案施用,可相对于血浆优先在肿瘤中累积,包括累积至显著大于针对氟维司群所观察到的程度。

[0027] 在一些实施方案中,本公开提供了通过根据在患者中实现相对于血浆在肿瘤中的优先累积(即,实现在肿瘤中累积至高于在血浆中的浓度的浓度)的方案施用特定完全雌激素受体拮抗剂来治疗ER相关疾病病症或疾患(例如,ER相关癌症,包括但不限于是或包含脑中的肿瘤如脑转移的癌症)的方法。在一些此类实施方案中,这种累积达到大于针对氟维司群所观察到的程度。可替代地或另外地,在一些实施方案中,这种累积达到与在血浆中观察到的浓度相比至少约三十(30)倍高的浓度。

[0028] 更进一步,本公开提供了用于如本文所述的某些完全雌激素拮抗剂(例如,具有式I内的结构)的各种有效给药方案。本公开提供了通过根据此类方案施用此类完全雌激素受体拮抗剂来治疗ER相关疾病病症或疾患(例如,ER相关癌症,包括但不限于是或包含脑中的肿瘤如脑转移的癌症)的方法。

## 附图说明

[0029] 图1A是在纳入时通过MRI测量每组A-E中的每只小鼠的ST941脑转移的体积( $\text{mm}^3$ )的散点图。

[0030] 图1B是在纳入时通过MRI测量每组A-E中的每只小鼠的ST941脑转移的重量(g)的散点图。

[0031] 图2是测量随时间推移每组A-E的平均肿瘤体积的散点图。

[0032] 图3A是测量随时间推移每组A-E的平均体重的散点图。

[0033] 图3B是测量随时间推移每组A-E的平均体重的变化百分比的散点图。

[0034] 图4是示出随时间推移每个组A-E中的存活小鼠百分比的卡普兰-迈耶图。刻度标记表示反映小鼠在不同日期招募的删失数据。

[0035] 图5A是对于未添加雌激素的某些雌激素受体拮抗剂化合物,测量随Log[M]变化的雌激素反应百分比的散点图。

[0036] 图5B是对于添加了雌激素的某些雌激素受体拮抗剂化合物,测量随Log[M]变化的雌激素反应百分比的散点图。

[0037] 图6是测量多种雌激素受体拮抗剂跨多种细胞系的雌激素受体蛋白的降解的图表。

[0038] 图7A-7C是示出化合物1与各种CDK4/6抑制剂的组合的雌激素反应的百分比降低的散点图。

[0039] 图8A-8B是示出当用化合物1与PIK3CA抑制剂的组合治疗时,针对MCF-7细胞的雌激素增殖的百分比降低的散点图。

[0040] 图9A-9F提供散点图,每种ER $\alpha$ 细胞系一个(图9A-野生型;图9B-D538G;图9C-Y537S;图9D-Y537C;图9E-Y537N;和图9F-Y537R),示出化合物1对于含有最常见ESR1突变的AF1抑制的剂量反应。

[0041] 图10A是示出对于不同剂量的化合物1,小鼠中的平均肿瘤体积的散点图。

[0042] 图10B是从图10A分离的示出对于不同剂量的化合物,小鼠中的平均肿瘤体积的散点图。

[0043] 图11A-11D是测量小鼠(11A)、大鼠(图11B)、狗(图11C)和猴(图11D)随时间推移的药物暴露( $\text{ng/ml}$ )的散点图。

[0044] 图12A-12D是示出不同细胞系中雌激素浓度降低的散点图。

[0045] 图13是示出突变型ER增加Ishikawa子宫内膜癌细胞中的配体非依赖性碱性磷酸酶活性(AP)的条形图。

[0046] 图14是示出ER的激活结构域1(AF1)为AP活性所需的条形图。

[0047] 图15是Patel和Bihani Pharm&Therap 186:1,2018的图1A的再现,示出哺乳动物表达ER的两种主要同种型,称为ER $\alpha$ 和ER $\beta$ ,它们中的每一者均是核激素受体家族的成员。A)构成雌激素受体的A-F结构域,其包括激活功能1(AF1)结构域、DNA结合结构域(DBD)、铰链区和配体结合结构域(LBD)/激活功能2(AF2结构域)。B)内分泌疗法(芳香酶抑制剂、SERM和SERD)对雌激素受体途径的影响。芳香酶抑制剂通过抑制雌二醇的合成来阻止ER信号传导,SERM通过与ER结合并产生无活性复合物来阻止ER信号传导,并且SERD通过导致ER降解来阻止ER信号传导。

[0048] 图16是Hewitt和Korach Endocrine Rev.39:664-674 (2018年6月12日)的图3的再现,其示出E2反应的基本机制的变化。

[0049] 图17A是测量肿瘤对比血浆中氟维司群和化合物1的浓度的散点图(拟合的对数标度)。

[0050] 图17B是测量肿瘤对比血浆中氟维司群和化合物1的浓度的散点图(拟合的对数标度)。

[0051] 图18是测量对于氟维司群和化合物1,肿瘤消退(y轴)对血浆浓度(x轴)的散点图。

[0052] 图19是测量对于氟维司群和化合物1,肿瘤消退(y轴)对肿瘤浓度(x轴)的散点图。

[0053] 图20A是在时间0测量每只动物的体重的散点图。“Cmpd 1”是指如本文所述的“化合物1”。

[0054] 图20B是在时间0测量每只动物的肿瘤体积的散点图。“Cmpd 1”是指如本文所述的“化合物1”。

[0055] 图21是示出随时间推移每个组中的存活小鼠的百分比的卡普兰-迈耶图。刻度标记表示反映小鼠在不同日期招募的删失数据。“Cmpd1”是指如本文所述的“化合物1”。

[0056] 图22A是测量每组随时间推移的平均肿瘤体积的散点图。“Cmpd1”是指如本文所述的“化合物1”。

[0057] 图22B是测量每组随时间推移肿瘤体积的变化百分比的散点图。“Cmpd 1”是指如本文所述的“化合物1”。

[0058] 图23A是测量每组的肿瘤体积的变化百分比的瀑布图。“Cmpd 1”是指如本文所述的“化合物1”。

[0059] 图23B是图23A的放大瀑布图,示出某些组的肿瘤体积大小减小。“Cmpd 1”是指如本文所述的“化合物1”。

[0060] 图24是测量每组的个体动物随时间推移的平均肿瘤体积的散点图。“Cmpd 1”是指如本文所述的“化合物1”。

[0061] 图25是测量每组的个体动物随时间推移肿瘤体积的变化百分比的散点图。“Cmpd 1”是指如本文所述的“化合物1”。

[0062] 图26是测量每组随时间推移的动物重量的散点图。“Cmpd 1”是指如本文所述的“化合物1”。

[0063] 图27是测量每组随时间推移动物重量的变化百分比的散点图。“Cmpd 1”是指如本文所述的“化合物1”。

## 具体实施方式

[0064] 仍然需要治疗不需要侵入性技术(如全脑放射疗法和手术)的某些脑转移,特别是对于雌激素受体(ER)阳性癌症类型而言。本申请提供了通过施用包含完全雌激素受体拮抗剂的组合物来治疗受试者中与ER相关疾病(包括与雌激素受体和雌激素受体的突变有关的癌症)有关的脑转移的方法。

[0065] 定义

[0066] 施用:如本文所用,术语“施用”通常是指将组合物施用至受试者或系统,例如以实现作为所述组合物或包含在所述组合物中或以其它方式由所述组合物递送的剂的递送。

[0067] 剂:如本文所用,术语“剂”是指实体(例如,脂质、金属、核酸、多肽、多糖、小分子等,或其复合物、组合、混合物或系统[例如,细胞、组织、生物体]),或现象(例如,热、电流或电场、磁力或磁场等)。

[0068] 烷基:单独使用或作为较大部分的一部分使用的术语“烷基”是指具有(除非另有说明)1-12、1-10、1-8、1-6、1-4、1-3或1-2个碳原子(例如, $C_1-C_{12}$ 、 $C_1-C_{10}$ 、 $C_1-C_8$ 、 $C_1-C_6$ 、 $C_1-C_4$ 、 $C_1-C_3$ 或 $C_1-C_2$ )的饱和的、任选取代的直链或支链或环状烃基。示例性烷基包括甲基、乙基、丙基(例如,正丙基、异丙基)、丁基(例如,正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基等)、戊基、己基和庚基。术语“环烷基”是指具有约3至约10个环碳原子的任选取代的饱和环系统。示例性单环烷基环包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

[0069] 亚烷基:术语“亚烷基(alkylene)”和“亚烷基(alkylenyl)”可互换使用并且是指二价烷基。在一些实施方案中,“亚烷基”是二价直链或支链烷基。在一些实施方案中,“亚烷基链”是聚亚甲基,即 $-(CH_2)_n-$ ,其中n是正整数,例如1至6、1至4、1至3、1至2、或2至3。任选取代的亚烷基链是其中一个或多个亚甲基氢原子任选地被取代基替代的聚亚甲基。合适的取代基包括下面描述的取代的脂族基团的那些,并且也包括本文说明书中描述的那些。应当理解,亚烷基的两个取代基可一起形成环系统。在某些实施方案中,两个取代基可一起形成3至7元环。取代基可在相同或不同的原子上。

[0070] 烯基:单独使用或作为较大部分的一部分使用的术语“烯基”是指具有至少一个双键并且具有(除非另有说明)2-12、2-10、2-8、2-6、2-4或2-3个碳原子(例如, $C_2-C_{12}$ 、 $C_2-C_{10}$ 、 $C_2-C_8$ 、 $C_2-C_6$ 、 $C_2-C_4$ 或 $C_2-C_3$ )的任选取代的直链或支链或环状烃基。示例性烯基包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基和庚烯基。术语“环烯基”是指含有至少一个碳-碳双键并且具有约3至约10个碳原子的任选取代的非芳族单环或多环环系统。示例性单环环烯基环包括环戊烯基、环己烯基和环庚烯基。

[0071] 拮抗剂:如本文所用,术语“拮抗剂”可指其存在、水平、程度、类型或形式与靶标的水平或活性降低相关的剂或条件。拮抗剂可包括任何化学类别的剂,包括例如小分子、多肽、核酸、碳水化合物、脂质、金属和/或显示相关抑制活性的任何其它实体。在一些实施方案中,拮抗剂可以是“直接拮抗剂”,因为它直接与其靶标结合;在一些实施方案中,拮抗剂可以是“间接拮抗剂”,因为它通过与其靶标直接结合以外的方式施加其影响;例如,通过与靶标的调控剂相互作用,从而改变靶标的水平或活性)。在一些实施方案中,“拮抗剂”可被称为“抑制剂”。

[0072] 芳基:术语“芳基”是指具有总计五至十四个环成员(例如, $C_{5-14}$ )的单环和双环系统,其中系统中的至少一个环是芳族,并且其中系统中的每个环含有三至七个环成员。术语“芳基”可与术语“芳基环”互换使用。在本发明的某些实施方案中,“芳基”是指可携带一个或多个取代基的芳族环系统,其包括但不限于苯基、联苯基、萘基、蒽基等。除非另有说明,否则“芳基”是烃。

[0073] 相关:两个事件或实体彼此“相关”,如果一者的存在、水平和/或形式与另一者的存在、水平、程度、类型和/或形式关联,则在本文中使用时所述术语。例如,如果特定实体(例如多肽、遗传签名、代谢物、微生物等)的存在、水平和/或形式与疾病、病症或疾患的发生率和/或易感性关联(例如,在相关群体中),则认为所述特定实体与所述特定疾病、病症或疾患相关。在一些实施方案中,如果两个或更多个实体直接或间接地相互作用,使它们彼此在

物理上接近和/或保持在物理上接近,则它们在物理上彼此“相关”。在一些实施方案中,物理上彼此相关的两个或更多个实体彼此共价连接;在一些实施方案中,物理上彼此相关的两个或更多个实体彼此不共价连接,而是非共价缔合,例如通过氢键、范德华相互作用、疏水相互作用、磁性及其组合。

[0074] 生物样品:如本文所用,术语“生物样品”通常是指如本文所述获自或源自目标生物来源(例如,组织或生物体或细胞培养物)的样品。在一些实施方案中,目标来源包括生物体,诸如动物或人。在一些实施方案中,生物样品是或包括生物组织或流体。在一些实施方案中,生物样品可以是或包括骨髓;血液;血细胞;腹水;组织或细针活检样品;含有细胞的体液;自由浮动核酸;痰;唾液;尿;脑脊液、腹腔液;胸膜液;粪便;淋巴液;妇科流体;皮肤拭子;阴道拭子;口腔拭子;鼻拭子;冲洗物或灌洗物,例如导管灌洗物或支气管肺泡灌洗物;抽吸物;刮片;骨髓标本;组织活检标本;外科标本;粪便、其它体液、分泌物和/或排泄物;和/或来自其中的细胞等。在一些实施方案中,生物样品是或包括从个体获得的细胞。在一些实施方案中,获得的细胞是或包括来自获得样品的个体的细胞。在一些实施方案中,样品是通过任何适当的方式直接从目标来源获得的“初级样品”。例如,在一些实施方案中,初级生物样品通过选自由以下组成生物组的方法获得:活检(例如,细针抽吸或组织活检)、外科手术、体液(例如,血液、淋巴液、粪便等)的收集等。在一些实施方案中,从上下文可以清楚地看出,术语“样品”是指通过对初级样品进行加工(例如,通过除去一种或多种组分和/或通过添加一种或多种剂)而获得的制剂。例如,使用半透膜过滤。这种“经加工的样品”可包括例如从样品中提取的或通过使初级样品经受诸如mRNA的扩增或逆转录、某些组分的分离和/或纯化等的技术获得的核酸或蛋白质。

[0075] 组合疗法:如本文所用,术语“组合疗法”是指其中受试者同时暴露于两种或更多种治疗方案(例如,两种或更多种治疗剂)的那些情况。在一些实施方案中,可同时施用两种或更多种方案;在一些实施方案中,可依次施用此类方案(例如,在施用第二方案的任何剂量之前施用第一方案的所有“剂量”);在一些实施方案中,以重叠给药方案施用此类剂。在一些实施方案中,组合疗法的“施用”可涉及向接受组合中的其它剂或模式的受试者施用一种或多种剂或模式。为清楚起见,组合疗法不要求单独的剂在单一组合中一起施用(或甚至必须同时施用),但在一些实施方案中,两种或更多种剂或其活性部分可在组合组合中或甚至在组合化合物中一起施用(例如,作为单一化学复合物或共价实体的一部分)。

[0076] 剂型或单位剂型:本领域技术人员将理解,术语“剂型”可用于指用于向受试者施用的活性剂(例如,治疗剂或诊断剂)的物理离散单元。通常,每个这样的单元含有预定量的活性剂。在一些实施方案中,这种量是适合根据给药方案施用的单位剂量的量(或其整个部分),所述单位剂量的量已被确定为与当施用至相关群体时的所需或有益结果(即,与治疗剂量方案)相关。本领域普通技术人员了解,向特定受试者施用的治疗性组合物或剂的总量由一名或多名主治医师确定并且可能涉及多种剂型的施用。

[0077] 给药方案或治疗方案:本领域技术人员将理解,术语“给药方案”和“治疗方案”可用于指通常相隔时间段来单独施用于受试者的一组单位剂量(通常多于一个)。在一些实施方案中,给定的治疗剂具有推荐的给药方案,其可涉及一个或多个剂量。在一些实施方案中,给药方案包括多个剂量,每个剂量在时间上与其它剂量分开。在一些实施方案中,单独剂量彼此间隔相同长度的时间段;在一些实施方案中,给药方案包括多个剂量,并且单独剂

量间隔至少两个不同的时间段。在一些实施方案中,给药方案内的所有剂量具有相同的单位剂量量。在一些实施方案中,给药方案内的不同剂量具有不同的量。在一些实施方案中,给药方案包括第一剂量量的第一剂量,随后是与第一剂量量不同的第二剂量量的一个或多个另外剂量。在一些实施方案中,给药方案包括第一剂量量的第一剂量,随后是与第一剂量量相同的第二剂量量的一个或多个另外剂量。在一些实施方案中,当跨相关群体施用,给药方案与所需或有益的结果相关(即,是治疗性给药方案)。

[0078] 赋形剂:如本文所用,术语“赋形剂”是指可包含在药物组合物中,例如以提供或促成所需的稠度或稳定作用的非治疗剂。合适的药物赋形剂包括例如,淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、大米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、丙烯、乙二醇、水、乙醇等。

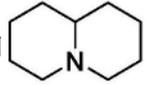
[0079] 卤基或卤素:如本文所用,术语“卤素”或“卤基”是指氟、氯、溴或碘。“卤基”可修饰另一个基团以表示氢原子被卤素原子任选取代。例如,如本文所用,“卤代烷基”是被1个或多个卤素原子取代的支链、直链或环状烷基(例如,“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基”具有1至6个碳原子,其中一个或多个氢原子被卤素原子替代)。卤代烷基的实例包括但不限于单-、二-或三-氟甲基;-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-氟、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-氟、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-氟和-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-F。

[0080] 杂芳基:单独使用或作为较大部分(例如,“杂芳烷基”或“杂芳烷氧基”)的一部分使用的术语“杂芳基”和“杂芳-”是指具有5至10个环原子(例如,5至6元单环杂芳基或9至10元双环杂芳基);具有6、10或14个在环状阵列中共有的π电子;并且除碳原子外还具有一至五个杂原子的单环或双环基团。术语“杂原子”是指氮、氧或硫,并且包括氮或硫的任何氧化形式以及碱性氮的任何季铵化形式。杂芳基包括但不限于噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡啶基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶基、嘌呤基、嘧啶基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻吩并嘧啶基、三唑并吡啶基和苯并异噻唑基。如本文所用,术语“杂芳基”和“杂芳-”还包括其中杂芳基环与一个或多个芳基环、脂环族环或杂环基环稠合的基团,其中基团或连接点位于杂芳族环上(即,具有1至3个杂原子的双环杂芳基环)。非限制性实例包括吡啶基、异吡啶基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并噁唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹啉基、喹啉基、4H-喹啉基、咪唑基、吡啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、吡啶并[2,3-b]-1,4-噁嗪-3(4H)-酮和苯并异噻唑基。杂芳基可以是单环或双环的。术语“杂芳基(heteroaryl)”可与术语“杂芳基环”、“杂芳基(heteroaryl group)”或“杂芳族”互换使用,所述术语中的任一者包括任选取代的环。术语“杂芳烷基”是指被杂芳基取代的烷基,其中烷基和杂芳基部分独立地任选被取代。

[0081] 杂原子:如本文所用的术语“杂原子”是指氮、氧或硫,并且包括氮或硫的任何氧化形式以及碱性氮的任何季铵化形式。

[0082] 杂环:如本文所用,术语“杂环”、“杂环基”、“杂环基团”和“杂环状环”可互换使用并且是指稳定的3至8元单环或7至10元双环杂环部分,其为饱和或部分不饱和的,并且除了碳原子以外还具有一个或多个,如一个至四个如上文定义的杂原子。当关于杂环的环原子使用时,术语“氮”包括取代的氮。例如,在具有0-3个选自氧、硫或氮的杂原子的饱和或部分不饱和环中,氮可以是N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或NR<sup>+</sup>(如在N

取代的吡咯烷基中)。杂环可在产生稳定结构的任何杂原子或碳原子处与其侧基连接,并且任何环原子可任选地被取代。此类饱和或部分不饱和杂环基团的实例包括但不限于四氢呋喃基、四氢噻吩基、哌啶基、十氢喹啉基、噁唑烷基、哌嗪基、二噁烷基、二氧戊环基、二氮杂卓基、氧氮杂卓基、硫氮杂卓基、吗啉基和硫杂吗啉基。杂环基可以是单环、双环、三环或多环,优选单环、双环或三环,更优选单环或双环。术语“杂环基烷基”是指被杂环基取代的烷基,其中烷基部分和杂环基部分独立地任选被取代。双环杂环还包括其中杂环与一个或多个芳基环稠合的基团。示例性双环杂环基团包括二氢吲哚基、异二氢吲哚基、苯并二氧杂环

戊烯基、1,3-二氢异苯并呋喃基、2,3-二氢苯并呋喃基、四氢喹啉基和  双环杂环

也可以是螺环系统(例如,除了碳原子之外,还具有一个或多个如上文定义的杂原子(例如,一个、两个、三个或四个杂原子)的7至11元螺环稠合杂环)。

[0083] 口服:如本文所用的短语“口服施用(oral administration)”和“口服施用(administered orally)”具有它们的在本领域中理解的含义,是指通过口腔来施用化合物或组合物。

[0084] 胃肠外:如本文所用的短语“胃肠外施用(parenteral administration)”和“胃肠外施用(administered parenterally)”具有它们的在本领域中理解的含义,是指除经肠和局部施用以外的施用模式,通常通过注射来进行,并且包括但不限于静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜、脊椎内和胸骨内注射和输注。

[0085] 患者或受试者:如本文所用,术语“患者”或“受试者”是指例如出于实验、诊断、预防、美容和/或治疗的目的而施用或可施用所提供的组合物的任何生物体。典型的患者或受试者包括动物(例如,哺乳动物,如小鼠、大鼠、兔、非人灵长类动物和/或人)。在一些实施方案中,患者是人。在一些实施方案中,患者或受试者患有或易患一种或多种病症或疾患。在一些实施方案中,患者或受试者展现病症或疾患的一种或多种症状。在一些实施方案中,患者或受试者已被诊断患有或易患一种或多种病症或疾患。在一些实施方案中,患者或受试者正在接受或已经接受某种疗法以诊断和/或治疗疾病、病症或疾患。

[0086] 药物组合物:如本文所用,术语“药物组合物”是指与一种或多种药学上可接受的载体一起配制的活性剂。在一些实施方案中,活性剂以适合于在相关受试者的治疗方案中(例如,以已证明在施用时显示达到预定治疗效果的统计学显著概率的量)或在不同的、可比较的受试者中(例如,在与目标受试者或系统不同的可比较的受试者或系统中在目标特定疾病、病症或疾患的一种或多种适应症存在下,或在先前暴露于疾患或剂等)施用的单位剂量量存在。在一些实施方案中,比较术语是指统计上相关的差异(例如,其流行率和/或量级足以达到统计上的相关性)。在给定的上下文中,本领域技术人员将意识到或将能够容易地确定对于实现这种统计显著性所需或足够的差异的程度和/或流行率。

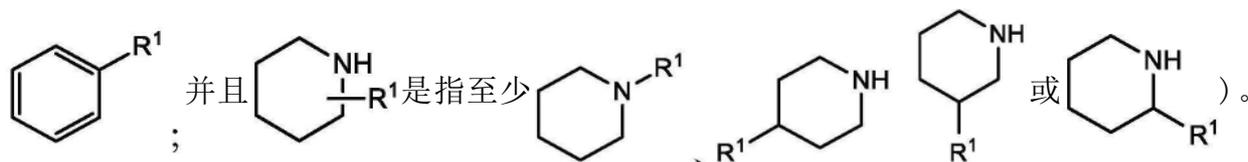
[0087] 药学上可接受的载体:如本文所用,术语“药学上可接受的载体”是指将主题化合物从身体的一个器官或部分携带或运输至身体的另一器官或部分时涉及的药学上可接受的材料、组合物或媒介物,如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂或溶剂囊封材料。各载体在可与制剂的其它成分相容并且对患者无害的意义上必须是“可接受的”。可充当药学上可接受的载体的材料的一些实例包括:糖,如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,如玉米淀粉和马铃薯淀

粉;纤维素及其衍生物,如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素;粉状黄蓍胶;麦芽糖;明胶;滑石;赋形剂,如可可脂和栓剂蜡;油,如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇,如丙二醇;多元醇,如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇和聚乙二醇;酯,如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,如氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;无热原水;等渗盐水;林格氏溶液(Ringer's solution);乙醇;pH缓冲溶液;聚酯、聚碳酸酯和/或聚酸酐;以及其它用于药物制剂中的无毒可相容材料。

[0088] 药学上可接受的盐:如本文所用的术语“药学上可接受的盐”是指适用于药物背景下的此类化合物的盐,即在合理医学判断的范围内适用于与人和低等动物的组织接触而无过度毒性、刺激、过敏反应等,并且与合理益处/风险比相称的盐。药学上可接受的盐是本领域熟知的。例如,S.M.Berge等人在J.Pharmaceutical Sciences,66:1-19(1977)中详细描述了药学上可接受的盐。在一些实施方案中,药学上可接受的盐包括但不限于:无毒酸加成盐,其为氨基与无机酸(如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸)或与有机酸(如乙酸、顺丁烯二酸、酒石酸、柠檬酸、丁二酸或丙二酸)或通过使用本领域中使用的其它方法(如离子交换)形成的盐。在一些实施方案中,药学上可接受的盐包括但不限于己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟碱酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐(pamoate)、果胶酸盐(pectinate)、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐等。代表性碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。在一些实施方案中,适当时,药学上可接受的盐包括使用平衡离子如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、具有1至6个碳原子的烷基、磺酸根和芳基磺酸根形成的无毒铵、季铵和胺阳离子。

[0089] 取代的或任选取代的:如本文所述,本发明的化合物可含有“任选取代的”部分。通常,术语“取代的”,不论前面有无术语“任选地”,均意指指定部分的一个或多个氢被合适的

取代基替代。“取代的”适用于结构中明确或隐含的一个或多个氢(例如,  是指至少



除非另外说明,否则“任选取代的”基团在基团的每个可取代的位置可具有合适的取代基,并且当给定结构中多于一个位置可被选自指定组的多于一个取代基取代时,取代基在每个位置可以是相同或不同的。由本发明所设想的取代基的组合优选为使得形成稳定的或化学上可行的化合物的那些。如本文所用的术语“稳定的”是指当经受允许化合物产生、检测以及在某些实施方案中其回收、纯化和用于本文所公开的一个或多个目的的条件时基本未改变的化合物。描述为“取代”的基团优选具有1与4个之间的取代基,更优选1或2个取代基。描

述为“任选取代的”基团可以是未取代的或如上所述的“取代的”。

[0090] 在“任选取代的”基团的可取代碳原子上的合适单价取代基独立地是卤素； $-(CH_2)_0-4R^\circ$ ； $-(CH_2)_0-4OR^\circ$ ； $-O(CH_2)_0-4R^\circ$ ， $-O-(CH_2)_0-4C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_0-4CH(OR^\circ)_2$ ； $-(CH_2)_0-4SR^\circ$ ； $-(CH_2)_0-4Ph$ ，其可以被 $R^\circ$ 取代； $-(CH_2)_0-4O(CH_2)_0-1Ph$ ，其可被 $R^\circ$ 取代； $-CH=CHPh$ ，其可被 $R^\circ$ 取代； $-(CH_2)_0-4O(CH_2)_0-1$ -吡啶基，其可被 $R^\circ$ 取代； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-N_3$ ； $-(CH_2)_0-4N(R^\circ)_2$ ； $-(CH_2)_0-4N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$ ； $-(CH_2)_0-4N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$ ； $-(CH_2)_0-4N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_0-4C(O)R^\circ$ ； $C(S)R^\circ$ ； $-(CH_2)_0-4C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_0-4C(O)SR^\circ$ ； $-(CH_2)_0-4C(O)OSiR^\circ_3$ ； $-(CH_2)_0-4OC(O)R^\circ$ ； $-OC(O)(CH_2)_0-4SR^\circ$ ； $-(CH_2)_0-4SC(O)R^\circ$ ； $-(CH_2)_0-4C(O)NR^\circ_2$ ； $-C(S)NR^\circ_2$ ； $-C(S)SR^\circ$ ； $-SC(S)SR^\circ$ ， $-(CH_2)_0-4OC(O)NR^\circ_2$ ； $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$ ； $-C(O)C(O)R^\circ$ ； $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$ ； $-C(NOR^\circ)R^\circ$ ； $-(CH_2)_0-4SSR^\circ$ ； $-(CH_2)_0-4S(O)2R^\circ$ ； $-(CH_2)_0-4S(O)2OR^\circ$ ； $-(CH_2)_0-4OS(O)2R^\circ$ ； $-S(O)2NR^\circ_2$ ； $-(CH_2)_0-4S(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)S(O)2NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)S(O)2R^\circ$ ； $-N(OR^\circ)R^\circ$ ； $-C(NH)NR^\circ_2$ ； $-P(O)2R^\circ$ ； $-P(O)R^\circ_2$ ； $-OP(O)R^\circ_2$ ； $-OP(O)(OR^\circ)_2$ ； $SiR^\circ_3$ ； $-(C1-4直链或支链亚烷基)_0-N(R^\circ)_2$ ；或 $-(C1-4直链或支链亚烷基)C(O)_0-N(R^\circ)_2$ ，其中每个 $R^\circ$ 可如下文所定义被取代且独立地是氢、C1-6脂族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_0-1Ph$ 、 $-CH_2-$ （5-6元杂芳基环）或具有0-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的3至6元饱和的、部分不饱和的或芳基环，或尽管上文所定义，但两个独立出现的 $R^\circ$ 连同其一个或多个居间原子一起形成具有0-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的3至12元饱和的、部分不饱和的或芳基单环或双环，其可以被如下定义所取代，其可如下定义被取代。

[0091]  $R^\circ$ （或两个独立出现的 $R^\circ$ 连同其居间原子一起形成的环）上的合适的单价取代基独立地是卤素、 $-(CH_2)_0-2R^\bullet$ 、 $-(\text{卤代}R^\bullet)$ 、 $-(CH_2)_0-2OH$ 、 $-(CH_2)_0-2OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_0-2CH(OR^\bullet)_2$ 、 $-O(\text{卤代}R^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_0-2C(O)R^\bullet$ 、 $-(CH_2)_0-2C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_0-2C(O)OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_0-2SR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_0-2SH$ 、 $-(CH_2)_0-2NH_2$ 、 $-(CH_2)_0-2NHR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_0-2NR^\bullet_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SiR^\bullet_3$ 、 $-OSiR^\bullet_3$ 、 $-C(O)SR^\bullet$ 、 $-(C1-4直链或支链亚烷基)C(O)OR^\bullet$ 或 $-SSR^\bullet$ ，其中每个 $R^\bullet$ 未被取代或当前面有“卤代”时仅被一个或多个卤素取代，并且独立地选自C1-4脂族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_0-1Ph$ 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3至6元饱和的、部分不饱和的或芳基环。在 $R^\circ$ 的饱和碳原子上的合适二价取代基包括 $=O$ 和 $=S$ 。

[0092] 在“任选取代的”基团的饱和碳原子上的合适二价取代基包括以下： $=O$ （“氧代基”）、 $=S$ 、 $=NNR^*2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHC(O)OR^*$ 、 $=NNHS(O)2R^*$ 、 $=NR^*$ 、 $=NOR^*$ 、 $-O(C(R^*2))_2-3O-$ 或 $-S(C(R^*2))_2-3S-$ ，其中每个独立出现的 $R^*$ 选自氢、可如下文所定义被取代的C1-6脂族或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的5至6元饱和的、部分不饱和的或芳基环。结合至“任选取代的”基团的邻位可取代碳的合适二价取代基包括： $-O(CR^*2)_2-3O-$ ，其中每个独立出现的 $R^*$ 选自氢、可如下文所定义被取代的C1-6脂族或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的5-6元饱和的、部分不饱和的或芳基环。

[0093] 在 $R^*$ 的脂族基团上的合适取代基包括卤素、 $-R^\bullet$ 、 $-(\text{卤代}R^\bullet)$ 、 $-OH$ 、 $-OR^\bullet$ 、 $-O(\text{卤代}R^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^\bullet$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^\bullet$ 、 $-NR^\bullet_2$ 或 $-NO_2$ ，其中每个 $R^\bullet$ 未被取代或在前面有“卤代”时仅被一个或多个卤素取代并且独立地是C1-4脂族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_0-1Ph$ 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5至6元饱和的、部分不饱和的或芳基环。

[0094] 在“任选取代的”基团的可取代氮上的合适取代基包括 $-R^\ddagger$ 、

$-\text{NR}^{\dagger}2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\dagger}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\dagger}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{\dagger}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^{\dagger}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\dagger}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\dagger}2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{\dagger}2$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^{\dagger}2$  或  $-\text{N}(\text{R}^{\dagger})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\dagger}$ ; 其中每个  $\text{R}^{\dagger}$  独立地是氢、可如下文所定义被取代的 C1-6 脂族、未取代的 -OPh 或具有 0-4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的 3 至 6 元饱和的、部分不饱和的或芳基环, 或尽管上文定义, 但两个独立出现的  $\text{R}^{\dagger}$  与其一个或多个居间原子一起形成具有 0-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 3 至 12 元饱和的、部分不饱和的或芳基单环或双环。

[0095] 在  $\text{R}^{\dagger}$  的脂族基团上的合适取代基独立地是卤素、 $-\text{R}^{\bullet}$ 、 $-(\text{卤代}\text{R}^{\bullet})$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\bullet}$ 、 $-\text{O}(\text{卤代}\text{R}^{\bullet})$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\bullet}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{\bullet}$ 、 $-\text{NR}^{\bullet}2$  或  $-\text{NO}_2$ , 其中每个  $\text{R}^{\bullet}$  未被取代或在前面有“卤代”时仅被一个或多个卤素取代并且独立地是 C1-4 脂族、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_0-1\text{Ph}$  或具有 0-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 3 至 6 元饱和的、部分不饱和的或芳基环。

[0096] 小分子: 如本文所用, 术语“小分子”意指低分子量有机和/或无机化合物。一般而言, “小分子”是大小小于约 5 千道尔顿 (kD) 的分子。在一些实施方案中, 小分子小于约 4kD、3kD、约 2kD 或约 1kD。在一些实施方案中, 小分子小于约 800 道尔顿 (D)、约 600D、约 500D、约 400D、约 300D、约 200D 或约 100D。在一些实施方案中, 小分子小于约 2000g/mol、小于约 1500g/mol、小于约 1000g/mol、小于约 800g/mol 或小于约 500g/mol。在一些实施方案中, 小分子不是聚合物。

[0097] 在一些实施方案中, 小分子不包括聚合部分。在一些实施方案中, 小分子不是和/或不包含蛋白质或多肽 (例如, 不是寡肽或肽)。在一些实施方案中, 小分子不是和/或不包含多核苷酸 (例如, 不是寡核苷酸)。在一些实施方案中, 小分子不是和/或不包含多糖; 例如, 在一些实施方案中, 小分子不是糖蛋白、蛋白聚糖、糖脂等)。在一些实施方案中, 小分子不是脂质。

[0098] 在一些实施方案中, 小分子是调节剂 (例如, 是抑制剂或激活剂)。在一些实施方案中, 小分子具有生物活性。在一些实施方案中, 小分子是可检测的 (例如, 包含至少一个可检测部分)。在一些实施方案中, 小分子是治疗剂。

[0099] 阅读本公开的本领域普通技术人员将理解本文所述的某些小分子化合物可以多种形式中的任一种提供和/或使用, 例如晶体形式 (例如, 多晶型物、溶剂合物等)、盐形式、受保护形式、前药形式、酯形式、异构体形式 (例如, 光学和/或结构异构体)、同位素形式等。

[0100] 本领域普通技术人员将理解某些小分子化合物具有可以一种或多种立体异构体形式存在的结构。在一些实施方案中, 这样的小分子可根据本公开以单独对映异构体、非对映异构体或几何异构体形式使用, 或者可呈立体异构体的混合物形式; 在一些实施方案中, 这样的小分子可根据本公开以外消旋混合物形式使用。

[0101] 本领域技术人员将理解某些小分子化合物具有可以一种或多种互变异构形式存在的结构。在一些实施方案中, 这样的小分子可根据本公开以单独互变异构体形式或在互变异构形式之间相互转化的形式使用。

[0102] 本领域技术人员将理解某些小分子化合物具有允许同位素取代的结构 (例如, 2H 或 3H 代替 H; 11C、13C 或 14C 取代 12C; 13N 或 15N 取代 14N; 17O 或 18O 取代 16O; 36Cl 取代 35Cl; 18F 取代 19F; 131I 取代 127I; 等等)。在一些实施方案中, 这样的小分子可根据本公开以一种或

多种同位素修饰形式或其混合物使用。

[0103] 在一些实施方案中,提及特定小分子化合物可能涉及所述化合物的特定形式。在一些实施方案中,特定小分子化合物可以盐形式(例如,以酸加成盐或碱加成盐形式,取决于化合物)提供和/或使用;在一些此类实施方案中,盐形式可以是药学上可接受的盐形式。

[0104] 在一些实施方案中,其中小分子化合物是在自然界中存在或发现的化合物,所述化合物可根据本公开以不同于其在自然界中存在或发现的形式提供和/或使用。本领域普通技术人员将理解,在一些实施方案中,特定小分子化合物的制剂不同于存在于参考制剂或来源中的化合物,所述特定小分子化合物的制剂含有绝对或相对量的所述化合物或其特定形式且不同于绝对或相对(相对于所述制剂的另一种组分,包括例如化合物的另一种形式)量的所述化合物或存在于目标参考制剂中(例如,在来自目标来源如生物制品或环境来源的初级样品中)的形式。因此,在一些实施方案中,例如,小分子化合物的单一立体异构体的制剂可被认为是与所述化合物的外消旋混合物不同形式的化合物;小分子化合物的特定盐可被认为是与所述化合物的另一种盐形式不同的形式;仅含有包含双键的一种构象异构体((Z)或(E))的化合物形式的制剂可被认为是与含有双键的另一种构象异构体((E)或(Z))不同形式的化合物;一个或多个原子是与参考制剂中存在的同位素不同的同位素的制剂可被认为是不同的形式;等等。

[0105] 治疗剂:如本文所用,短语“治疗剂”一般是指当向生物体施用引发所需的药理学作用剂。在一些实施方案中,如果剂在整个适当的群体中表现出统计学显著的效应,则所述剂被认为是治疗剂。在一些实施方案中,适当的群体可以是模型生物体的群体。在一些实施方案中,可通过各种标准来定义适当的群体,所述标准诸如某个年龄组、性别、遗传背景、预先存在的临床条件等。在一些实施方案中,治疗剂是可用于减轻、改善、缓和、抑制、预防疾病、病症和/或疾患、延迟其发作、减轻其严重性、和/或降低其一种或多种症状或特征的发生率的物质。在一些实施方案中,“治疗剂”是已经或需要由政府机构批准才可销售以向人施用的剂。在一些实施方案中,“治疗剂”是需要医学处方才能施用于人的剂。

[0106] 治疗:如本文所用,术语“治疗(treat、treatment或treating)”是指用于部分或完全减轻、改善、缓和、抑制、预防疾病、病症和/或疾患,延迟其发作,降低其严重性和/或降低其一种或多种症状或特征发生的任何方法。可向未表现出疾病、病症和/或疾患的迹象的受试者施用治疗。在一些实施方案中,可向仅展现疾病、病症和/或疾患的早期迹象的受试者施用治疗,例如以达成降低发展与所述疾病、病症和/或疾患相关的病理的风险的目的。

[0107] 治疗有效量:如本文所用,术语“治疗有效量”是指物质(例如治疗剂、组合物和/或制剂)在作为治疗方案的一部分施用引发所需生物反应的量。在一些实施方案中,物质的治疗有效量是当向罹患或易感疾病、病症和/或疾患的受试者施用足以治疗、诊断、预防所述疾病、病症和/或疾患和/或延迟其发作的量。如本领域普通技术人员将了解,物质的有效量可取决于如所需生物终点、待递送的物质、靶标细胞或组织等的因素而变化。例如,制剂中的化合物的用以治疗疾病、病症和/或疾患的有效量是减轻、改善、缓和、抑制、预防所述疾病、病症和/或疾患、延迟其发作、降低其严重性和/或降低其一种或多种症状或特征发生的量。在一些实施方案中,治疗有效量以单个剂量施用;在一些实施方案中,递送治疗有效量需要多个单位剂量。

[0108] 如本文所用的符号  是指两个原子之间的连接点。

[0109] 本领域技术人员理解,本文提及的化合物可以高于天然存在的同位素比率的任何或所有原子富集一种或多种同位素,如但不限于氘(<sup>2</sup>H或D)。

[0110] 本发明的化合物或其药学上可接受的盐可含有手性中心,除非另有说明,否则所述手性中心可为(R)或(S)构型,或者可包含其混合物。因此,本申请包括本文所述的化合物的立体异构体,在适用的情况下,单独或以任何比例掺混。立体异构体可包括但不限于对映异构体、非对映异构体、外消旋混合物以及它们的组合。此类立体异构体可使用常规技术,通过使对映异构体起始材料反应或通过分离本申请化合物的异构体来制备和分离。

[0111] 雌激素受体相关疾病和病症

[0112] 雌激素受体(“ER”)参与例如与女性生殖系统的发育、骨量的维持、心血管和/或中枢神经系统组分的保护等有关的多种生物过程(参见例如,Pearce和Jordan Crit.Rev.Onc/Hem 50:3,2004;Heldring Phys.Rev.87:905,2007)。ER一直牵涉于多种癌症中。在许多表达雌激素受体的肿瘤(即ER<sup>+</sup>肿瘤)中,活性ER $\alpha$ 信号传导已被证明驱动细胞增殖(尽管据报告ER $\beta$ 信号传导能够实现肿瘤抑制效应;参见例如,Nilsson和Gustafson Clin.Pharmacol.Ther.89:44,2011)。通常,只有1%的细胞呈ER染色阳性的肿瘤(例如乳腺肿瘤)被分类为“ER<sup>+</sup>”。靶向ER的治疗是许多ER<sup>+</sup>肿瘤患者的标准治疗(参见例如,Cardoso等人 Annals Onc. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdmx036>,2017;Rugo等人 J.Clin.Oncol.34:3069,2016;Senkus等人 Annal Onc.26:v8,2015;Sareddy和Vadlamudi Clin.J Nat.Med,13:801,2015)。例如,对于早期乳腺癌患者,推荐的疗法通常包括肿瘤切除,然后是ER靶向疗法(例如,如下文所论述)。对于晚期乳腺癌(包括转移性乳腺癌),ER靶向疗法是主流。

