



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116113407 A

(43) 申请公布日 2023. 05. 12

(21) 申请号 202180062860.6

(22) 申请日 2021.07.15

(30) 优先权数据

63/052,215 2020.07.15 US

63/211,044 2021.06.16 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.03.14

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2021/069787 2021.07.15

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/013369 EN 2022.01.20

(71) 申请人 辉瑞公司

地址 美国纽约

申请人 CTXT私人有限公司

(72) 发明人 P·A·斯图普勒 A·马祖雷克

K·T·阿恩特 L·陈

M·T·弗莱蒂 D·S·弗吕林

P-P·孔 W·钟 P·M·泰代斯基

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

专利代理师 安琪 张晓威

(51) Int.Cl.

A61K 31/423 (2006.01)

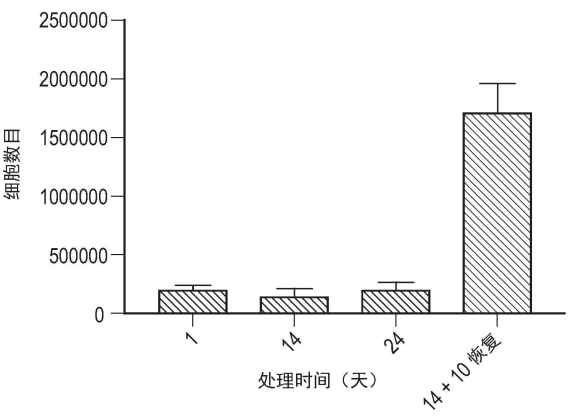
权利要求书2页 说明书71页 附图33页

(54) 发明名称

用于癌症治疗的KAT6抑制剂方法及组合

(57) 摘要

本发明涉及用于治疗癌症的方法及组合疗法,其通过向有此需要的患者给药KAT6抑制剂来进行。



1. 治疗癌症的方法, 其包括向有此需要的患者给药一定量的赖氨酸乙酰转移酶6 (KAT6) 抑制剂, 及

- a) 一定量的周期蛋白依赖性激酶4 (CDK4) 抑制剂; 或
- b) 一定量的抗雌激素; 或
- c) 一定量的CDK4抑制剂及一定量的抗雌激素; 其中所述量一起在治疗癌症方面治疗有效。

2. 克服对内分泌疗法的临床耐药性的方法, 其包括向有此需要的患者给药一定量的KAT6抑制剂及任选存在的一定量的CDK4抑制剂, 其中所述量一起在克服对内分泌疗法的临床耐药性方面治疗有效。

3. 如权利要求2所述的方法, 其中所述内分泌疗法用于治疗癌症。

4. 如权利要求1或权利要求3所述的方法, 其中所述癌症是乳腺癌。

5. 如权利要求1至4中任一项所述的方法, 其中所述KAT6抑制剂是KAT6A抑制剂。

6. 如权利要求1至5中任一项所述的方法, 其中所述KAT6抑制剂是2,6-二甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐。

7. 如权利要求1至5中任一项所述的方法, 其中所述KAT6抑制剂是2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐。

8. 如权利要求1至7中任一项所述的方法, 其中所述CDK4抑制剂是CDK4选择性抑制剂或CDK4/6抑制剂。

9. 如权利要求8所述的方法, 其中所述CDK4抑制剂是CDK4选择性抑制剂。

10. 如权利要求9所述的方法, 其中所述CDK4选择性抑制剂是1,5-脱水-3-({5-氯-4-[4-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-1-(丙-2-基)-1H-苯并咪唑-6-基]嘧啶-2基}氨基)-2,3-二脱氧-D-苏式-戊五醇或其药学上可接受的盐。

11. 如权利要求8所述的方法, 其中所述CDK4抑制剂是CDK4/6抑制剂。

12. 如权利要求11所述的方法, 其中所述CDK4/6抑制剂是阿贝西尼、瑞博西尼或帕博西尼或其药学上可接受的盐。

13. 如权利要求12所述的方法, 其中所述CDK4/6抑制剂是帕博西尼或其药学上可接受的盐。

14. 如权利要求1至13中任一项所述的方法, 其中所述抗雌激素是氟维司群或来曲唑。

15. 如权利要求14所述的方法, 其中所述抗雌激素是氟维司群。

16. 如权利要求1至15中任一项所述的方法, 其中所述患者是人类。

17. 赖氨酸乙酰转移酶6 (KAT6) 抑制剂, 其用于治疗癌症的方法, 所述方法进一步包括给药:

- a) 周期蛋白依赖性激酶4 (CDK4) 抑制剂; 或
- b) 抗雌激素; 或
- c) CDK4抑制剂及抗雌激素。

18. 赖氨酸乙酰转移酶6 (KAT6) 抑制剂, 其用于克服对内分泌疗法的临床耐药性的方法, 所述方法任选地进一步包括给药CDK4抑制剂。

19. 赖氨酸乙酰转移酶6 (KAT6) 抑制剂在制备用于与以下各项组合以治疗癌症的药物

中的用途：

- a) 周期蛋白依赖性激酶4 (CDK4) 抑制剂；或
- b) 抗雌激素；或
- c) CDK4抑制剂及抗雌激素。

20. 赖氨酸乙酰转移酶6 (KAT6) 抑制剂在制备用于克服对内分泌疗法的临床耐药性的药物中的用途，所述药物任选地与CDK4抑制剂组合，优选地其中所述内分泌疗法用于治疗癌症。

21. 药物组合物，其包含赖氨酸乙酰转移酶6 (KAT6) 抑制剂及

- a) 周期蛋白依赖性激酶4 (CDK4) 抑制剂；或
  - b) 抗雌激素；或
  - c) CDK4抑制剂及抗雌激素；
- 及药学上可接受的载体。

22. 药盒，其包含药物组合物，所述药物组合物包含赖氨酸乙酰转移酶6 (KAT6) 抑制剂及药学上可接受的载体，以及：

- a) 药物组合物，其包含周期蛋白依赖性激酶4 (CDK4) 抑制剂及药学上可接受的载体；及/或
- b) 药物组合物，其包含抗雌激素及药学上可接受的载体。

23. 如权利要求17或权利要求18所述的赖氨酸乙酰转移酶6 (KAT6) 抑制剂，或如权利要求19或权利要求20所述的赖氨酸乙酰转移酶6 (KAT6) 抑制剂的用途，或如权利要求21所述的药物组合物，或如权利要求22所述的药盒，其中所述KAT6抑制剂是：

- (a) KAT6A抑制剂；或
- (b) 2,6-二甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噻唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐；或
- (c) 2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噻唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐。

24. 如权利要求17、权利要求18或权利要求23所述的赖氨酸乙酰转移酶6 (KAT6) 抑制剂，或如权利要求19、权利要求20或权利要求23所述的赖氨酸乙酰转移酶6 (KAT6) 抑制剂的用途，或如权利要求21或权利要求23所述的药物组合物，或如权利要求22或权利要求23所述的药盒，其中所述CDK4抑制剂是：

- (a) CDK4选择性抑制剂；或
- (b) CDK4/6抑制剂；或
- (c) 1,5-脱水-3-({5-氯-4-[4-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-1-(丙-2-基)-1H-苯并咪唑-6-基]嘧啶-2-基}氨基)-2,3-二脱氧-D-苏式-戊五醇或其药学上可接受的盐；或
- (d) 阿贝西尼、瑞博西尼或帕博西尼或其药学上可接受的盐。

25. 如权利要求17、权利要求18、权利要求23或权利要求24所述的赖氨酸乙酰转移酶6 (KAT6) 抑制剂，或如权利要求19、权利要求20、权利要求23或权利要求24所述的赖氨酸乙酰转移酶6 (KAT6) 抑制剂的用途，或如权利要求21、权利要求23或权利要求24所述的药物组合物，或如权利要求22、权利要求23或权利要求24所述的药盒，其中所述抗雌激素是氟维司群或来曲唑。

## 用于癌症治疗的KAT6抑制剂方法及组合

### 【技术领域】

[0001] 本发明涉及用于治疗癌症的方法及组合疗法。具体而言,本发明涉及用于治疗癌症的方法,其通过给药KAT6抑制剂与CDK4抑制剂及/或抗雌激素的组合来进行。此外,本发明涉及通过给药作为单一药剂或组合的KAT6抑制剂来克服临床耐药性的方法。亦阐述本发明的方法及组合的医药用途。