[0113] 鉴于ER信号传导在许多癌症以及某些心血管、炎症和神经变性疾病中的重要性,已投入大量精力来开发靶向ER的治疗剂和模式。用于描述ER靶向剂的术语具有一定的流动性/灵活性,但已经开发和/或研究了具有不同机制的各种剂。

[0114] 一些ER靶向剂被设计和/或记录用于降低雌激素(即,17 $\beta$ 雌二醇)的产生水平。

[0115] 一些ER靶向剂被设计和/或记录为直接与ER结合;在一些情况下,此类剂与雌激素竞争结合至ER和/或干扰雌激素结合将自然产生的变构变化。通常,术语“抗雌激素”用于指与ER结合的剂,并且有时专门用于表示与雌激素竞争ER结合的剂。

[0116] 术语“选择性雌激素受体调节剂”(“SERM”)已被用来指被设计和/或记录为改变ER活性的一些方面的化合物。一些著作将“SERM”称为代表一种特定类型的抗雌激素;然而,其它著作更普遍地使用术语“SERM”来指代化合物,所述化合物具体地影响ER(特别是ER $\alpha$ )表达和/或活性的一些特征。

[0117] 术语“选择性雌激素受体降解剂”(“SERD”)已用于指被设计和/或记录为触发或增强ER降解的化合物。在许多情况下,如果化合物的存在与ER水平降低相关,则所述化合物可被称为SERD。一些著作将化合物分类为SERM或SERD;其它著作将SERD称为特定类型或种类的作为SERM的化合物。

[0118] 不管特定剂的作用机制如何,迄今为止的临床经验表明,不完全效应(例如,在单个患者内和/或跨患者群体)和/或耐药性的发展仍然是问题。

[0119] 此外,据报告某些ER突变的存在或发展影响各种ER靶向疗法的有效性(参见例如,Jeselson等人 Nature Rev.Clin.Onc.12,573,2015;Gelsomino等人 Breast Cancer

Res.Treat 157:253,2016;Toy等人2013)。一些特别有问题的突变是“激活”ER表达和/或功能的一个或多个方面的那些突变;据报告,一些激活突变可使ER配体独立(即组成型活性)。例如,ER配体结合结构域中的特定突变(包括D538G和Y537S)已被证明组成性地激活ER;其它突变(包括除去配体结合结构域的缺失和/或融合)可具有类似的效应(参见例如,Li等人Cell Repts 4:1116,2013;Veeraraghavan等人Breast Cancer Research and Treatment 158,219-232,2016;Veeraraghavan等人Nature Comms 5:4577,2014)。一些报告表明,多达50%的患有转移性乳腺癌的女性可在循环肿瘤DNA中检测到激活ER突变。

[0120] 约10%至16%的乳腺癌患者发生脑转移,这是继肺癌之后脑转移的第二大常见原因。Leone,Exp Hematol Oncol 4,33(2015)doi:10.1186/s40164-015-0028-8。预后较差,诊断后的总体存活期在从数月至数年的范围内。Frisk,等人,Breast Cancer Res.Treat.166:887-896(2017)。特别地,对于激素阳性疾病,例如ER阳性乳腺癌,乳腺癌脑转移(BCBM)的发生率是14%,发展脑转移后的中值总体存活期是9-10个月。Brosnan和Anders,Ann Transl Med.,2016;6(9):163。没有FDA批准的用于治疗乳腺癌脑转移的疗法,只有手术和放射疗法,包括全脑放射疗法。

[0121] 治疗乳腺癌脑转移的挑战在于提供能够穿过血脑屏障的疗法。正如Brosnan和Anders所指出的,BBB的存在是为了选择性地调控进入脑的物质并保护脑免受有毒物质,包括化学治疗剂和靶向药物。特别地,“除了固有的药物流出泵外,BBB渗透性的不可预测性质和异质性使得有效地将足够数量的药物递送至脑转移以实现细胞凋亡具有挑战性。”Brosnan和Anders,Ann Transl Med.,2016;6(9):163。

[0122] 本公开确立了某些类别的化合物,所述化合物是能够穿过血脑屏障的完全雌激素受体拮抗剂,从而提供治疗乳腺癌脑转移的可行模式。

[0123] 雌激素受体拮抗剂

[0124] 为了寻求靶向ER的有效疗法,已经并将继续进行大量投资(例如,在Patel和Bihani Pharmacol.&Therap.186:1,2018中进行了综述)。

[0125] 临床开发中最先进的化合物包括:

[0126] a.他莫昔芬一直是一种重要的乳腺癌治疗剂,被誉为“挽救了全世界50万妇女的生命”(参见“在NCI的支持下将研究性乳腺癌药物Endoxifen从实验室带到床边,可在<https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2017/endoxifen-breast-cancer-NCI-support>获得(最后访问时间为2019年7月7日),但已知对低CYP2D6活性的女性效果较差,并且也容易发展耐药性。

[0127] b.因多昔芬(Endoxifen)是他莫昔芬的活性代谢物,最初开发用于解决他莫昔芬在低CYP2D6活性的女性中失败的问题,其降低所述女性将他莫昔芬转化为因多昔芬的能力。(参见Cancer Currents Blog,National Cancer Institute,2017年8月31日)。

[0128] c.ARN-810(布利司群(Brilanestrant);GDC-810),其被描述为“可在他莫昔芬敏感性和耐药性ER+BC异种移植物模型中诱导肿瘤消退的新型的、有效的、非类固醇的、口服生物可利用的选择性ER拮抗剂/ER降解剂”(参见Dickler等人Cancer Res.75(15增补版):摘要nr CT231,2015),并且已进入II期临床试验,用于治疗其它激素剂治疗失败但进一步发展可能随后已下降的ER+乳腺癌患者(参见例如,Biospace2017年4月27日)。

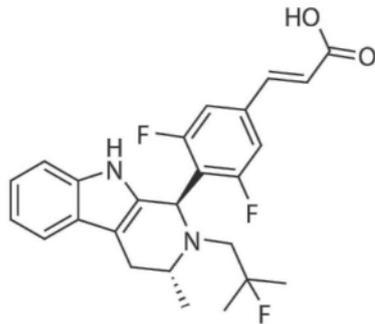
[0129] d.AZD9496,其被描述为“雌激素受体 $\alpha$ (ER $\alpha$ )的口服非类固醇小分子抑制剂和ER $\alpha$

的强效且选择性拮抗剂和降解剂”(参见Hamilton等人Clin Cancer Res 1:3519,2018);据报告,AZD9496“拮抗和降解ER,在内分泌敏感性和内分泌耐药性模型两者中均具有抗肿瘤活性”,并被描述为“在拮抗ER和规避内分泌耐药性方面与氟维司群相当”(参见Nardone等人Br.J.Cancer 120:331,2019)。

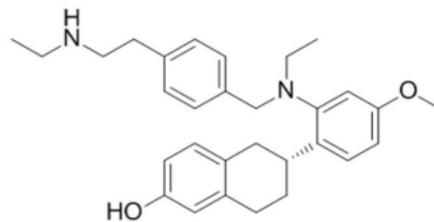
[0130] e. RAD-1901 (依拉司群 (Elacestrant)) 被描述为“已在大量预先治疗的ER+晚期乳腺癌患者中显示出单剂活性的新型非类固醇口服SERD (参见de Vries等人,Cancer Res.摘要P1-10-04,2018;还参见Bardia等人J.Clin.Onc.35:15\_suppl,1014,2017)。临床前研究还报告,“依拉司群显著抑制了携带ESR1突变的异种移植模型的生长,包括携带Y537S或D538G突变的那些模型以及对氟维司群和他莫昔芬不敏感的模式”(参见Patel等人Cancer Res 79:摘要nr P6-20-08,2019)。

[0131] f. 氟维司群 (Faslodex™) 是第一个获得FDA批准的SERD,并且已被批准用于治疗某些ER+癌症,包括与帕博西尼或阿贝西尼组合使用。氟维司群是“结合、阻断和降解雌激素受体(ER)、从而完全抑制通过ER进行的雌激素信号传导的选择性雌激素受体降解剂”(参见Nathan和Schmid Oncol Ther 5:17,2017)。氟维司群已取得显著临床成功,并且通常被认为是比较ER靶向疗法的“黄金标准”。然而,氟维司群是通过注射而不是口服施用的,并且实际上需要每月一次通过肌肉内注射施500mg (在初始给药后)。此外,尽管某些回顾性分析提供了希望,即氟维司群可能在治疗具有ER突变体的患者中具有一些效用,但尚未获得确凿的活性证据 (参见例如,Fribbens等人J Clin Oncol.34:2961,2916;Spoerke等人Nat Commun 7:11579,2016):

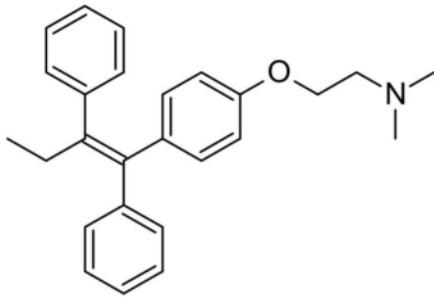
[0132]



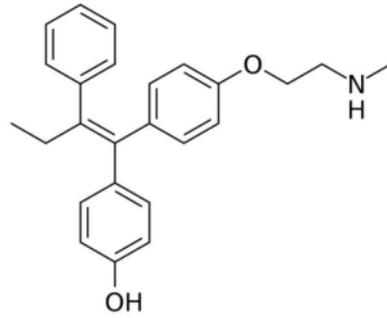
AZD9496



RAD-1901

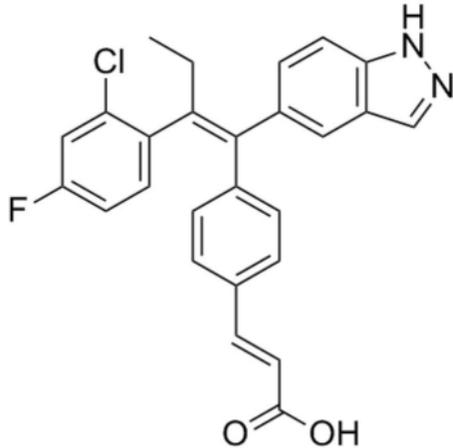


他莫昔芬

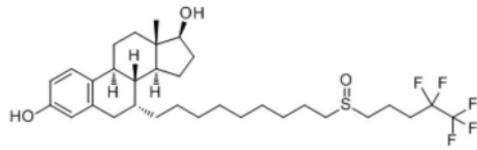


因多昔芬

[0133]



ARN-810



氟维司群

[0134] 氟维司群仍然是治疗对目前批准的疗法(如他莫昔芬和因多昔芬)产生耐药性的患者的ER相关疾病和病症的金标准。本公开认识到氟维司群的成功源于其作为完全雌激素受体拮抗剂(“CERAN”)发挥作用的能力,所述完全雌激素受体拮抗剂(1)抑制AF1和AF2两者,使得它可抑制在组成型活性ER突变体中仍然存在的AF1活性;(2)促进ER降解;并且(3)缺乏在使用某些其它剂情况下观察到的部分ER激动剂活性。例如,与限制雌激素产生的疗法(例如阿那曲唑)或部分拮抗剂(例如他莫昔芬)相比,氟维司群表现出优异的活性并且是激素受体阳性的局部晚期或转移性乳腺癌患者的优选治疗选择。参见Robertson等人, *The Lancet*, 388 (10063):2997-3005 (2016年12月17日)。不希望受任何特定理论束缚,提出氟维司群抑制AF1和AF2的能力可归因于其将共阻遏因子募集至ER复合物。

[0135] 无论如何,本公开进一步认识到许多其它化合物,包括例如ARN-810、AZD9496、他莫昔芬等不如氟维司群有效,至少部分是因为它们仅部分拮抗ER,并且特别是因为它们抑制AF2的激活但不抑制AF1的激活。此外,然而众所周知,氟维司群存在许多缺陷,包括口服生物利用度差和无法穿过血脑屏障。

[0136] 本公开涵盖以下见解:ER相关脑转移的治疗包括施用某些类别的完全雌激素受体拮抗剂,所述完全雌激素受体拮抗剂是口服生物可利用的并且还能够穿过血脑屏障。因此,在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗癌症的方法,所述方法包括以下步骤:向患有ER相关癌症的受试者施用组合物,所述组合物将完全雌激素受体拮抗剂递送至所述受试者的脑中,其中所述受试者已被确定患有或疑似患有脑转移。

[0137] 完全雌激素受体拮抗剂

[0138] 在一些实施方案中,本公开教导作为完全雌激素受体拮抗剂的一种或多种化合物的特别有用性。在一些实施方案中,如所述术语在本文所用,“完全雌激素受体拮抗剂”的特征在于雌激素受体的完全拮抗作用而没有残余雌激素受体激动剂活性。例如,应理解完全雌激素拮抗剂是在ER $\alpha$ 蛋白质水平测定、MCF-7细胞系测定、Ishikawa细胞系测定测定(测量野生型ER和某些突变体,包括缺乏AF1和/或AF2结构域的突变体)和啮齿动物子宫增重测定中的一者或多者中显示ER拮抗作用且无ER激动作用的剂(例如,小分子化合物)。一般而言,参见WO 2017/059139和U.S.9,018,244。可替代地或另外地,在一些实施方案中,完全雌激素受体拮抗剂具有三个特征:它(1)抑制激活功能1(AF1)和激活功能2(AF2)两者,因为完全抗雌激素活性需要AF1和AF2两者的失活;(2)促进ER降解;并且(3)缺乏在使用某些其它剂情况下观察到的部分ER激动剂活性。不受理论束缚,应理解AF1和AF2两者的完全抑制是完全雌激素受体活性所必需的,激活编码雌激素受体1的基因中的突变允许激活AF1和AF2两者,即使在没有雌激素的情况下。

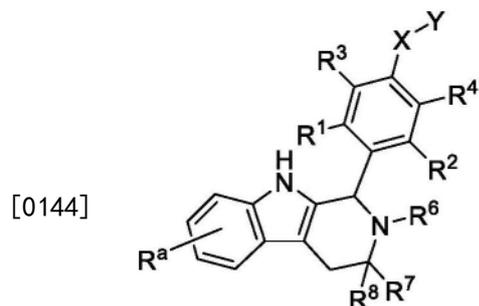
[0139] 鉴于ER信号传导在许多癌症以及某些心血管、炎症和神经变性疾病中的重要性,已投入大量精力来开发靶向ER的治疗剂和模式。用于描述ER靶向剂的术语具有一定的流动性/灵活性,但已经开发和/或研究了具有不同机制的各种剂。

[0140] 目前,氟维司群是唯一批准的具有每种特征的疗法。但是,如上所述,氟维司群存在许多缺点,包括口服生物利用度差和无法穿过血脑屏障,从而使其对于治疗与ER相关疾病或病症有关的脑转移完全无效。

[0141] 示例性化合物的某些结构特征

[0142] 本公开包括涵盖以下见解:某些类别的化合物能够完全拮抗雌激素受体(即,是完全雌激素受体拮抗剂),同时还能够穿过血脑屏障,从而使其适用于治疗与ER相关疾病或病症有关的脑转移。例如,本公开尤其报告某些完全雌激素受体拮抗剂,所述完全雌激素受体拮抗剂在各种测定中表现出与氟维司群相当的完全雌激素受体拮抗作用。

[0143] 合适的完全雌激素受体拮抗剂包括在WO 2012/084711、WO 2014/191726、WO 2016/097072、WO 2017/059139和WO 2019/245974中报告的那些,所述文献各自以引用的方式并入本文。例如,在一些实施方案中,完全雌激素受体拮抗剂选自由以下组成的组:GDC-9545、SAR439859、AZD9833和式I化合物

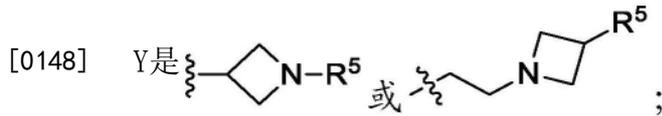


### I

[0145] 或其药学上可接受的盐,

[0146] 其中:

[0147] X是-NH-、-CH<sub>2</sub>-或-O-;



[0149] R<sup>a</sup>是氢或卤基;

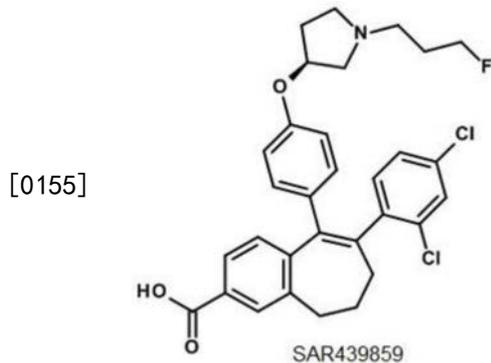
[0150] R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>各自独立地选自氢和卤基;

[0151] R<sup>5</sup>是氢或选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基的任选取代的基团;

[0152] R<sup>6</sup>是氢或选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基的任选取代的基团;

[0153] R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>各自独立地选自氢和任选取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

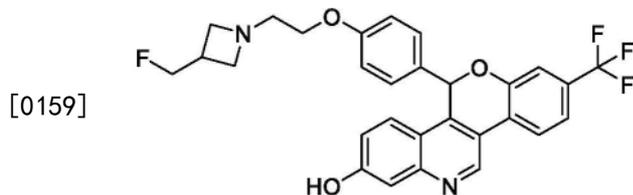
[0154] 在一些实施方案中,完全雌激素受体拮抗剂是SAR439859。



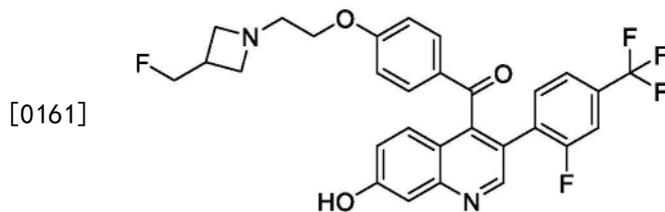
[0156] 在一些实施方案中,完全雌激素受体拮抗剂是AZD9833。

[0157] 在一些实施方案中,完全雌激素受体拮抗剂是GDC-9545。

[0158] 在一些实施方案中,完全雌激素受体拮抗剂是

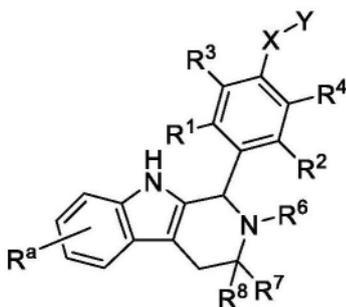


[0160] 在一些实施方案中,完全雌激素受体拮抗剂是



[0162] 在一些实施方案中,完全雌激素受体拮抗剂是式I化合物

[0163]



## I

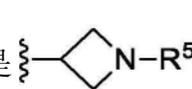
[0164] 或其药学上可接受的盐,其中 $R^a$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、X和Y在本文的类和亚类中描述。

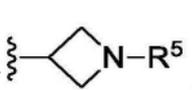
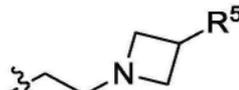
[0165] 在一些实施方案中,如上文一般所述,X是-NH-、-CH<sub>2</sub>-或-O-。在一些实施方案中,X是-NH-或-O-。在一些实施方案中,X是-CH<sub>2</sub>-或-O-。在一些实施方案中,X是-NH-或-CH<sub>2</sub>-。在一些实施方案中,X是-NH-。在一些实施方案中,X是-CH<sub>2</sub>-。在一些实施方案中,X是-O-。

[0166] 在一些实施方案中,如上文一般所述, $R^a$ 是氢或卤基。在一些实施方案中, $R^a$ 是氢。在一些实施方案中, $R^a$ 是卤基。在一些实施方案中, $R^a$ 是氟、溴或氯。在一些实施方案中, $R^a$ 是氟基。

[0167] 在一些实施方案中,如上文一般所述, $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 各自独立地选自氢和卤基。在一些实施方案中, $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 各自是氢。在一些实施方案中, $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 各自是氢,并且 $R^4$ 是卤基。在一些实施方案中, $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 各自是氢,并且 $R^4$ 是氟基。在一些实施方案中, $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 各自是氢,并且 $R^1$ 是卤基。在一些实施方案中, $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 各自是氢,并且 $R^1$ 是氟基。在一些实施方案中, $R^1$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 各自是氢,并且 $R^2$ 是卤基。在一些实施方案中, $R^1$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 各自是氢,并且 $R^2$ 是氟基。在一些实施方案中, $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^4$ 各自是氢,并且 $R^3$ 是卤基。在一些实施方案中, $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^4$ 各自是氢,并且 $R^3$ 是氟基。在一些实施方案中, $R^1$ 和 $R^2$ 各自是氢,并且 $R^3$ 和 $R^4$ 各自是卤基。在一些实施方案中, $R^1$ 和 $R^2$ 各自是氢,并且 $R^3$ 和 $R^4$ 各自是氟基。在一些实施方案中, $R^3$ 和 $R^4$ 是氢,并且 $R^1$ 和 $R^2$ 是卤基。在一些实施方案中, $R^3$ 和 $R^4$ 是氢,并且 $R^1$ 和 $R^2$ 是氟基。

[0168] 在一些实施方案中, $R^1$ 和 $R^2$ 各自是氢,并且 $R^3$ 和 $R^4$ 各自是氢或卤基,并且当 $R^3$ 或 $R^4$ 中的一个为卤基时, $R^3$ 或 $R^4$ 中的另一个是氢。在一些实施方案中, $R^1$ 和 $R^2$ 各自是氢,并且 $R^3$ 和 $R^4$ 各自是氢或氟基,并且当 $R^3$ 或 $R^4$ 中的一个为氟基时, $R^3$ 或 $R^4$ 中的另一个是氢。

[0169] 在一些实施方案中,如上文一般所述,Y是  或  在

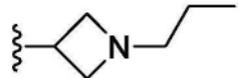
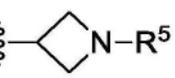
一些实施方案中,Y是  在一些实施方案中,Y是  。

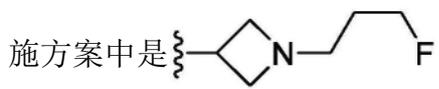
[0170] 在一些实施方案中,如上文一般所述, $R^5$ 是氢或选自 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基和 $C_1$ - $C_6$ 杂烷基的任选取代的基团。在一些实施方案中, $R^5$ 是选自 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基和 $C_1$ - $C_6$ 杂烷基的任选取代的基团。在一些实施方案中, $R^5$ 是选自 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基和 $C_2$ - $C_6$ 烯基的任选取代的基团。在一些实施方案中, $R^5$ 是选自 $C_1$ - $C_6$ 烷基和 $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基的任选取代的基团。

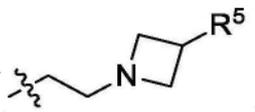
[0171] 在一些实施方案中,  $R^5$  是任选取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基。在一些实施方案中,  $R^5$  是未取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基。在一些实施方案中,  $R^5$  是甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基。在一些实施方案中,  $R^5$  是甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基或正己基。在一些实施方案中,  $R^5$  是正丙基。

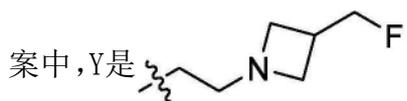
[0172] 在一些实施方案中,  $R^5$  是任选取代的  $C_1$ - $C_6$  卤代烷基。在一些实施方案中,  $R^5$  是  $-CH_2$ -卤代、 $-CH_2-CH_2$ -卤代、 $-CH_2-CH_2-CH_2$ -卤代或  $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2$ -卤代。在一些实施方案中,  $R^5$  是  $-CH_2$ -氟、 $-CH_2-CH_2$ -氟、 $-CH_2-CH_2-CH_2$ -氟或  $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2$ -氟。在一些实施方案中,  $R^5$  是  $-CH_2-F$  或  $-CH_2-CH_2-CH_2-F$ 。在一些实施方案中,  $R^5$  是  $-CH_2-F$ 。在一些实施方案中,  $R^5$  是  $-CH_2-CH_2-CH_2-F$ 。

[0173] 在一些实施方案中, Y 是  , 其中  $R^5$  是  $C_1$ - $C_6$  烷基。在一些实施方案中, Y 是

 在一些实施方案中, Y 是  , 其中  $R^5$  是  $C_1$ - $C_6$  卤代烷基。在一些实

施方案中是  。

[0174] 在一些实施方案中, Y 是  , 其中  $R^5$  是  $C_1$ - $C_6$  卤代烷基。在一些实施方

案中, Y 是  。

[0175] 在一些实施方案中, 如上文一般所述,  $R^6$  是氢或选自  $C_1$ - $C_6$  烷基和  $C_1$ - $C_6$  卤代烷基的任选取代的基团。在一些实施方案中,  $R^6$  是氢。在一些实施方案中,  $R^6$  是选自  $C_1$ - $C_6$  烷基和  $C_1$ - $C_6$  卤代烷基的任选取代的基团。

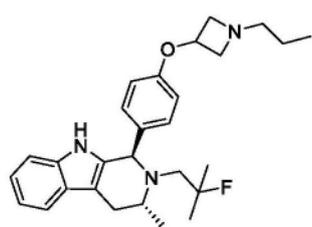
[0176] 在一些实施方案中,  $R^6$  是任选取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基。在一些实施方案中,  $R^6$  是被选自卤素和  $-(CH_2)_0-4OR^\circ$  的一个或多个基团取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基。在一些实施方案中,  $R^6$  是被选自卤素和  $-OR^\circ$  的一个或多个基团取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基。在一些实施方案中,  $R^6$  是被选自卤素和  $-OH$  的

一个或多个基团取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基。在一些实施方案中,  $R^6$  是  。

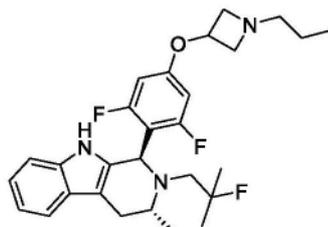
[0177] 在一些实施方案中,  $R^6$  是  $C_1$ - $C_6$  卤代烷基。在一些实施方案中,  $R^6$  是  $C_1$ - $C_4$  卤代烷基。在一些实施方案中,  $R^6$  是  $-CH_2-C(CH_3)_2-F$  或  $-CH_2-CF_3$ 。

[0178] 在一些实施方案中, 如上文一般所述,  $R^7$  和  $R^8$  各自独立地选自氢和任选取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基。在一些实施方案中,  $R^7$  和  $R^8$  中的一者是氢, 并且  $R^7$  和  $R^8$  中的另一者是  $C_1$ - $C_6$  烷基。在一些实施方案中,  $R^7$  和  $R^8$  中的一者是氢, 并且  $R^7$  和  $R^8$  中的另一者是甲基。在一些实施方案中,  $R^7$  是氢并且  $R^8$  是 R-甲基 (即, 具有指定为 R 的立体化学取向的甲基)。在一些实施方案中,  $R^7$  是氢并且  $R^8$  是 S-甲基 (即, 具有指定为 S 的立体化学取向的甲基)。

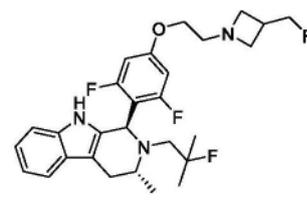
[0179] 因此, 在一些实施方案中, 完全雌激素受体拮抗剂是式 (I) 化合物, 其中所述完全雌激素受体拮抗剂选自:



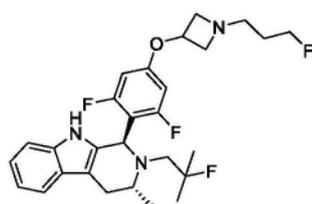
[0180] 化合物 1



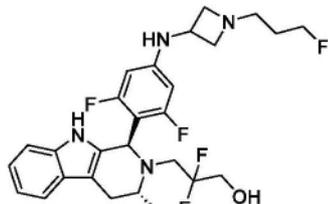
化合物 2



化合物 3



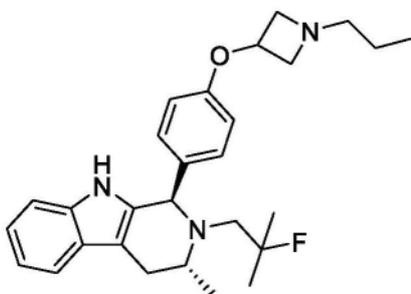
化合物 4



化合物 5

[0181] 或它们的药学上可接受的盐。

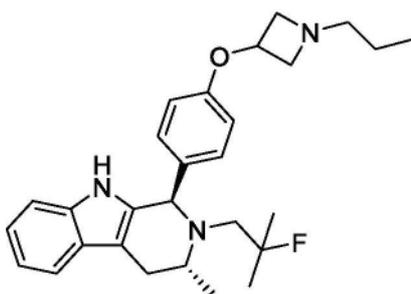
[0182] 在一些实施方案中,完全雌激素受体拮抗剂是化合物1



[0183]

化合物 1。

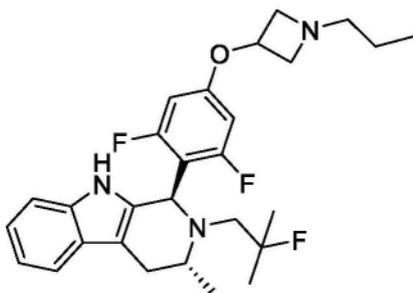
[0184] 在一些实施方案中,完全雌激素受体拮抗剂是化合物1的游离碱形式



[0185]

[0186] 在一些实施方案中,完全雌激素受体拮抗剂是化合物2

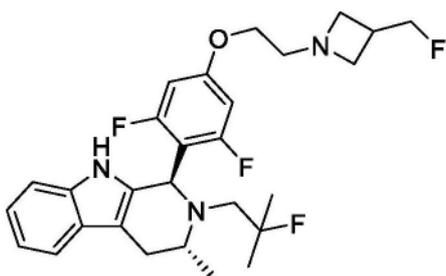
[0187]



化合物 2。

[0188] 在一些实施方案中,完全雌激素受体拮抗剂是化合物3

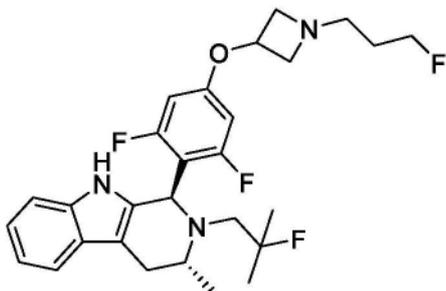
[0189]



化合物 3。

[0190] 在一些实施方案中,完全雌激素受体拮抗剂是化合物4

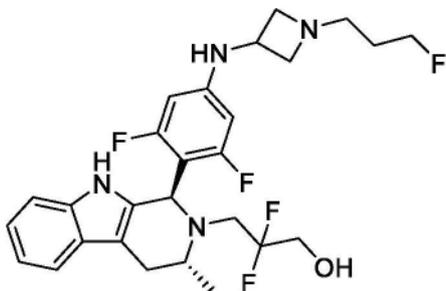
[0191]



化合物 4。

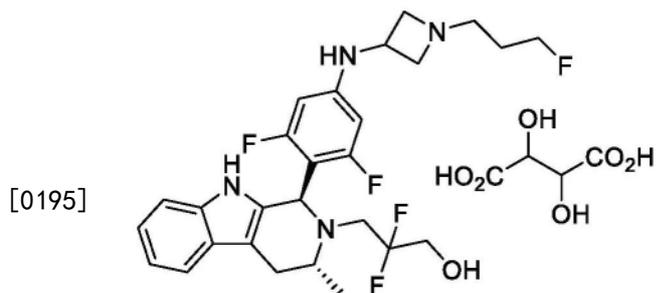
[0192] 在一些实施方案中,完全雌激素受体拮抗剂是化合物5

[0193]



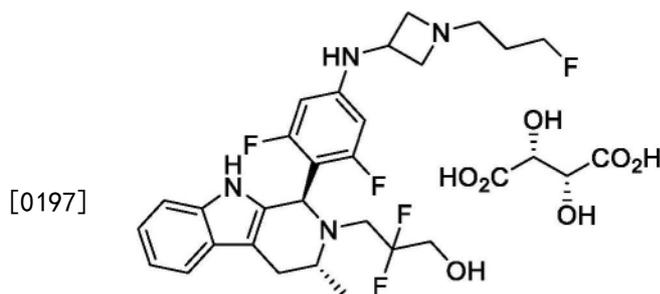
化合物 5。

[0194] 在一些实施方案中,完全雌激素受体拮抗剂是化合物5a:



化合物 5a。

[0196] 在一些实施方案中,完全雌激素受体拮抗剂是化合物5b:



化合物 5b。

[0198] 在一些实施方案中,完全雌激素受体拮抗剂是选自以下的化合物:

[0199] (1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-1-(4-((1-丙基氮杂环丁烷-3-基)氧基)苯基)-2,3,4,9,-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶;

[0200] (1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-丙基氮杂环丁烷-3-基)氧基)苯基)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9,-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶;

[0201] (1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-(2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9,-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶;

[0202] (1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)苯基)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9,-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶;以及

[0203] 3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9,-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇。

[0204] 在一些实施方案中,完全雌激素受体拮抗剂是游离碱。在一些实施方案中,完全雌激素受体拮抗剂呈药学上可接受的盐形式。在一些实施方案中,药学上可接受的盐如本文所述。在一些实施方案中,药学上可接受的盐选自琥珀酸盐(例如,琥珀酸盐形式)、酒石酸盐(例如,酒石酸盐形式)和富马酸盐(例如,富马酸盐形式)。

[0205] 在一些实施方案中,本文所述的化合物可任选地用放射性标记,例如某些原子的同位素标记。这些放射性标记的化合物可用于某些ER<sup>+</sup>肿瘤的检测和可视化(例如,通过正电子发射断层摄影术(PET))。示例性放射性标记包括但不限于<sup>11</sup>C、<sup>18</sup>F、<sup>15</sup>O、<sup>13</sup>N和<sup>131</sup>I。

[0206] 特别地,应当理解,目前描述的化合物的某些特征允许它们是完全雌激素拮抗剂的组合,口服生物可利用的,并且能够穿过血脑屏障。然而,类似的化合物缺乏这三种品质。例如,发现AZD9496(一种选择性雌激素受体降解剂(SERD))是口服生物可利用的,但不能完

全拮抗雌激素受体,这至少是因为仍存在一些残余激动活性。不受理论束缚,注意到AZD9496缺乏本文所述的化合物中存在的杂环部分(例如氮杂环丁烷基部分)。特别地,不受理论束缚,理论上杂环部分(例如氮杂环丁烷基部分)与吡啶并[3,4-b]吡啶的组合提供具有某些合乎需要的性质的化合物。

[0207] 理论上,苯基桥上缺乏卤素取代也有助于某些化合物穿过血脑屏障的能力。

[0208] ER拮抗剂的评估

[0209] 本公开尤其教导有用的ER拮抗剂是具有如本文所述的CERAN活性的那些。

[0210] 本公开的一个方面是以下见解,即用于评估或表征ER拮抗剂(和/或潜在拮抗剂)的常规策略是不够的,至少因为它们通常不区分SERD和CERAN。特别地,大多数此类常规策略并未评估剂具体影响AF1的能力。

[0211] 本公开尤其教导特别有用的ER拮抗剂是能够抑制配体非依赖性ER活性的那些;在一些实施方案中,包括在组成型ER变体,例如AF2缺失或截短和/或LBD突变体(例如D538G和Y537S)情况下观察到的活性。

[0212] 此外,本公开教导特别有用的ER拮抗剂的特征在于以下中的每一者:

[0213] a. 抑制AF1(例如,抑制至少一种且优选所有已知的组成型ER变体)

[0214] b. 抑制AF2(例如,抑制配体依赖性ER活性)

[0215] c. 促进ER降解

[0216] 此外,在一些实施方案中,特别有用的ER拮抗剂的特征还在于以下中的一者或多者:

[0217] a. 口服生物利用度和长半衰期。

[0218] b. 血脑屏障渗透。

[0219] 在特定实施方案中,可相对于ARN-810、AZD9496、因多昔芬、氟维司群、RAD1901、他莫昔芬和/或式I化合物中的一者或多者的活性来评估ER拮抗剂的活性;在一些此类实施方案中,比较是同时进行的,或者可替代地,在一些实施方案中,它可与历史记录或未来结果进行比较。

[0220] 使用方法

[0221] 本公开涵盖以下见解:某些完全雌激素受体拮抗剂具有多种用途,包括治疗ER相关病症(例如,ER相关癌症,如乳腺癌,包括转移性脑癌),某些肿瘤的检测和/或特征。

[0222] 治疗方法

[0223] 例如,在一些实施方案中,本公开提供了在患有ER相关疾病、病症或疾患的受试者中的某些治疗方法。例如,在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗受试者的ER相关病症的方法,其中所述受试者已被确定患有或疑似患有脑转移。在一些实施方案中,受试者已经发展了与ER相关癌症(例如乳腺癌)或雌激素受体的突变有关的脑转移。

[0224] 在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗受试者的转移性乳腺癌的方法,所述方法包括向所述受试者施用完全雌激素受体拮抗剂,其中所述受试者先前已用选择性雌激素受体调节剂治疗。在一些实施方案中,选择性雌激素受体调节剂选自他莫昔芬、因多昔芬(endoxifene)、雷洛昔芬、托瑞米芬、拉索昔芬和奥培米芬。

[0225] 在一些实施方案中,本公开在一种治疗患有ER相关癌症的受试者的癌症的方法中提供了改进,所述改进包括向所述受试者施用组合物,所述组合物将完全雌激素受体拮抗

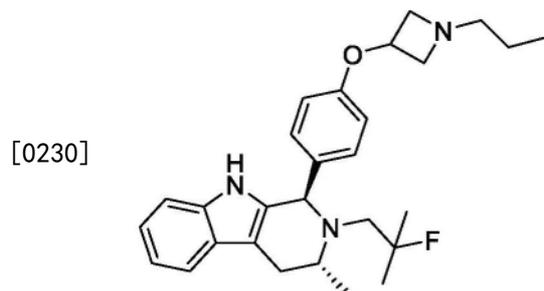
剂递送至所述受试者的脑中,其中所述受试者已被确定患有或疑似患有脑转移。

[0226] 在一些实施方案中,本公开在一种用完全雌激素受体拮抗剂治疗受试者的癌症的方法中提供了改进,所述改进包括向所述受试者施用完全雌激素受体拮抗剂,其中所述受试者已被确定患有或疑似患有脑转移。

[0227] 在一些实施方案中,本公开提供了一种通过以下方式治疗ER相关癌症的方法:向患有脑转移的受试者的群体施用包含完全雌激素受体拮抗剂的组合物,使得平均而言所述脑转移得到减少或消除。

[0228] 在一些实施方案中,ER相关病症是癌症。在一些实施方案中,ER相关病症是乳腺癌。在一些实施方案中,患有ER相关病症的受试者已经发展了脑转移。

[0229] 在一些实施方案中,本公开提供了一种预防癌症转移性扩散至受试者的脑中的方法,所述方法包括施用化合物1:



[0231] 或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,预防癌症的转移性扩散是指抑制位于受试者身体的一部分中的癌症扩散至脑中。

[0232] 检测方法

[0233] 本公开进一步涵盖以下见解:本文所述的某些化合物(例如本文所述的任何化合物的放射性标记型式)可用于检测某些ER相关疾病、病症和疾患。例如,本文所述的其中非放射性氟原子被<sup>18</sup>F取代的化合物可用于通过例如PET检测ER相关肿瘤。在一些实施方案中,本公开提供了一种检测受试者的ER相关病症的方法,其中所述受试者已被确定患有或疑似患有脑转移。也就是说,在一些实施方案中,本公开提供了一种检测脑中的ER相关转移的方法。

[0234] 表征方法

[0235] 本公开进一步涵盖以下见解:本文所述的某些化合物的功效是通过体外和体内模型测定来评估的。例如,本文所述的某些化合物根据本文所述的任何模型测定进行表征,所述模型测定包括例如ER $\alpha$ 蛋白质水平测定、MCF-7细胞系测定、Ishikawa细胞系测定(测量野生型ER和某些突变体,包括缺乏AF1和/或AF2结构域的突变体)和啮齿动物子宫增重测定。此外,在一些实施方案中,如所述术语已在本文中所定义,当通过任何提及的测定进行表征时,本文所述的化合物表现出完全雌激素受体拮抗作用。

[0236] 给药

[0237] 本公开提供了一种治疗患有ER相关病症的受试者的方法,其中所述受试者已经发展或疑似已经发展脑转移,所述方法包括施用包含完全雌激素受体拮抗剂的组合物。在一些实施方案中,所述组合物包含完全雌激素受体拮抗剂和药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂。所述组合物可口服、胃肠外、通过吸入或鼻喷雾、局部(例如,通过粉末、软膏或滴

剂)、直肠、经颊、阴道内、腹膜内、脑池内或通过植入储库施用,这取决于所治疗疾患的严重程度。优选地,所述组合物口服、腹膜内或静脉内施用。在某些实施方案中,所提供的化合物以每天约0.01mg/kg至约50mg/kg受试者体重的剂量水平口服或胃肠外施用,每天一次或多次,以获得所需的治疗作用。

[0238] 本文所述的药学上可接受的药物组合物可以任何口服上可接受的剂型口服施用,所述剂型包括但不限于胶囊、片剂、水性悬浮液或溶液。在此类固体剂型中,活性化合物可与至少一种惰性稀释剂如蔗糖、乳糖或淀粉混合。按照一般的惯例,此类剂型还可包含除惰性稀释剂以外的其它物质,例如,润滑剂和其它压片助剂,如硬脂酸镁和微晶纤维素。当需要用于口服使用的水性悬浮液时,将活性成分与乳化剂和悬浮剂组合。如果需要,还可添加某些甜味剂、调味剂或着色剂。

[0239] 用于口服施用的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉末和颗粒剂。在此类固体剂型中,活性化合物与至少一种药学上可接受的惰性赋形剂或载体(如柠檬酸钠或磷酸二钙)和/或以下物质混合:a) 填充剂或增量剂,如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅胶;b) 粘合剂,例如像羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶;c) 湿润剂,如甘油;d) 崩解剂,如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;e) 溶解阻滞剂,如石蜡;f) 吸收促进剂,如季铵化合物;g) 润湿剂,例如像鲸蜡醇和甘油单硬脂酸酯;h) 吸收剂,如高岭土和膨润土;和/或i) 润滑剂,如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠,以及它们的混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型还可包含缓冲剂。活性化合物还可以是具有如上所述的一种或多种赋形剂的微囊化形式。

[0240] 在使用诸如乳糖(lactose或milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等的赋形剂的软填充和硬填充明胶胶囊中也可使用类似类型的固体组合物作为填充剂。可制备具有诸如肠溶包衣(即缓冲剂)和药物配制领域中熟知的其它包衣的包衣和外壳的片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂以及颗粒剂的固体剂型。它们可任选地含有乳浊剂,并且还可具有使其在肠道的某一部分中任选地以延迟方式仅仅或优先释放活性成分的组成。可使用的包埋组合物的实例包括聚物质和蜡。

[0241] 用于口服施用的液体剂型包括但不限于药学上可接受的乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。除活性化合物外,液体剂型还可含有本领域中常用的惰性稀释剂,诸如水或其它溶剂;增溶剂和乳化剂,诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(尤其棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯以及它们的混合物。除惰性稀释剂外,口服组合物还可包含佐剂,诸如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。

[0242] 可替代地,本文所述的药学上可接受的组合物可以栓剂的形式施用以用于直肠或阴道施用。这些可通过将本申请的化合物与合适的非刺激性赋形剂或载体混合来制备,所述赋形剂或载体在室温下为固体,但在体温(例如直肠或阴道)温度下为液体,并且因此将在直肠或阴道腔中融化以释放活性化合物。此类材料包括可可脂、栓剂蜡(例如蜂蜡)和聚乙二醇。

[0243] 本领域技术人员将容易地了解针对动物确定的治疗有效剂量可转化为相应的人等效剂量的方式。因此,本领域技术人员将了解,某些提供的动物(例如,小鼠)数据可用于

确定人中的合适剂量,例如通过使用Nair和Jacob,J.Basic Clin.Pharm.,7(2):27-31(2016)中提供的表。

[0244] 本公开提供了给药方案,其中本文报告的化合物以对应于本文针对化合物1例示的那些的水平和/或方案给药(参见例如实施例4)。也就是说,剂量(即,任选地包含另外的药学上可接受的赋形剂的组合物)是指每千克受试者的化合物重量的特定比率。例如,3mg/kg的剂量是指任选地包含药学上可接受的赋形剂的组合物,其中化合物以每千克受试者体重3毫克的量施用于受试者。应理解,化合物的重量是根据化合物的游离碱重量确定的(例如,如果化合物是盐,则使用化合物的相应游离碱重量来确定剂量中化合物的量)。因此,在一些实施方案中,向人受试者提供对应于小鼠中3mg/kg至30mg/kg的剂量。在一些实施方案中,向人受试者提供对应于小鼠中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或30mg/kg的剂量。在一些实施方案中,向人受试者提供对应于小鼠中大于或等于3mg/kg的剂量。在一些实施方案中,向人受试者提供对应于小鼠中大于或等于5mg/kg的剂量。在一些实施方案中,向人受试者提供对应于小鼠中大于或等于10mg/kg的剂量。在一些实施方案中,向人受试者提供对应于小鼠中大于或等于15mg/kg的剂量。在一些实施方案中,向人受试者提供对应于小鼠中大于或等于20mg/kg的剂量。在一些实施方案中,向人受试者提供对应于小鼠中大于或等于25mg/kg的剂量。在一些实施方案中,向人受试者提供对应于小鼠中大于或等于30mg/kg的剂量。

[0245] 在一些实施方案中,包含完全雌激素受体拮抗剂的组合物作为单位剂型施用。在一些实施方案中,包含完全雌激素受体拮抗剂的组合物以胶囊的形式施用。在一些实施方案中,包含完全雌激素受体拮抗剂的组合物以片剂的形式施用。在一些实施方案中,包含完全雌激素受体拮抗剂的组合物以悬浮液形式施用。在一些实施方案中,包含完全雌激素受体拮抗剂的组合物以溶液形式施用。

[0246] 在一些实施方案中,包含完全雌激素受体拮抗剂的组合物作为每日一次剂量(QD)施用。在一些实施方案中,包含完全雌激素受体拮抗剂的组合物作为每日两次剂量(BID)施用。在一些实施方案中,包含完全雌激素受体拮抗剂的组合物每隔一天(QOD)施用。在一些实施方案中,包含完全雌激素受体拮抗剂的组合物作为每周一次剂量(QW)施用。在一些实施方案中,包含完全雌激素受体拮抗剂的组合物作为每月一次剂量(Q4W)施用。

[0247] 本公开还涵盖以下认识,即化合物1可有利地用于治疗转移性癌症,例如已经扩散至脑、骨、肺、肝或中枢神经系统的癌症。如下表所示,当以单次口服300mg/kg剂量施用时,化合物1能够穿透血脑屏障。其它雌激素受体拮抗剂(例如氟维司群)不能以类似的量穿透血脑屏障。

[0248]	基质	组	剂量	剂量单位	浓度(ng/ml)
	血浆	化合物1 10mpk	10	mg/kg	1919
	血浆	化合物1 30mpk	30	mg/kg	5558
	脑	化合物1 10mpk	10	mg/kg	2147
	脑	化合物1 30mpk	30	mg/kg	9708
	脑	氟维司群5mg qw	5	mg	501

[0249] 组合疗法

[0250] 本公开涵盖以下认识:某些剂的组合可有益地用于完全拮抗雌激素受体。因此,在

一些实施方案中,本公开提供了一种治疗患有ER相关病症(例如,癌症或乳腺癌)的受试者的方法,所述方法包括施用完全雌激素受体拮抗剂和抗癌剂。例如,在一些实施方案中,抗癌剂是CDK 4/6抑制剂、PI3KCA抑制剂或mTOR抑制剂。

[0251] 在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗患有癌症的患者或受试者的方法,所述方法包括施用完全雌激素受体拮抗剂和作为CDK4/6抑制剂(即,抑制CDK4和CDK6中的一者或两者)的抗癌剂。在一些实施方案中,抗癌剂是选自帕博西尼、瑞博西尼、阿贝西尼、莱罗西尼、曲拉西尼和SHR6390的CDK4/6抑制剂。在一些实施方案中,CDK 4/6抑制剂是帕博西尼。在一些实施方案中,CDK4/6抑制剂是瑞博西尼。在一些实施方案中,CDK4/6抑制剂是阿贝西尼。在一些实施方案中,CDK4/6抑制剂是莱罗西尼。在一些实施方案中,CDK4/6抑制剂是曲拉西尼。在一些实施方案中,CDK 4/6抑制剂是SHR6390。

[0252] 在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗患有癌症的患者或受试者的方法,所述方法包括施用完全雌激素受体拮抗剂和抗癌剂,其中所述第二剂是PIK3CA抑制剂。在一些实施方案中,PIK3CA抑制剂选自阿培利司(alpelisib)、他塞利司(taselisib)和LY3023414。在一些实施方案中,PIK3CA抑制剂是阿培利司。在一些实施方案中,PIK3CA抑制剂是他塞利司。在一些实施方案中,PIK3CA抑制剂是LY3023414。

[0253] 在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗患有癌症的患者或受试者的方法,所述方法包括施用完全雌激素受体拮抗剂和抗癌剂,其中抗癌剂是mTOR抑制剂。在一些实施方案中,mTOR抑制剂选自西罗莫司、替西罗莫司(temsirolimus)、依维莫司和LY3023414。在一些实施方案中,mTOR抑制剂是西罗莫司。在一些实施方案中,mTOR抑制剂是替西罗莫司。在一些实施方案中,mTOR抑制剂是依维莫司。在一些实施方案中,mTOR抑制剂是LY3023414。

[0254] 应理解,施用本文所述的完全雌激素受体拮抗剂和抗癌剂可同时或分开施用。例如,在一些实施方案中,同时施用完全雌激素受体拮抗剂和抗癌剂。在一些实施方案中,在施用完全雌激素受体拮抗剂之前施用抗癌剂。在一些实施方案中,在施用完全雌激素受体拮抗剂之后施用抗癌剂。

[0255] 示例性实施方案

[0256] 实施方案1.一种治疗癌症的方法,所述方法包括以下步骤:

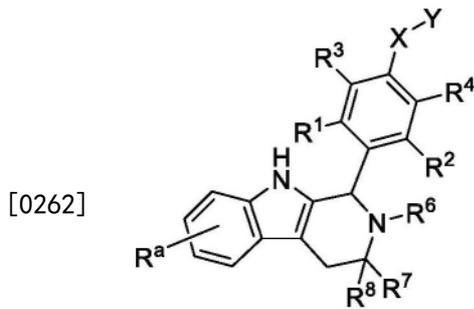
[0257] 向患有ER相关癌症的受试者施用组合物,所述组合物将完全雌激素受体拮抗剂递送至所述受试者的脑中,其中所述受试者已被确定患有或疑似患有脑转移。

[0258] 实施方案2.如实施方案1所述的方法,其中所述完全雌激素受体拮抗剂是GDC-9545。

[0259] 实施方案3.如实施方案1所述的方法,其中所述完全雌激素受体拮抗剂是SAR439859。

[0260] 实施方案4.如实施方案1所述的方法,其中所述完全雌激素受体拮抗剂是AZD9833。

[0261] 实施方案5.如实施方案1所述的方法,其中所述完全雌激素拮抗剂是式I化合物

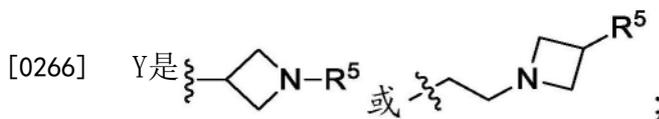


## I

[0263] 或其药学上可接受的盐，

[0264] 其中：

[0265] X是-NH-、-CH<sub>2</sub>-或-O-；



[0267] R<sup>a</sup>是氢或卤基；

[0268] R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>各自独立地选自氢和卤基；

[0269] R<sup>5</sup>是氢或选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基的任选取代的基团；

[0270] R<sup>6</sup>是氢或选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基的任选取代的基团；

[0271] R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>各自独立地选自氢和任选取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

[0272] 实施方案6.如实施方案5所述的方法，其中R<sup>a</sup>是氢。

[0273] 实施方案7.如实施方案5或6所述的方法，其中X是-NH-或-O-。

[0274] 实施方案8.如实施方案7所述的方法，其中X是-NH-。

[0275] 实施方案9.如实施方案7所述的方法，其中X是-O-。

[0276] 实施方案10.如实施方案5-9所述的方法，其中Y是

[0277] 实施方案11.如实施方案5-9所述的方法，其中Y是

[0278] 实施方案12.如实施方案5-11所述的方法，其中R<sup>5</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基。

[0279] 实施方案13.如实施方案12所述的方法，其中R<sup>5</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

[0280] 实施方案14.如实施方案13所述的方法，其中R<sup>5</sup>是正丙基。

[0281] 实施方案15.如实施方案12所述的方法，其中R<sup>5</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基。

[0282] 实施方案16.如实施方案15所述的方法，其中R<sup>5</sup>是-CH<sub>2</sub>-F或-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-F。

[0283] 实施方案17.如实施方案16所述的方法，其中R<sup>5</sup>是-CH<sub>2</sub>-F。

[0284] 实施方案18.如实施方案16所述的方法，其中R<sup>5</sup>是-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-F。

[0285] 实施方案19.如实施方案5-18中任一项所述的方法，其中R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>各自是氢。

[0286] 实施方案20.如实施方案19所述的方法，其中R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>各自是氢。

[0287] 实施方案21.如实施方案19所述的方法，其中R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>各自是卤基。

[0288] 实施方案22.如实施方案21所述的方法,其中R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>各自是氟基。

[0289] 实施方案23.如实施方案5-22中任一项所述的方法,其中R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>中的一者是氢,并且R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>中的另一者是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

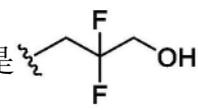
[0290] 实施方案24.如实施方案23所述的方法,其中R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>中的一者是氢,并且R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>中的另一者是甲基。

[0291] 实施方案25.如实施方案5-24中任一项所述的方法,其中R<sup>6</sup>是任选取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基。

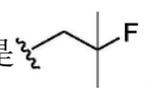
[0292] 实施方案26.如实施方案25所述的方法,其中R<sup>6</sup>是任选取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

[0293] 实施方案27.如实施方案26所述的方法,其中R<sup>6</sup>是被选自卤素和OR<sup>o</sup>的一个或多个基团取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

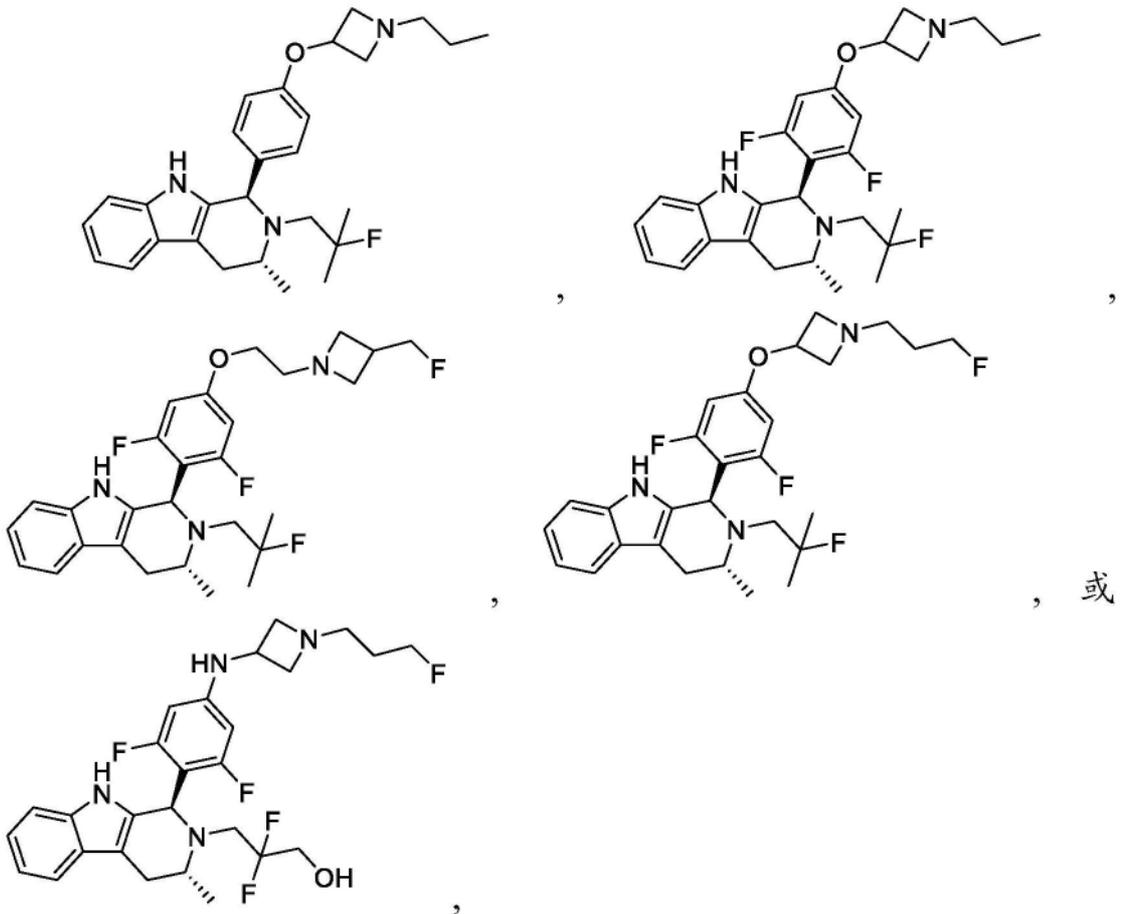
[0294] 实施方案28.如实施方案27所述的方法,其中R<sup>6</sup>是被选自卤素和OH的一个或多个基团取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

[0295] 实施方案29.如实施方案28所述的方法,其中R<sup>6</sup>是 。

[0296] 实施方案30.如实施方案25所述的方法,其中R<sup>6</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基。

[0297] 实施方案31.如实施方案30所述的方法,其中R<sup>6</sup>是 。

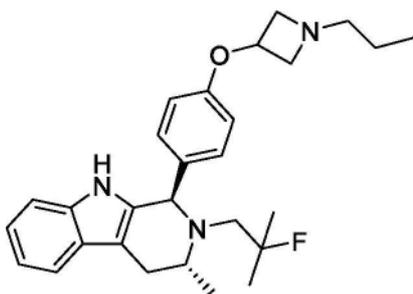
[0298] 实施方案32.如实施方案5所述的方法,其中所述化合物是:



[0299] 或其药学上可接受的盐。

[0300] 实施方案33. 如实施方案32所述的方法, 其中所述化合物是:

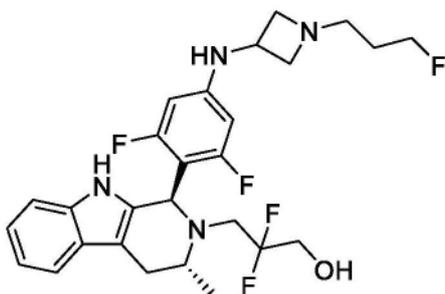
[0301]



[0302] 或其药学上可接受的盐。

[0303] 实施方案34. 如实施方案32所述的方法, 其中所述化合物是:

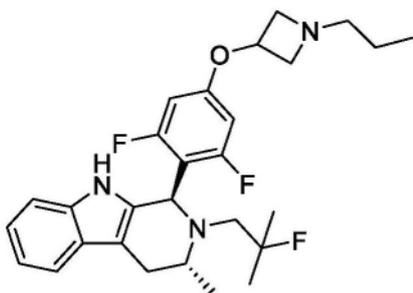
[0304]



[0305] 或其药学上可接受的盐。

[0306] 实施方案35. 如实施方案32所述的方法, 其中所述化合物是:

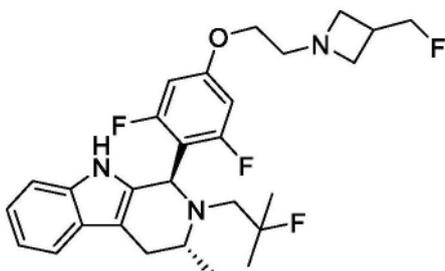
[0307]



[0308] 或其药学上可接受的盐。

[0309] 实施方案36. 如实施方案32所述的方法, 其中所述化合物是:

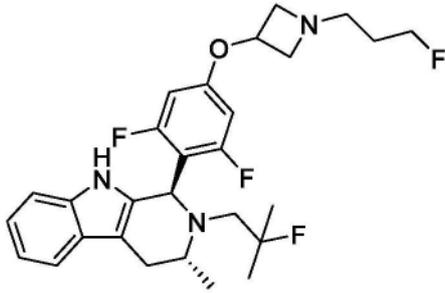
[0310]



[0311] 或其药学上可接受的盐。

[0312] 实施方案37. 如实施方案32所述的方法, 其中所述化合物是:

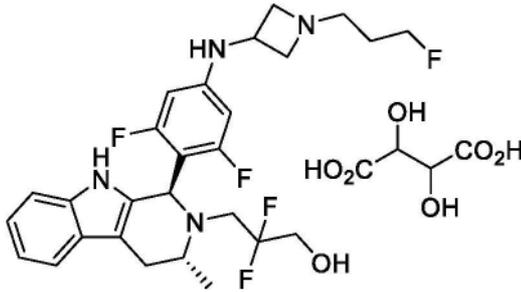
[0313]



[0314] 或其药学上可接受的盐。

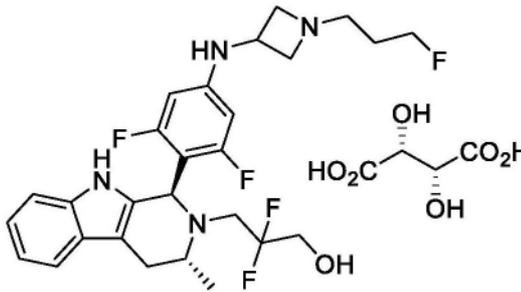
[0315] 实施方案38. 如实施方案32所述的方法, 其中所述化合物是

[0316]



[0317] 实施方案39. 如实施方案32所述的方法, 其中所述化合物是:

[0318]



[0319] 实施方案40. 如实施方案1-39中任一项所述的方法, 其中所述方法还包括施用抗癌剂。

[0320] 实施方案41. 如实施方案40所述的方法, 其中所述抗癌剂是CDK 4/6抑制剂、PI3KCA抑制剂或mTOR抑制剂。

[0321] 实施方案42. 如实施方案41所述的方法, 其中所述抗癌剂是CDK4/6抑制剂。

[0322] 实施方案43. 如权利要求42所述的方法, 其中所述CDK4/6抑制剂选自帕博西尼、瑞博西尼、阿贝西尼、莱罗西尼和曲拉西尼。

[0323] 实施方案44. 如实施方案43所述的方法, 其中所述CDK4/6抑制剂选自瑞博西尼、帕博西尼和阿贝西尼。

[0324] 实施方案45. 如实施方案44所述的方法, 其中所述CDK4/6抑制剂是瑞博西尼。

[0325] 实施方案46. 如实施方案41所述的方法, 其中所述抗癌剂是PIK3CA抑制剂。

[0326] 实施方案47. 如实施方案46所述的方法, 其中所述PIK3CA抑制剂选自阿培利司和他塞利司。

[0327] 实施方案48. 如实施方案41所述的方法, 其中所述抗癌剂是mTOR抑制剂。

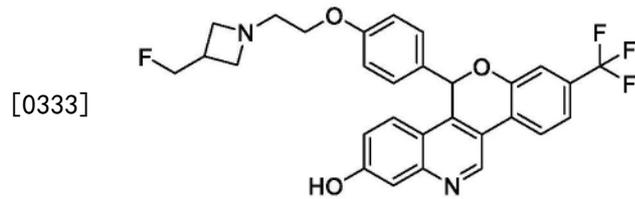
[0328] 实施方案49. 如实施方案40所述的方法, 其中所述mTOR抑制剂选自西罗莫司、替西罗莫司和依维莫司。

[0329] 实施方案50.如实施方案5-49中任一项所述的方法,其中所述受试者先前已用选择性雌激素受体调节剂治疗。

[0330] 实施方案51.如实施方案50所述的方法,其中所述选择性雌激素受体调节剂是雌激素受体激动剂或部分雌激素受体激动剂。

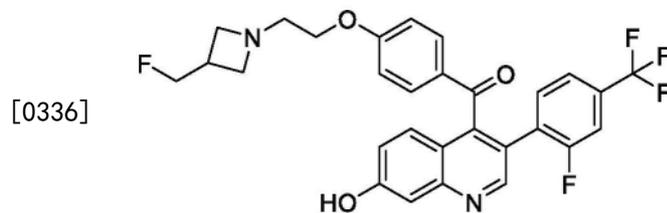
[0331] 实施方案52.如实施方案51所述的方法,其中所述雌激素受体激动剂或部分雌激素受体激动剂是他莫昔芬、雷洛昔芬或托瑞米芬。

[0332] 实施方案53.如实施方案1所述的方法,其中所述完全雌激素受体拮抗剂是



[0334] 或其药学上可接受的盐。

[0335] 实施方案54.如实施方案1所述的方法,其中所述完全雌激素受体拮抗剂是



[0337] 或其药学上可接受的盐。

[0338] 实施方案55.一种治疗受试者的转移性乳腺癌的方法,所述方法包括向所述受试者施用完全雌激素受体拮抗剂,其中所述受试者先前已用选择性雌激素受体调节剂治疗。

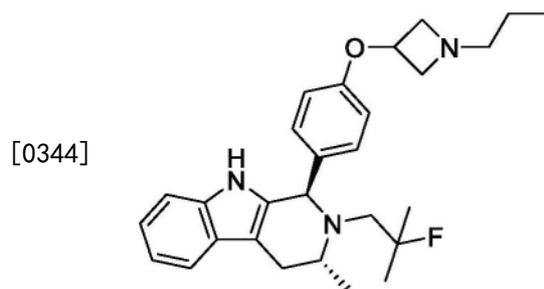
[0339] 实施方案56.在一种治疗患有ER相关癌症的受试者的癌症的方法中,改进包括向所述受试者施用组合物,所述组合物将完全雌激素受体拮抗剂递送至所述受试者的脑中,其中所述受试者已被确定患有或疑似患有脑转移。

[0340] 实施方案57.在一种用完全雌激素受体拮抗剂治疗受试者的癌症的方法中,改进包括向所述受试者施用完全雌激素受体拮抗剂,其中所述受试者已被确定患有或疑似患有脑转移。

[0341] 实施方案58.一种通过以下方式治疗ER相关癌症的方法:

[0342] 向患有脑转移的受试者的群体施用包含完全雌激素受体拮抗剂的组合物,使得平均而言所述脑转移得到减少或消除。

[0343] 实施方案59.一种治疗患有以雌激素受体1 (ESR1) 的突变为特征的癌症的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用化合物1:



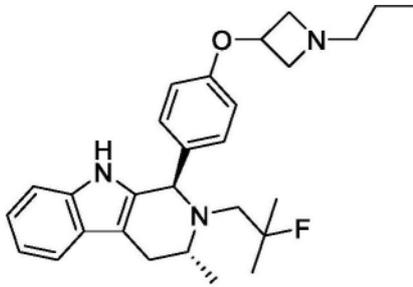
[0345] 或其药学上可接受的盐。

[0346] 实施方案60.如实施方案59所述的方法,其中所述突变是激活突变。

[0347] 实施方案61.一种治疗患有癌症的受试者的方法,所述方法包括施用作为雌激素受体的激活功能1和激活功能2两者的抑制剂的化合物。

[0348] 实施方案62.如实施方案61所述的方法,其中所述化合物是化合物1:

[0349]

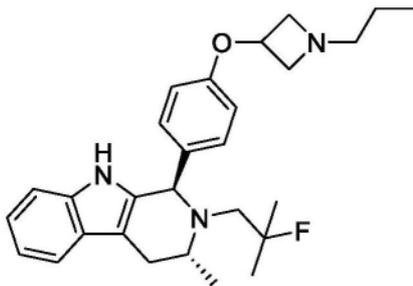


[0350] 或其药学上可接受的盐。

[0351] 实施方案63.一种治疗患有癌症的受试者的方法,所述方法包括施用作为激活功能2的抑制剂的化合物和作为激活功能1的抑制剂的第二剂。

[0352] 实施方案64.如实施方案63所述的方法,其中所述化合物是雌激素受体拮抗剂,所述雌激素受体拮抗剂选自AZD9496、RAD-1901、ARN-810、因多昔芬、氟维司群和化合物1

[0353]



[0354] 或其药学上可接受的盐。

[0355] 实施方案65.如实施方案64所述的方法,其中所述化合物选自氟维司群和化合物1。

[0356] 实施方案66.如实施方案65所述的方法,其中所述化合物是化合物1。

[0357] 实施方案67.如实施方案63-65中任一项所述的方法,其中所述第二剂是CDK4/6抑制剂。

[0358] 实施方案68.如实施方案67所述的方法,其中所述CDK4/6抑制剂选自帕博西尼、瑞博西尼、阿贝西尼、莱罗西尼和曲拉西尼。

[0359] 实施方案69.如实施方案68所述的方法,其中所述CDK4/6抑制剂选自帕博西尼和阿贝西尼。

[0360] 实施方案70.如实施方案63-65中任一项所述的方法,其中所述第二剂是PIK3CA抑制剂。

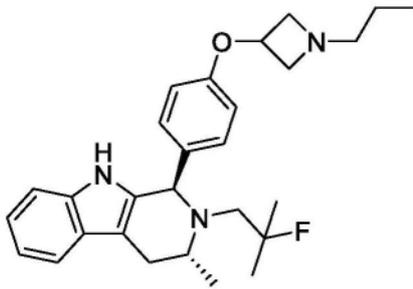
[0361] 实施方案71.如实施方案70所述的方法,其中所述PIK3CA抑制剂选自阿培利司和他塞利司。

[0362] 实施方案72.如实施方案63-65中任一项所述的方法,其中所述第二剂是mTOR抑制剂。

[0363] 实施方案73.如实施方案72所述的方法,其中所述mTOR抑制剂选自西罗莫司、替西罗莫司和依维莫司。

[0364] 实施方案74.一种治疗患有已转移至脑、骨、肺或肝的癌症的受试者的方法,所述方法包括施用化合物1:

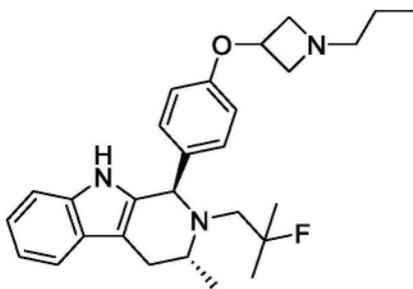
[0365]



[0366] 或其药学上可接受的盐。

[0367] 实施方案75.一种治疗患有癌症的受试者的方法,所述方法包括口服施用组合物,所述组合物包含化合物1

[0368]



[0369] 或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

[0370] 实施方案76.如实施方案75所述的方法,其中向所述受试者施用的所述组合物的量是30mg/kg或更少。

[0371] 实施方案77.如实施方案76所述的方法,其中向所述受试者施用的所述组合物的量是10mg/kg或更少。

[0372] 实施方案78.如实施方案77所述的方法,其中向所述受试者施用的所述组合物的量是1mg/kg或更少。

[0373] 实施方案79.如实施方案78所述的方法,其中向所述受试者施用的所述组合物的量是0.1mg/kg或更少。

[0374] 实施方案80.如实施方案75-79中任一项所述的方法,其中每天一次向所述受试者施用所述组合物。

[0375] 实施方案81.如实施方案75-79中任一项所述的方法,其中每周一次向所述受试者施用所述组合物。

[0376] 实施方案82.如实施方案75-79中任一项所述的方法,其中每月一次向所述受试者施用所述组合物。

[0377] 实施方案83.如实施方案75-82中任一项所述的方法,其中所述组合物呈单位剂型的形式。

[0378] 实施方案84.如实施方案75-82中任一项所述的方法,其中所述组合物呈胶囊形式。

[0379] 实施方案85. 如实施方案75-82中任一项所述的方法, 其中所述组合物呈片剂形式。

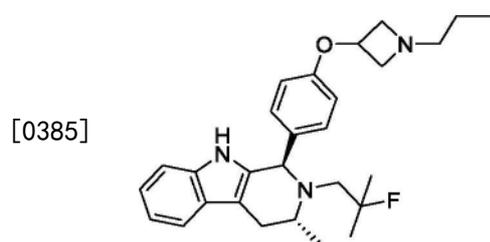
[0380] 实施方案86. 如实施方案75-82中任一项所述的方法, 其中所述组合物呈溶液形式。

[0381] 实施方案87. 如实施方案75-82中任一项所述的方法, 其中所述组合物呈悬浮液形式。

[0382] 实施方案88. 如实施方案75-87中任一项所述的方法, 其中所述癌症是乳腺癌。

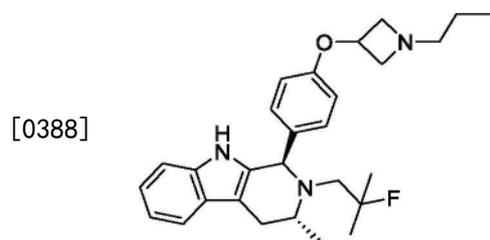
[0383] 实施方案89. 一种治疗雌激素受体 (ER) 相关疾病、病症或疾患的方法, 所述方法包括根据在患者中实现相对于血浆在肿瘤中的累积的方案施用完全雌激素受体拮抗剂, 与所述血浆相比, 在所述肿瘤中的所述累积是至少约30倍大。

[0384] 实施方案90. 如实施方案89所述的方法, 其中所述完全雌激素受体拮抗剂是化合物1:



[0386] 或其药学上可接受的盐。

[0387] 实施方案91. 一种预防癌症转移性扩散至受试者的脑中的方法, 所述方法包括向所述受试者施用化合物1:



[0389] 或其药学上可接受的盐。

[0390] 实施例

[0391] 本文提供的实施例记录并支持本公开的某些方面, 但不意图限制任何权利要求的范围。除非以过去时明确表示, 否则包括在实施例中并不意图暗示所描述的工作已经完成或甚至进行。提供以下非限制性实施例以进一步说明本公开所提供的某些教义。根据本申请, 本领域技术人员将了解, 在不脱离本教义的精神和范围的情况下, 可对本发明实施例中说明的具体实施方案进行各种改变。

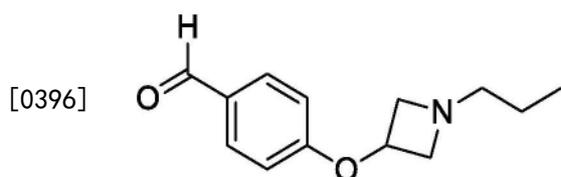
[0392] 在以下实施例中可使用以下缩写: aq. (水性); ACN (乙腈); CSA (樟脑磺酸); d (天 (day) 或天 (days)); DCM (二氯甲烷); DEA (二乙胺); DHP (二氢吡喃); DMF (N,N-二甲基甲酰胺); DIPEA (N,N-二异丙基乙胺); DMAP (4-二甲基氨基吡啶); DMSO (二甲基亚砜); EA (乙酸乙酯); ee (对映体过量); equiv. (当量); 乙醇 (EtOH); h (小时 (hour) 或小时 (hours)); Hex (己烷); HPLC (高效液相色谱); IPA (异丙醇); KHMDs (双 (三甲基甲硅烷基) 氨基钾); LAH (氢化铝锂); LCMS (液相色谱-质谱); LDA (二异丙基氨基锂); LiHMDs (双 (三甲基甲硅烷基) 氨基锂);

MeOH(甲醇);min(分钟(minute)或分钟(minutes));NMR(核磁共振);Pd/C(钯碳);PPh<sub>3</sub>(三苯基氧化膦);Pt/C(铂碳);rb(圆底);Rf(保留因子);rt或RT(室温);SM(起始材料);TEA(三乙胺);THF(四氢呋喃);THP(四氢吡喃);TLC(薄层色谱);TsOH(对甲苯磺酸或甲苯磺酸);和UV(紫外线)。

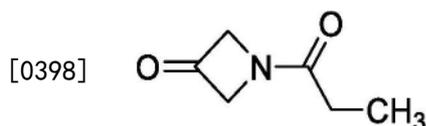
[0393] 实施例1:化合物1的合成

[0394] 化合物1的完整合成提供于PCT申请公布号W0 2017/059139中(称为化合物B,或(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-1-(4-((1-丙基氮杂环丁烷-3-基)氧基)苯基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶),所述申请公布以引用的方式并入本文并在下文重复。

[0395] 4-((1-丙基氮杂环丁烷-3-基)氧基)苯甲醛的制备



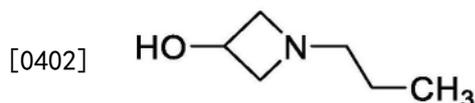
[0397] 步骤1:1-丙酰基氮杂环丁-3-酮的制备



[0399] 将化合物3-氮杂环丁酮盐酸盐(10000g,93.0mmol,1.0当量)、无水1,2-二氯乙烷(200mL)和二异丙基乙胺(38.9mL,223mmol,2.4当量)添加至圆底烧瓶(500mL)中以提供淡黄色悬浮液。将所述悬浮液超声处理1小时,然后冷却至-10℃(干冰/MeOH)持续10分钟。将丙酰氯(9.8mL,112mmol,1.2当量)逐滴添加至冷却的悬浮液中以提供橙色溶液。从浴中移除反应物且在室温下搅拌16小时。除去溶剂以提供半固体。将半固体悬浮于EA(300mL)中并过滤悬浮液。将固体用EA(2x100mL)冲洗。TLC分析(10%MeOH/DCM,KMnO<sub>7</sub>染色/加热)表明存在三个斑点:Rf:0.2、0.5、0.7。TLC(50%EA/Hex,KMnO<sub>7</sub>染色/加热)表明存在两个斑点:Rf:1、0.3。将滤液浓缩,吸附到硅胶(25g)上并通过硅胶(100g盒)用DCM(5分钟)、然后0%-10%MeOH经15分钟进行色谱分析。产物在DCM中较早从柱中流出,并继续用至多10%MeOH从柱中洗脱。在两种溶剂系统中进行TLC以确定早期级分中是否存在任何丙酰氯。将含有产物的级分合并并浓缩以提供呈黄色液体的标题化合物(11.610g,98.2%)。

[0400] <sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ:4.80(d,J=5.6Hz,4H),2.29(q,J=7.5Hz,2H),2.01(s,3H),1.18(t,J=7.5Hz,3H)。

[0401] 步骤2.1-丙基氮杂环丁-3-醇的制备

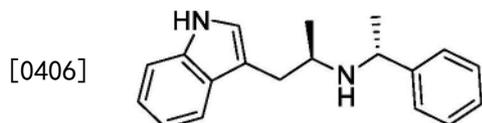


[0403] 将氢化铝锂(10.397g,273.9mmol,3.0当量)悬浮于THF(200mL)中并在冰浴中冷却。将1-丙酰基氮杂环丁-3-酮(11.610g,91.3mmol,1.0当量)于THF(100mL)中的溶液经由压力均衡加料漏斗在30分钟内逐滴添加至反应混合物中。移除加料漏斗。然后将烧瓶配备冷凝器,并将反应物在75℃的油浴中在回流下加热16小时。将反应物在冰浴中冷却20分钟,

并在20分钟内以小份添加十水硫酸钠(芒硝, 25g)。完成添加后, 将混合物在室温下搅拌2小时。将混合物通过 **Celite**<sup>®</sup> 床 (2cm) 过滤并用EA (2x250mL) 冲洗固体。将澄清溶液浓缩成淡黄色液体 (9.580g, 91.1%)。NMR表明存在THF和EA。此物质无需进一步纯化即可用于制备以下实施例的化合物。

[0404] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.39 (pent, J=6Hz, 1H), 3.62-3.56 (m, 2H), 2.90-2.85 (m, 2H), 2.41 (t, J=7.5Hz, 2H), 1.34 (hextet, J=7.2Hz, 2H), 0.87 (t, J=7.8Hz, 3H)。

[0405] (R)-1-(1H-吡啶-3-基)-N-((R)-1-苯乙基)丙-2-胺的制备:

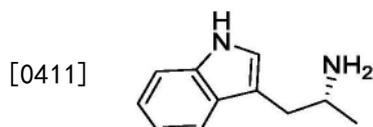


[0407] 在N<sub>2</sub>下在25℃下将吡啶-3-丙酮 (25.0g, 144mmol, 1.0当量) 添加至 (R)-(+)-1-苯乙胺 (23.0mL, 181mmol, 1.3当量) 于二氯甲烷 (600mL) 中的溶液, 并将混合物搅拌1小时。将反应物冷却至0℃-5℃, 并在30分钟内通过粉末加料漏斗将三乙酰氧基硼氢化钠 (100g, 472mmol, 3.3当量) 添加至冰冷冷却的溶液中。将橙色溶液在0℃下搅拌1小时, 然后温至室温。将反应物在室温搅拌19小时。此时, ESI+表明不存在吡啶起始材料。在10℃和剧烈搅拌下, 在15分钟内以5mL部分添加饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液 (100mL)。将溶液搅拌15分钟并在15分钟内添加饱和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液 (200mL)。以3g部分添加固体K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9g), 此时水层为pH 12且气泡已停止形成。过滤且分离各层。将红色有机层用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (2x100mL) 洗涤。合并水层并用DCM (2x100mL) 萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并浓缩, 以得到粗产物 (49g)。TLC (90:10DCM:MeOH) 显示四个斑点 (R<sub>f</sub>=0.63、0.50、0.16、0.26), 其中两个是分离的非对映异构体主要产物 (R<sub>f</sub>=0.16和0.26)。将粗产物吸附到硅胶上并通过快速色谱法 (330g盒, 0%-100%EA:Hex) 纯化。合并含有R,R非对映异构体的级分, 并使用相同的快速色谱条件进行第二次纯化, 得到24g的产物 (约82% ee)。之前成功的分离是通过40:1的硅胶:粗产物比例实现的, 因此将混合物分成3部分并在3x330g硅胶盒上分离 (0%-40%EA/Hex持续20分钟, 等度40%EA/Hex 40分钟)。含有所需产物的所有级分是>99%非对映异构纯。将纯级分浓缩并合并以产生呈橙色半固体的 (R)-1-(1H-吡啶-3-基)-N-((R)-1-苯乙基)-丙-2-胺 (11.91g, 29.6%)。

[0408] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) R,R非对映异构体: δ0.96 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.30 (d, J=6.6Hz, 3H), 2.68 (q, J=7.2Hz, 1H), 2.97 (m, 2H) 4.00 (q, J=6.3Hz, 1H), 7.43-6.97 (m, 10H), 7.96 (br s, 1H)。R,S非对映异构体: δ1.11 (d, J=5.7Hz, 3H), 1.30 (d, J=5.4Hz, 3H) 2.80 (m, 3H), 3.92 (q, J=6.9Hz, 1H), 6.93-7.40 (m, 10H), 8.13 (br s, 1H); 由于缺乏纯度, 芳香族区域难以与R,R非对映异构体区分开。