### 【现有技术】

[0002] 组蛋白乙酰化是染色质组织及功能所必需的可逆蛋白质修饰 (Lee, K.K. 等人, Histone acetyltransferase complexes: one size doesn't fit all. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2007, 8, 284-295)。组蛋白的乙酰化是通过组蛋白赖氨酸乙酰转移酶 (HAT或KAT) 使用乙酰基-CoA (AcCoA) 作为辅因子来催化的 (Roth, S.Y. 等人, Histone acetyltransferases. Annu. Rev. Biochem. 2001, 70, 81-120; Furdas, S.D. 等人, Small molecule inhibitors of histone acetyltransferases as epigenetic tools and drug candidates. Arch. Pharm. 2012, 345, 7-21)。赖氨酸乙酰转移酶6A (KAT6A, 亦称为MOZ或MYST3) 及赖氨酸乙酰转移酶6B (KAT6B, 亦称为MORF) 是种内同源基因, 其蛋白质产物与 ING5、EAF6及BRPF1、BRPF2或BRPF3形成复合物以乙酰化H3K23Ac (Doyon, Y. 等人, ING tumor suppressor proteins are critical regulators of chromatin acetylation required for genome expression and perpetuation. Mol. Cell. 2006, 21 (1): 51-64; Mullah, M. 等人, Molecular architecture of quartet MOZ/MORF histone acetyltransferase complexes. Mol. Cell. Biol. 2008, 28 (22): 6828-6843)。KAT6A及KAT6B乙酰转移酶功能参与基本细胞过程, 包括基因转录、细胞衰老、组织发育及正常造血干细胞的维持 (Huang, F. 等人, Regulation of KAT6 acetyltransferase and their roles in cell cycle progression, stem cell maintenance, and human disease. Mol. Cell. Biol. 2016, 36, 1900-1907)。

[0003] KAT酶在癌症中执行重要调节功能, 且因此经常受到突变、易位及扩增的靶向 (Hu, Z. 等人, Genomic characterization of genes encoding histone acetylation modulator proteins identifies therapeutic targets for cancer treatment. Nat Commun. 2019年2月13日; 10 (1): 733)。KAT6A于1996年在急性骨髓性白血病亚型中被鉴别为与CREBBP (CREB结合蛋白) 的染色体易位t (8;16) (p11;p13) 的一部分 (Borrow, J. 等人, The translocation t (8;16) (p11;p13) of acute myeloid leukaemia fuses a putative acetyltransferase to the CREB-binding protein. Nat. Genet. 1996, 14, 33-41)。随后在更多AML患者中鉴别出另外的KAT6A及KAT6B易位, 产生与诸如EP300 (腺病毒E1A相关蛋白质 p300)、NCOA2 (核受体辅激活物2) 及NCOA3 (Huang等人) 等其他HAT的融合物。

[0004] 在人类癌症、尤其是乳腺癌中, 将KAT6A鉴别为于10-15%的乳腺癌中发现的8p11-12的重复扩增区的一部分 (Adélaïde J. 等人, Chromosome region 8p11-p21: refined mapping and molecular alterations in breast cancer. Genes Chromosomes

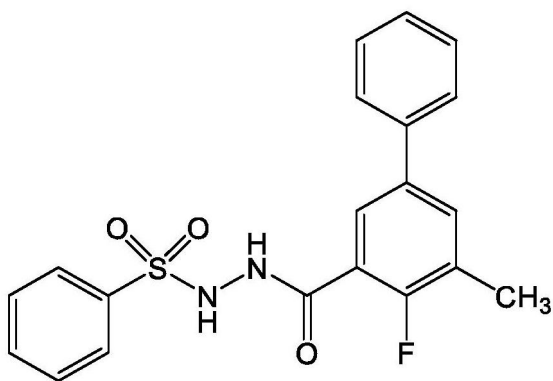
Cancer.1998年7月;22(3):186-99)。具有KAT6A扩增的乳腺癌细胞系过表达KAT6A,暗示KAT6A为推定的乳腺癌易感基因。Turner-Ivey等人利用基因体规模的shRNA筛选策略,将KAT6A鉴别为具有KAT6A过表达的8p11扩增乳腺癌细胞系中的显著依从物(Turner-Ivey B等人,KAT6A,a chromatin modifier from the 8p11-p12 amplicon is a candidate oncogene in luminal breast cancer.Neoplasia.2014年8月;16(8):644-55)。Yu等人随后在8p11扩增的乳腺癌细胞中证实KAT6A定位于雌激素受体启动子,且shRNA介导的KAT6A敲低降低了ER $\alpha$ 的ESR1 mRNA及蛋白质水平(Yu,L.等人,Identification of MYST3 as a novel epigenetic activator of ER $\alpha$ frequently amplified in breast cancer.Oncogene 2017,36,2910-2918)。此外,其证明,8p11扩增乳腺癌细胞中由KAT6A耗尽导致的生长缺陷可通过ESR1的再表达得到部分挽救。这些发现指示KAT6A在ER+乳腺癌细胞生长所需的ER $\alpha$ 基因调节中的重要作用。

[0005] 染色体8p11-12扩增及KAT6A过表达存在于另外的肿瘤类型中,包括卵巢癌、宫颈癌、肺腺癌、结肠及直肠腺癌以及髓母细胞瘤(Zack TI等人,Pan-cancer patterns of somatic copy number alteration.Nat Genet 2013 45:1134-1140;Northcott PA等人,Multiple recurrent genetic events converge on control of histone lysine methylation in medulloblastoma.Nat Genet 2009 41:465-472)。已确定包括前列腺癌在内的另外的KAT6A肿瘤依赖性(Yu C人,High-throughput identification of genotype-specific cancer vulnerabilities in mixtures of barcoded tumor cell lines.Nat Biotechnol.2016;Meyers RM等人,Computational correction of copy number effect improves specificity of CRISPR-Cas9 essentiality screens in cancer cells.Nat Genet.2017;及Tsherniak A等人,Defining a cancer dependency map.Cell.2017)。总之,这些数据证实在其他肿瘤类型中靶向KAT6A的更广治疗机会。

[0006] 除了由组蛋白乙酰转移酶(HAT)结构域介导的催化功能外,KAT6A蛋白质亦包括另外的结构域,诸如PHD结构域、酸性结构域及富含丝氨酸/甲硫氨酸的结构域。已报导与其催化活性无关的基因表达的KAT6A调节(Kitabayashi,I.等人,Activation of AML1 mediated transcription by MOZ and inhibition by the MOZ-CBP fusion protein.EMBO J.2001,20(24):7184-7196)。使用RNA干扰敲低KAT6A蛋白质水平,证实ER+乳腺癌细胞对KAT6A的依赖性(Turner-Ivey B.等人及Yu,L.等人)。然而,尚不清楚ER $\alpha$ 表达及ER+乳腺癌细胞增殖对KAT6A催化活性的需要。莫纳什大学(Monash University)的研究者在文献中报导了两种先进的KAT6A/6B抑制剂,可有效杀死MYC驱动的淋巴瘤细胞,表明KAT6A/6B酶活性是此类癌症增殖所必需(Kitabayashi,I.等人)。然而,发现该两种报导的KAT6A/6B抑制剂因其化学结构中存在的键药效团(酰基磺酰基酰肼部分)而具有高人类肝微粒体清除率、强DDI潜力及酸不稳定性。迄今为止,文献中尚未报导KAT6A/6B酶促抑制剂在治疗实体瘤(包括HR+乳腺癌及AR+前列腺癌)方面有效。目前亦尚无已知的KAT6A/6B催化抑制剂在人类临床试验中进行测试。

[0007] 化合物N'-(4-氟-5-甲基-[1,1'-联苯]-3-羰基)苯磺酰肼(在本文中亦称为“化合物A”)是KAT6A抑制剂,其具有以下结构:

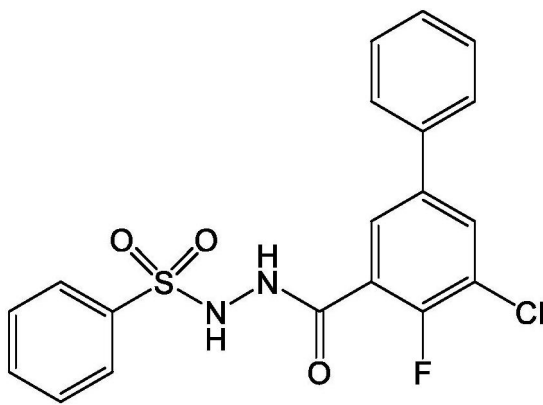
[0008]



[0009] 化合物A及其药学上可接受的盐公开于国际公开案第W0 2016/198507号中,该国际公开案的内容以其全文援引加入本文中。

[0010] 化合物N'-(5-氯-4-氟-[1,1'-联苯]-3-羰基)苯磺酰肼(在本文中亦称为“化合物B”)是KAT6A抑制剂,其具有以下结构:

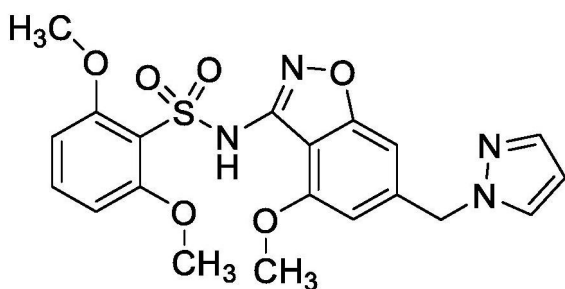
[0011]



[0012] 化合物B及其药学上可接受的盐公开于国际公开案第W0 2016/198507号中,该国际公开案的内容以其全文援引加入本文中。

[0013] 化合物2,6-二甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺(在本文中亦称为“化合物C”)是KAT6组蛋白乙酰转移酶KAT6A及KAT6B的强效及选择性催化抑制剂,其具有以下结构:

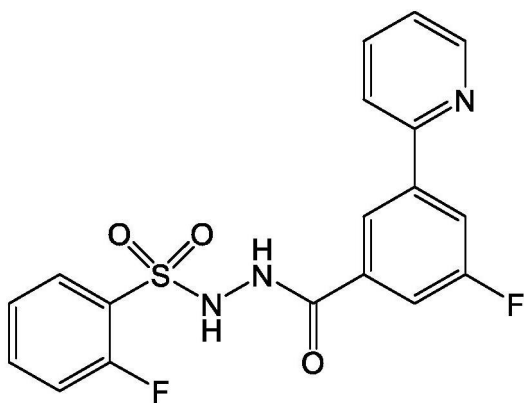
[0014]



[0015] 化合物C及其药学上可接受的盐公开于美国专利申请案序列号16/902,515中,该专利申请案的内容以其全文援引加入本文中。

[0016] 化合物2-氟-N'-(3-氟-5-(吡啶-2-基)苯甲酰基)苯磺酰肼(在本文中亦称为“化合物D”)是KAT6A抑制剂,其具有以下结构:

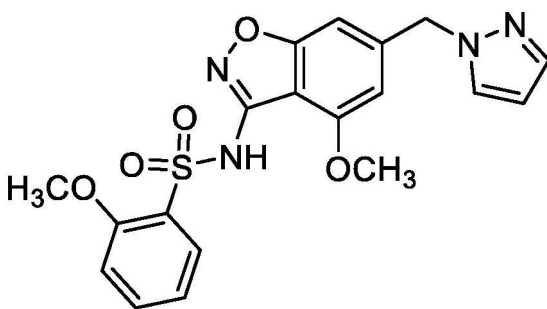
[0017]



[0018] 化合物D及其药学上可接受的盐公开于国际公开案第W0 2016/198507号中,该国际公开案的内容以其全文援引加入本文中。

[0019] 化合物2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺(在本文中亦称为“化合物E”)是KAT6组蛋白乙酰转移酶KAT6A及KAT6B的强效及选择性催化抑制剂,其具有以下结构:

[0020]



[0021] 化合物E及其药学上可接受的盐公开于美国专利申请案序列号16/902,515中,该专利申请案的内容以其全文援引加入本文中。

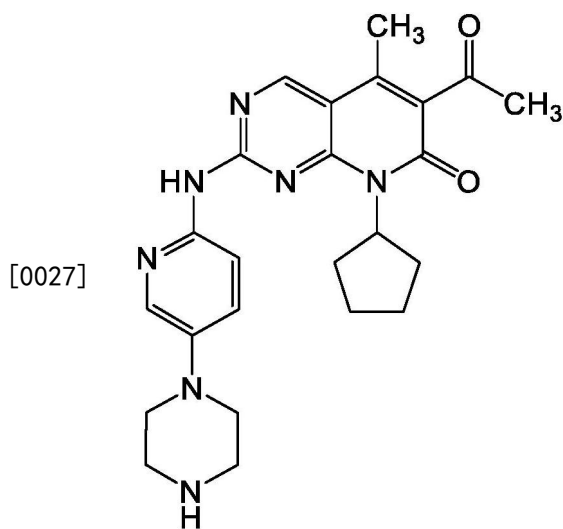
[0022] 周期蛋白依赖性激酶(CDK)及相关丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶是在调节真核细胞分裂及增殖方面执行基本功能的重要细胞酶。CDK催化单元是由称为周期蛋白的调节亚单元活化。已鉴别出至少16种哺乳动物周期蛋白(Johnson DG,Walker CL.Cyclins and Cell Cycle Checkpoints.Annu.Rev.Pharmacol.Toxicol.(1999)39:295-312)。周期蛋白B/CDK1、周期蛋白A/CDK2、周期蛋白E/CDK2、周期蛋白D/CDK4、周期蛋白D/CDK6及可能的其他混杂物(heterodyne)是细胞周期进展的重要调节物。周期蛋白/CDK混杂物的另外功能包括调节转录、DNA修复、分化及细胞凋亡(Morgan DO,Cyclin-dependent kinases:engines, clocks,and microprocessors.Annu.Rev.Cell.Dev.Biol.(1997)13:261-291)。

[0023] 已证实CDK抑制剂可用于治疗癌症。已证实,周期蛋白依赖性激酶的活性增加或暂时异常激活会导致人类肿瘤的发生,且人类肿瘤的发生通常与CDK蛋白质本身或其调节物的改变相关(Cordon-Cardo C.Mutations of cell cycle regulators:biological and clinical implications for human neoplasia.Am.J.Pathol.(1995)147:545-560;Karp JE,Broder S.Molecular foundations of cancer:new targets for intervention.Nat.Med.(1995)1:309-320;Hall M,Peters G.Genetic alterations of cyclins,cyclin-dependent kinases,and Cdk inhibitors in human cancer.Adv.Cancer Res.(1996)68:67-108)。

[0024] CDK4及CDK6是G1-S检查点处的细胞周期进展的重要调节物,其受D型周期蛋白及INK4内源性CDK抑制剂(诸如p16<sup>INK4a</sup> (CDKN2A))控制。已报导周期蛋白D-CDK4/6-INK4-视网膜母细胞瘤(Rb)路径的失调与内分泌疗法耐药性的产生相关。此外,已鉴别CDK4为许多乳腺癌的单一致癌驱动物,且新出现的数据表明,周期蛋白D3-CDK6抑制可能与血液毒性相关联,表明CDK4选择性抑制剂的作用。