[0409] LCMS: ES+ [M+H]<sup>+</sup>+279.0。

[0410] (2R)-1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-胺的制备



[0412] 将化合物 (R)-1-(1H-吡啶-3-基)-N-((R)-1-苯乙基)丙-2-胺 (11.91g, 42.8mmol, 1.0当量) 溶解于甲醇 (250mL) 中并添加至2L Parr瓶中, 并将溶液用N<sub>2</sub>鼓泡10分钟。添加用

水润湿的20%碳载Pd(OH)<sub>2</sub> (10.71g, 76.3mmol, 1.8当量), 并用50psi氢气对瓶进行加压并在Parr装置中振荡22小时, LCMS分析指示反应完成。通过Celite®过滤悬浮液并浓缩以除去MeOH。将粗产物溶解于DCM中并用饱和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液 (50mL) 洗涤, 并用DCM (2x50mL) 萃取水层。将有机层合并, 干燥并浓缩, 得到无需进一步纯化的呈浅棕色固体的(2R)-1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-胺 (6.68g, 89.6%)。

[0413] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 1.17 (d, J=6.6Hz, 3H), 2.66 (dd, J=8.4, 14.7Hz, 1H), 2.88 (dd, J=5.4, 14.1Hz, 1H), 3.27 (六重峰, J=1.5Hz, 1H), 7.05-7.22 (m, 3H), 7.37 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.00 (br s, 1H)。

[0414] LCMS: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 174.9。

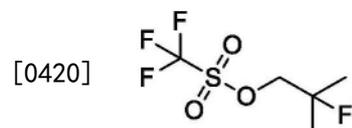
[0415] 2-氟-2-甲基丙醇的制备



[0417] 在15分钟内将2-氟-2-甲基丙酸甲酯 (5.01g, 40.5mmol, 1.0当量) 逐滴添加至在冰浴中冷却的氢化铝锂 (2.50g, 65.9mmol, 1.6当量) 于无水乙醚 (100mL) 中的搅拌溶液。2小时后, 依次逐滴添加2.0mL水、2.0mL 15% w/v NaOH和5.0mL水。15分钟后, 将白色悬浮液用DCM稀释, 通过Celite®重力过滤, 并将固体用DCM洗涤。将滤液浓缩 (200毫巴, 25°C), 得到呈无色油状的2-氟-2-甲基丙醇 (2.09g, 56.1%)。

[0418] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.34 (d, J=21.3Hz, 6H), 1.95 (br t, 1H), 3.56 (dd, J=6.6, 20.7Hz, 2H)。

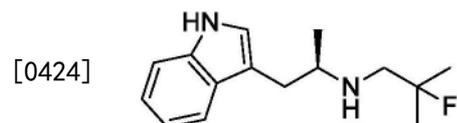
[0419] 三氟甲磺酸2-氟-2-甲基丙基酯的制备



[0421] 在30分钟内将三氟甲磺酸酐 (5.0mL, 29.7mmol, 1.3当量) 逐滴添加至2-氟-2-甲基丙醇 (2.090g, 22.7mmol, 1.0当量) 和2,6-二甲基吡啶 (3.40mL, 29.4mmol, 1.3当量) 于DCM (25mL) 中的0°C溶液。2小时后, 红色溶液变成浅棕色。TLC (20:80EA:Hex, KMnO<sub>4</sub>染色) 表明不存在起始材料。将反应混合物用1M HCl溶液 (2x20mL) 和饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液 (2x20mL) 洗涤。将水层各自用DCM (20mL) 反萃取。将合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压 (150毫巴, 25°C) 下浓缩, 得到呈红色油状的三氟甲磺酸2-氟-2-甲基丙基酯 (4.39g, 86.3%)。

[0422] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.46 (d, J=20.4Hz, 6H), 4.41 (d, J=18.6Hz, 2H). <sup>19</sup>F NMR (282MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -147.1, -74.5。

[0423] (R)-N-(1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)-2-氟-2-甲基丙-1-胺的制备:



[0425] 将化合物三氟甲磺酸2-氟-2-甲基丙基酯 (9.587g, 42.8mmol, 1.1当量) (DCM中的溶液, 按wt%计16%DCM, 11.4384g) 添加至(2R)-1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-胺 (6.680g, 38.3mmol, 1.0当量)、无水1,4-二噁烷 (60.000mL, 701.4mmol, 18.3当量) 和新鲜蒸馏的二异

丙基乙胺 (8.500ml, 48.8mmol, 1.3当量) 的溶液。将深棕色溶液在90°C下加热3小时。3小时后, LCMS指示仍存在少量吡啶胺起始材料。TLC (10% MeOH/DCM) 指示三氟甲磺酸酯 ( $R_f = 0.54$ ) 已用完。未使用的三氟甲磺酸酯 SM (286-30) 的NMR指示三氟甲磺酸酯未过夜分解, 因此添加另外0.1当量 (0.9883g, 13% DCM wt%, 0.8563g三氟甲磺酸酯 SM) 并将反应物在90°C下加热2小时。LCMS指示反应已经完成并且TLC (10% MeOH/DCM) 显示一个斑点 ( $R_f = 0.24$ ) (TLC使用50% EA/Hex, 1个条纹斑点  $R_f \leq 0.12$ , 另一个斑点在  $R_f = 0$ )。添加EtOAc (50mL) 并将溶液用NaHCO<sub>3</sub> (2x50mL) 洗涤, 并将合并的水层用EtOAc (50mL) 洗涤。将合并的有机萃取物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在减压下浓缩。将粗产物 (棕色油, 14.8g) 通过快速硅胶色谱法 (240g盒, 0%-100% EA/Hex) 纯化。所需产物以长拖尾峰的形式洗脱。浓缩纯级分, 得到呈深黄色油状的 (R)-N-(1-(1H-吡啶-3-基) 丙-2-基)-2-氟-2-甲基丙-1-胺 (4.211g, 17.0mmol)。

[0426] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.10 (d, J=6.3Hz, 3H), 1.34 (dd, J=3.0, 21.9Hz, 6H), 2.68-2.95 (m, 4H), 3.02 (六重峰, J=6.6Hz, 1H), 7.05 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.26-7.11 (m, 2H), 7.36 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.62 (d, J=7.5Hz, 1H), 8.18 (br s, 1H)。<sup>19</sup>F NMR (282MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -144.2. m/z: ES+ [M+H]<sup>+</sup> +249.0。

[0427] 化合物1的制备

[0428] 将4-((1-丙基氮杂环丁烷-3-基) 氧基) 苯甲醛 (0.096g, 0.4mmol, 1.3当量) 添加至 (R)-N-(1-(1H-吡啶-3-基) 丙-2-基)-2-氟-2-甲基丙-1-胺 (0.070g, 0.3mmol, 1.0当量) 于无水甲苯 (1.50mL) 和冰醋酸 (0.100mL, 1.7mmol, 6.2当量) 中的溶液。添加分子筛并将溶液在N<sub>2</sub>下在黑暗中在80°C下搅拌8小时。将反应溶液在DCM中稀释, 过滤, 并用饱和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液洗涤。将水层用DCM萃取, 并将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。将溶液过滤并浓缩。将残余物溶解于乙腈 (2mL) 中并通过注射器过滤器过滤, 然后通过制备型LC (40%至90% ACN:H<sub>2</sub>O经18分钟, 然后等度90% ACN持续7分钟) 进行纯化。将纯级分浓缩并干燥, 得到呈白色粉末的 (1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-1-(4-((1-丙基氮杂环丁烷-3-基) 氧基) 苯基)-2,3,4,9,-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶。

[0429] 实施例2: 化合物2-4的合成

[0430] 化合物2、3和4中的每一者的具体合成方法可在WO 2016/097072中找到, 所述文献以引用的方式并入本文。

[0431] 实施例3: 化合物5-5b的合成

[0432] 化合物5、5a和5b中的每一者的具体合成方法可在WO 2019/245974中找到, 所述文献以引用的方式并入本文。

[0433] 实施例4: 化合物1的体内评估

[0434] 模型开发

[0435] 颅内肿瘤植入

[0436] 使用来自患有皮下ST941肿瘤的患者肿瘤对8只NMRI裸鼠进行颅内接种。

[0437] 所述程序根据Minerva Imaging SOP 18.1.2: 来自新鲜组织的单细胞悬浮液和颅内注射进行。

[0438] 简言之: 收获在NMRI裸鼠中生长的皮下ST941 PDX肿瘤。将肿瘤切成小块并酶促消化以产生单细胞悬浮液。停止消化, 通过100 $\mu$ m过滤器过滤, 在PBS中洗涤并重新悬浮于PBS中。通过台盼蓝染色检查肿瘤细胞的活力, 并且最终浓度是2000万个活细胞/mL。将细胞保

持在冰上直至接种。

[0439] 通过hypnorm/咪达唑仑(1ml/100g体重)使小鼠麻醉并放置在立体定向框架中以固定头部。在头皮上作纵向切口,从而暴露颅盖。使用微型钻头在颅骨中矢状骨缝右侧1.5mm且前凶后1.0mm处钻孔。使用置于微型输液泵中的具有25号针头的100 $\mu$ l注射器以60nl/sec的速率在2-2.5mm的深度注入10 $\mu$ l细胞悬浮液(200,000个细胞)。在拔出之前,针头被放置3分钟。在切口部位施用布比卡因(0.2mg/100g体重)和利多卡因(1mg/100g体重)进行局部麻醉,并用缝合线缝合皮肤。

[0440] 将小鼠进行打耳标以用于鉴定并返回它们的笼子,在笼中对小鼠进行监测,直到从麻醉中完全恢复。

[0441] MR成像、肿瘤监测和安乐死

[0442] 通过T2加权MR成像监测肿瘤生长。第一次扫描在接种后一周进行,并且之后每周进行两次。重量和评分每周至少进行两次。如果观察到体重减轻 $\geq 10\%$ ,则对动物进行每日评分。

[0443] 当小鼠达到人道终点时,通过颈椎脱位对其实施安乐死。

[0444] 功效

[0445] 颅内肿瘤植入

[0446] 使用来自具有皮下ST941肿瘤的患者肿瘤对54只无胸腺裸鼠进行颅内接种。

[0447] 所述程序根据Minerva Imaging SOP 18.1.2:来自新鲜组织的单细胞悬浮液和颅内注射进行。参见上文的简短描述。

[0448] 针对纳入的MR成像

[0449] 基于MR成像,小鼠被连续招募到研究中。第一MR成像期在植入后1-3周开始,取决于模型建立的结果。之后每周进行两次MR成像,直到纳入。

[0450] 当肿瘤体积达到2-5mm<sup>3</sup>时,小鼠被招募到研究中。纳入是在实际MR成像后的第二天。符合招募标准的前40只小鼠被随机分为5组,参见表1。将小鼠随机分组,使得所有组在招募时具有相同的平均肿瘤体积。

[0451] 表1

组	N	化合物	剂量 (mg/kg)	剂量浓度 (储备液) (mg/mL)	给药体积 (mL/kg)	途径	给药方案
A	8	媒介物	-	-	10	口服 (PO)	每日一次, 持续 49 天
B	8	化合物 1	10	1	10	口服	每日一次, 持续 49 天
C	8	化合物 1	3	0.3	10	口服	每日一次, 持续 49 天
D	8	化合物 1 + 瑞博西尼	3 + 75	0.6 + 15	10	口服	每日一次, 持续 49 天
E	8	瑞博西尼	75	15	5	口服	每日一次, 持续 49 天

[0453] 补充和停止雌激素

[0454] 从颅内接种前两天开始,动物在饮用水中补充有17 $\beta$ -雌二醇。当动物被纳入研究中时停止雌激素,并且在两天后开始给药。

[0455] 治疗、体重监测和MR成像

[0456] 根据表1(上文)对小鼠进行治疗。每天上午9点与10点之间通过口服管饲给予治疗。纳入后两天给予第一剂量。

[0457] 在治疗期间每天监测体重和视觉评估。根据下表每周对动物进行3次评分,并且如果体重减轻5%明显,则更频繁。

	变量	得分
	<b>体重变化<sup>#</sup></b>	
	<15%	0
	15%-20%	2
	>20%	3
	<b>身体状况评分(BCS) (详情参见图表)</b>	
	BCS >3	0
	BCS $\leq$ 2	2
	<b>外观</b>	
	正常	0
	缺乏梳理。眼部分泌物	1
	小咬伤或抓伤。鼻涕	2
[0458]	严重咬伤或抓伤。异常姿势、肢体、震颤等。	3
	<b>无端行为</b>	
	正常	0
	微小变化	1
	异常、行动不便、警觉性下降、不活动	2
	非请求发声, 自残, 非常不安或一动不动。 严重异常行为。重复行为。	3
	<b>对外部刺激的行为反应</b>	
	正常	0
	轻度抑郁/反应过度	1
	中度异常反应	2
	剧烈反应或昏迷。中度异常反应	3
	<b>枕部肿瘤</b>	
	无	0
[0459]	可触及	1
	<b>总分*</b>	

[0460] 在相对于纳入日的第5、10、15、20和25天通过MR监测肿瘤生长。

[0461] 治疗后监测和安乐死

[0462] 治疗后每周进行3次体重监测和评分,并且如果观察到体重减轻5%,则每天进行一次。当小鼠达到人道终点时,通过颈椎脱位对其实施安乐死。

[0463] 组织保存

[0464] 切除具有肿瘤组织的脑,在10%中性缓冲福尔马林中保存48小时(固定比例将是至少1:20),并且转移至70%乙醇中。样品在4℃下储存直至装运。

[0465] 图1A是在纳入时通过MRI测量每组A-E中的每只小鼠的ST941脑转移的体积( $\text{mm}^3$ )的散点图。

[0466] 图1B是在纳入时通过MRI测量每组A-E中的每只小鼠的ST941脑转移的重量(g)的散点图。

[0467] 图2是测量随时间推移每组A-E的平均肿瘤体积的散点图。

[0468] 图3A是测量随时间推移每组A-E的平均体重的散点图。

[0469] 图3B是测量随时间推移每组A-E的平均体重的变化百分比的散点图。

[0470] 图4是示出随时间推移每个组A-E中的存活小鼠百分比的 Kaplan-Meier 图。刻度标记表示反映小鼠在不同日期招募的删失数据。

[0471] 实施例5:雌激素受体蛋白质水平测定

[0472] 本实施例描述在多种细胞系中关于ER $\alpha$ 蛋白水平评估多种化合物(ARN-810、AZD9496、化合物1、因多昔芬和氟维司群)。取决于细胞类型,将每孔90,000-500,000个细胞预先涂铺到12孔培养皿的每个孔中,并在含有5%木炭葡聚糖剥离胎牛血清(剥离FBS)(HyClone)的无酚红培养基中孵育至少24小时。将细胞在无血清培养基中用300nM抗雌激素处理4小时,随后将裂解物用补充有蛋白酶和磷酸酶抑制剂(ThermoFisher Scientific)的RIPA缓冲液裂解。将全蛋白质提取物在10%SDS-PAGE TGX凝胶上分离并转移至硝酸纤维素膜(BioRad)。将印迹与小鼠单克隆抗ER $\alpha$ ,D12(#sc-8005,SantaCruz Biotechnology)或SP1(#MA5-14501,ThermoFisher Scientific)一起孵育。 $\beta$ -肌动蛋白单克隆抗体(#MA5-15739或#MA5-16410(ThermoFisher Scientific)或#sc-47778(SantaCruz Biotechnology))用作负载对照。将印迹与缀合至辣根过氧化物酶(ThermoFisher Scientific)的适当第二抗体一起孵育。使用Super Signal Femto化学发光试剂(ThermoFisher Scientific)检测信号。结果描绘于图6中。如可以看出,除因多昔芬以外的所有化合物都显示出显著降低大多数细胞系中的ER蛋白水平的能力;化合物1和氟维司群在降低ER蛋白水平方面最有效,并且在此方面显示相当的活性。

[0473] 实施例6:细胞增殖测定

[0474] 本实施例描述评估所测试化合物对人MCF-7细胞的影响的测定,所述细胞是人ER<sup>+</sup>乳腺癌细胞系。具体地,将每孔1000个MCF-7细胞(Cheryl Walker,Baylor College of Medicine)图谱到含有5%剥离FBS的无酚红培养基(ThermoFisher Scientific)中的96孔板中。至少4小时后,将细胞用抗雌激素处理,并将培养基在100pM E2存在下稀释至2.5%剥离FBS,持续6-8天。使用CyQuant荧光DNA结合染料试剂盒(ThermoFisher Scientific)测量增殖,使用1:200GR染料并在485nm激发和538nm处读取荧光。

[0475] 实施例7:雌激素受体拮抗作用分析

[0476] 雌激素受体和变体的瞬时转染

[0477] 本实施例描述将某些雌激素受体构建体转染至Ishikawa细胞中的研究,所述

Ishikawa细胞是人子宫内膜癌细胞系,测定了内源性碱性磷酸酶。将每孔15,000个Ishikawa细胞涂铺到含有5%剥离FBS的酚红培养基中的96孔板中。在涂铺时,使用Lipofectamine LTX(ThermoFisher Scientific)用75-100ng的雌激素受体构建体(或空载体,pSG5)瞬时转染每个孔中的细胞。大约4小时后,用所指示量的抗雌激素(不存在E2)或500pM E2(图13)处理细胞,并将培养基稀释至2.5%剥离FBS。将细胞孵育3天,除去培养基,并将板在-80℃下冷冻。将解冻的板与磷酸对硝基苯酯(ThermoFisher Scientific)一起孵育,磷酸对硝基苯酯是AP的发色底物并且因此揭示AP活性水平。在40℃下40-80分钟后,在405nm处读取吸光度。

[0478] 化合物1具有ER拮抗剂而不是激动剂活性

[0479] 如上所述测定未转染的Ishikawa细胞中内源性野生型ER的AP活性。将细胞用所指示的单独化合物(ARN-810、AZD-9496、化合物1、因多昔芬或氟维司群)处理(激动剂模式),或在500pM 17β-雌二醇(E2)存在下(拮抗剂模式)处理。结果呈现在图5A(激动剂模式)和图5B(拮抗剂模式)中。可以看出,所有化合物都显示出有意义的拮抗剂活性,其中化合物1和氟维司群最有效。除化合物1和氟维司群外的所有化合物也显示出显著激动剂活性。

[0480] 某些突变型ER增加配体非依赖性ER活性

[0481] 如上所述,将野生型ER(HEGO)、空载体(pSG5)或所指示的LBD突变体ER瞬时转染到Ishikawa细胞中。仅空载体用500pM 17β-雌二醇(E2)处理。72小时后,测定细胞的AP活性。结果呈现于图13中。条形表示来自一式三份孔的在405nm处的平均吸光度+s.e.m.。可以看出,观察到各种测试的ER突变体是“激活突变体”,因为当配体不存在时,与野生型ER相比,它们显示出更多活性。

[0482] 激活结构域1(AF1)为在某些ER突变体情况下观察到的配体非依赖性活型所需

[0483] AF1野生型ER(HEGO,AA 1-595)、空载体(pSG5)或缺失激活结构域2(“AF2”)(AA 1-282)或激活结构域1(“AF1”)(AA 178-595,有和没有Y537S突变)的所指示ER如上所述瞬时转染到Ishikawa细胞中。72小时后,测定细胞的AP活性。条形表示来自一式四份孔的在405nm处的平均吸光度+s.e.m.。可以看出,即使在激活Y537S突变(ΔAF1/Y5372)存在下,F1AF1也为在ER被截短(ΔAF2)时观察到的配体非依赖性ER活性所需。

[0484] 化合物1抑制配体非依赖性ER突变体的活性

[0485] 如上所述将野生型ER或所指示的ER变体瞬时转染到Ishikawa细胞中,并在化合物1或氟维司群存在下测定活性。结果呈现于图9A-9F中。点表示来自重复孔的针对媒介物归一化的平均AP活性+/-s.e.m.。使用最小二乘拟合方法拟合化合物1和氟维司群的剂量反应曲线,并使用可变斜率S形剂量反应模型计算pIC<sub>50</sub>(-Log IC<sub>50</sub>)。线表示(用空载体(pSG5)转染)的内源性受体的归一化AP活性。可以看出,化合物1以与氟维司群相当的IC<sub>50</sub>抑制配体非依赖性ER突变体中的每一者的活性。

[0486] 某些临床候选物未能抑制配体非依赖性ER突变体的活性

[0487] 如上所述将野生型ER或所指示的ER变体瞬时转染到Ishikawa细胞中,并在化合物1或氟维司群存在下测定活性,与因多昔芬、RAD-1901、ARN-810(GDC-0810)或AZD-9496进行比较(结果描绘在图12A-12B中,其中化合物1和氟维司群在图12A和12B中与因多昔芬和RAD-1901进行比较,或在图12C-12D中与ARN-810(GDC-0810)和AZD-9496进行比较。点表示来自一式三份孔的在405nm处的平均吸光度+s.e.m.。线表示(用空载体(pSG5)转染)的内源

性受体的AP活性。可以看出,因多昔芬、RAD-1901、ARN-810 (GDC-0810) 或AZD-9496都不能如化合物1和氟维司群那样抑制配体非依赖性ER变体的活性。

[0488] 实施例8:ST941 PDX脑转移中化合物1的异种移植物分析

[0489] 此实施例描述化合物1对源自自己直接植入小鼠脑中的患者来源的异种移植物(PDX)模型ST941的肿瘤的作用。

[0490] 此实施例尤其描述化合物1对已直接植入小鼠脑中的雌激素受体(ER)阳性肿瘤的作用,使用含有雌激素受体中的激活突变(Y537S ESR1突变)的患者来源的人乳腺癌细胞。

[0491] 所比较的方案包括在ST941颅内乳腺癌脑转移模型中针对媒介物,卵巢切除术加媒介物、氟维司群、他莫昔芬、化合物1以及瑞博西尼与化合物1单一疗法的组合。

[0492] 方案和材料

[0493] 体外程序

[0494] 使用来自具有皮下ST941肿瘤的患者肿瘤对64只无胸腺裸鼠进行颅内接种。所述程序根据以下方法进行:收获在NMRI裸鼠中生长的皮下ST941 PDX肿瘤。将肿瘤切成小块并酶促消化以产生单细胞悬浮液。停止消化,通过100 $\mu$ m过滤器过滤,在PBS中洗涤并重新悬浮于PBS中。通过台盼蓝染色检查肿瘤细胞的活力,并根据下表悬浮细胞。将细胞保持在冰上直至接种。

[0495]	接种部位	动物品系	n	肿瘤模型	细胞/动物	接种培养基
	IC	无胸腺裸	64	ST941	在 10 $\mu$ 中 200.000	RPML 1640

[0496] 体内程序

[0497] 模型开发中使用了来自Janvier Labs (法国)的8只雌性NMRI裸鼠(订购的年龄与一周时间范围相匹配,大约6周龄)。

[0498] 肿瘤植入和雌激素施用

[0499] 通过以下方法制备且植入肿瘤:

[0500] 通过hypnorm/咪达唑仑(1ml/100g体重)使动物麻醉并放置在立体定向框架中以固定头部。在头皮上作纵向切口,从而暴露颅盖。使用微型钻头在颅骨中矢状骨缝右侧1.5mm且前凶后1.0mm处钻孔。使用置于微型输液泵中的具有25号针头的100 $\mu$ l注射器以60nl/sec的速率在2-2.5mm的深度注入10 $\mu$ l细胞悬浮液(200,000个细胞)。在拔出之前,针头被放置3分钟。在切口部位施用布比卡因(0.2mg/100g体重)和利多卡因(1mg/100g体重)进行局部麻醉,并用缝合线缝合皮肤。

[0501] 将动物加芯片(chipped)以用于鉴定并返回它们的笼子,在笼中对小鼠进行监测,直到从麻醉中完全恢复。

[0502] 通过MR成像对小鼠进行跟踪,并在肿瘤体积达到2-5mm<sup>3</sup>时招募。在MR成像确认肿瘤大小足够后一至两天进行纳入。将小鼠被随机分组,使得所有组在招募时具有大致相等的肿瘤体积。根据以下方法进行MR成像:

[0503] 第一MR成像期在植入后2周开始。一旦肿瘤形成,就每周一次或每周两次进行MR成像。当动物体积大的2-5mm<sup>3</sup>时招募动物。纳入是在实际MR成像后的第二天。将符合招募标准

的动物根据表8-1分为6组。对动物进行分层,使得所有组在招募时具有相同的平均肿瘤体积。

[0504] 从颅内接种之前两天开始,通过饮用水中的17 $\beta$ -雌二醇提供雌激素补充剂。在达到足够的肿瘤体积后,对于每只动物停止雌激素补充剂。招募后两天开始对每只小鼠进行给药。

[0505] 表8-1总结应用于不同组的治疗:

[0506] 表8-1

[0507]

组代码	组	途径	剂量	方案	动物计数
A	媒介物	口服管饲	0.0	每日一次,持续49天	8
B	卵巢切除术+媒介物	口服管饲	0.0	每日一次,持续49天	9
C	氟维司群	肌肉注射	5.0 mg/小鼠	每日一次,持续49天	8
D	他莫昔芬	口服管饲	60.0 mg/kg	每日一次,持续49天	8
E	化合物1+瑞博西尼	口服管饲	10.0 + 75.0 mg/kg	每日一次,持续49天	8
F	化合物1	口服管饲	10.0 mg/kg	每日一次,持续49天	9

[0508] 根据表8-1对小鼠进行治疗。每天上午9点与10点之间通过口服管饲给予治疗。纳入后两天给予第一剂量。

[0509] 通过将化合物1溶解于DMSO中以形成澄清溶液来制备化合物1制剂。将此溶液转移至密理博 (millipore) 水中的0.5% CMC中,使得DMSO的最终浓度低于5% v/v。在添加DMSO溶液期间,化合物1沉淀,在媒介物中形成精细分散的悬浮液。这种悬浮液随时间推移而沉降。在施用测试物品之前进行超声处理和搅拌。

[0510] 瑞博西尼以15mg/mL的量配制。将100mg瑞博西尼悬浮在6.66mL媒介物中以达到15mg/mL的最终浓度。

[0511] 通过在施用前混合1:1mL溶液制备化合物1和瑞博西尼的组合制剂。

[0512] 卵巢切除术

[0513] B组中的动物在纳入当天通过卵巢切除术剥夺了雌激素。根据以下方法进行卵巢切除术:

[0514] 将动物麻醉(七氟烷,在以大约4:1的比例补充有100%O<sub>2</sub>的环境空气中2%-4%)并以俯卧位置放置在加热垫上。卡洛芬(5mg/kg)在手术前和手术后每天一次持续3天皮下施用。

[0515] 使用碘对切口部位周围的区域进行消毒。沿中线切开1cm切口,并使用弯曲剪刀将肌肉组织与皮肤分离。穿过肌肉组织在中线外侧作1cm的小切口以到达腹腔。使用镊子除去卵巢周围的白色脂肪组织。使用单丝缝线连接近端血管和子宫角。使用小剪刀除去卵巢并将剩余的组织放回腹腔中。

[0516] 分别用可吸收缝线缝合肌肉层伤口和皮肤层伤口。在另一侧重复所述程序。

[0517] 治疗、体重监测和磁共振成像

[0518] 在治疗期间每天监测体重和视觉评估。根据下表每周对动物进行3次评分,并且如果体重减轻10%明显,则更频繁。

	变量	得分
[0519]	<b>体重变化<sup>#</sup></b>	
	<15%	0
	15%-20%	2
	>20%	3
[0520]	<b>身体状况评分(BCS) (详情参见图表)</b>	
	BCS >3	0
	BCS ≤ 2	2
	<b>外观</b>	
	正常	0
	缺乏梳理。眼部分泌物	1
	小咬伤或抓伤。鼻涕	2
	严重咬伤或抓伤。异常姿势、肢体、震颤等。	3
	<b>无端行为</b>	
	正常	0
微小变化	1	
异常、行动不便、警觉性下降、不活动	2	

[0521] 在相对于纳入日的第5、10、15、20和25天通过MR监测肿瘤生长。

[0522] 当动物达到人道终点时,通过颈椎脱位对其实施安乐死。

[0523] 组织保存

[0524] 一旦动物达到人道终点,就进行以下取样:

[0525] • 血液(血浆样品)

[0526] ○最后一次给药后4小时,通过心脏穿刺收集全血并转移至EDTA管中。在4℃下以2000x g将样品离心10分钟。将血浆转移至2mL圆底Eppendorf管中并储存在-80℃下。

[0527] • 切除具有肿瘤组织的脑。

[0528] ○将来自每组的脑中的4个在10%中性缓冲福尔马林中保存48小时(固定比例将是

至少1:20),并且转移至70%乙醇中。样品在4℃下储存直至装运。

[0529] 将来自每组的脑中的4个速冻并储存在-80℃直至装运。

[0530] 结果

[0531] 来自本文描述的异种移植工作的结果提供在图20A-27中。这些结果说明,与包括氟维司群在内的其它疗法相比,单独和与瑞博西尼组合提供化合物1的小鼠表现出提高的存活率。例如,几乎所有施用化合物1的小鼠在整个100天研究持续时间都存活,而施用氟维司群的小鼠中至少有一半在不到30天内死亡(参见图21、24和25)。因此,本公开涵盖以下见解:化合物1作为完全雌激素受体拮抗剂表现出相对于氟维司群改进的性质。他莫昔芬是唯一被测试的减缓肿瘤体积变化的其它疗法,但未达到与化合物1相同的程度(参见图22B)。然而,用他莫昔芬治疗的动物(组D)在100天后开始观察到肿瘤体积增加(参见例如图22A、22B、24、25),并且在组D的两名成员死亡之后存活率概率降低(参见图21)。本公开还涵盖以下见解:化合物1在治疗脑转移的能力方面表现出相对于他莫昔芬改进的性质。化合物1出于其它原因优于他莫昔芬,所述原因包括但不限于化合物1是完全雌激素受体拮抗剂,而他莫昔芬是部分雌激素受体激动剂,如前所述。

[0532] 图20A是在时间0测量每只动物的体重的散点图。

[0533] 图20B是在时间0测量每只动物的肿瘤体积的散点图。

[0534] 图21是示出随时间推移每个组中的存活小鼠百分比的卡普兰-迈耶图。刻度标记表示反映小鼠在不同日期招募的删失数据。“Cmpd 1”是指如本文所述的“化合物1”。

[0535] 图22A是测量每组随时间推移的平均肿瘤体积的散点图。“Cmpd1”是指如本文所述的“化合物1”。

[0536] 图22B是测量每组随时间推移的肿瘤体积变化百分比的散点图。“Cmpd 1”是指如本文所述的“化合物1”。

[0537] 图23A是测量每组的肿瘤体积变化百分比的瀑布图。

[0538] 图23B是图23A的放大瀑布图,示出某些组的肿瘤体积大小减小。

[0539] 图24是测量每组的个体动物随时间推移的平均肿瘤体积的散点图。

[0540] 图25是测量每组的个体动物随时间推移的肿瘤体积变化百分比的散点图。

[0541] 图26是测量每组随时间推移的动物重量的散点图。

[0542] 图27是测量每组随时间推移的动物重量变化百分比的散点图。

[0543] 前述是对本发明中描述的主题的某些非限制性实施方案的描述。因此,应了解,本说明书中描述的实施方案仅仅说明其中报告的主题。提及所说明实施方案的细节不意图限制权利要求书的范围,权利要求书本身列出被视为必不可少的那些特征。

[0544] 考虑所要求保护的主题的系统和方法涵盖使用来自其中描述的实施方案的信息开发的变化和变更。相关领域的普通技术人员可进行对其中描述的系统和方法的变更、修改或两者。

[0545] 贯穿本说明书,在系统被描述为具有、包括或包含特定组分的情况下,或在方法被描述为具有、包括或包含具体步骤的情况下,考虑到另外地,存在本发明主题所涵盖的主要由或由所列举的组分组成的系统,并且存在本发明主题所涵盖的主要由或由所列举的加工步骤组成的方法。