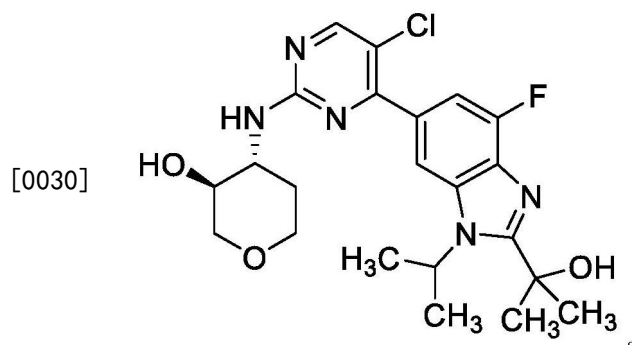
[0025] 关于CDK4/6抑制剂帕博西尼(palbociclib)、瑞博西尼(ribociclib)及阿贝西尼(abemaciclib)作为单一药剂或与其他治疗剂的组合针对于乳腺癌及其他癌症的临床试验正在进行。CDK4/6抑制剂与内分泌疗法组合使用已证实在治疗激素受体(HR)阳性、人类表皮生长因子2(HER2)阴性的晚期或转移性乳腺癌方面具有显著功效,且已批准CDK4/6抑制剂(包括帕博西尼、瑞博西尼及阿贝西尼)与内分泌疗法在一线或二线环境中的组合。已批准帕博西尼、瑞博西尼及阿贝西尼在一线环境中与芳香酶抑制剂(诸如来曲唑(letrozole))组合,以及在某些患者中在二线或后线治疗中与氟维司群(fulvestrant)组合,用于治疗激素受体(HR)阳性、人表皮生长因子受体2(HER2)阴性的晚期或转移性乳腺癌。(O'Leary等人,Treating cancer with selective CDK4/6inhibitors.Nature Reviews (2016) 13:417-430)。

[0026] 帕博西尼或6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(亦称为PD-0332991)是CDK4及CDK6的强效及选择性抑制剂,其具有以下结构:



[0028] 帕博西尼阐述于WHO Drug Information,第27卷,第2期,第172页(2013)中。帕博西尼及其药学上可接受的盐公开于国际公开案第W0 2003/062236号以及美国专利第6,936,612号、第7,456,168号及第RE47,739号;国际公开案第W0 2005/005426号以及美国专利第7,345,171号及第7,863,278号;国际公开案第W0 2008/032157号及美国专利第7,781,583号;以及国际公开案第W02014/128588号中。前述参考文献中的每一者的内容皆以其全文援引加入本文中。

[0029] 化合物1,5-脱水-3-((5-氯-4-[4-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-1-(丙-2-基)-1H苯并咪唑-6-基]嘧啶-2-基)氨基)-2,3-二脱氧-D-苏式-戊五醇(在本文中亦称为“化合物F”)是CDK4的强效及选择性抑制剂,其具有以下结构:



[0031] 化合物F及其药学上可接受的盐公开于2019年10月31日公开的国际公开案第W0 2019/207463号中,该国际公开案的内容以其全文援引加入本文中。

[0032] 尽管CDK4/6抑制剂已在ER阳性转移性乳腺癌中显示出显著的临床功效,但与其他激酶一样,随着时间推移,其作用可能会受到原发性或获得性耐药性产生的限制。已证明选择性CDK4/6抑制剂帕博西尼在乳腺癌中临床有效(DeMichele A,Clark AS,Tan KS等人,CDK4/6inhibitor palbociclib(PD-0332991)in Rb+advanced breast cancer:phase II activity,safety,and predictive biomarker assessment.Clin Cancer Res 2015;21(5):995-1001;Finn RS,Martin M,Rugo HS等人,Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer.New Engl J Med 2016;375(20):1925-36;Cristofanilli M,Turner NC,Bondarenko I等人,Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive,HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3):final analysis of the multicentre,double-blind,phase 3 randomised controlled trial.Lancet Oncol 2016;17(4):425-39),然而,在初始临床获益后,可能出现对帕博西尼的获得性耐药性(Knudsen Erik S.,Witkiewicz Agnieszka K.,The Strange Case of CDK4/6Inhibitors:Mechanisms,Resistance,and Combination Strategies.Trends Cancer 2017;3(1):39-55)。

[0033] 因此,仍然需要用于治疗癌症的改进疗法。相信本发明的组合及方法具有一或多个优点,诸如更大的功效;降低副作用的潜力;降低药物-药物相互作用的潜力;或克服耐药性机制(诸如对内分泌疗法具有耐药性的乳腺癌)的潜力;等等。

#### [0034] 【发明概述】

[0035] 下文所阐述的实施方案中的每一者可与本文中所阐述的任何其他实施方案组合,该任何其他实施方案不与其所组合的实施方案相矛盾。此外,本文所述的每一实施方案在其范围内皆包括本文所述化合物的药学上可接受的盐。因此,短语“或其药学上可接受的盐”在本文所述所有化合物的阐述中均是隐含的。

[0036] 本发明涉及用于治疗癌症的方法,其包括向有此需要的患者给药一定量的KAT6抑制剂及a)一定量的CDK4抑制剂;b)一定量的抗雌激素;或c)一定量的CDK4抑制剂及一定量的抗雌激素;其中这些量一起在治疗癌症方面治疗有效。

[0037] 本发明涉及用于治疗癌症的方法,其包括向有此需要的患者给药一定量的KAT6抑制剂及一定量的CDK4抑制剂,其中这些量一起在治疗癌症方面治疗有效。

[0038] 本发明涉及用于治疗癌症的方法,其包括向有此需要的患者给药一定量的KAT6抑

制剂及一定量的抗雌激素,其中这些量一起在治疗癌症方面治疗有效。

[0039] 本发明涉及用于治疗癌症的方法,其包括向有此需要的患者给药一定量的KAT6抑制剂、一定量的CDK4抑制剂及一定量的抗雌激素,其中这些量一起在治疗癌症方面治疗有效。

[0040] 在本发明的前述方法的实施方案中,KAT6抑制剂是KAT6A抑制剂。

[0041] 在本发明的方法的实施方案中,KAT6抑制剂选自:

[0042] N'-(4-氟-5-甲基-[1,1'-联苯]-3-羰基)苯磺酰肼;

[0043] N'-(5-氯-4-氟-[1,1'-联苯]-3-羰基)苯磺酰肼;

[0044] 2,6-二甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺;

[0045] 2-氟-N'-(3-氟-5-(吡啶-2-基)苯甲酰基)苯磺酰肼;及

[0046] 2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺,

[0047] 或其药学上可接受的盐。

[0048] 在本发明的方法的实施方案中,KAT6抑制剂是2,6-二甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐。

[0049] 在本发明的方法的优选实施方案中,KAT6抑制剂是2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐。

[0050] 在本发明的方法的实施方案中,CDK4抑制剂是CDK4选择性抑制剂或CDK4/6抑制剂。

[0051] 在本发明的方法的实施方案中,CDK4抑制剂是CDK4选择性抑制剂。

[0052] 在本发明的方法的实施方案中,CDK4选择性抑制剂是1,5-脱水-3-({5-氯-4-[4-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-1-(丙-2-基)-1H-苯并咪唑-6-基]嘧啶-2-基}氨基)-2,3-二脱氧-D-苏式-戊五醇或其药学上可接受的盐。

[0053] 在本发明的方法的实施方案中,CDK4抑制剂是CDK4/6抑制剂。

[0054] 在本发明的方法的实施方案中,CDK4/6抑制剂是阿贝西尼、瑞博西尼及帕博西尼或其药学上可接受的盐。

[0055] 在本发明的方法的优选实施方案中,CDK4/6抑制剂是帕博西尼或其药学上可接受的盐。

[0056] 在本发明的方法的实施方案中,抗雌激素是芳香酶抑制剂、选择性雌激素受体降解剂(SERD)或选择性雌激素受体调节剂(SERM)。

[0057] 在本发明的方法的实施方案中,抗雌激素是氟维司群或来曲唑;抗雌激素是氟维司群;或抗雌激素是来曲唑。

[0058] 在本发明的方法的实施方案中,其中给药一定量的KAT6抑制剂及一定量的CDK4抑制剂以及一定量的抗雌激素,抗雌激素是氟维司群或来曲唑,或抗雌激素是来曲唑。

[0059] 在本发明的任何方法的实施方案中,患者是人类。

[0060] 本发明涉及用于治疗癌症的方法,其包括向有此需要的患者给药一定量的2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐及一定量的帕博西尼,其中这些量一起在治疗癌症方面治疗有效。

[0061] 本发明涉及用于治疗癌症的方法,其包括向有此需要的患者给药一定量的2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐及一定量的1,5-脱水-3-({5-氯-4-[4-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-1-(丙-2-基)-1H-苯并咪唑-6-基]嘧啶-2-基}氨基)-2,3-二脱氧-D-苏式-戊五醇或其药学上可接受的盐,其中这些量一起在治疗癌症方面治疗有效。