[0546] 应理解,步骤的顺序或用于执行某些动作的顺序是不重要的,只要其中描述的主

题的任何实施方案保持可操作即可。另外,两个或更多个步骤或动作可同时地进行。

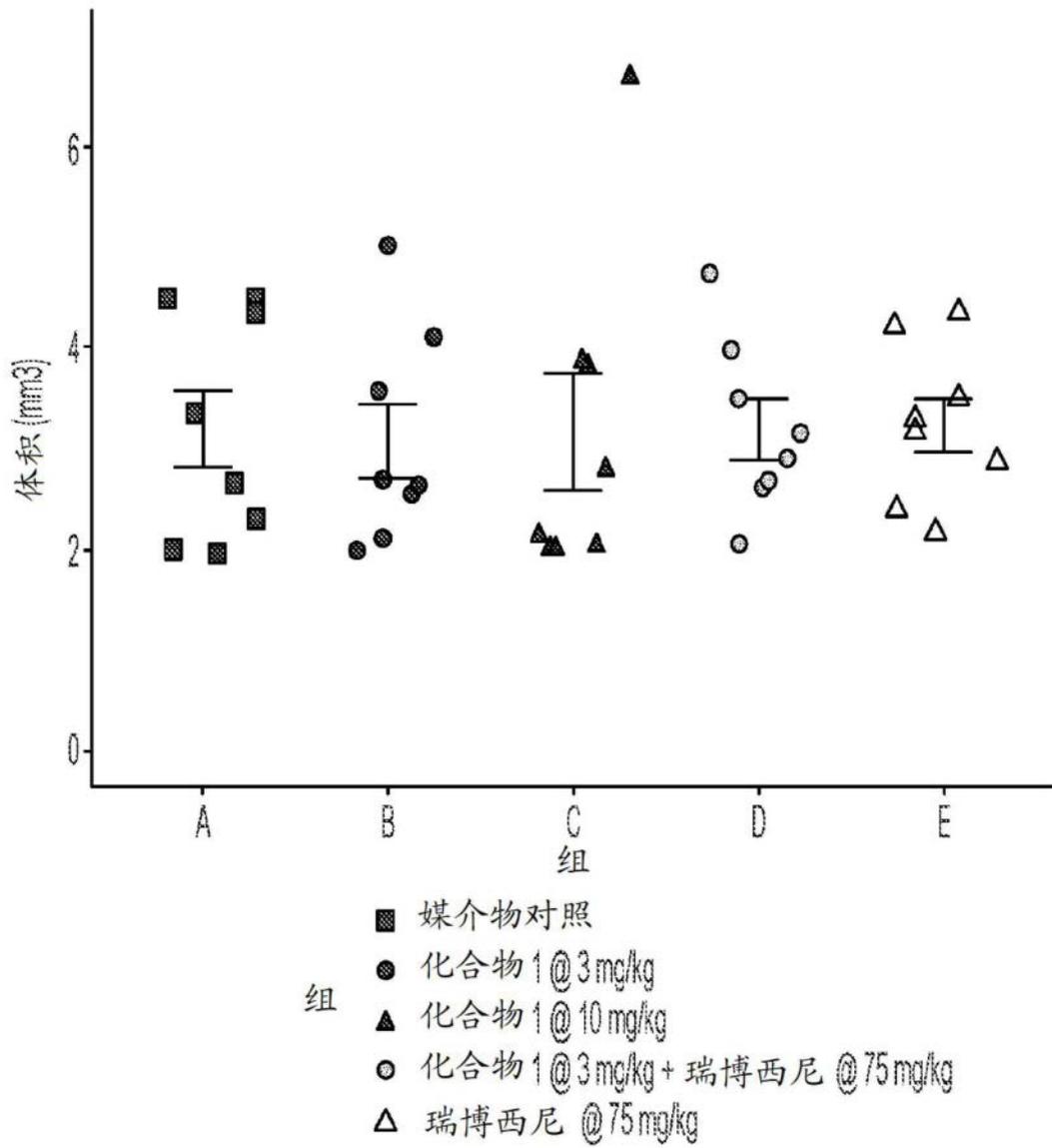


图1A

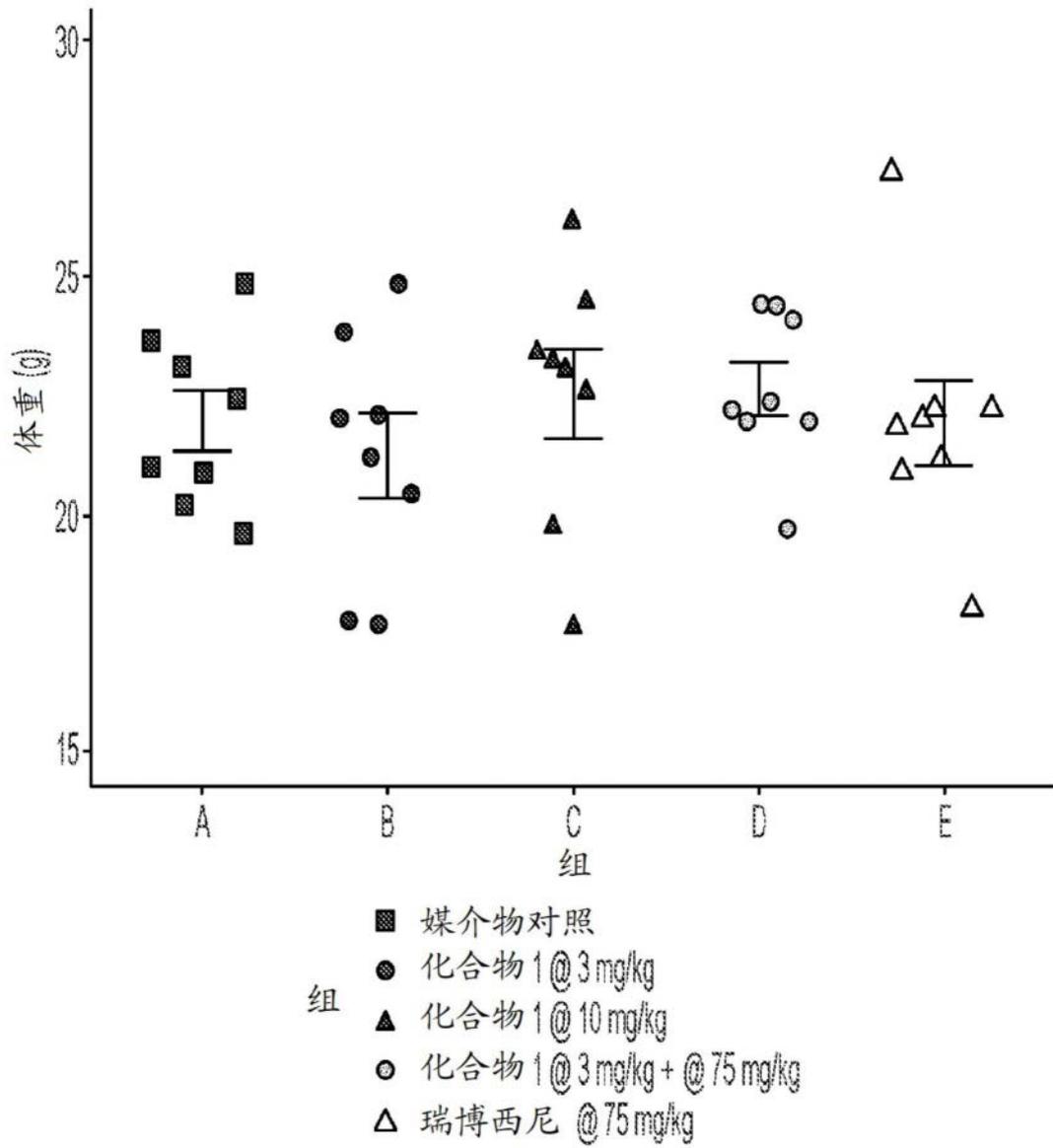


图1B

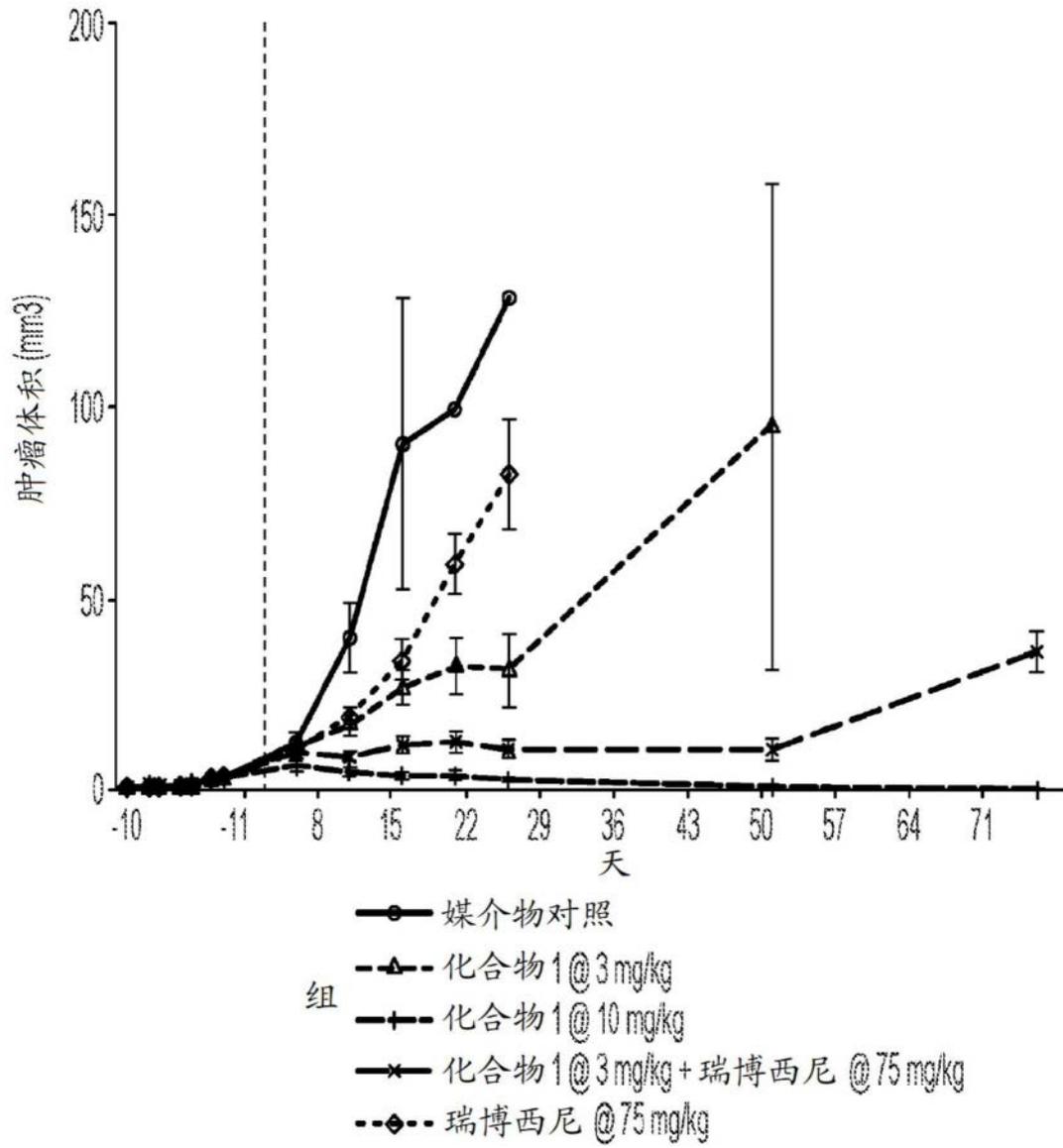


图2

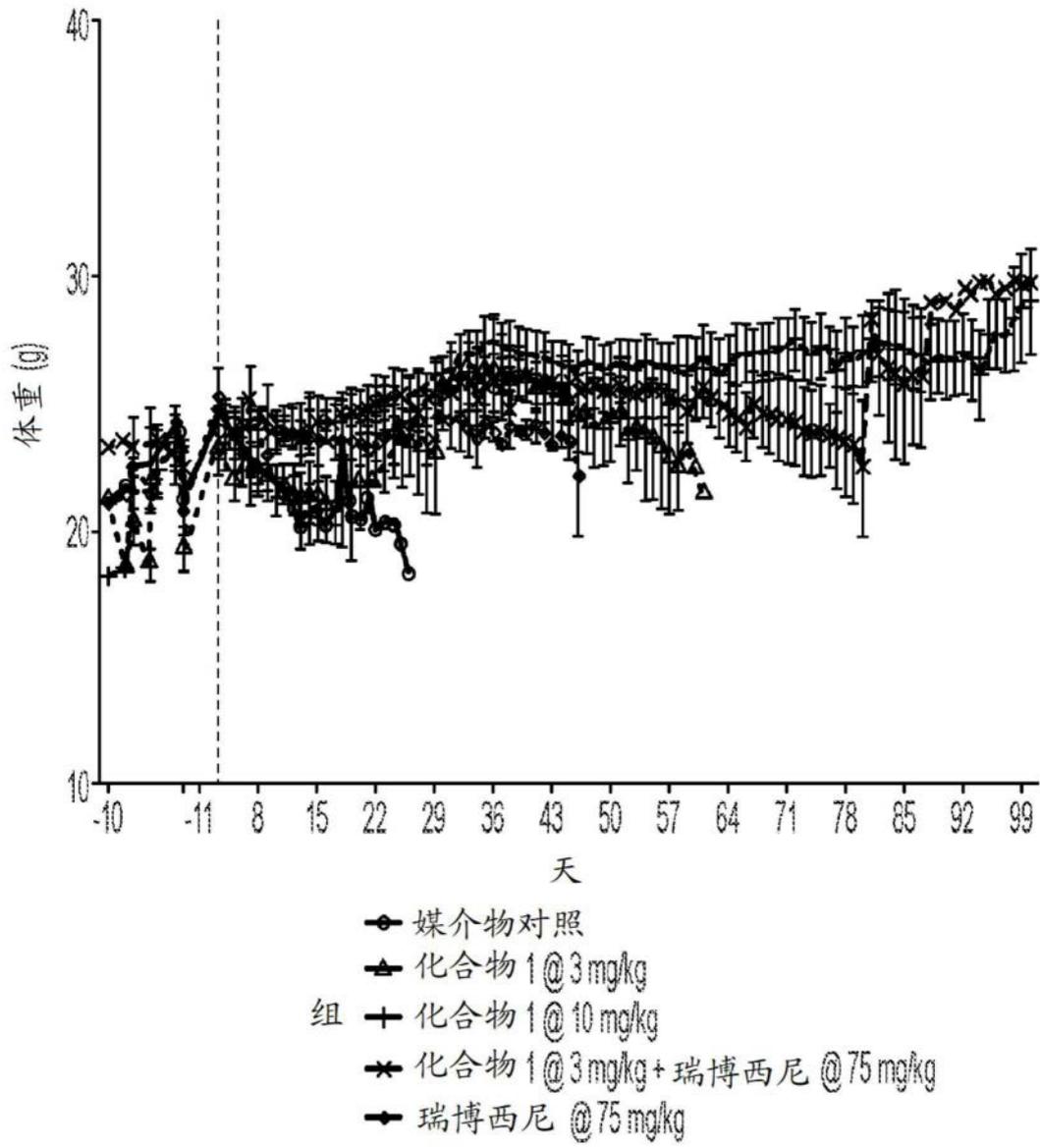


图3A

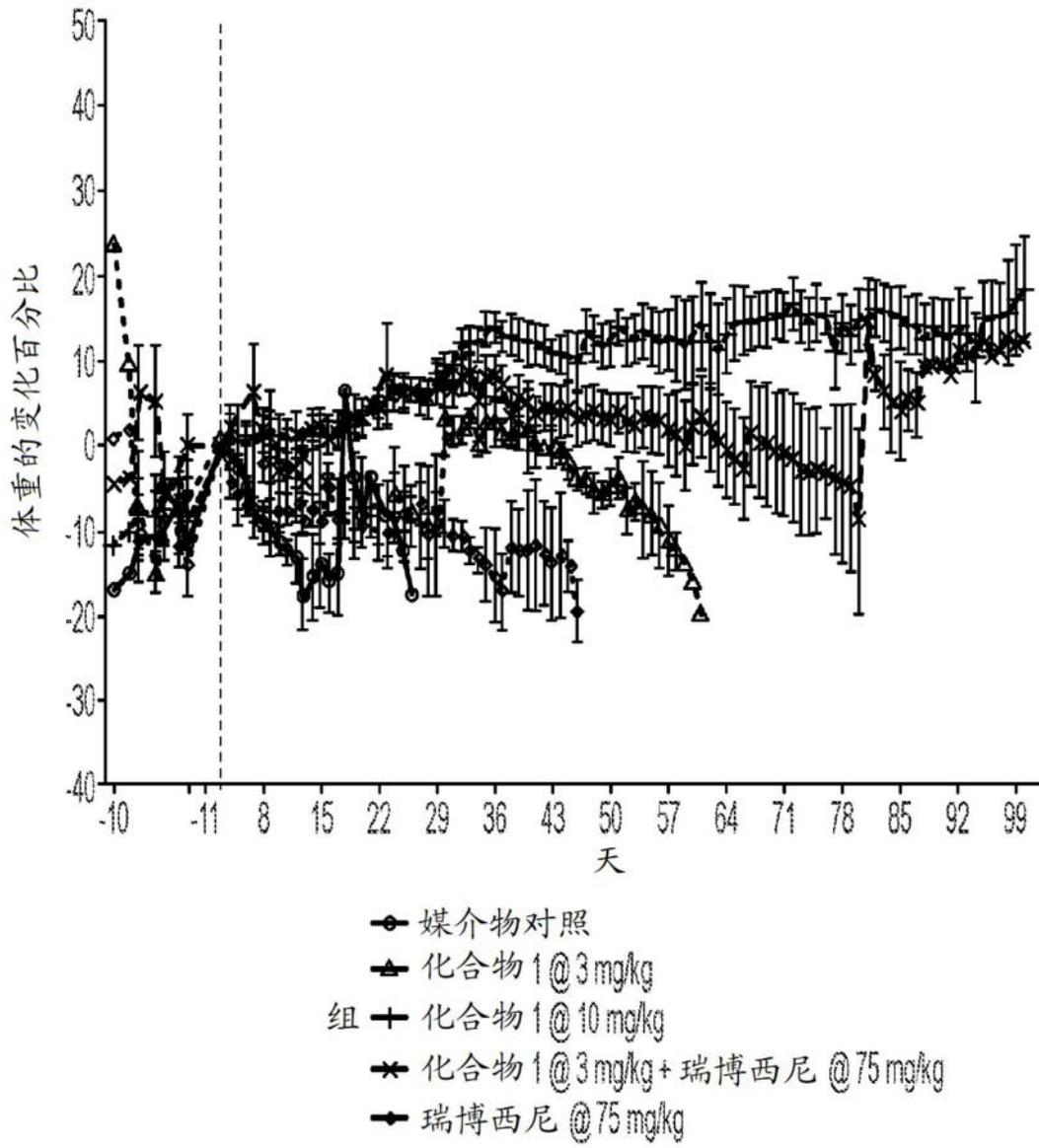


图3B

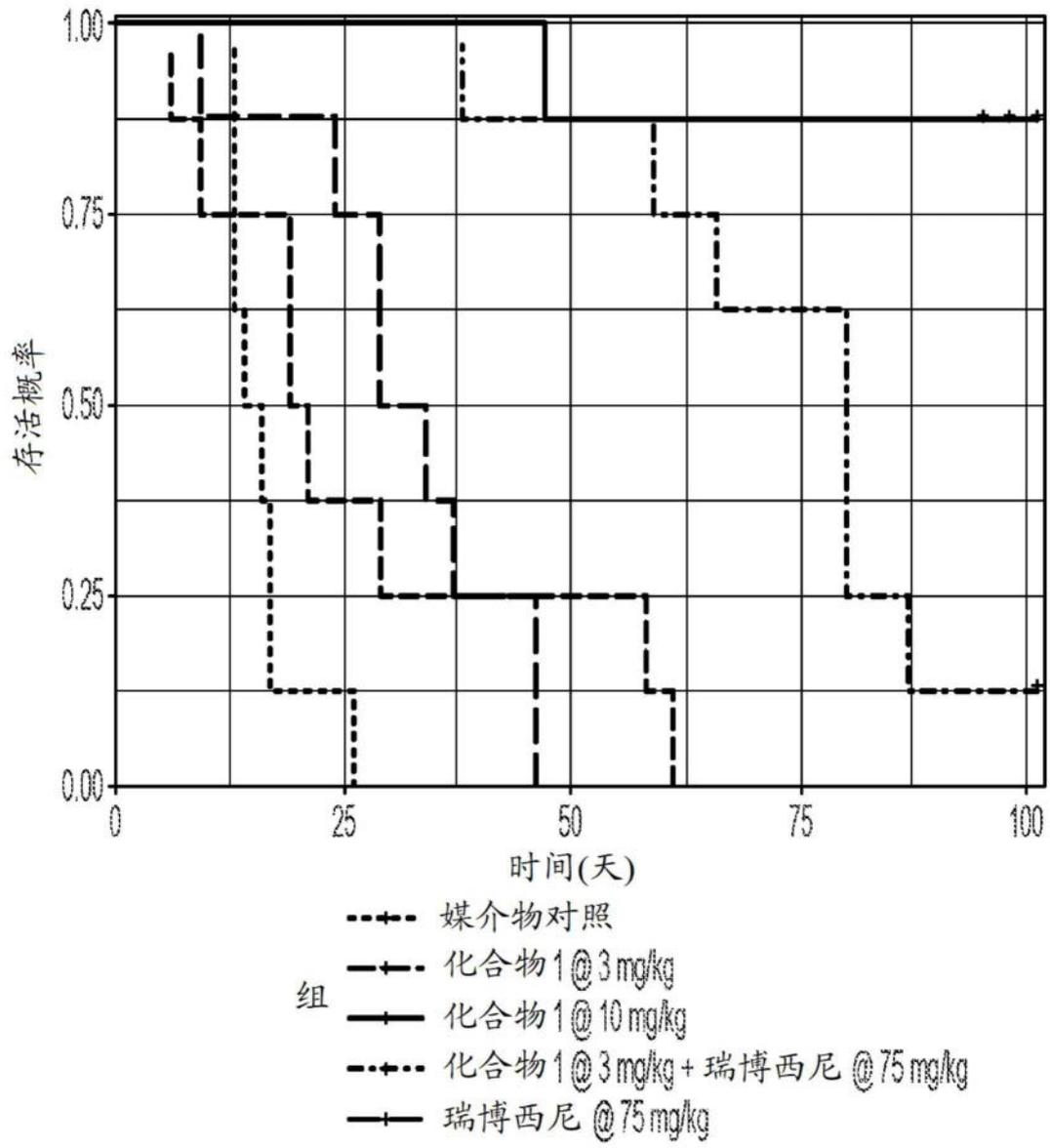


图4

激动剂模式(无雌激素)