[0062] 本发明涉及用于治疗癌症的方法,其包括向有此需要的患者给药一定量的2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐及一定量的氟维司群,其中这些量一起在治疗癌症方面治疗有效。

[0063] 本发明涉及用于治疗癌症的方法,其包括向有此需要的患者给药一定量的2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐、一定量的帕博西尼或其药学上可接受的盐及一定量的氟维司群,其中这些量一起在治疗癌症方面治疗有效。

[0064] 本发明涉及用于治疗癌症的方法,其包括向有此需要的患者给药一定量的2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐、一定量的帕博西尼或其药学上可接受的盐及一定量的来曲唑,其中这些量一起在治疗癌症方面治疗有效。

[0065] 在本发明的任何方法的实施方案中,以本发明的方法治疗的癌症是乳腺癌、肺癌、结肠癌、脑癌、头颈癌、前列腺癌、胃癌、胰腺癌、卵巢癌、黑素瘤、内分泌癌、子宫癌、睾丸癌或膀胱癌。

[0066] 在本发明的任何方法的实施方案中,以本发明的方法治疗的癌症是乳腺癌、肺癌、前列腺癌、胰腺癌或卵巢癌。

[0067] 在本发明的任何方法的实施方案中,以本发明的方法治疗的癌症是乳腺癌、肺癌或前列腺癌。

[0068] 在本发明的任何方法的实施方案中,欲以本发明的方法治疗的癌症是乳腺癌。

[0069] 在本发明的任何方法的实施方案中,欲以本发明的方法治疗的乳腺癌是激素受体阳性(HR+)乳腺癌;激素受体阳性(HR+)乳腺癌选自孕酮受体阳性(PR+)乳腺癌及雌激素受体阳性(ER+)乳腺癌;且激素受体阳性(HR+)乳腺癌是孕酮受体阳性(PR+)乳腺癌。

[0070] 在本发明的任何方法的实施方案中,欲以本发明的方法治疗的乳腺癌是雌激素受体阳性(ER+)乳腺癌;雌激素受体阳性(ER+)乳腺癌是人类表皮生长因子受体2阴性(HER2-);雌激素受体阳性(ER+)乳腺癌是人类表皮生长因子受体2阳性(HER2+)。

[0071] 本发明的方法涉及2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐及帕博西尼或其药学上可接受的盐的组合,其用于治疗癌症。

[0072] 本发明的方法涉及2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐及1,5-脱水-3-({5-氯-4-[4-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-1-(丙-2-基)-1H-苯并咪唑-6-基]嘧啶-2-基}氨基)-2,3-二脱氧-D-苏式-戊五醇或其药学上可接受的盐的组合,其用于治疗癌症。

[0073] 本发明的方法涉及2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐及氟维司群的组合,其用于治疗癌症。

[0074] 本发明的方法涉及2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐;帕博西尼或其药学上可接受的盐;及氟维司群的组合,其用于治疗癌症。

[0075] 本发明的方法涉及2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐;帕博西尼或其药学上可接受的盐;及来曲唑的组合,其用于治疗癌症。

[0076] 本发明涉及克服对内分泌疗法的临床耐药性的方法,其包括向有此需要的患者给药一定量的在克服对内分泌疗法的临床耐药性方面治疗有效的KAT6抑制剂。

[0077] 本发明涉及克服对内分泌疗法的临床耐药性的方法,其包括向有此需要的患者给药一定量的KAT6抑制剂及任选存在的一定量的CDK4抑制剂,其中这些量一起在克服对内分泌疗法的临床耐药性方面治疗有效。

[0078] 在克服对内分泌疗法的临床耐药性的方法的实施方案中,内分泌疗法用于治疗癌症;该癌症是乳腺癌、肺癌、结肠癌、脑癌、头颈癌、前列腺癌、胃癌、胰腺癌、卵巢癌、黑素瘤、内分泌癌、子宫癌、睾丸癌或膀胱癌;癌症是乳腺癌、肺癌、前列腺癌、胰腺癌或卵巢癌;癌症是乳腺癌、肺癌或前列腺癌;癌症是乳腺癌;乳腺癌是激素受体阳性(HR+)乳腺癌;激素受体阳性(HR+)乳腺癌是选自:孕酮受体阳性(PR+)乳腺癌及雌激素受体阳性(ER+)乳腺癌;激素受体阳性(HR+)乳腺癌是孕酮受体阳性(PR+)乳腺癌;激素受体阳性(HR+)乳腺癌是雌激素受体阳性(ER+)乳腺癌;雌激素受体阳性(ER+)乳腺癌是人类表皮生长因子受体2阴性(HER2-);且雌激素受体阳性(ER+)乳腺癌是人类表皮生长因子受体2阴性(HER2-)。

[0079] 在克服对内分泌疗法的临床耐药性的方法的实施方案中,KAT6抑制剂是KAT6A抑制剂。

[0080] 在克服对内分泌疗法的临床耐药性的方法的实施方案中,KAT6抑制剂选自:

[0081] N'-(4-氟-5-甲基-[1,1'-联苯]-3-羰基)苯磺酰肼;

[0082] N'-(5-氯-4-氟-[1,1'-联苯]-3-羰基)苯磺酰肼;

[0083] 2,6-二甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺;

[0084] 2-氟-N'-(3-氟-5-(吡啶-2-基)苯甲酰基)苯磺酰肼;及

[0085] 2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺,

[0086] 或其药学上可接受的盐。

[0087] 在克服对内分泌疗法的临床耐药性的方法的实施方案中,KAT6抑制剂是2,6-二甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐。

[0088] 在克服对内分泌疗法的临床耐药性的方法的实施方案中,KAT6抑制剂是2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐。

[0089] 在克服对内分泌疗法的临床耐药性的方法的实施方案中,CDK4抑制剂是CDK4选择性抑制剂或CDK4/6抑制剂。

[0090] 在克服对内分泌疗法的临床耐药性的方法的实施方案中,CDK4抑制剂是CDK4选择

性抑制剂。

[0091] 在克服对内分泌疗法的临床耐药性的方法的实施方案中,CDK4选择性抑制剂是1,5-脱水-3-({5-氯-4-[4-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-1-(丙-2-基)-1H-苯并咪唑-6-基]嘧啶-2-基}氨基)-2,3-二脱氧-D-苏式-戊五醇或其药学上可接受的盐。

[0092] 在克服对内分泌疗法的临床耐药性的方法的实施方案中,CDK4抑制剂是CDK4/6抑制剂。

[0093] 在克服对内分泌疗法的临床耐药性的方法的实施方案中,CDK4/6抑制剂是阿贝西尼、瑞博西尼及帕博西尼或其药学上可接受的盐。

[0094] 在克服对内分泌疗法的临床耐药性的方法的实施方案中,CDK4/6抑制剂是帕博西尼或其药学上可接受的盐。

### 【附图说明】

[0095] 图1A显示在去除帕博西尼处理后T747D ER+乳腺癌细胞中增殖的细胞的数目。

[0096] 图1B显示在去除帕博西尼处理后MCF7 ER+乳腺癌细胞中增殖的细胞的数目。

[0097] 图2显示用于鉴别在帕博西尼处理期间可逆增殖停滞所需基因的汇集RNAi筛选的概要。

[0098] 图3A显示用于验证KAT6A作为ER+乳腺癌细胞增殖及自帕博西尼停滞恢复所需的表观遗传酶的工作流程。

[0099] 图3B显示T47D及ZR75-1 ER+乳腺癌细胞中的增殖集落形成分析及帕博西尼恢复集落形成分析的结果。

[0100] 图4A显示MCF7 ER+乳腺癌细胞中的增殖集落形成分析的结果。

[0101] 图4B显示MCF7 ER+乳腺癌细胞中的帕博西尼恢复分析的结果。

[0102] 图5A显示CAMA1 ER+乳腺癌细胞中的增殖集落形成分析的结果。

[0103] 图5B显示在进行KAT6A敲低14天后CAMA1 ER+乳腺癌细胞中的KAT6A\_5、KAT6A\_6、shCB3及KAT6A\_10\_1u的每一培养物的细胞数目。