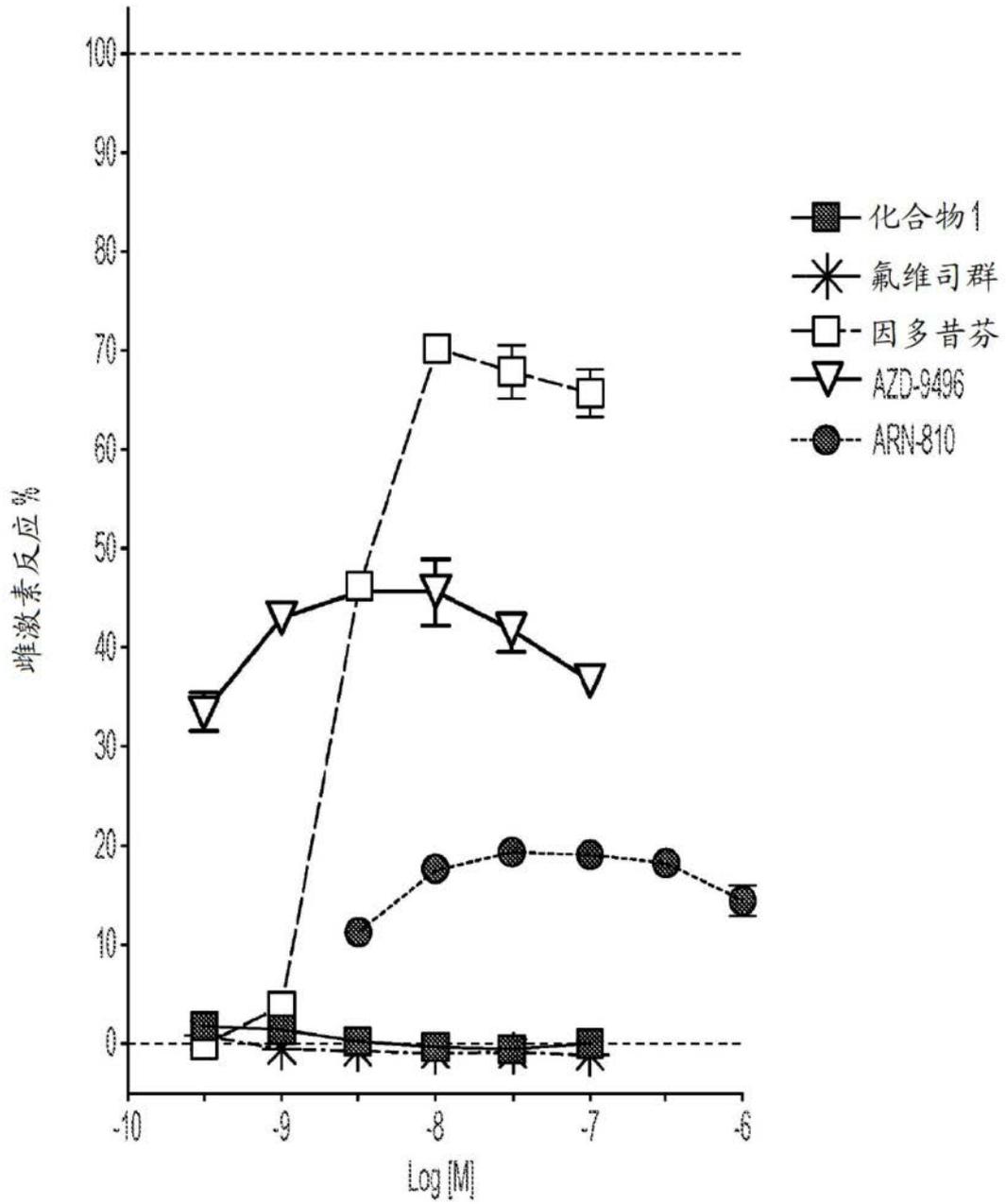


图5A

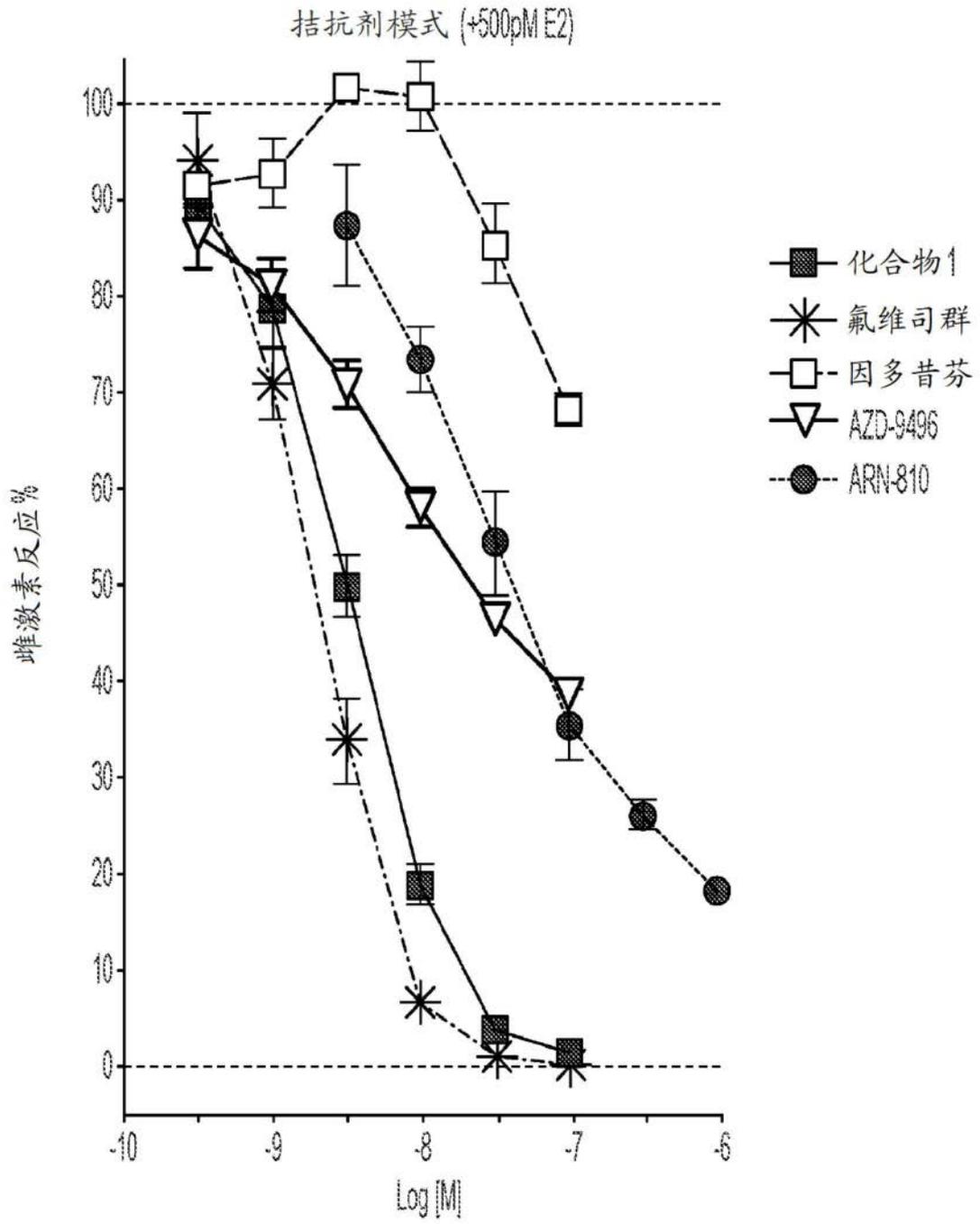


图5B

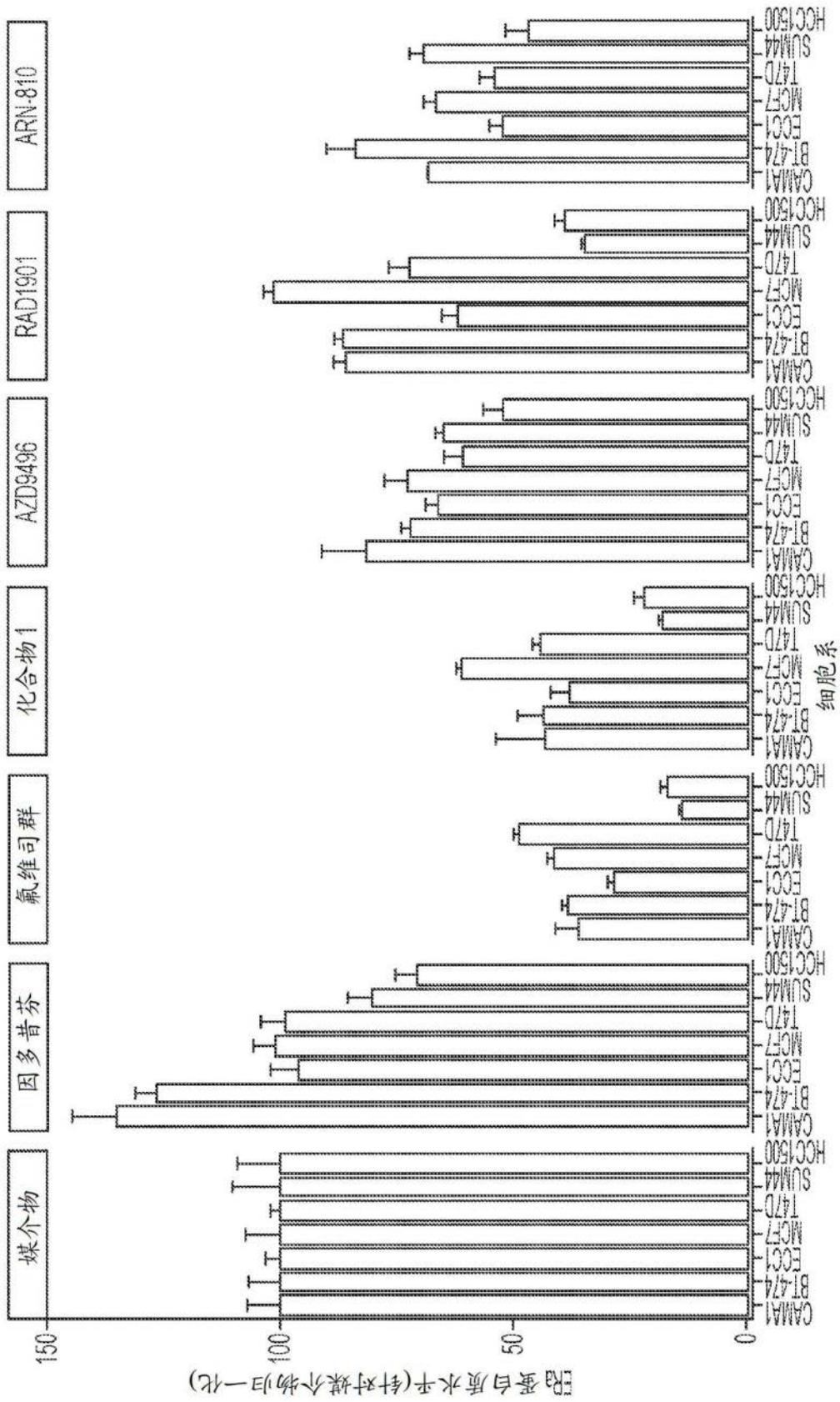


图6

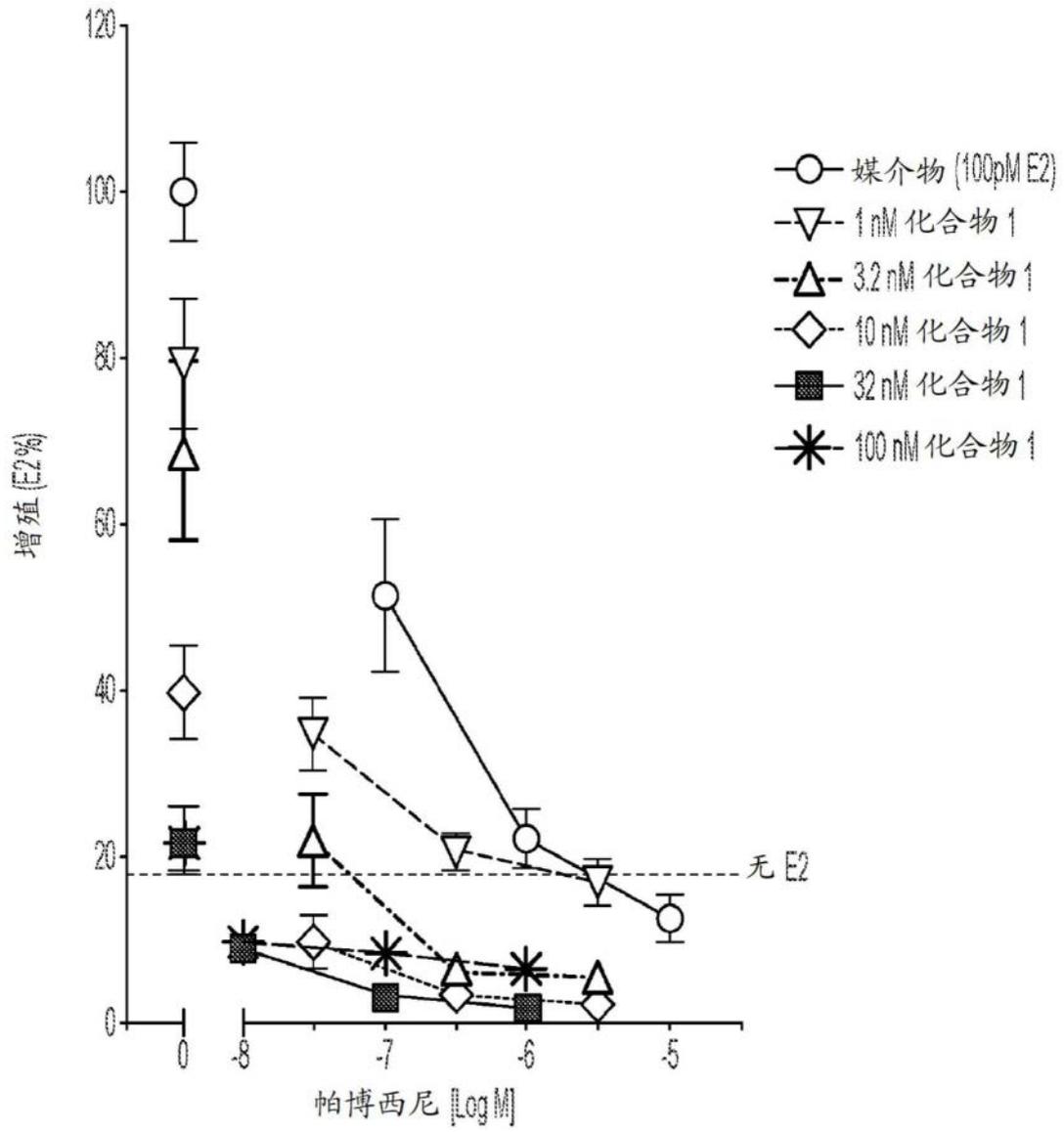


图7A

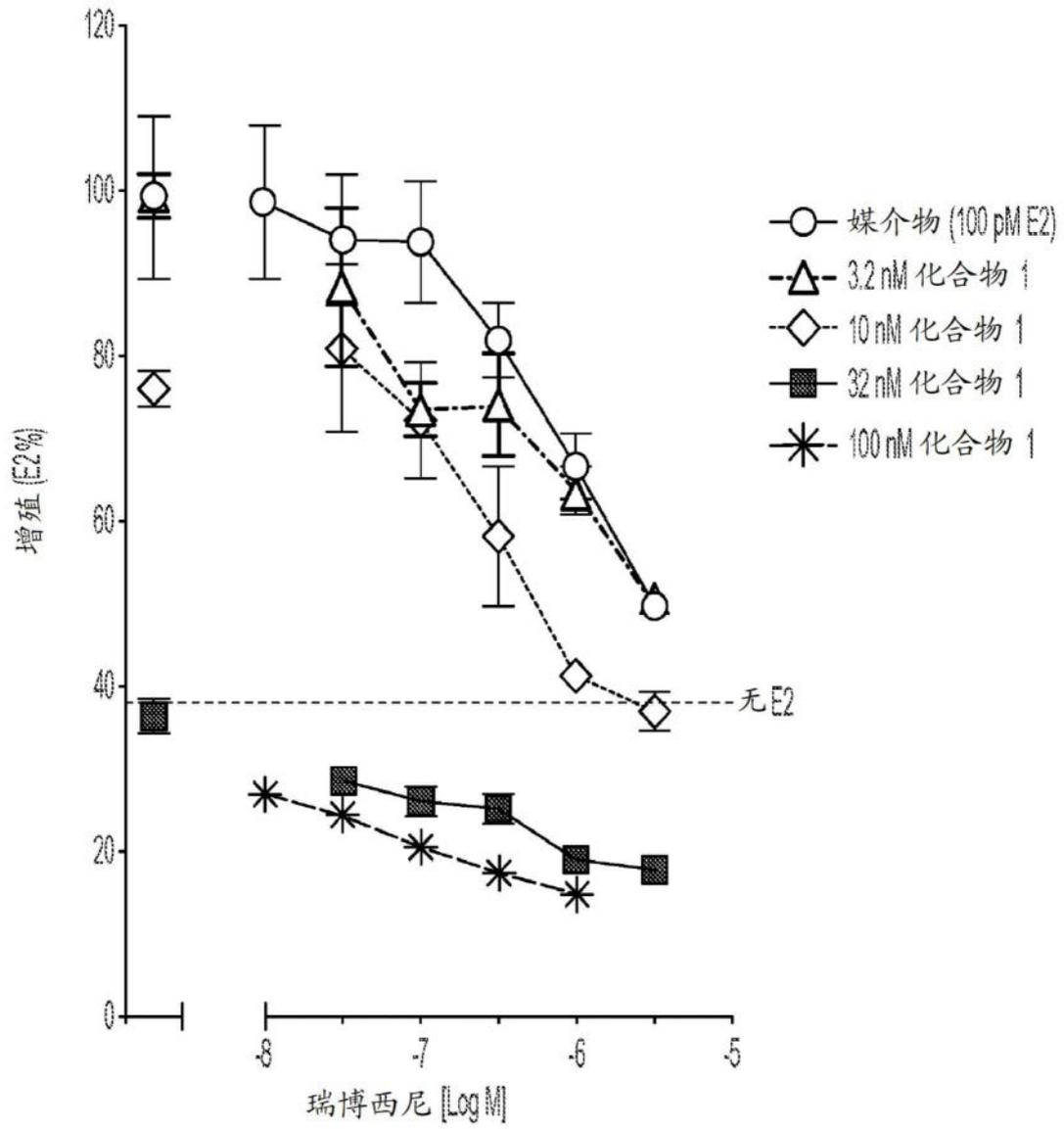


图7B

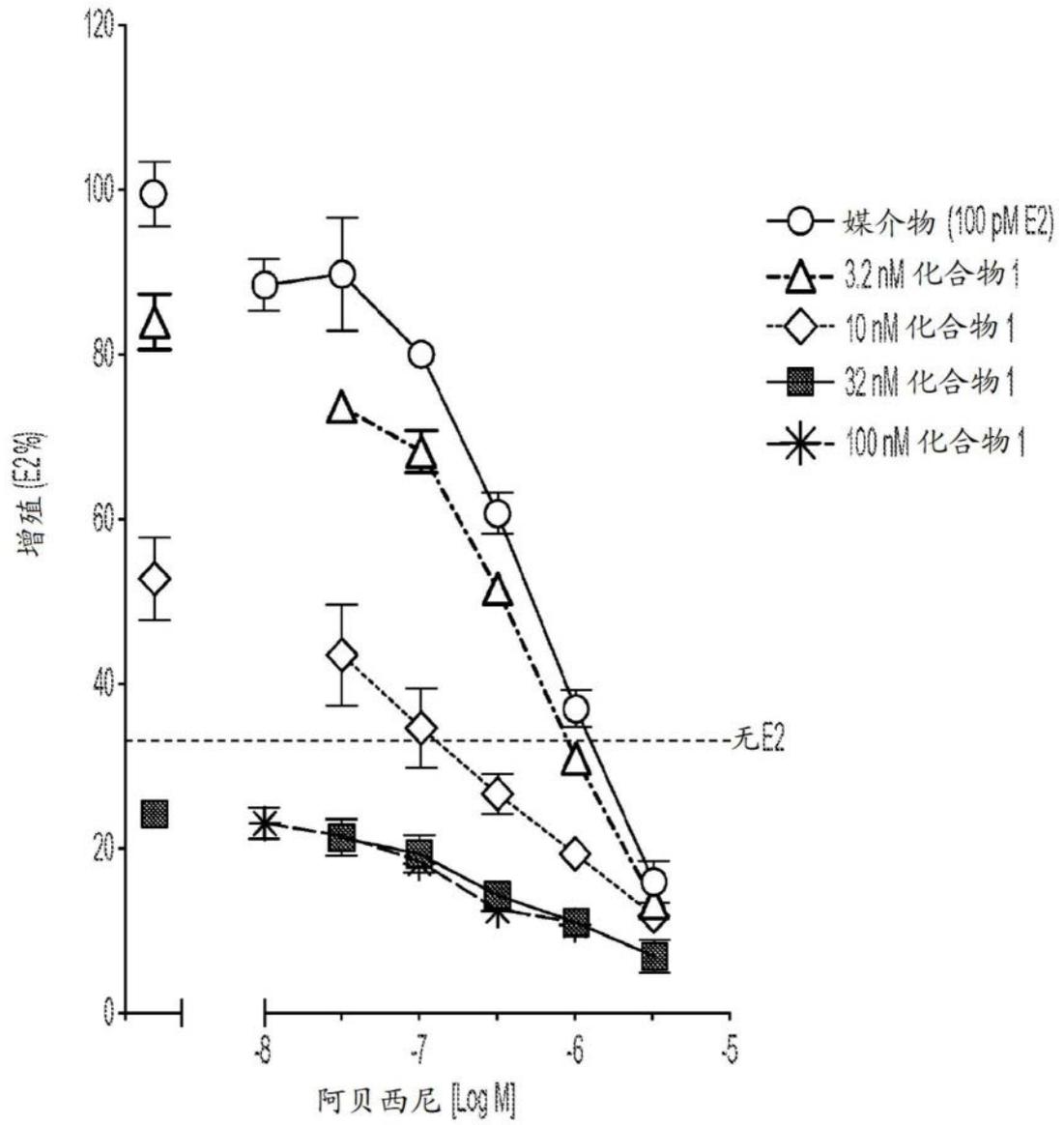


图7C

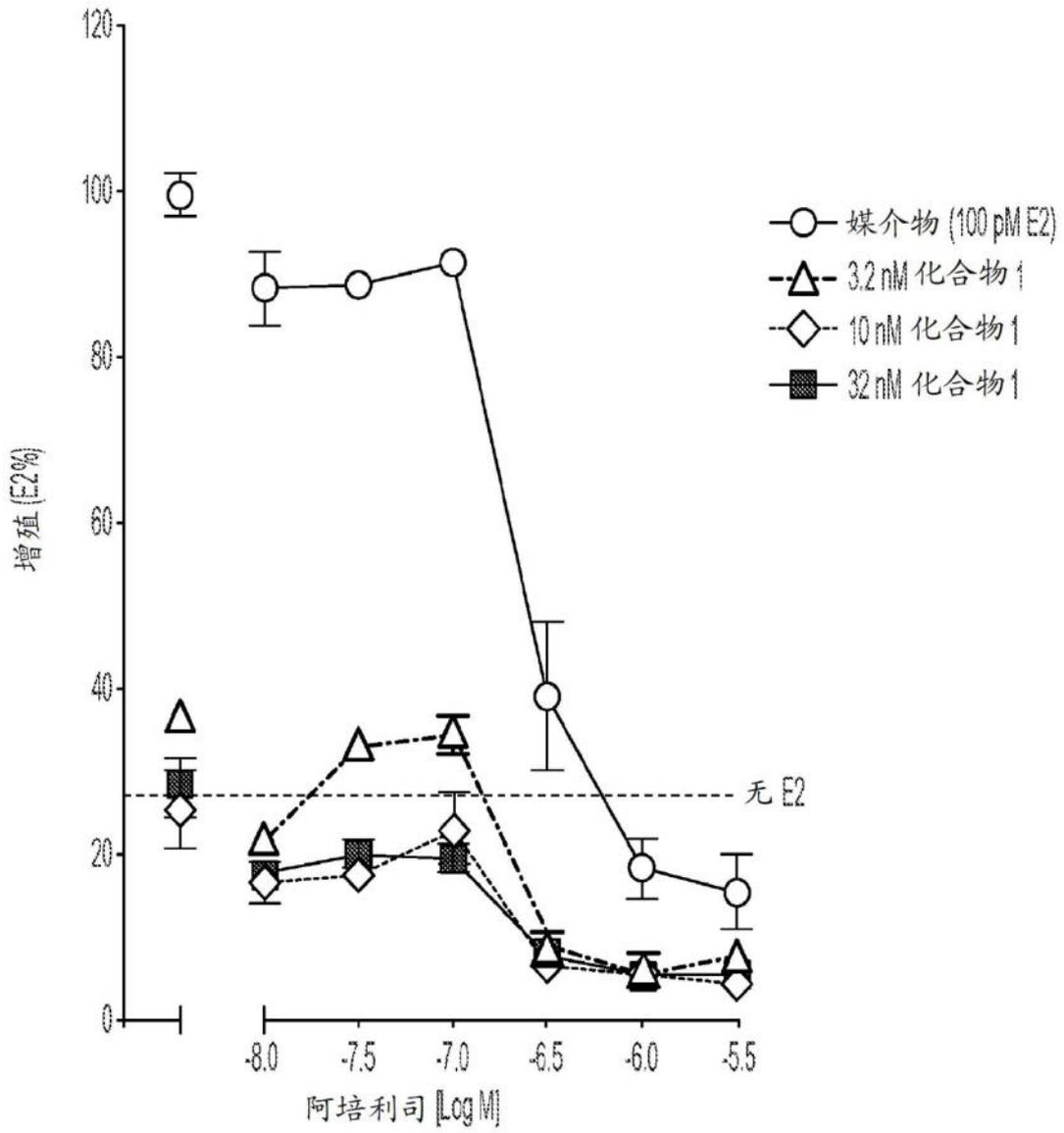


图8A

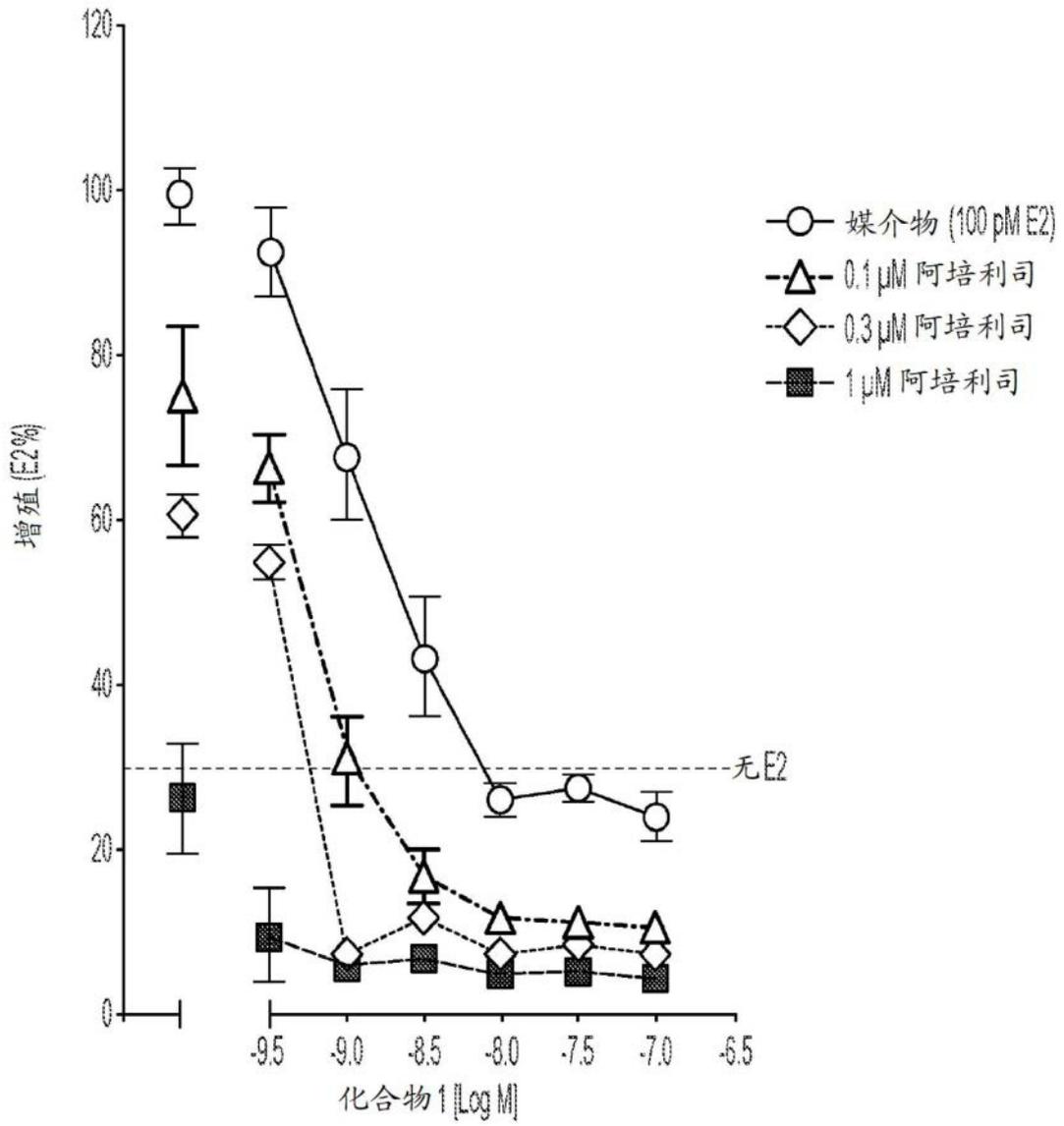


图8B

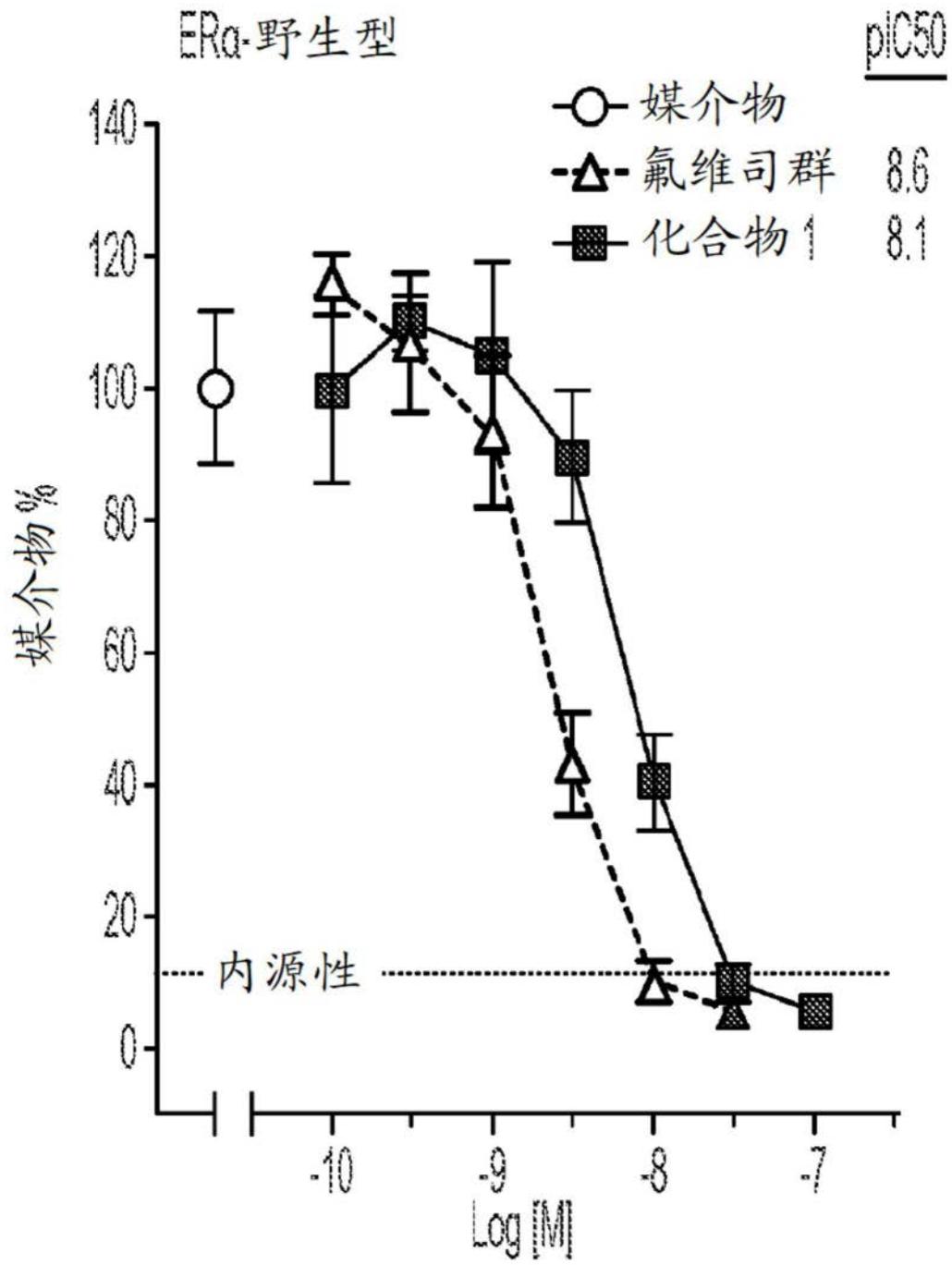


图9A

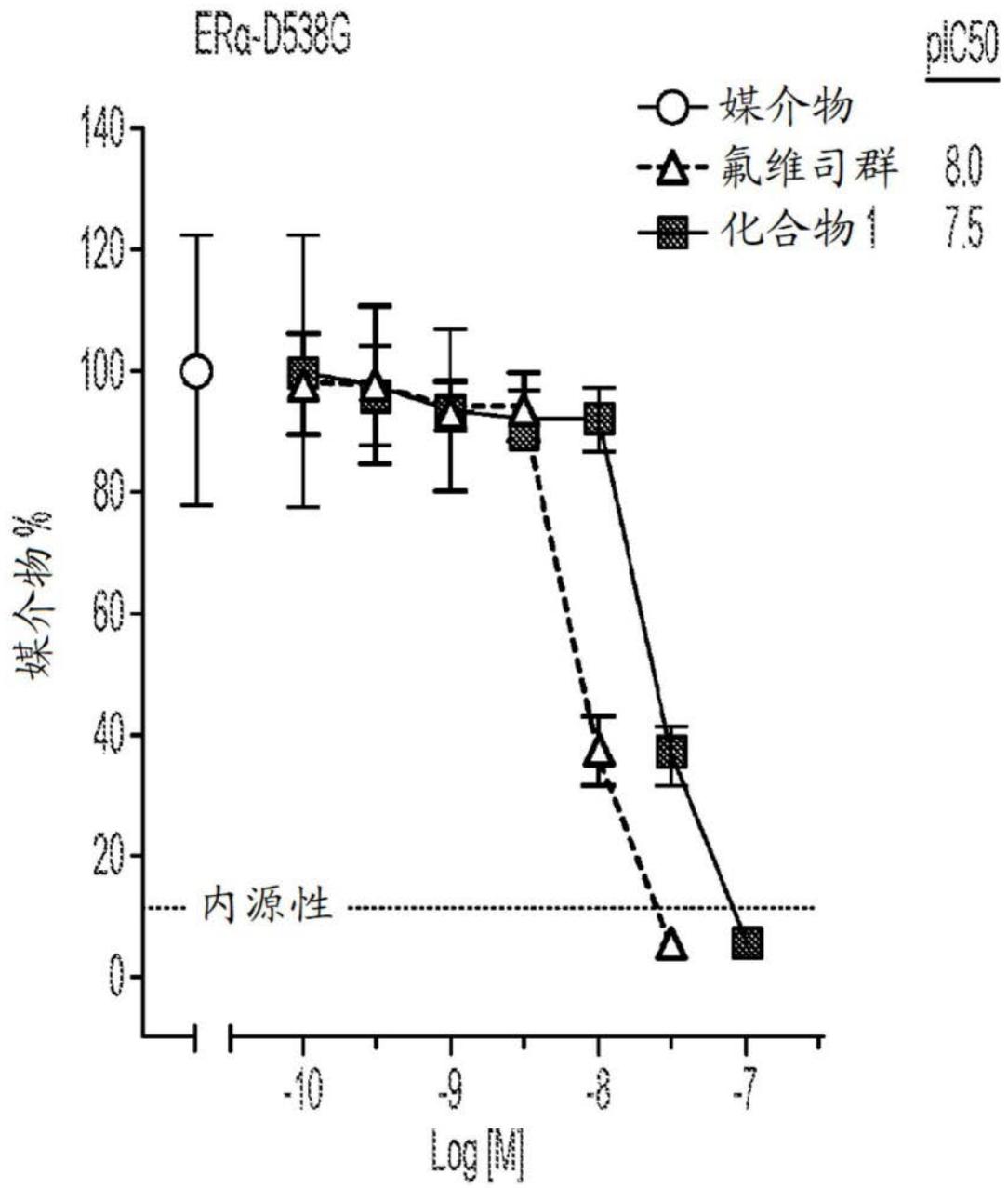


图9B

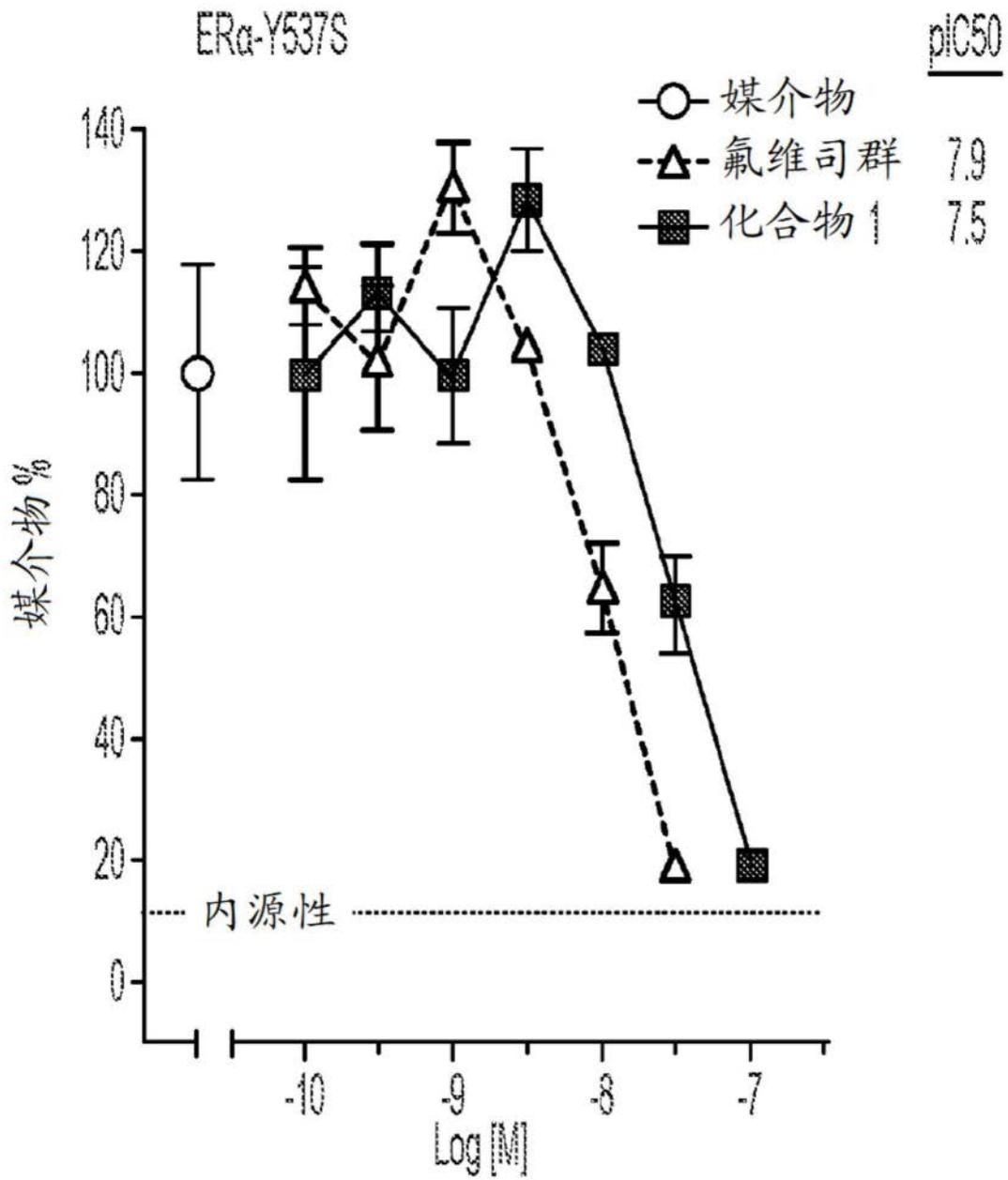


图9C

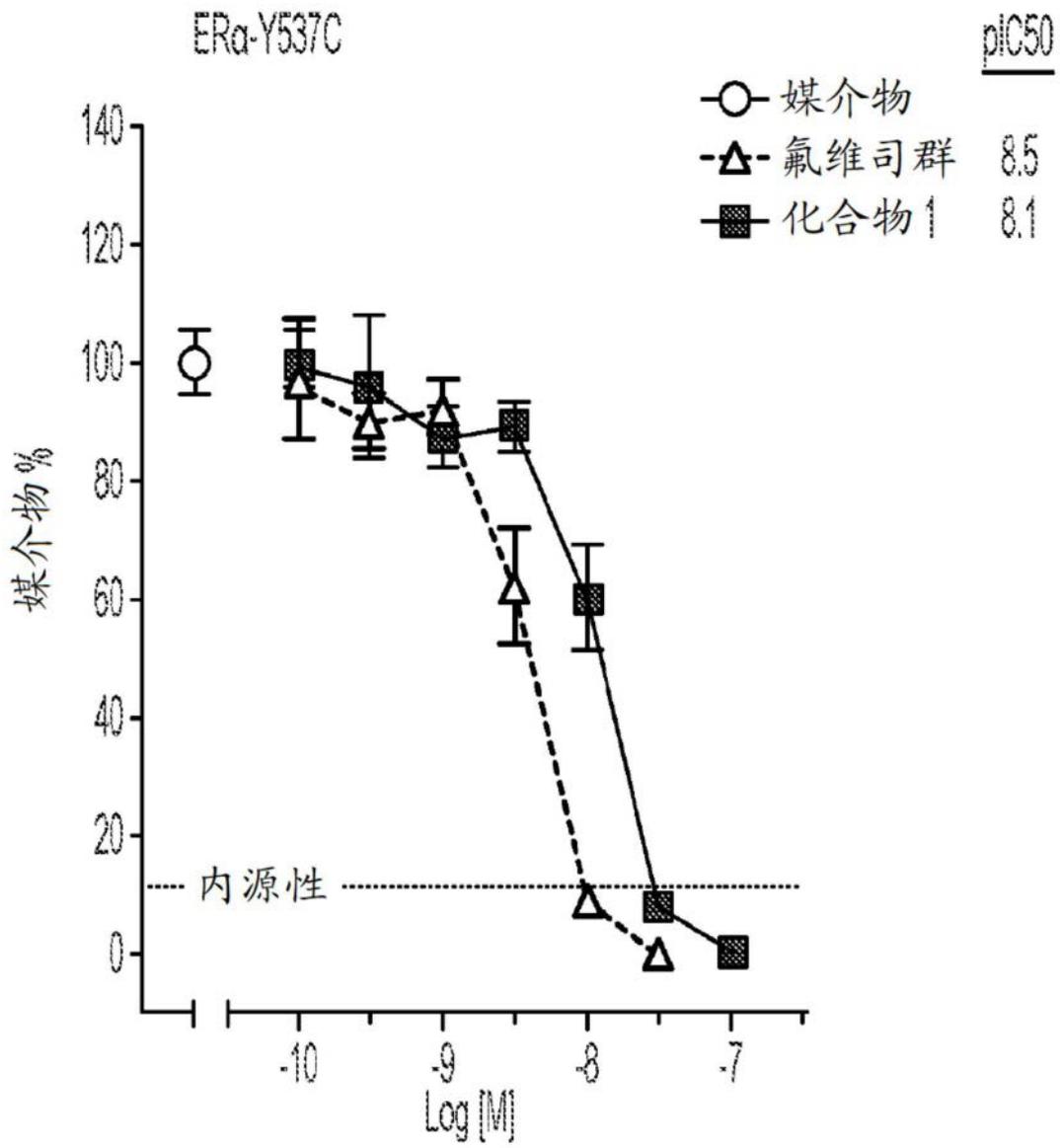


图9D

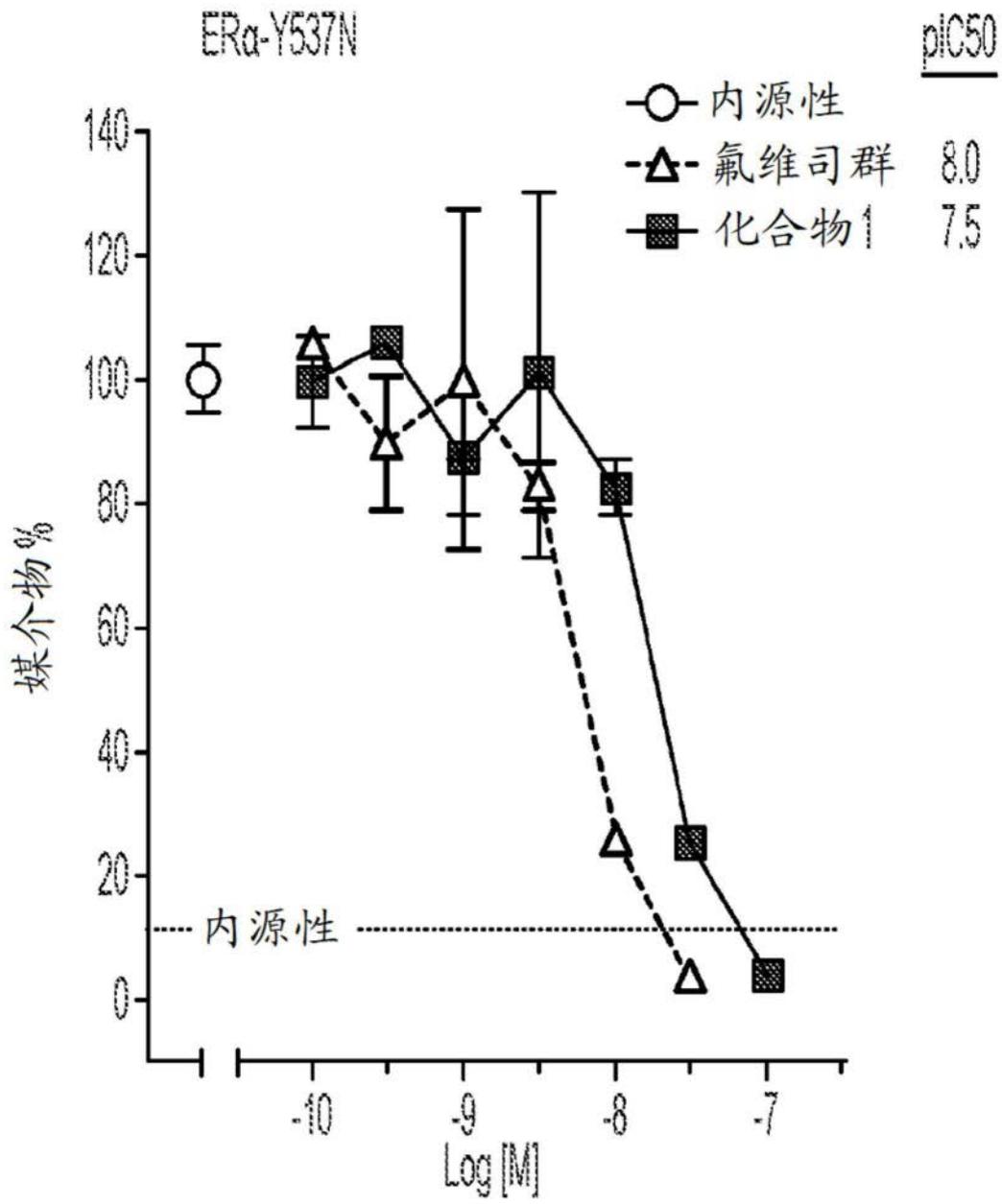


图9E

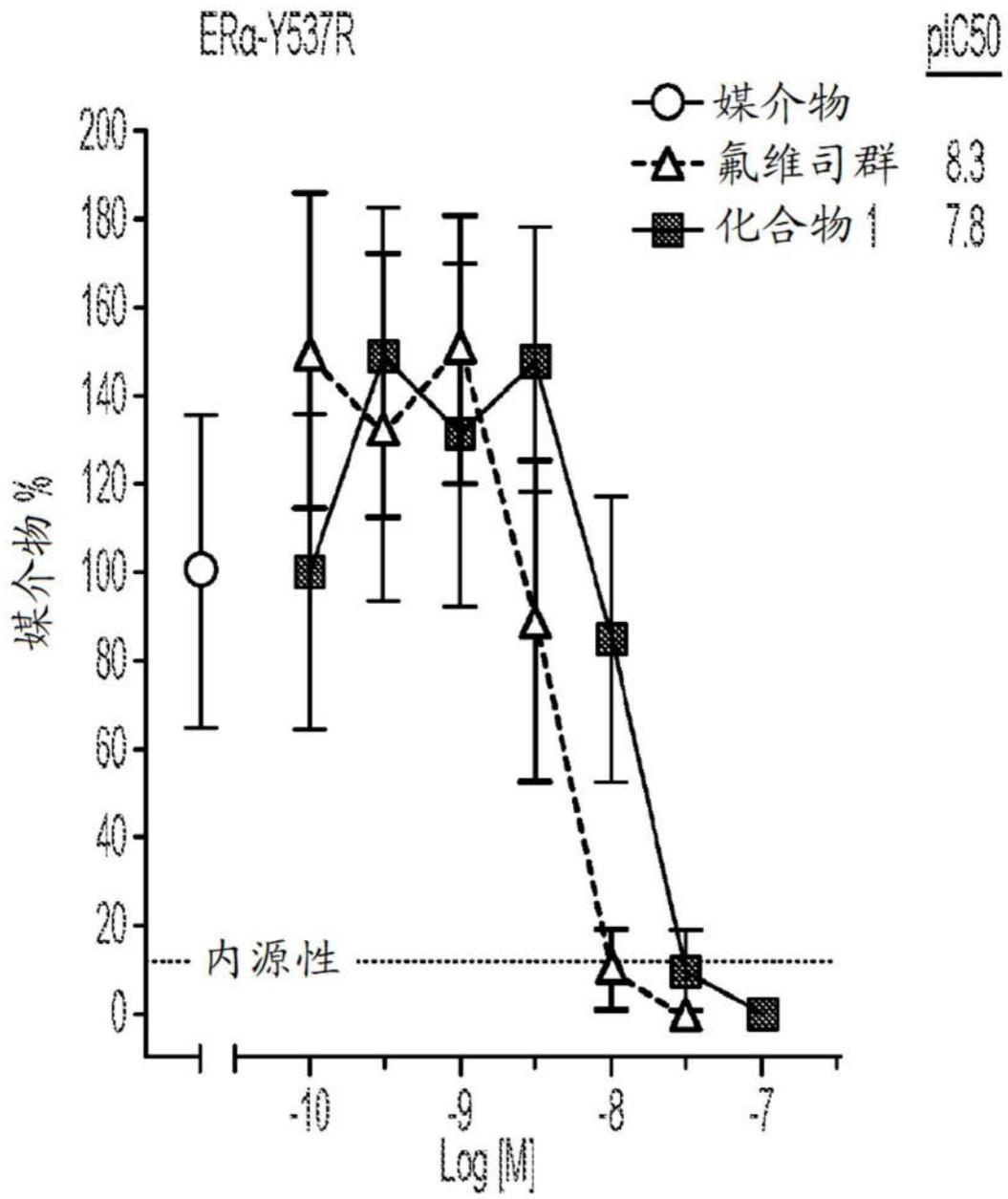


图9F