[0104] 图6显示CAMA1细胞在KAT6A敲低后的形态。

[0105] 图7A显示KAT6A敲低在EFM192A ER+乳腺癌细胞中具有对增殖的中等效应,以及在与100nM帕博西尼组合时的实质性合成致死效应。

[0106] 图7B显示EFM192A ER+乳腺癌细胞中通过shKAT6A\_5及shKAT6A\_6在mRNA水平对KAT6A的有效敲低。

[0107] 图7C显示EFM192A ER+乳腺癌细胞中通过shKAT6A\_5及shKAT6A\_6二者在蛋白质水平对KAT6A的有效敲低。

[0108] 图8A显示化合物A抑制T47D ER+乳腺癌细胞的增殖。

[0109] 图8B显示化合物A及帕博西尼的组合阻断T47D ER+乳腺癌细胞自帕博西尼生长停滞的恢复。

[0110] 图8C显示化合物B抑制T47D ER+乳腺癌细胞的增殖。

[0111] 图8D显示化合物B及帕博西尼的组合阻断T47D ER+乳腺癌细胞自帕博西尼生长停滞的恢复。

[0112] 图9显示化合物A抑制增殖并阻断ZR-75-1ER+乳腺癌细胞自帕博西尼生长停滞的

恢复。

[0113] 图10显示作为单一药剂的化合物A及其与帕博西尼的组合抑制MCF7 ER+乳腺癌细胞自帕博西尼生长停滞的恢复。

[0114] 图11A显示T47D、ZR75-1及CAMA1 ER+乳腺癌细胞中的KAT6A敲低的结果。

[0115] 图11B显示T47D、ZR75-1及CAMA1 ER+乳腺癌细胞中的ESR1 mRNA的降低。

[0116] 图11C显示T47D、ZR75-1及CAMA1 ER+乳腺癌细胞中的ER $\alpha$ 蛋白质的降低。

[0117] 图12A显示KAT6A敲低导致T47D ER+乳腺癌细胞中的ER $\alpha$ 蛋白质的显著降低且ESR1自异位启动子的再表达恢复ER $\alpha$ 蛋白质水平。

[0118] 图12B显示KAT6A敲低导致T47D ER+乳腺癌细胞中的ESR1转录本的显著降低且ESR1自异位启动子的再表达恢复ESR1转录本水平。

[0119] 图12C显示KAT6A敲低导致T47D ER+乳腺癌细胞中的细胞生长的显著降低,且ESR1自异位启动子的再表达在KAT6A耗尽存在下恢复细胞生长。

[0120] 图12D显示ESR1的再表达部分地恢复T47D细胞自因帕博西尼与KAT6A耗尽的组合所致的细胞周期停滞的恢复。

[0121] 图13A显示化合物C及帕博西尼的组合抑制细胞生长并阻断T47D ER+乳腺癌细胞的恢复。

[0122] 图13B显示化合物C及帕博西尼的组合抑制细胞生长并阻断ZR75-1 ER+乳腺癌细胞的恢复。

[0123] 图13C显示化合物D及帕博西尼的组合抑制细胞生长并阻断T47D ER+乳腺癌细胞的恢复。

[0124] 图13D显示化合物D及帕博西尼的组合抑制细胞生长并阻断ZR75-1 ER+乳腺癌细胞的恢复。

[0125] 图14A显示化合物C的处理导致T47D ER+乳腺癌细胞中ER $\alpha$ 及周期蛋白D1二者的剂量依赖性耗尽。

[0126] 图14B显示化合物D的处理导致T47D ER+乳腺癌细胞中ER $\alpha$ 及周期蛋白D1二者的剂量依赖性耗尽。

[0127] 图14C显示化合物D导致T47D ER+乳腺癌细胞中ESR1及CCND1 mRNA的剂量依赖性耗尽,如通过qPCR所测量。

[0128] 图14D显示化合物D导致T47D ER+乳腺癌细胞中ESR1及CCND1 mRNA的剂量依赖性耗尽,如通过qPCR所测量。

[0129] 图15A显示在T47D ER+乳腺癌细胞中Y537S、D538G及Y537S/D538突变对氟维司群、帕博西尼以及作为单一药剂的化合物C及其与帕博西尼的组的敏感性。

[0130] 图15B显示在T47D ER+乳腺癌细胞中Y537S、D538G及Y537S/D538突变对氟维司群、帕博西尼以及作为单一药剂的化合物D及其与帕博西尼的组的敏感性。

[0131] 图16A显示在T47D ER+乳腺癌细胞中通过作为单一药剂及呈组合的帕博西尼及化合物A对ESR1 mRNA的降低。

[0132] 图16B显示在T47D ER+乳腺癌细胞中通过作为单一药剂的帕博西尼及其与化合物C的组合对ESR1 mRNA的降低。

[0133] 图16C显示在T47D及MCF7 ER+乳腺癌细胞中通过作为单一药剂的帕博西尼及其与

化合物C的组合对ER $\alpha$ 水平的降低。

[0134] 图16D显示在T47D及MCF7 ER+乳腺癌细胞中通过作为单一药剂的帕博西尼及其与化合物C的组合对ESR1 mRNA水平的降低,如通过qPCR所测量。

[0135] 图17A显示通过作为单一药剂以及呈双重及三重组合的化合物E、帕博西尼及氟维司群于ST340PDX模型中对肿瘤生长的抑制及对生长的延迟。

[0136] 图17B显示作为单一药剂以及呈双重及三重组合的化合物E、帕博西尼及氟维司群于ST340PDX模型中的耐受性。

[0137] 图18A显示通过作为单一药剂以及呈双重及三重组合的化合物E、帕博西尼及氟维司群于ST941 PDX模型中对肿瘤生长的抑制及对生长的延迟。

[0138] 图18B显示作为单一药剂以及呈双重及三重组合的化合物E、帕博西尼及氟维司群于ST941PDX模型中的耐受性。

[0139] 【发明详述】

[0140] 参照本发明的优选实施方案及其中所包括的实施例的以下详细阐述可更容易地理解本发明。应理解,本文中所使用的术语仅是出于阐述特定实施方案的目的且不欲限制本发明。另外应理解,除非本文中明确定义,否则本文中所使用的术语是以如相关技术中已知的其常规含义给出。

[0141] 如本文中所使用,除非另有指示,否则单数形式“a”、“an”及“the”包括复数个提及物。举例而言,赋形剂包括一或多种赋形剂。

[0142] 如本文所用,术语“约”当用于修饰以数值方式定义的参数(例如,KAT6抑制剂或CDK抑制剂的剂量)时,意味着该参数可在针对该参数所述数值以下或以上变化多达10%。举例而言,约5mg的剂量意指5% $\pm$ 10%,亦即,其可在4.5mg至5.5mg之间变化。

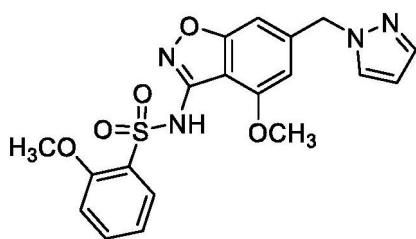
[0143] 如本文所用,包括但不限于“药剂”、“组分”、“组合物”、“化合物”、“药物”、“靶向剂”、“靶向治疗剂”及“治疗剂”的术语可互换使用以指代本发明的化合物,特别是KAT6抑制剂及CDK4抑制剂。

[0144] 在本文中可使用以下缩写: BID(每天两次(twice a day、twice daily、two times daily)); Dox(多西环素(doxycycline)); DMEM(Dulbecco改善Eagle培养基, Dulbecco's Modified Eagle's Medium); DMSO(二甲亚砜); dNTP(脱氧核糖核苷三磷酸(deoxyribonucleotide triphosphate)); FBS(胎牛血清); RPMI(Roswell Park Memorial Institute); PBS(磷酸盐缓冲盐水); PCR(聚合酶链反应); PEG300(聚乙二醇300); mpk(mg/kg或mg药物每kg动物体重); PO(口服); Q7D(每7天一次,每周一次); QD(每日一次,每天一次); 及SC(皮下)。

[0145] 如本文所用,“KAT6抑制剂”包括KAT6A抑制剂、KAT6B抑制剂,以及KAT6A及KAT6B抑制剂。KAT6抑制剂公开于国际公开案第W02019/043139A1号;国际公开案第W02019/243491A1号;国际公开案第W02020/002587号;及国际申请案序列号PCT/IB2020/055667中。前述参考文献中的每一者的内容皆以其全文援引加入本文中。