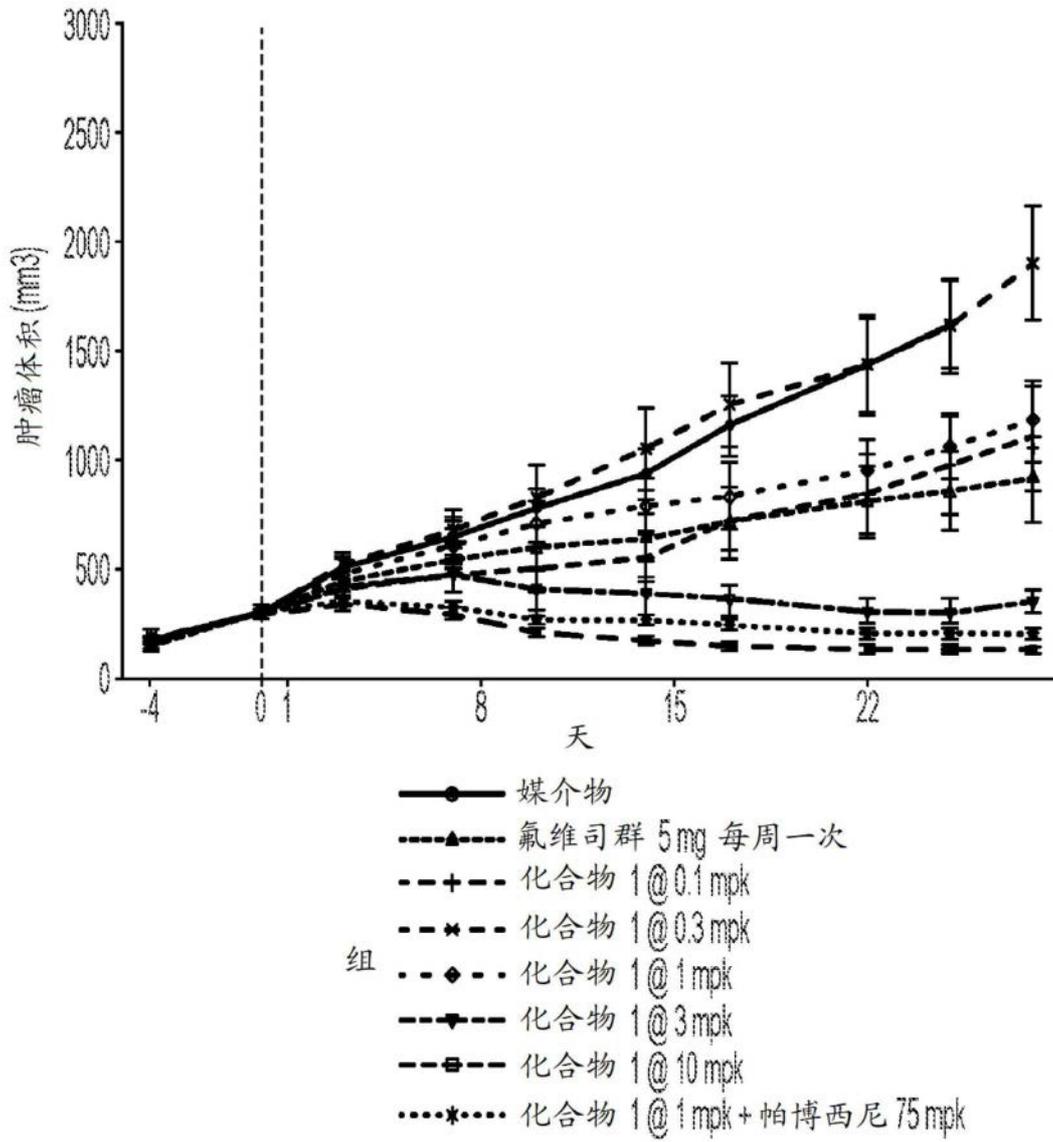


图10A

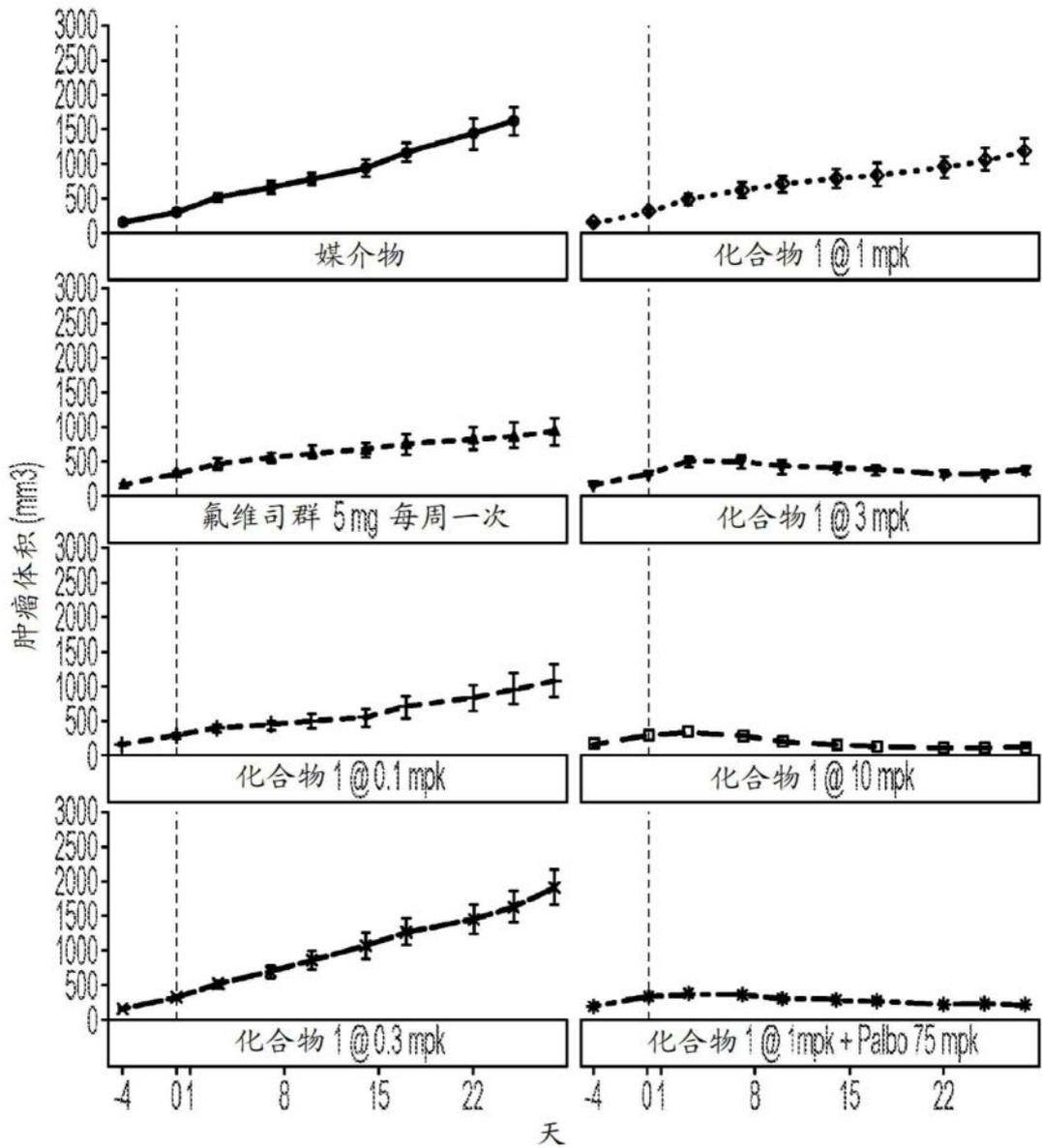


图10B

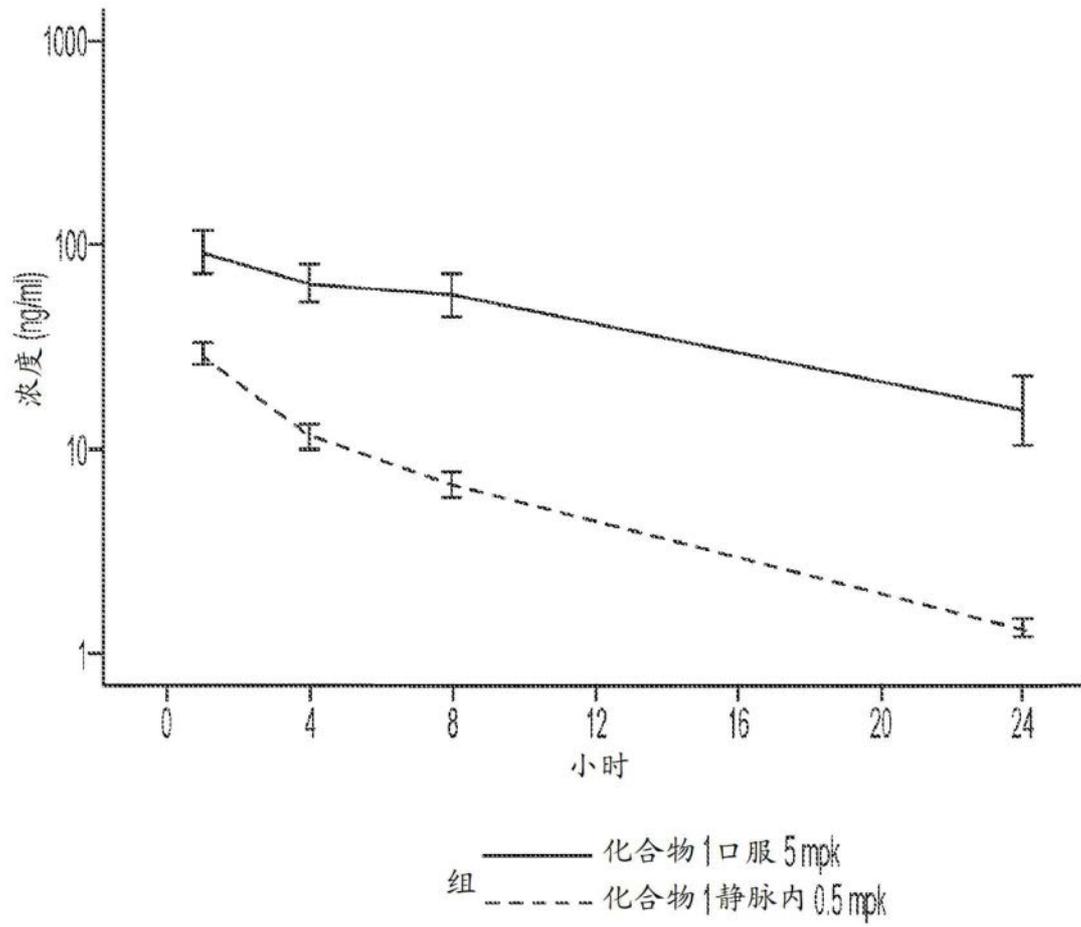


图11A

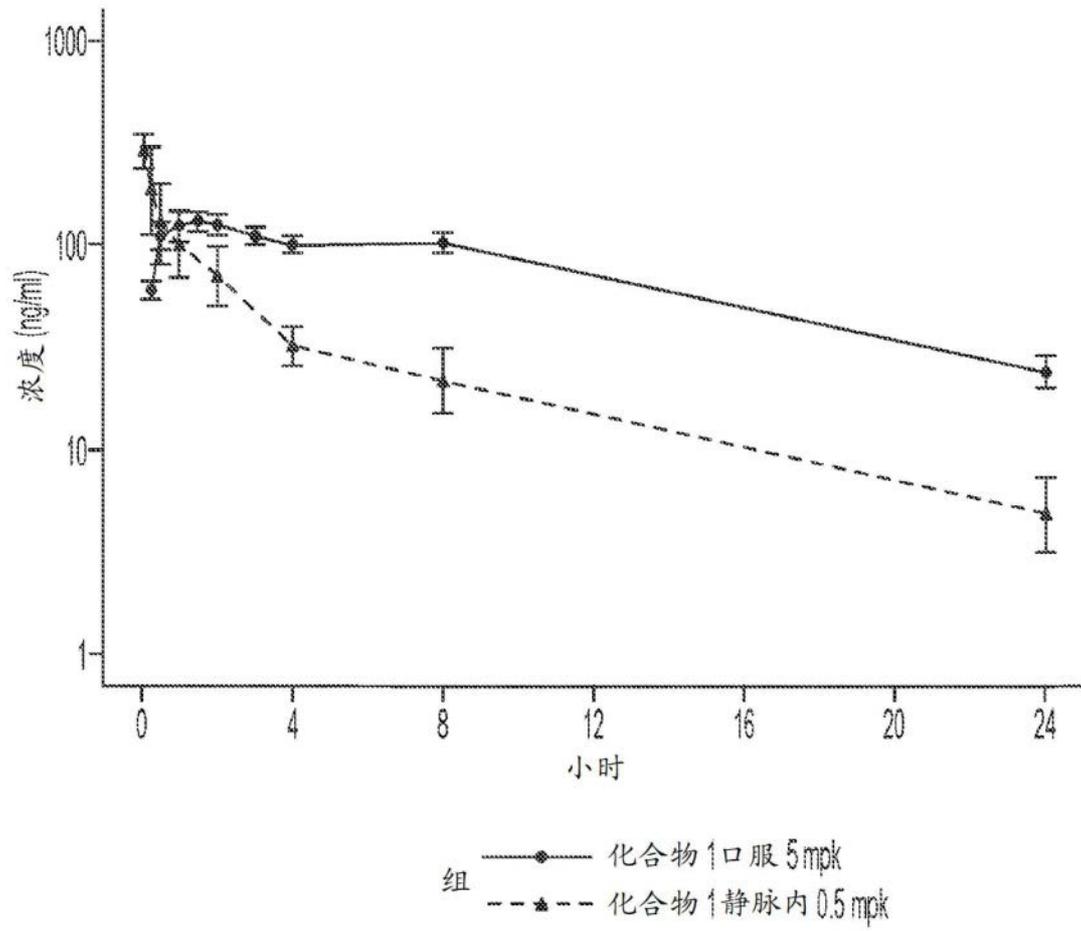


图11B

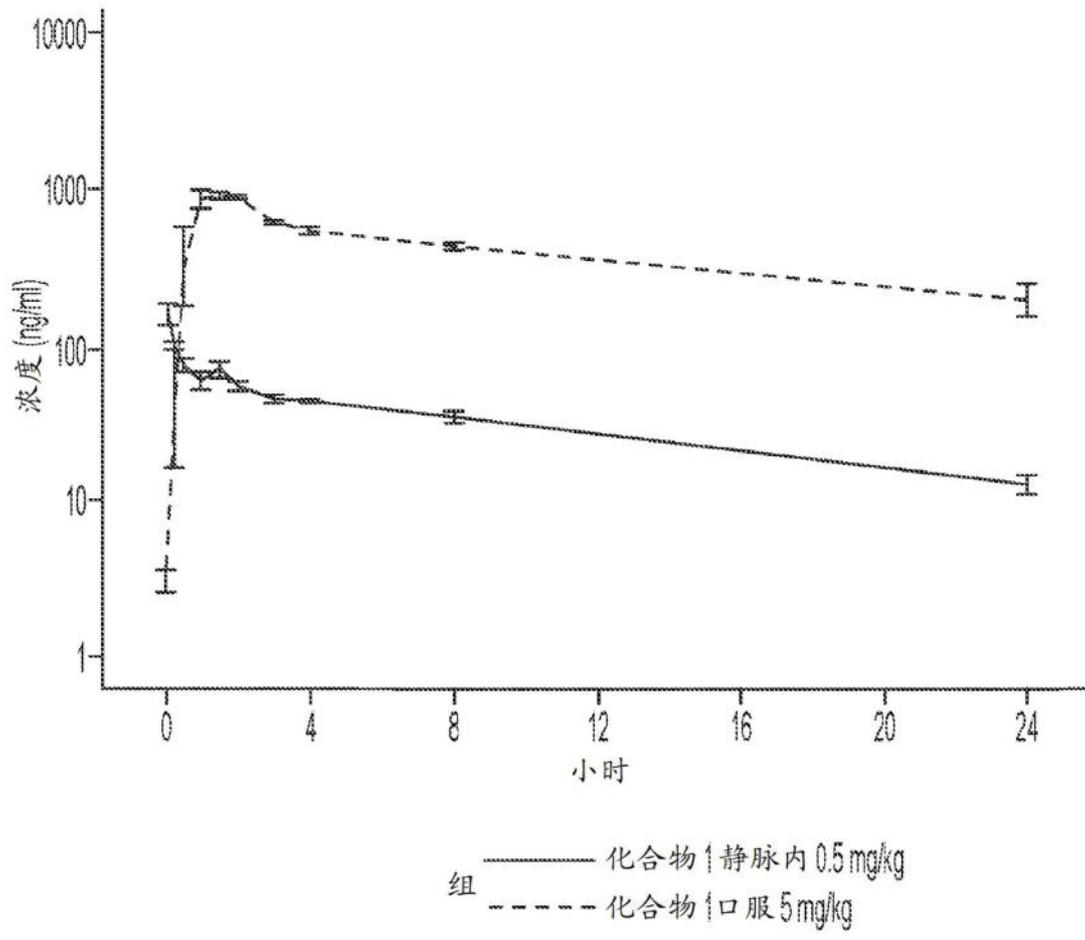


图11C

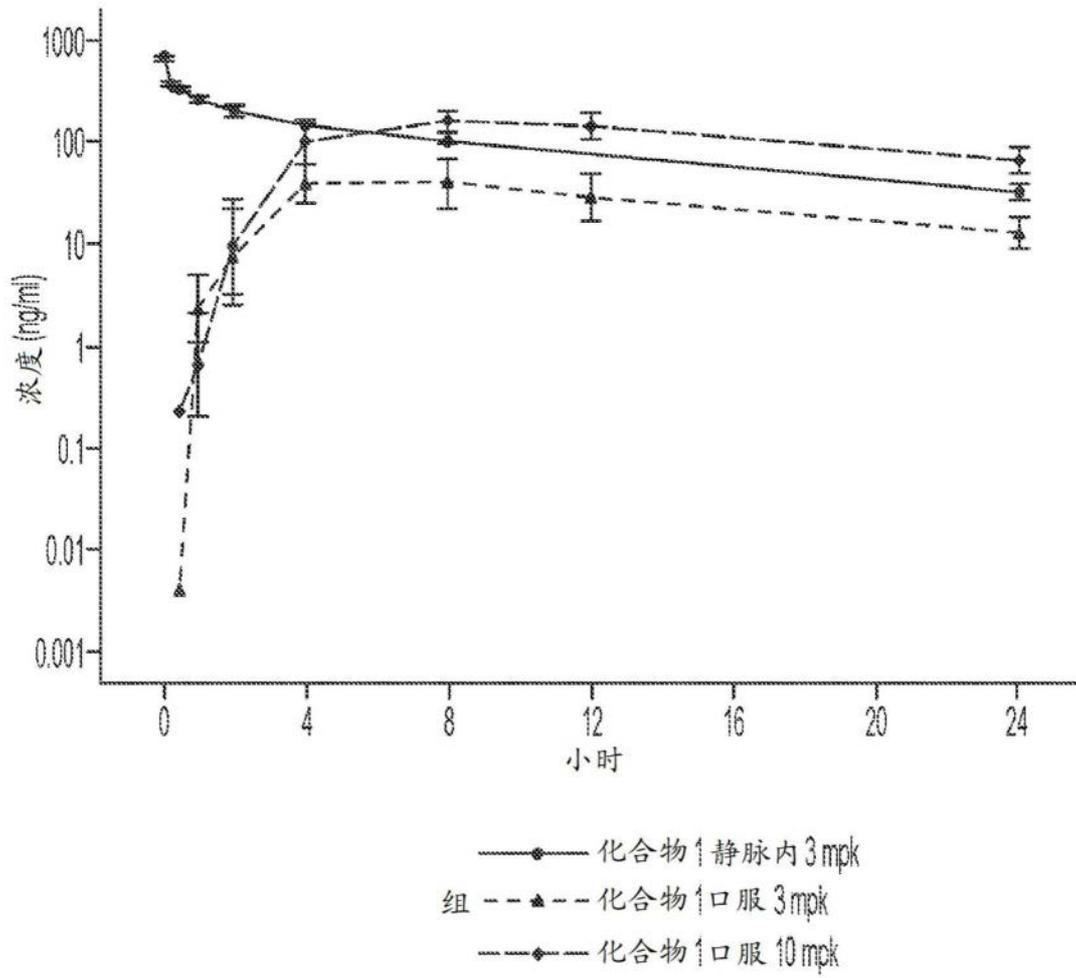


图11D

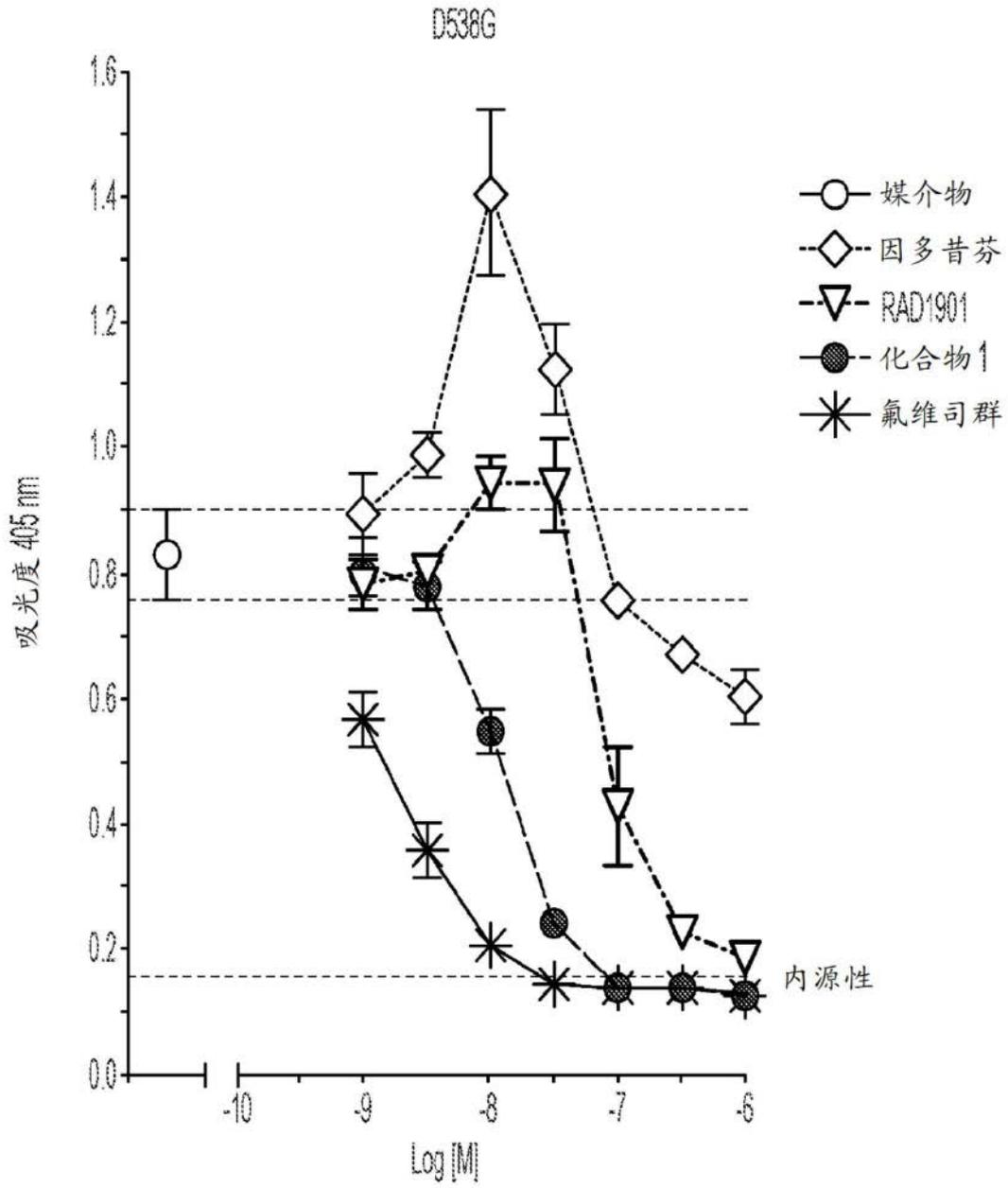


图12A

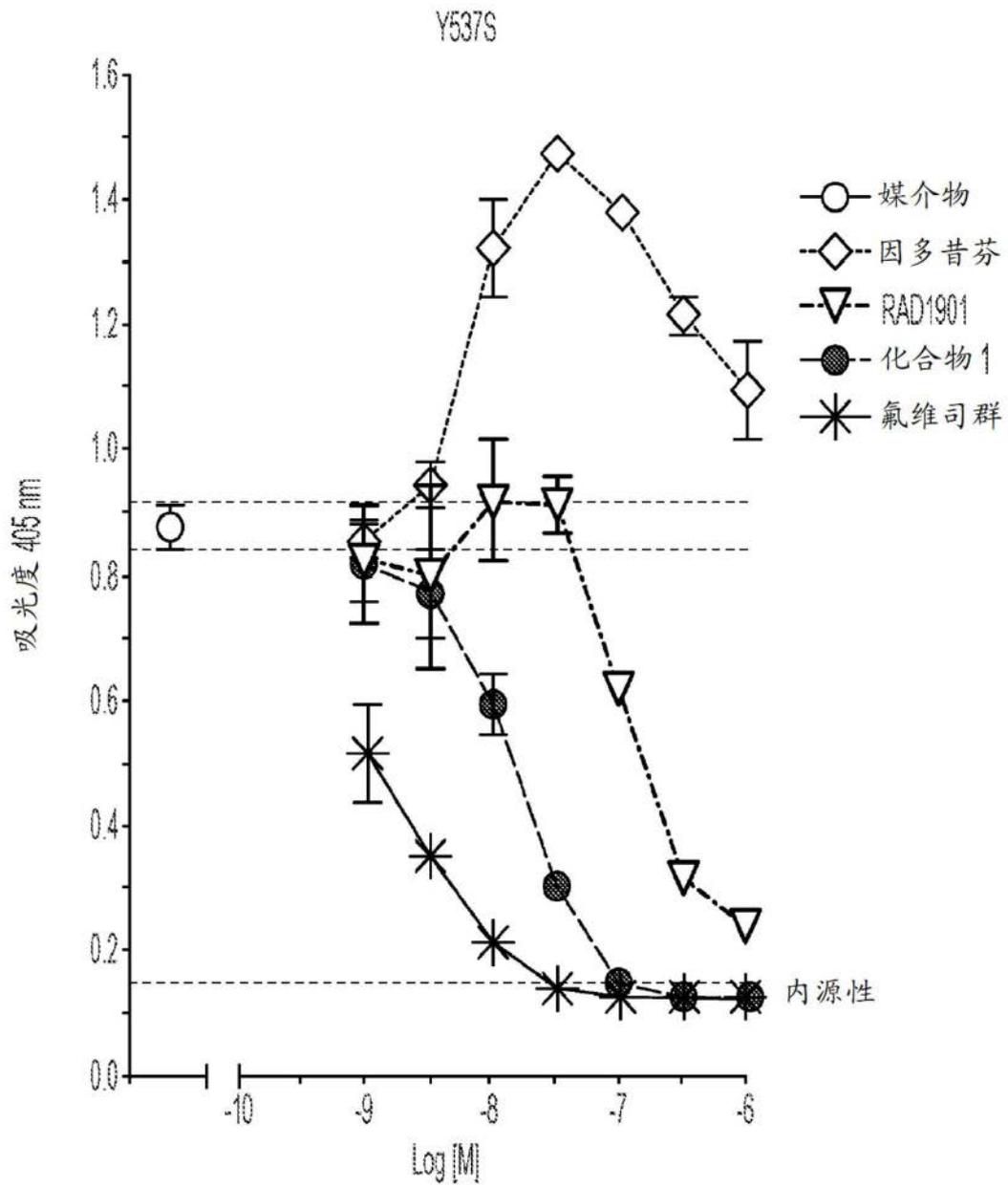


图12B

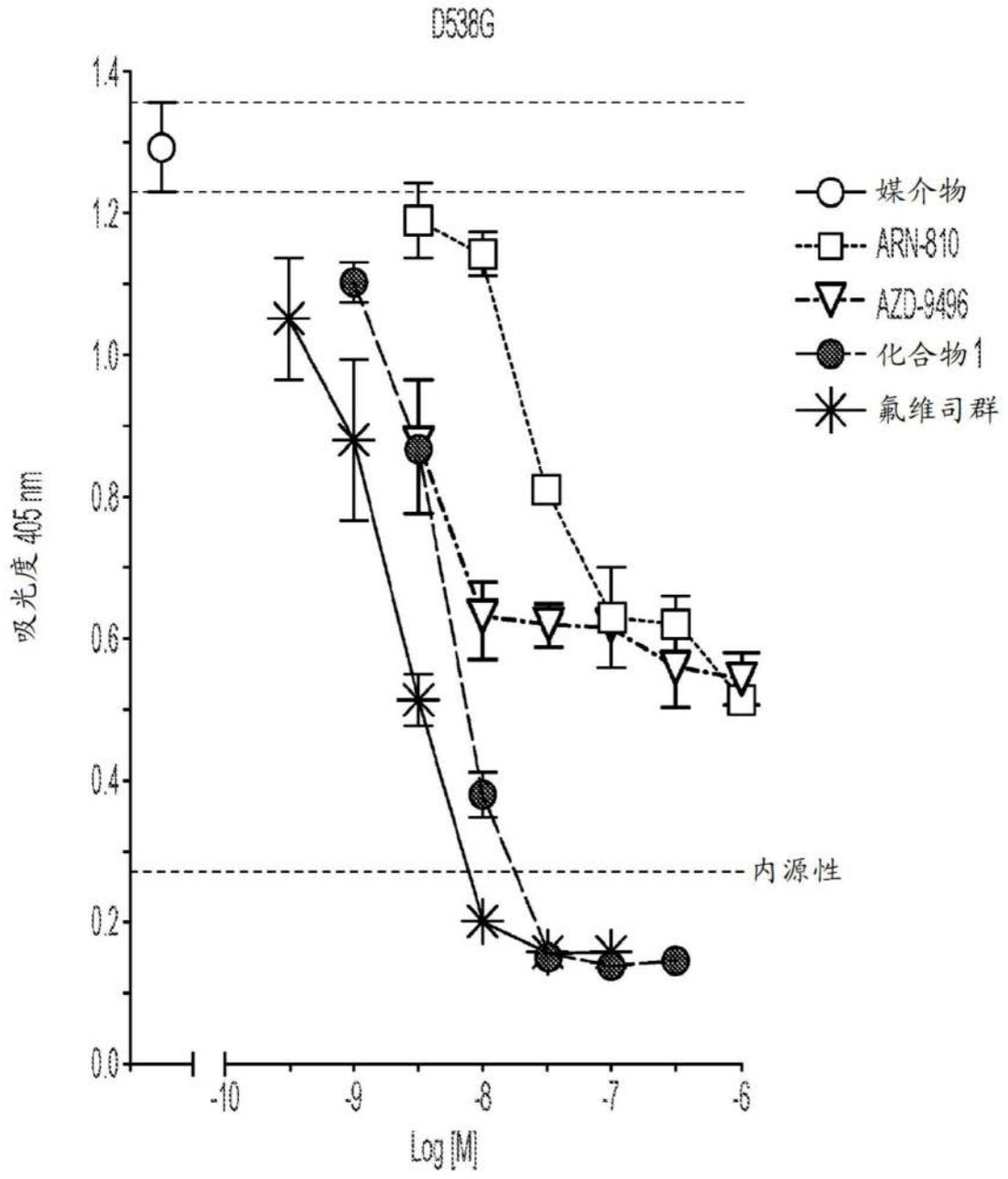


图12C

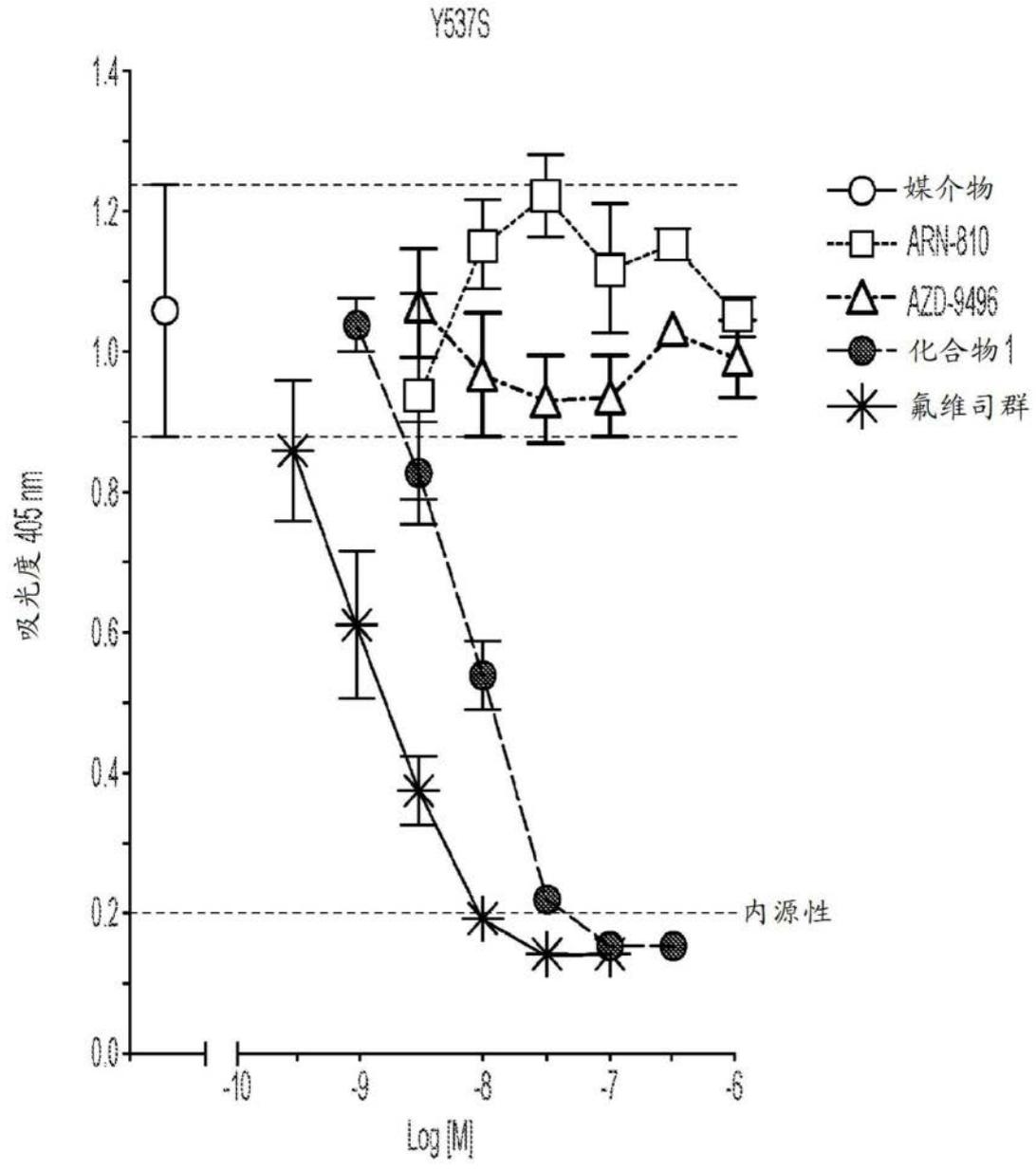


图12D

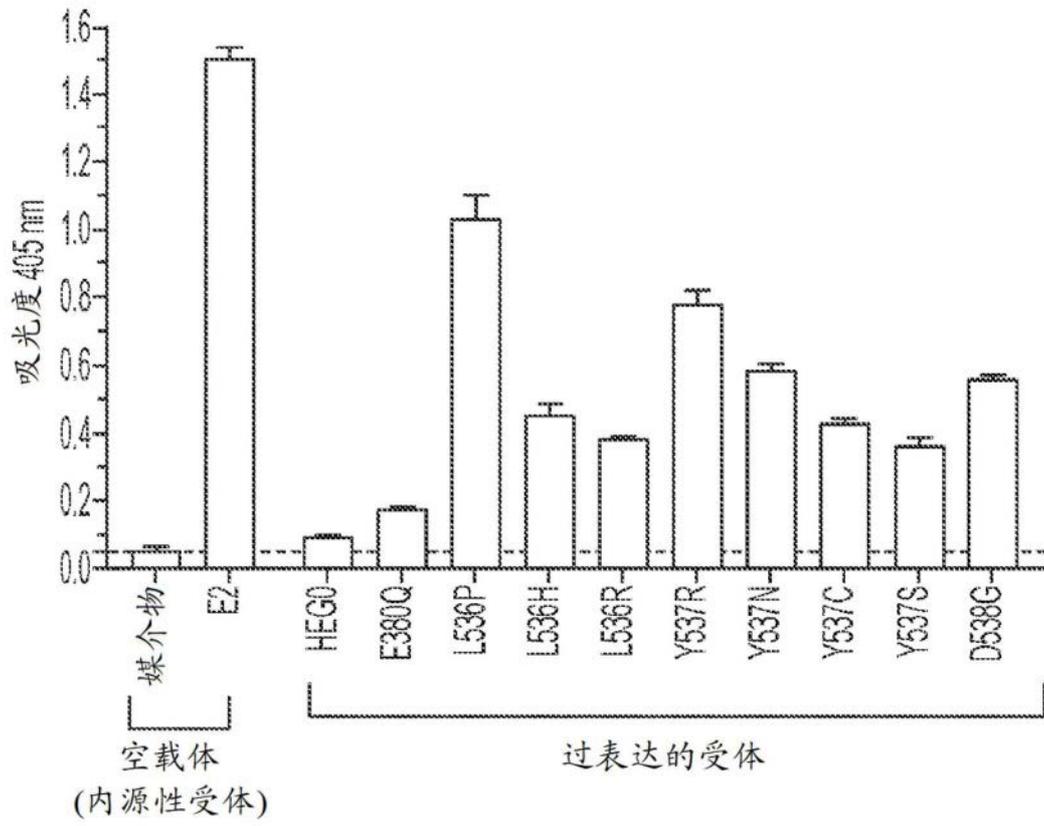


图13

AF-1为碱性磷酸酶活性所需

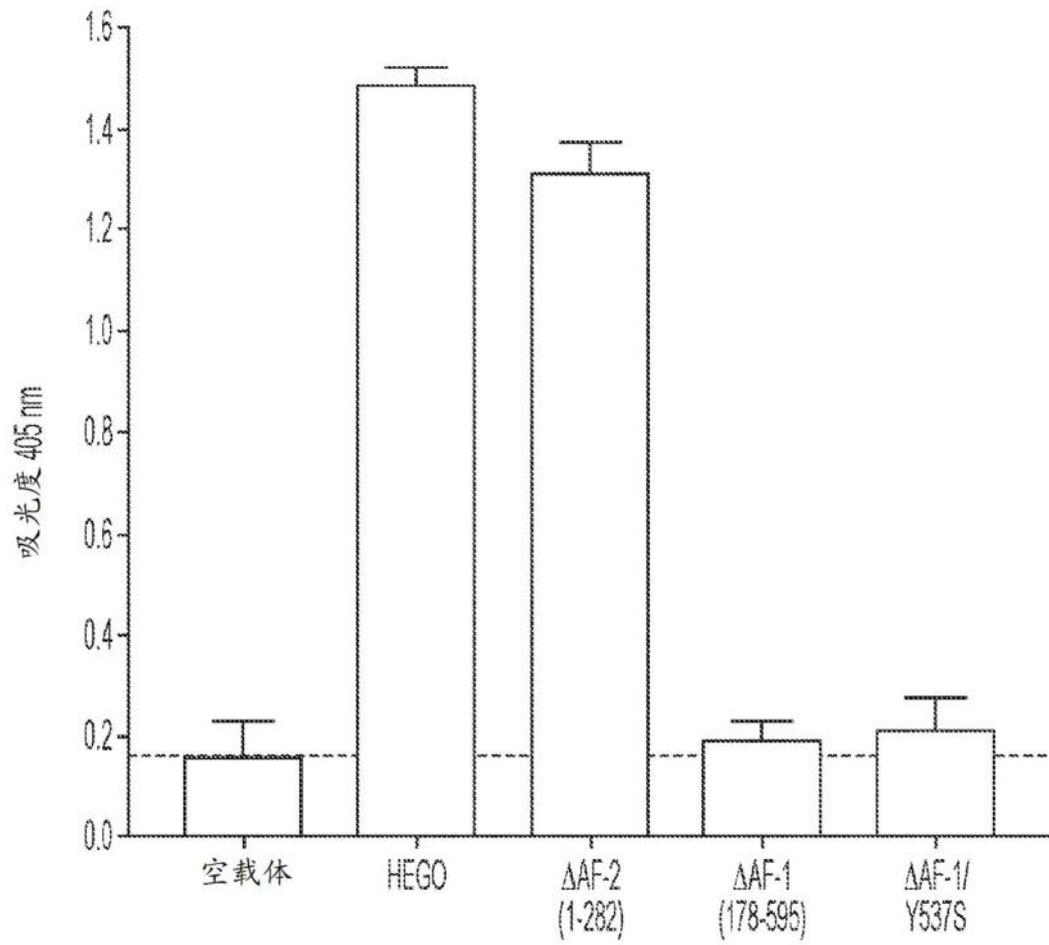


图14

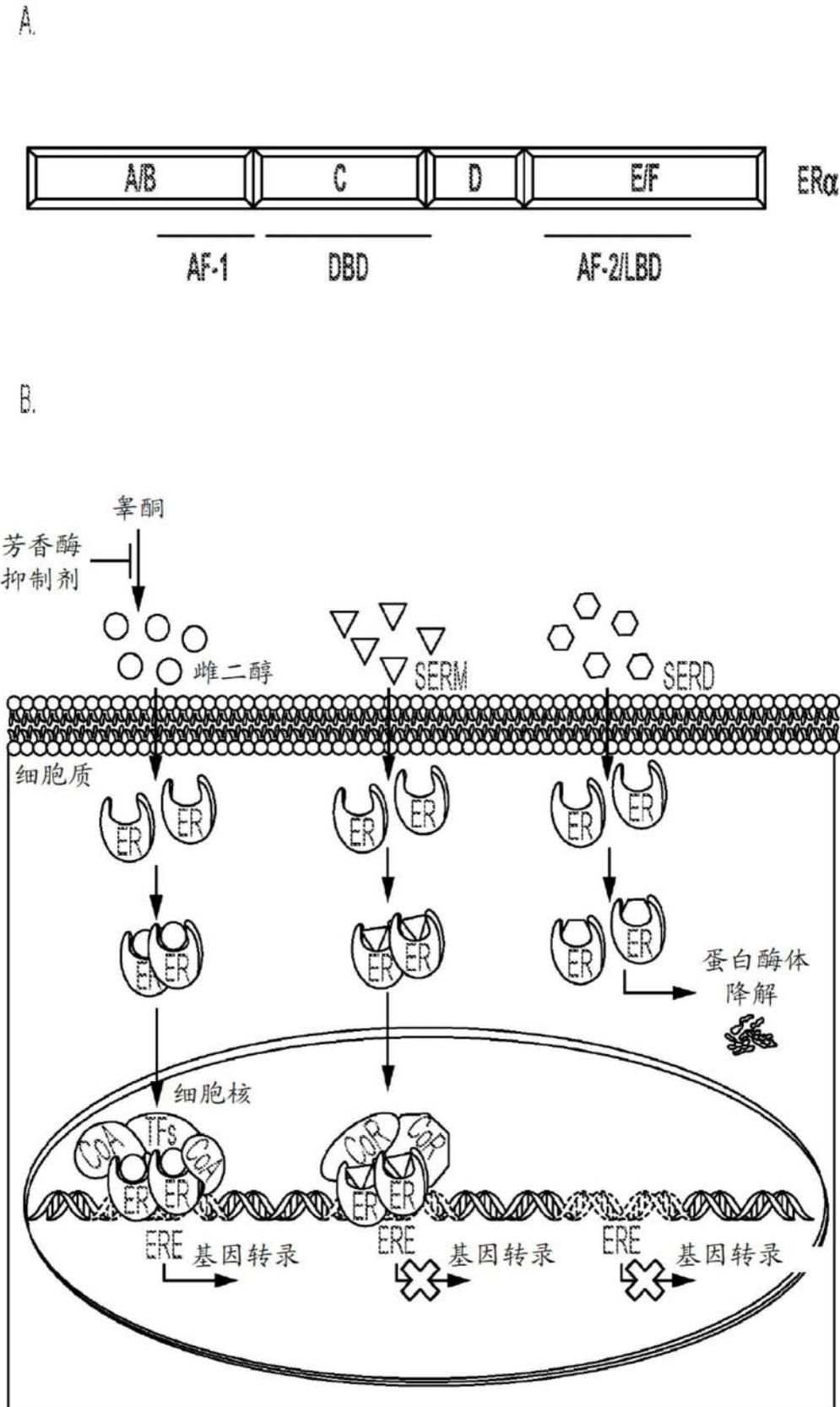
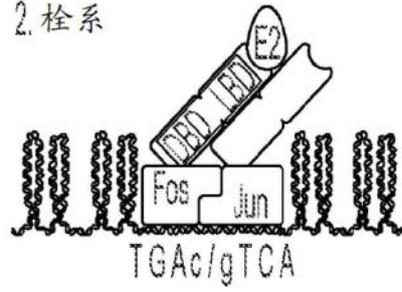


图15

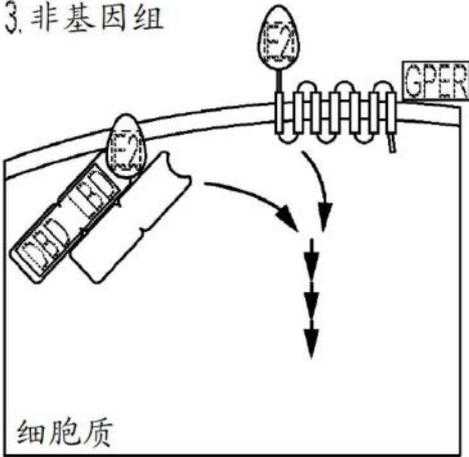
1. 基因组



2. 栓系

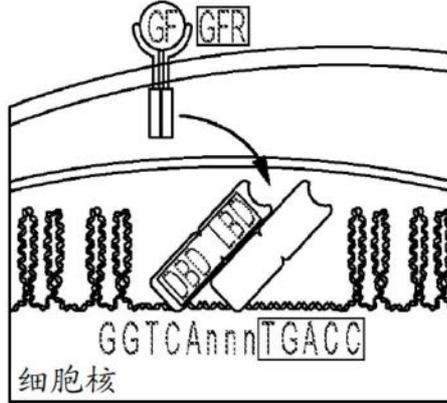


3. 非基因组



细胞质

4. 配体非依赖性



细胞核

©2018 内分泌评论 内分泌协会

图16

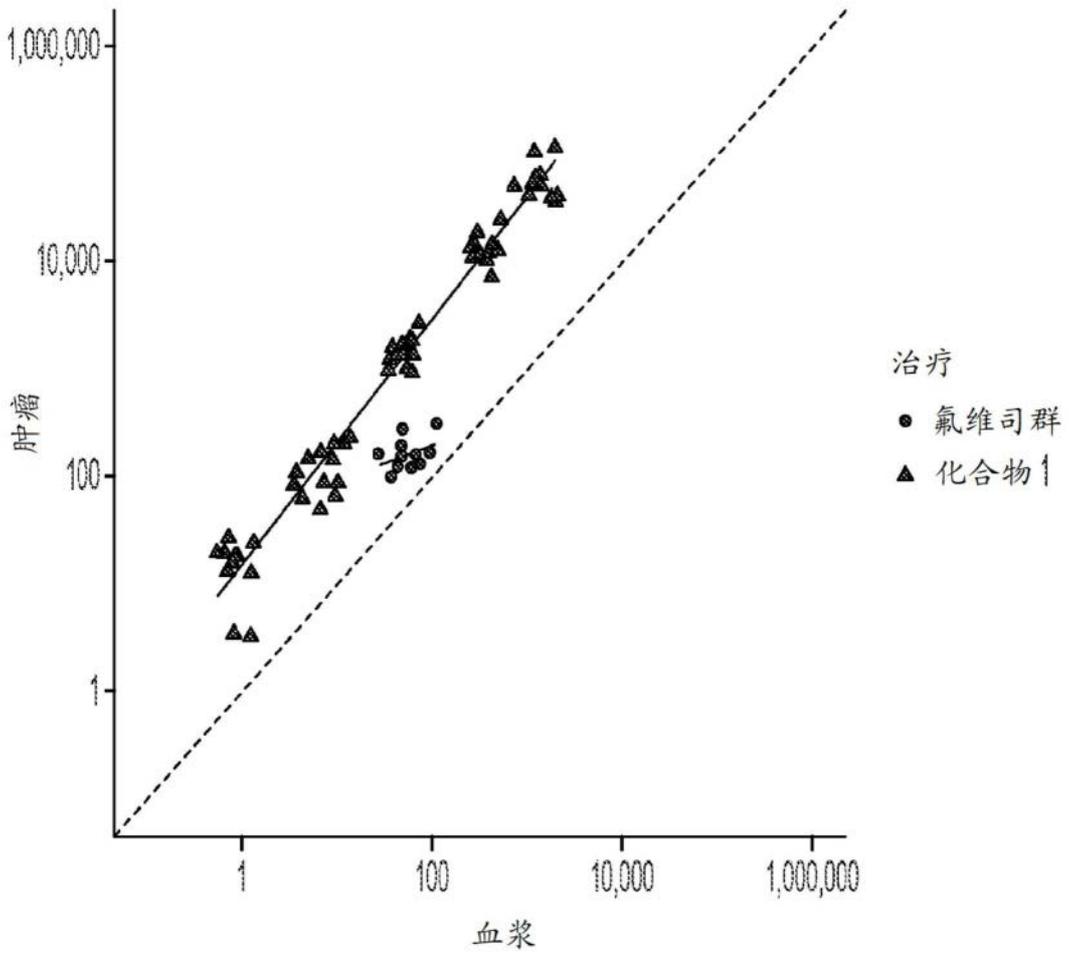


图17A

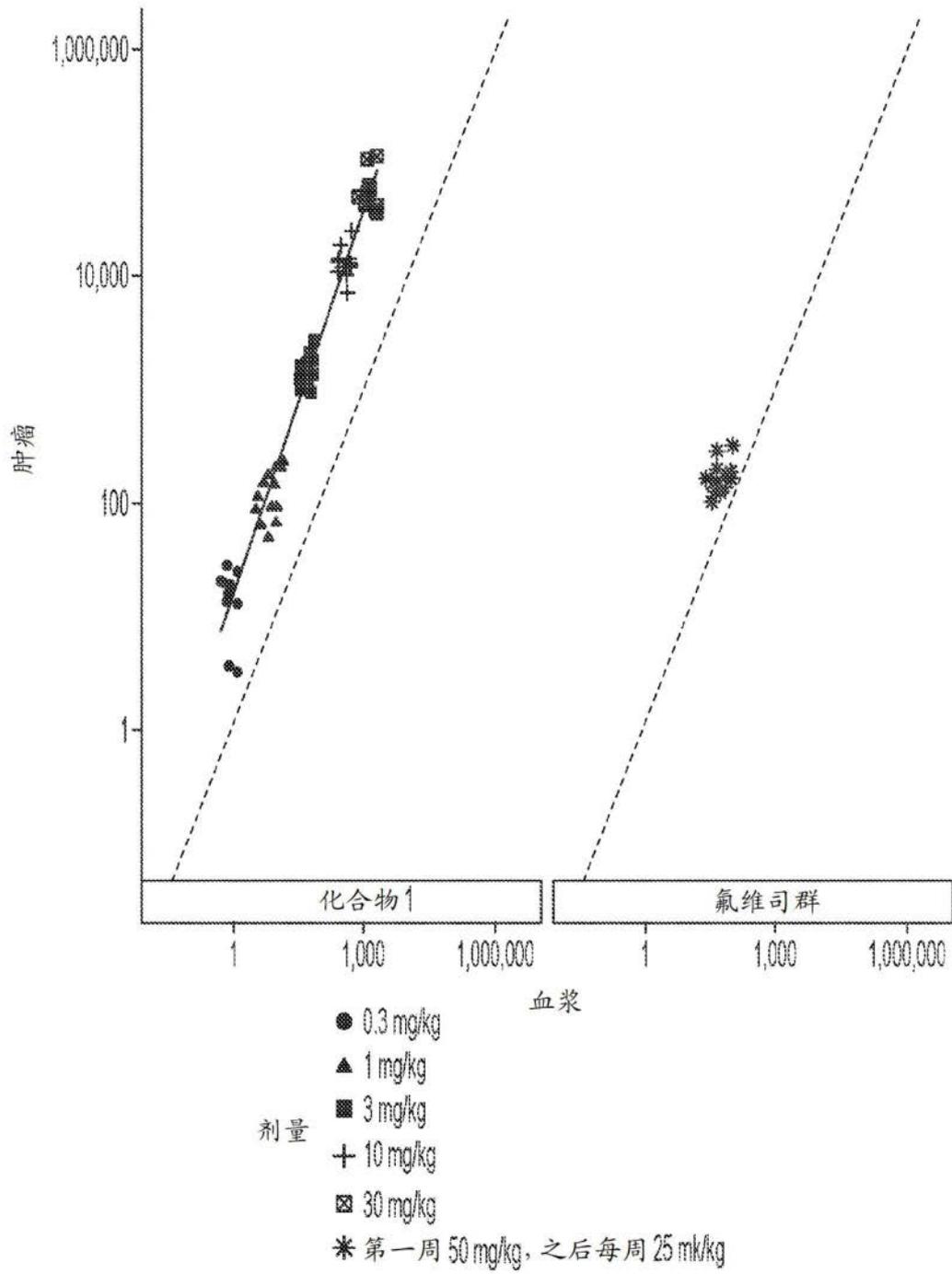


图17B

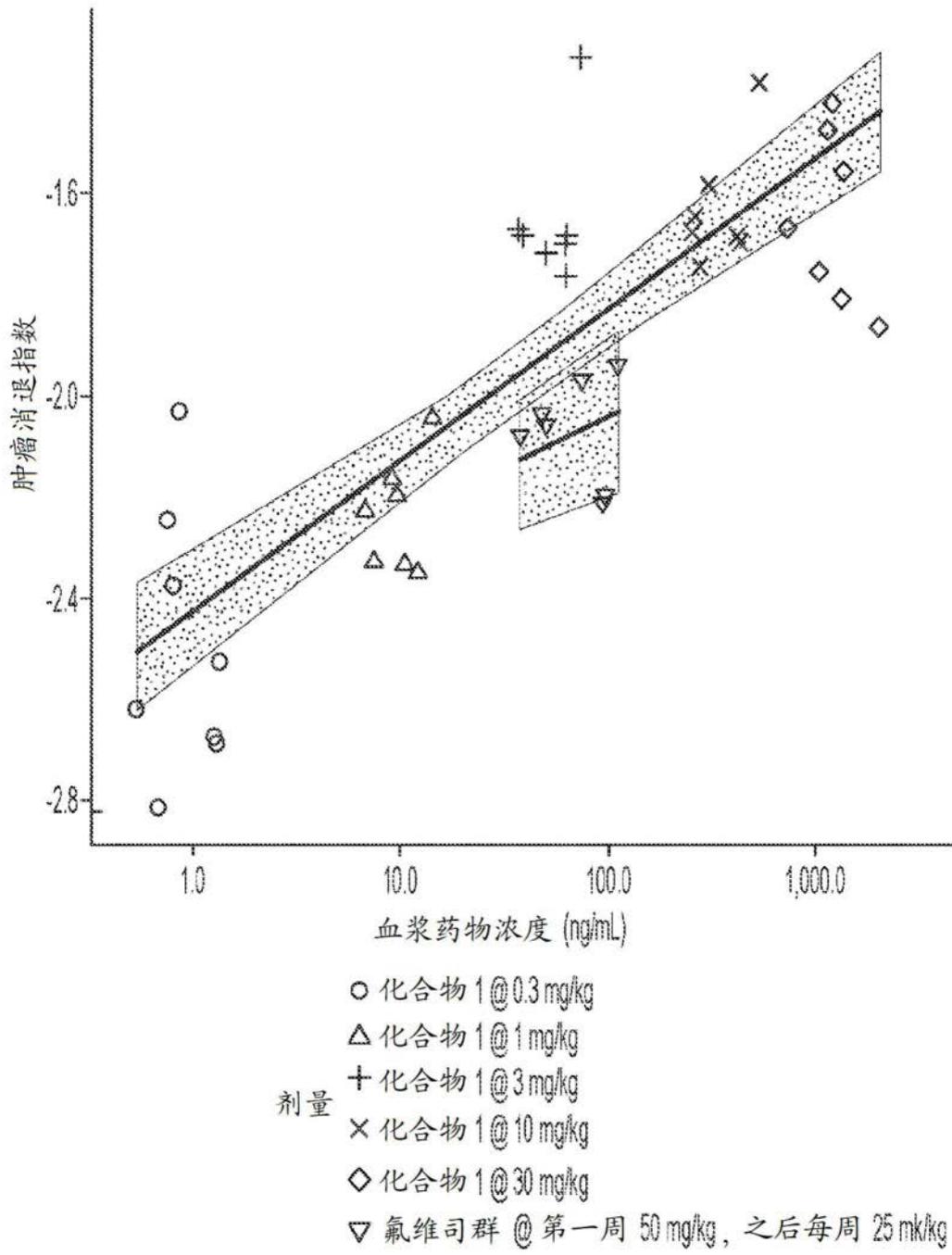


图18

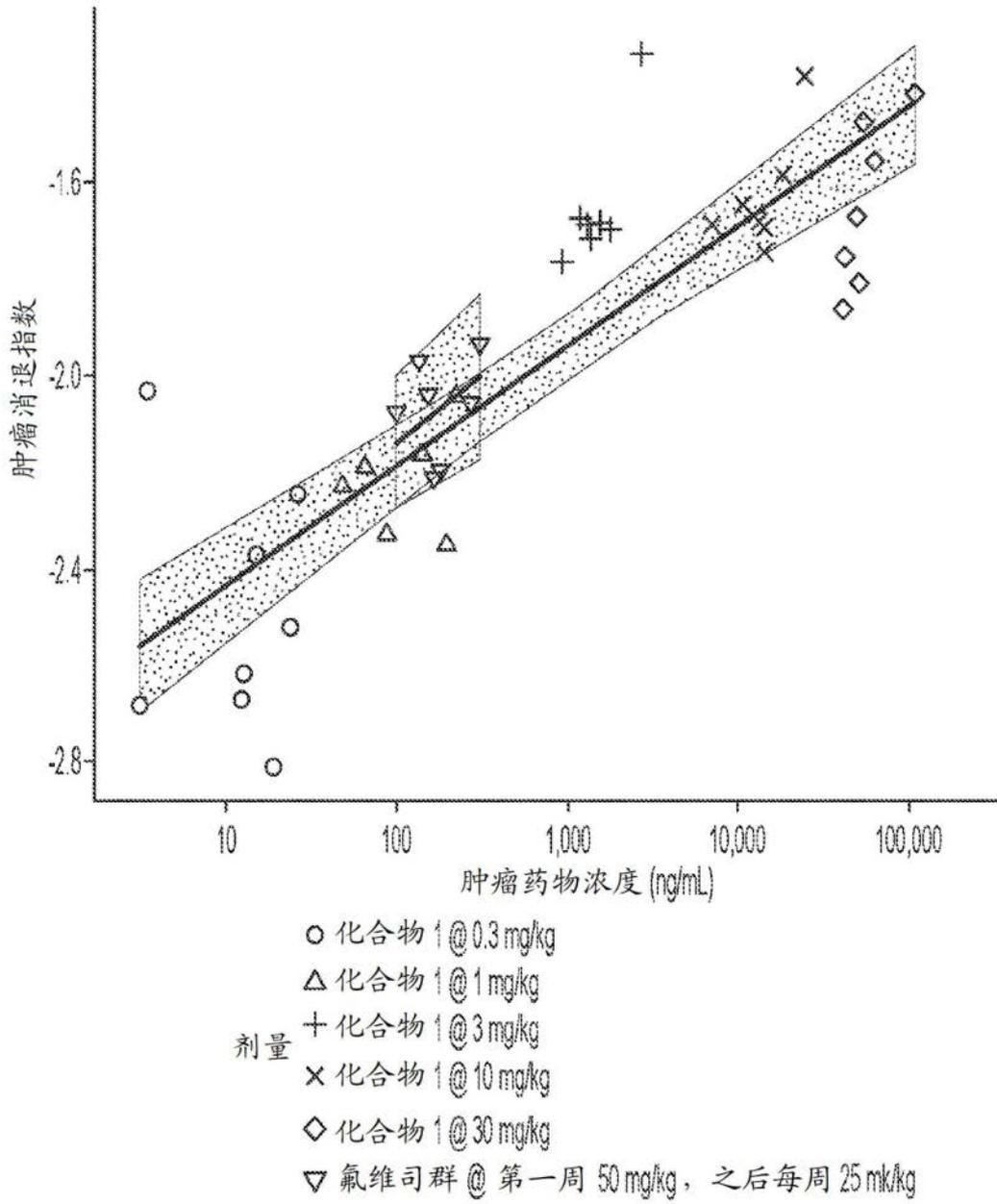


图19

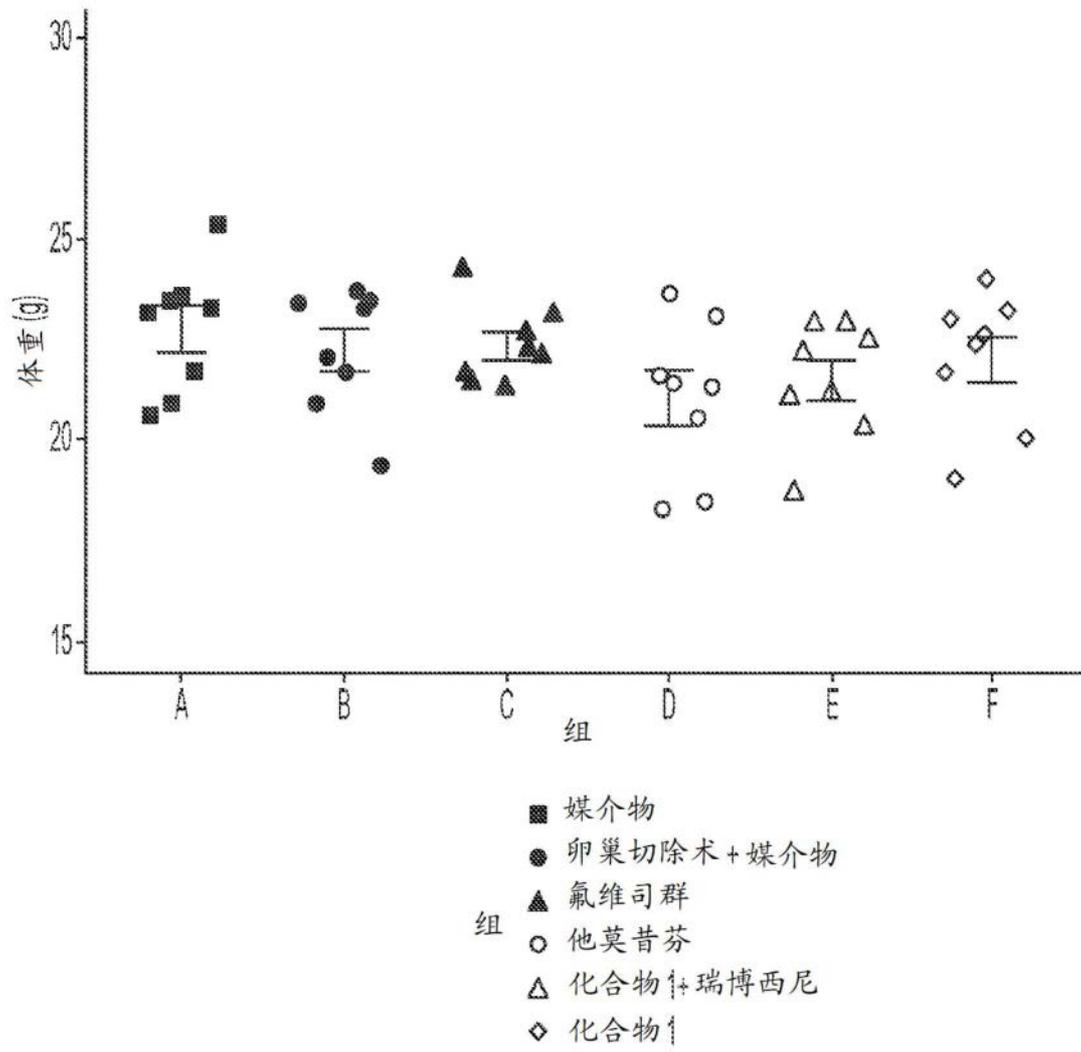


图20A

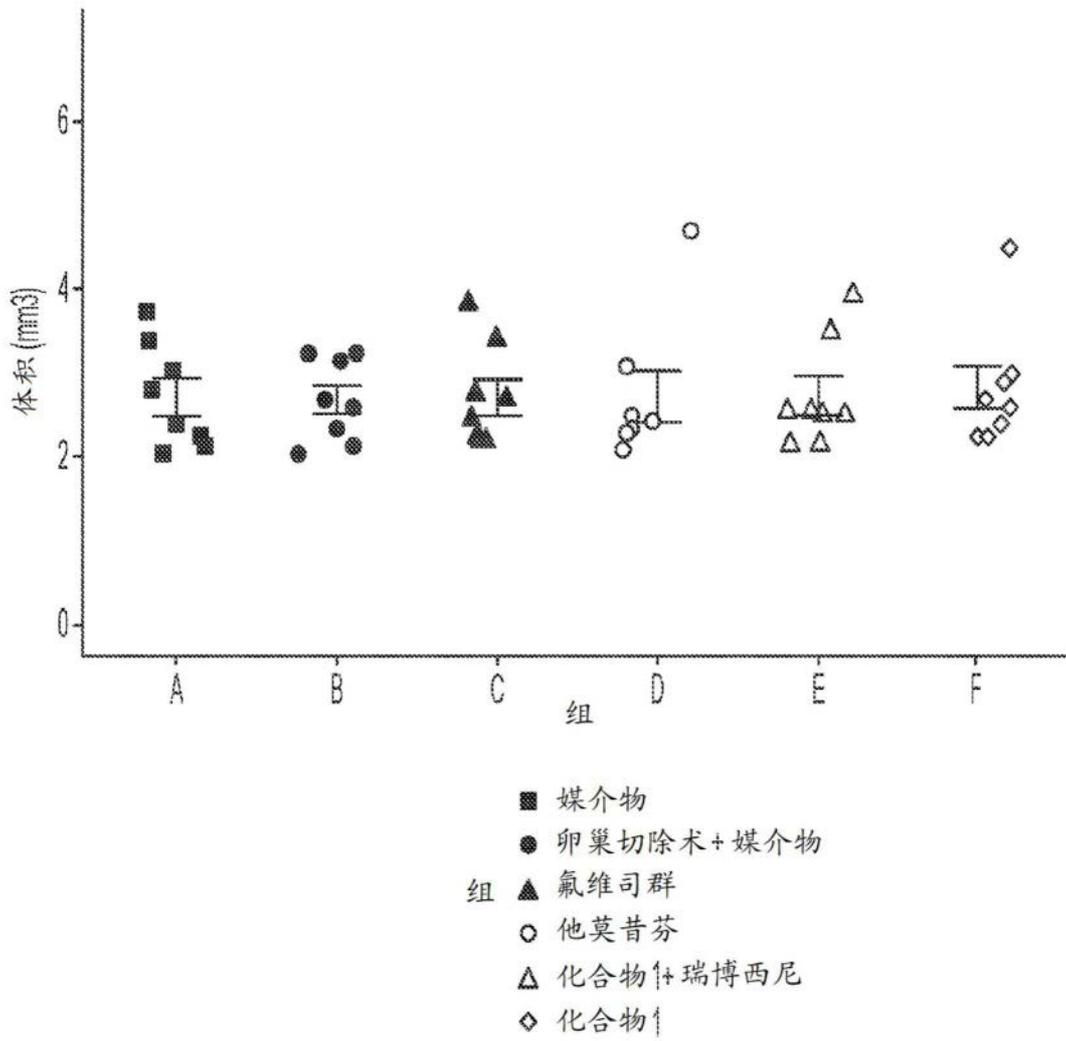


图20B

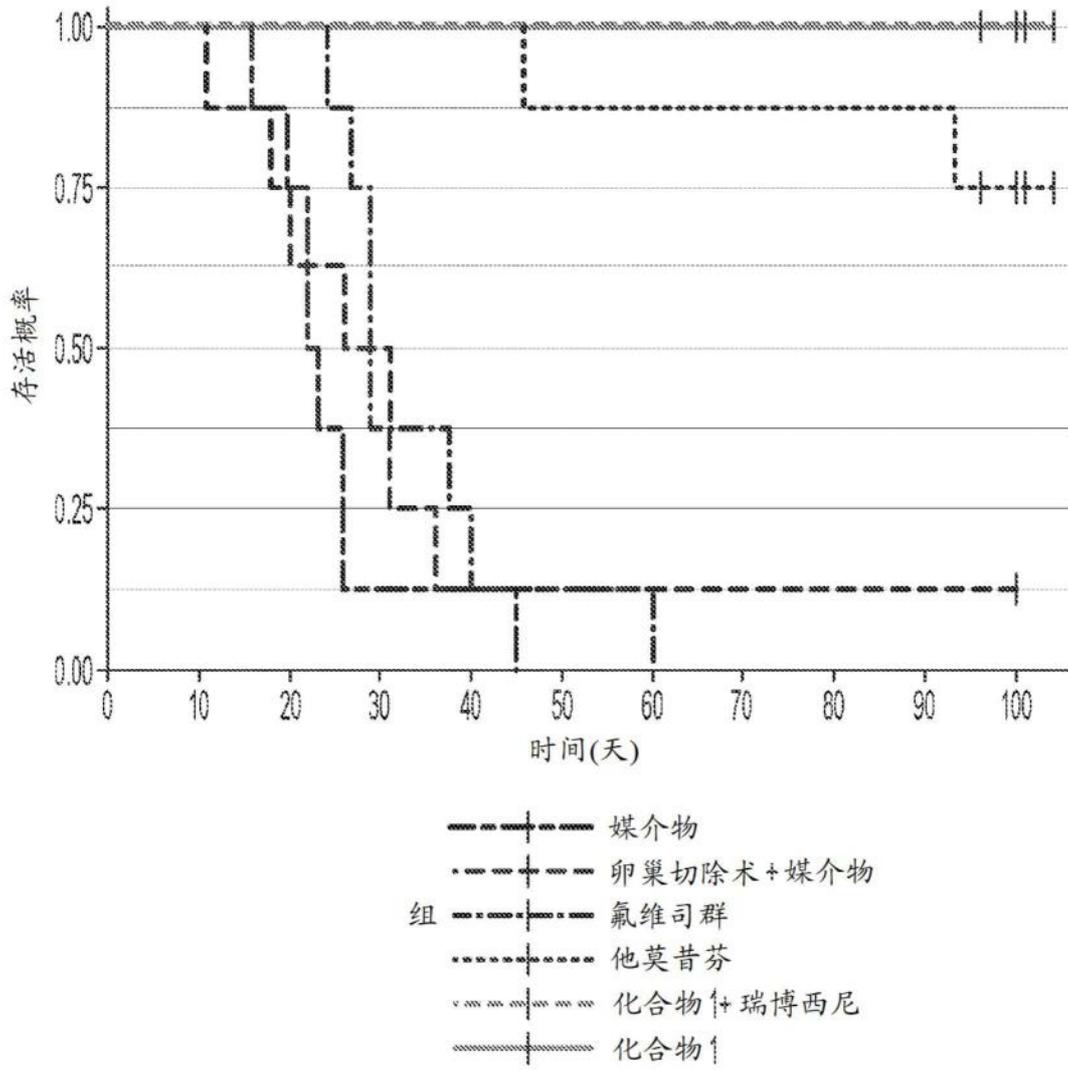


图21

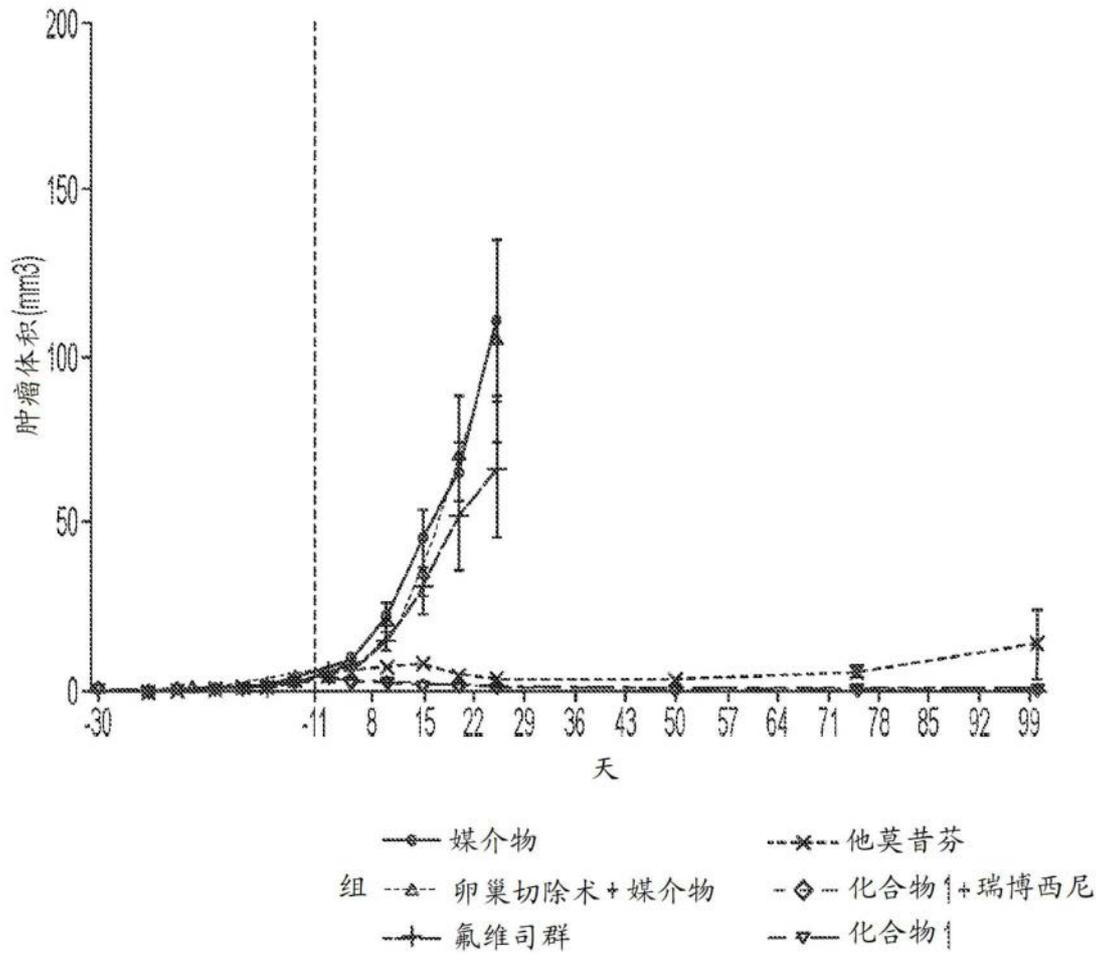


图22A

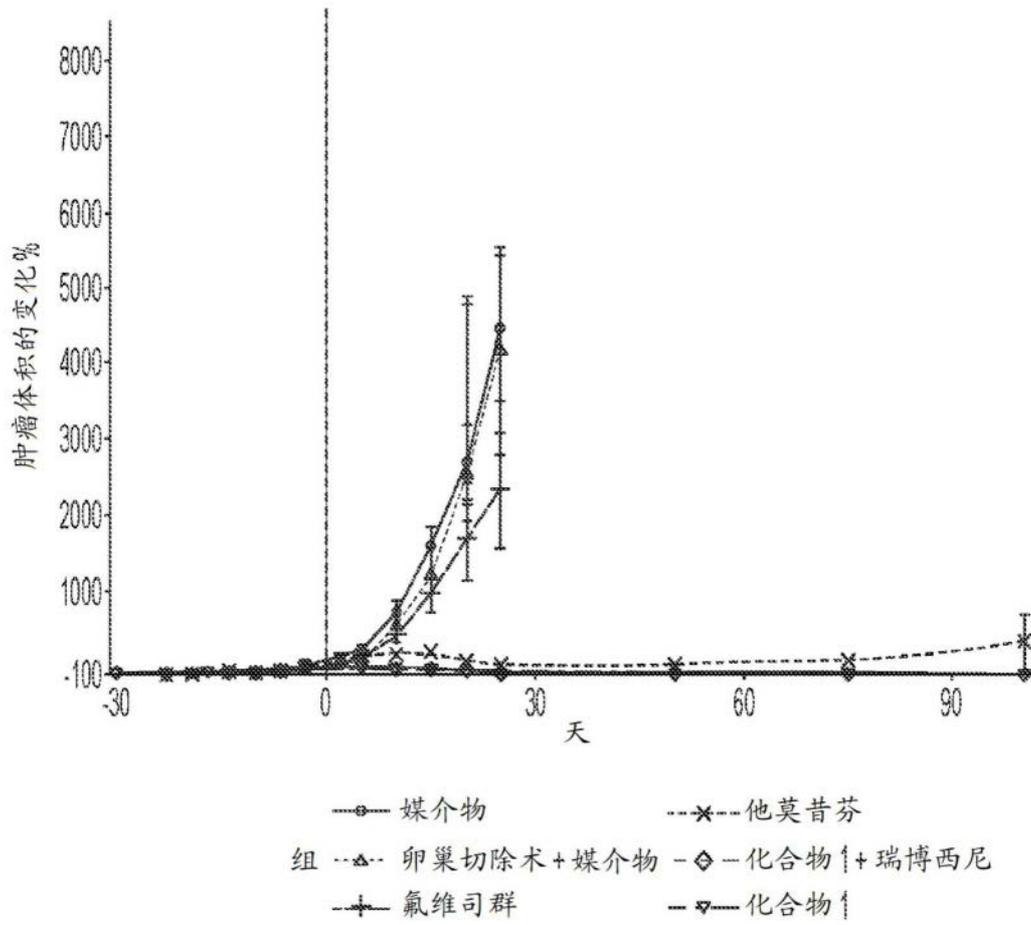


图22B

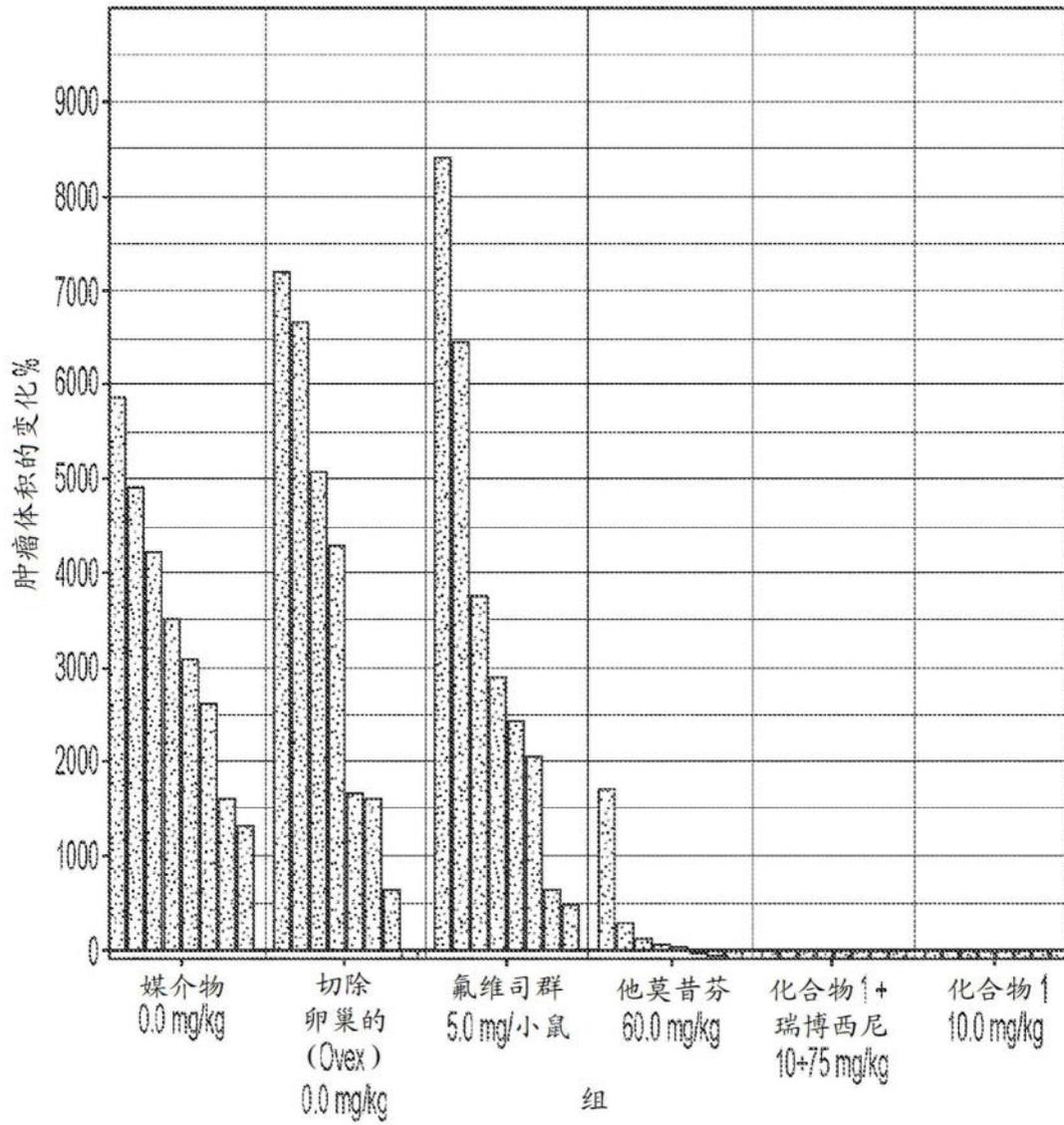


图23A

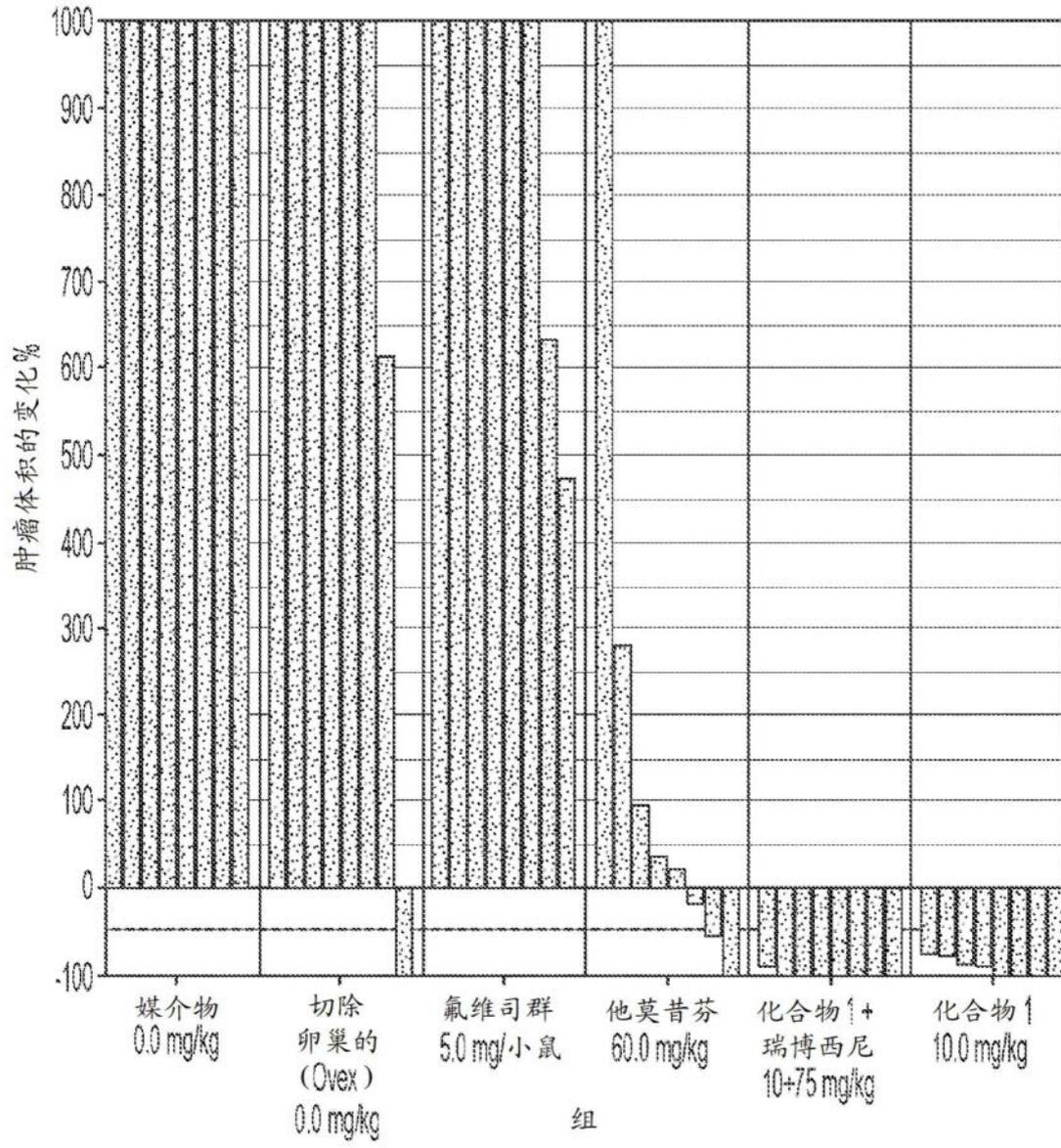


图23B

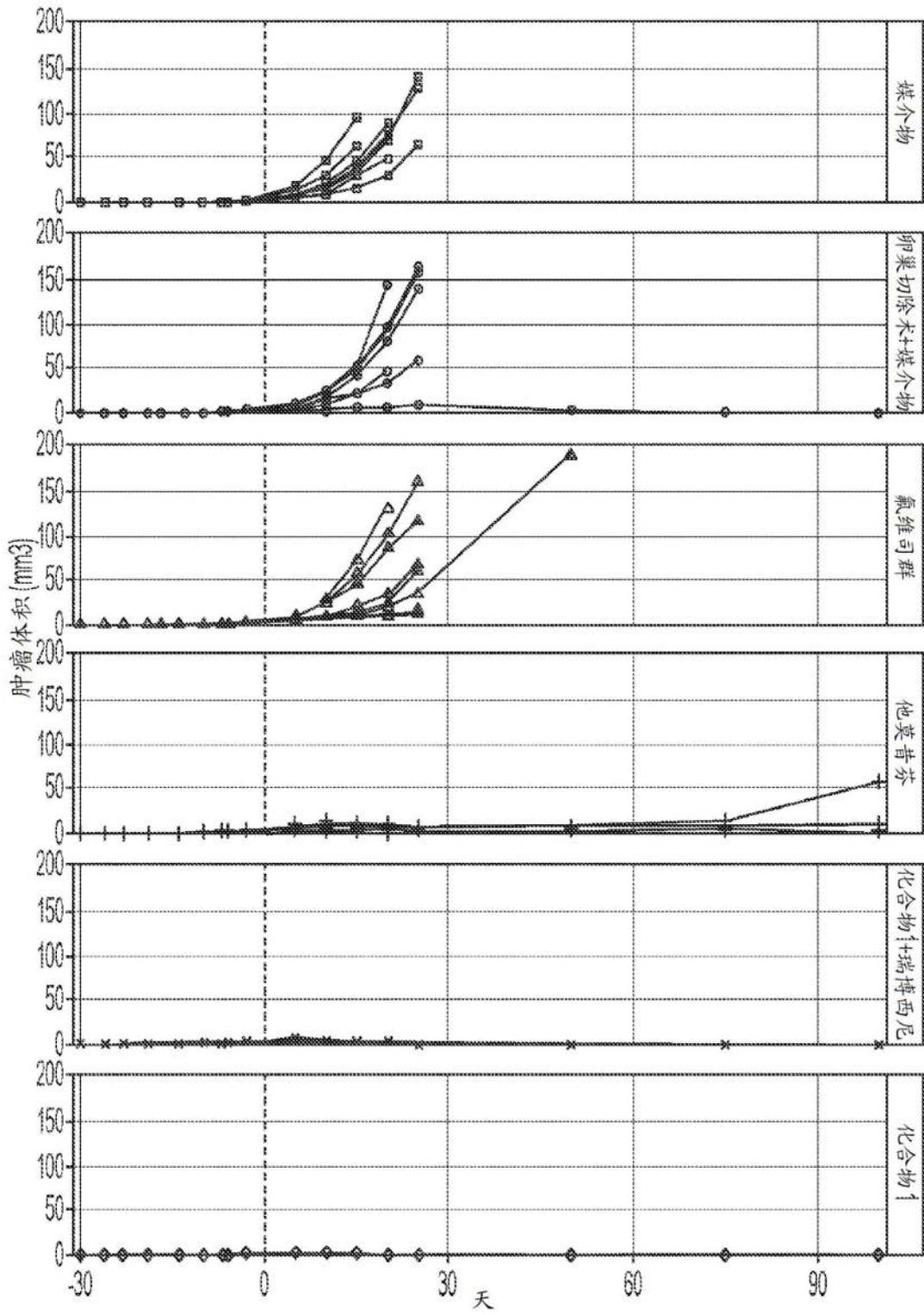


图24

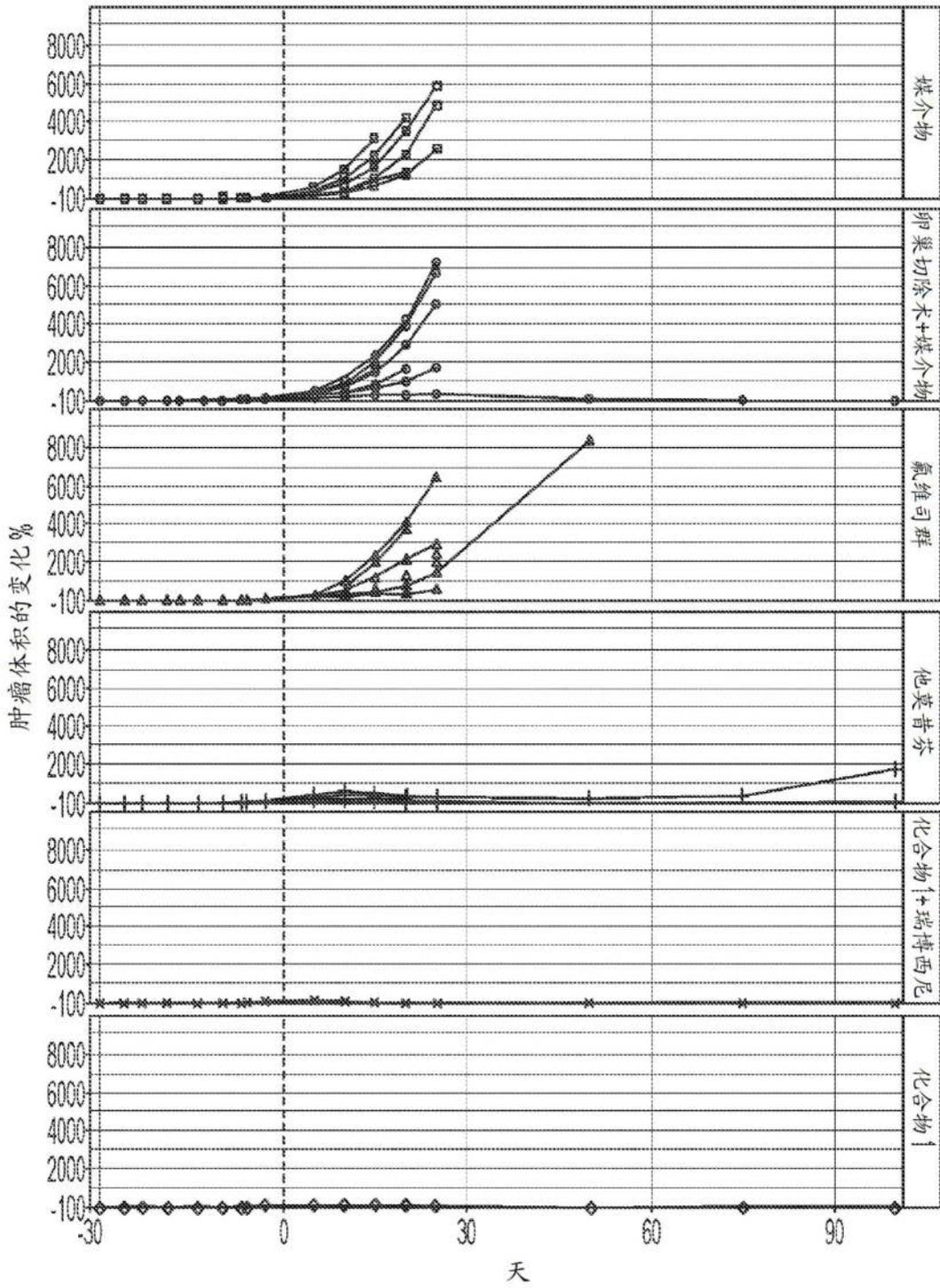


图25

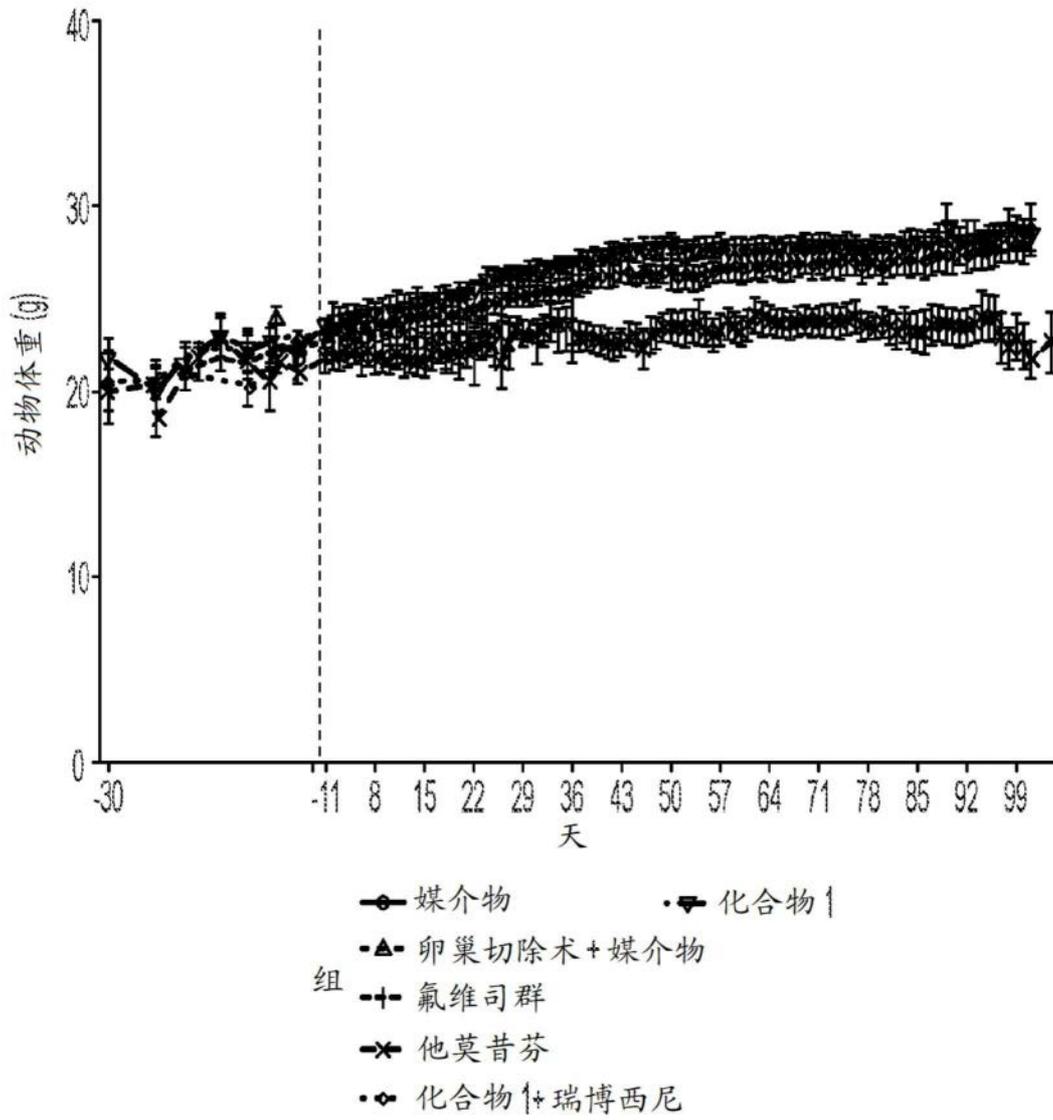


图26

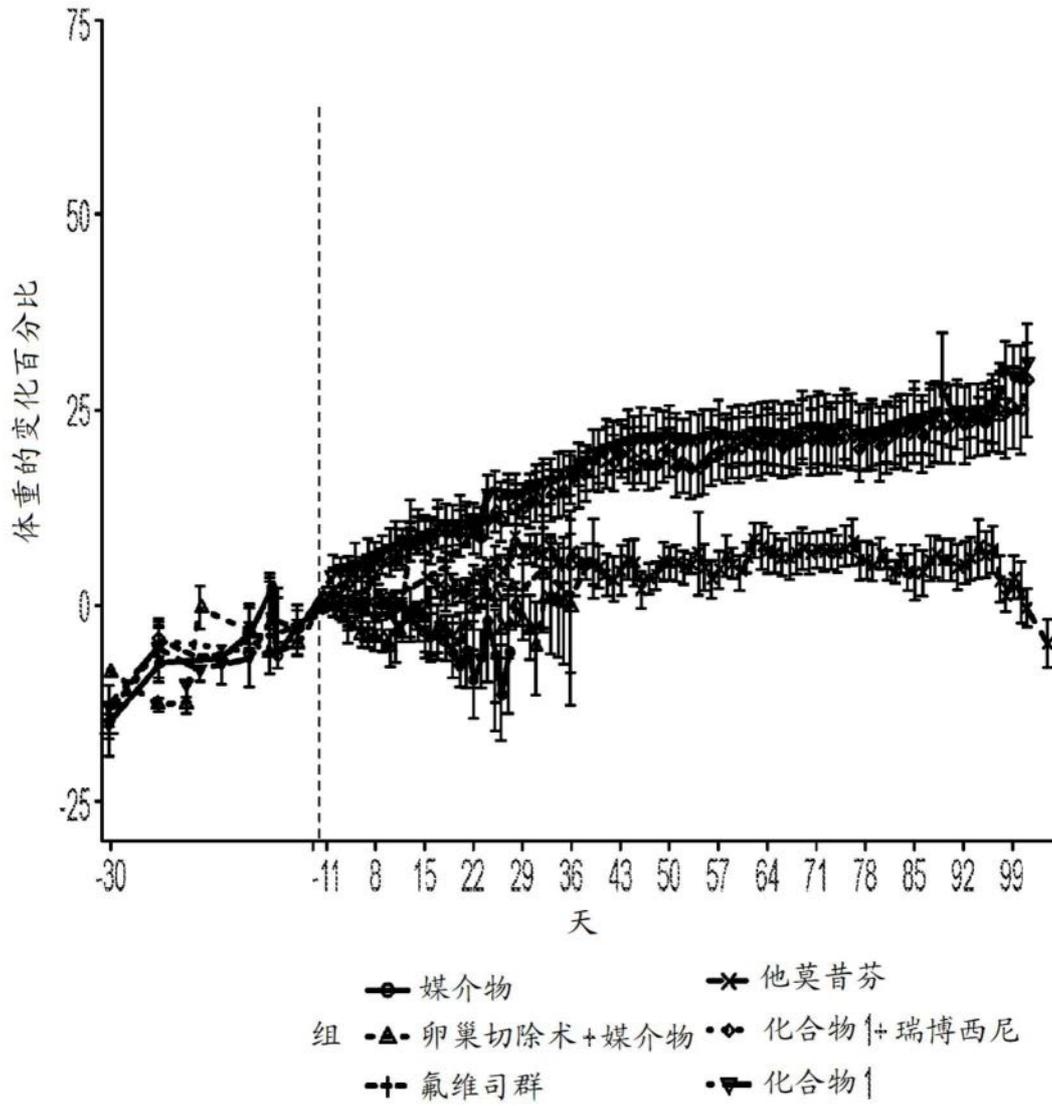


图27