[0146] 下面阐述2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噻唑-3-基}苯-1-磺酰胺(化合物E)的制备。

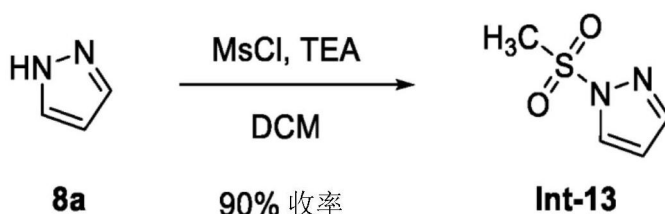
[0147]



[0148] 根据路线1合成1-(甲磺酰基)-1H-吡唑(Int-13)。

[0149] 路线1:

[0150]

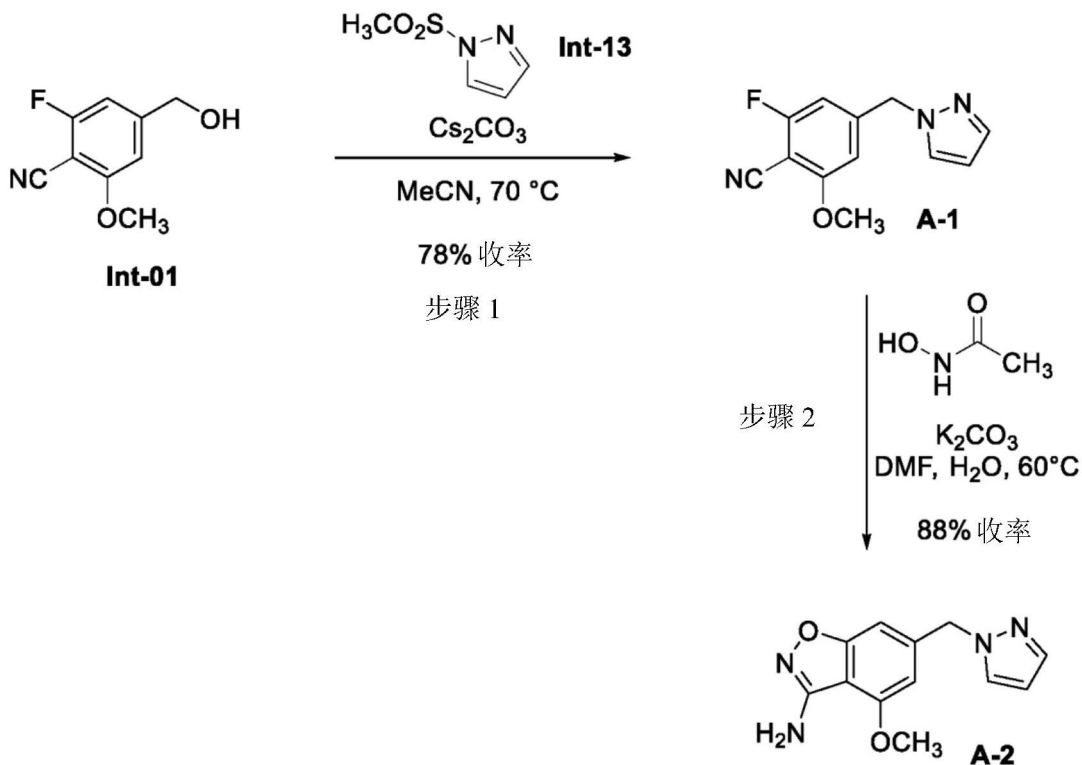


[0151] 于0℃下向1H-吡唑(8a)(33.0g, 485mmol)及TEA(73.6mg, 727mmol)于DCM中的溶液中缓慢添加MsCl(73.9g, 645mmol)。将混合物于0℃下搅拌10min,接着于室温下搅拌1h。TLC分析(1:1乙酸乙酯(EtOAc)/石油醚)显示原料的消耗。将反应物用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(200mL)稀释且分离混合物。用DCM(200mL)萃取水层。将合并的有机层用盐水(300mL)及饱和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(300mL)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩,提供呈淡黄色油状物的1-(甲磺酰基)-1H-吡唑(Int-13)(64g, 90%收率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.04(d, J=2.6Hz, 1H), 7.86-7.79(m, 1H), 6.46(dd, J=1.6, 2.7Hz, 1H), 3.33(s, 3H)。

[0152] 根据路线2合成4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-胺。

[0153] 路线2:

[0154]



[0155] 步骤1:2-氟-6-甲氧基-4-[(1H-吡唑-1-基)甲基]苄腈(A-1)的合成。

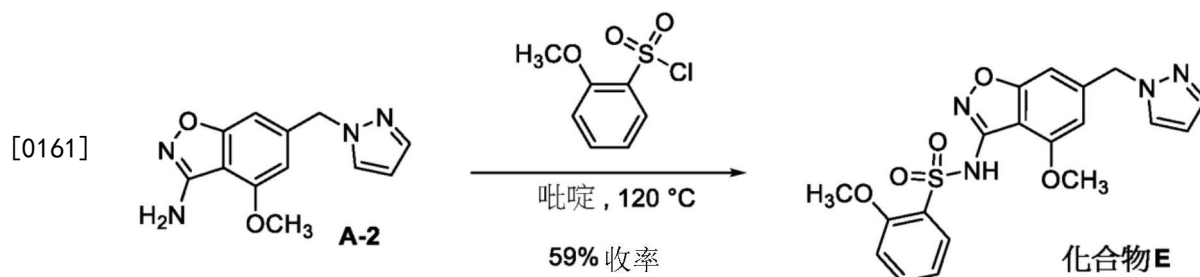
[0156] 向2-氟-4-(羟基甲基)-6-甲氧基苕腈(Int-01) (7.0g, 38.6mmol) 及1-(甲磺酰基)-1H-吡唑(Int-13) (6.2g, 42.5mmol) 于MeCN (150mL) 中的溶液中添加 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (18.9g, 58mmol)。将混合物于70℃下搅拌2h。LCMS分析显示原料的消耗。将反应物过滤且将滤液浓缩至干燥。将粗制残余物通过快速层析(40g  $\text{SiO}_2$ , 1:1EtOAc/石油醚)纯化, 提供呈黄色固体的2-氟-6-甲氧基-4-[(1H-吡唑-1-基)甲基]苕腈(A-1) (7.0g, 78%收率)。m/z (ESI+) 231.8(M+H)<sup>+</sup>。

[0157] 步骤2: 4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-胺(A-2)的合成。

[0158] 向2-氟-6-甲氧基-4-[(1H-吡唑-1-基)甲基]苕腈(A-1) (7.0g, 30.3mmol) 及N-羟基乙酰胺(6.8g, 90.8mmol) 于DMF (200mL) 及 $\text{H}_2\text{O}$  (30mL) 中的溶液中添加 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (25.1g, 182mmol)。将混合物于60℃下搅拌16h。TLC分析(EtOAc)显示原料的消耗。将反应混合物浓缩以去除大部分DMF, 接着用 $\text{H}_2\text{O}$  (100mL) 稀释。通过过滤收集所得沉淀。将滤饼用 $\text{H}_2\text{O}$  (3×20mL) 洗涤且于真空中干燥, 提供4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-胺(A-2) (6.0g)。将以上滤液用EtOAc (2×30mL) 萃取。将合并的有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤且浓缩。将残余物通过快速层析( $\text{SiO}_2$ , EtOAc)纯化, 提供另一批次的4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-胺(A-2) (0.5g)。将两批次产物合并且于真空下干燥, 提供呈黄色固体的4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-胺(A-2) (6.5g, 88%收率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.88 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.51 (d, J=1.3Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.31 (t, J=2.0Hz, 1H), 6.08-5.78 (m, 2H), 5.52-5.31 (m, 2H), 3.93-3.73 (m, 3H)。m/z (ESI+) 244.8(M+H)<sup>+</sup>。

[0159] 根据路线3(途径A)制备2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺(化合物E)。

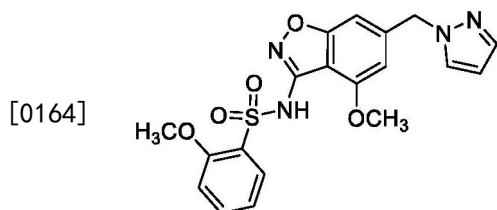
[0160] 路线3:



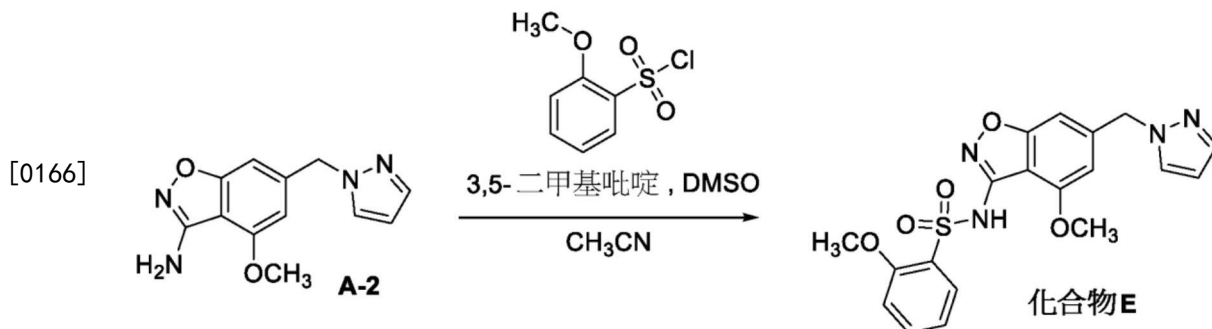
[0162] 向4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-胺(A-2) (2.5g, 10mmol) 于吡啶(8.0mL) 中的悬浮液中添加2-甲氧基苯-1-磺酰氯(3.17g, 15.4mmol)。将反应物于120℃下搅拌1.5h。将混合物冷却至室温且用MeOH稀释。将所得悬浮液过滤且将滤饼用MeOH (30mL) 洗涤。将固体溶解于DCM(50mL) 中且添加MeOH(30mL)。于真空下去除DCM且通过过滤收集沉淀。将滤饼通过冻干干燥, 提供呈白色固体的2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺(化合物E) (2.5g, 59%收率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.18 (s, 1H), 7.87 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.80 (dd, J=1.6, 7.9Hz, 1H), 7.66-7.59 (m, 1H), 7.49 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.09 (t, J=7.7Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.30 (t, J=2.0Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H); m/z (ESI+) 415.0(M+H)<sup>+</sup>。

[0163] 根据路线4对2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-

3-基} 苯-1-磺酰胺(化合物E)的替代制备。



[0165] 路线4:



[0167] 向100mL配备有顶置式搅拌器的反应器中装入4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-胺(A-2) (10.00g, 40.94mmol)、2-甲氧基苯磺酰氯(10.15g, 49.13mmol)及乙腈(100mL)。将所得悬浮液于25℃下搅拌55分钟。经由移液管,一次性添加二甲基亚砜(0.36mL, 4.09mmol)。经由注射器,经15分钟逐滴添加3,5-二甲基吡啶(14.8mL, 122.82mmol)。将所得浅黄色悬浮液于25℃下搅拌18小时以达到>98%的转化,如通过LCMS所判断。将反应混合物用1M HCl水溶液(100mL)酸化,接着浓缩至约80mL(旋转蒸发仪,40℃,85毫巴)。将浆液用另外的1M HCl水溶液(40mL)处理以冲洗容器的壁,接着于20℃下搅拌2.5小时。通过抽吸过滤收集所得沉淀。将滤饼用水(2×50mL)洗涤,接着于真空下于35℃下干燥48小时,得到呈固体的粗制2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺(化合物E) (15.2g, 90%收率,通过LCMS确定98%纯度)。m/z 415.1 (M+H)<sup>+</sup>。

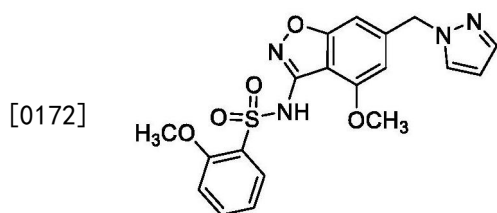
[0168] 为了纯化粗制产物,将粗制2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺(化合物E) (14.00g, 33.78mmol)于二氯甲烷(210mL)中的悬浮液于40℃浴中加热,直至获得澄清溶液(10分钟)。将混合物过滤,且滤液返回至清洁反应容器,使用另外的二氯甲烷(70mL)来定量转移。经2分钟将乙酸乙酯(140mL)添加至溶液中,接着将混合物搅拌2.5小时。未观察到结晶,因此将溶液于减压下浓缩(200mbar)以去除二氯甲烷(将体积减少约70mL)。再将乙酸乙酯(140mL)添加至残余物中,且将混合物于室温下搅拌21小时。将所得悬浮液于减压下浓缩(40℃,200毫巴)至约280mL,接着于室温下搅拌3小时。通过过滤收集固体,使用另外的乙酸乙酯(70mL)来冲洗反应容器及滤饼。将滤饼在真空烘箱中于35℃下干燥23小时,得到呈固体的2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺(化合物E) (12.0g, 85%收率,通过UPLC确定97.9%纯度,无大于0.5%的单一杂质)。m/z 415.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0169] 为了进一步纯化,将2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺(化合物E) (2.0g, 4.73mmol)于丙酮(80mL)中的悬浮液在搅拌下加热至回流(浴温55℃)保持2小时。在混合物仍在加热的同时,缓慢添加乙酸乙酯(30mL),使

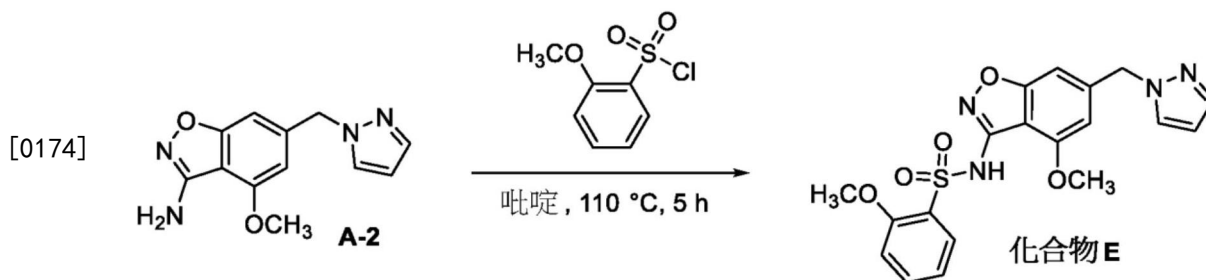
得内部温度保持高于45℃。将所得浆液在适度真空(浴温65℃)下浓缩至约30mL,接着以1℃/min的速率缓慢冷却至20℃(约31分钟)。通过抽吸过滤收集所得沉淀。将滤饼于真空下于50℃下干燥22小时,获得呈结晶固体的2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺(化合物E)(1.825g,93%收率,通过UPLC确定99.5%纯度)。

[0170]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,氯仿-d) $\delta$ 8.14(dd,J=1.7,7.8Hz,1H),8.04(s,1H),7.59-7.51(m,2H),7.44(d,J=2.2Hz,1H),7.14-7.06(m,1H),6.95(d,J=8.3Hz,1H),6.78(d,J=0.6Hz,1H),6.45(s,1H),6.32(t,J=2.1Hz,1H),5.38(s,2H),3.97(s,3H),3.91(s,3H)。

[0171] 根据路线5(途径B)制备2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺无水游离碱(形式1)(化合物E)。

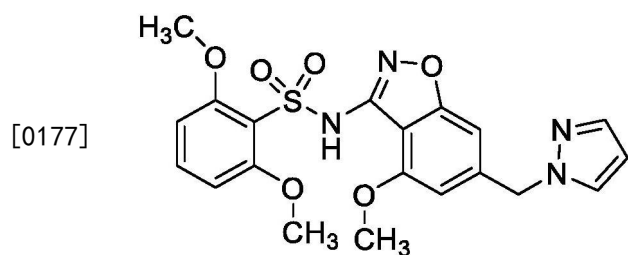


[0173] 路线5:



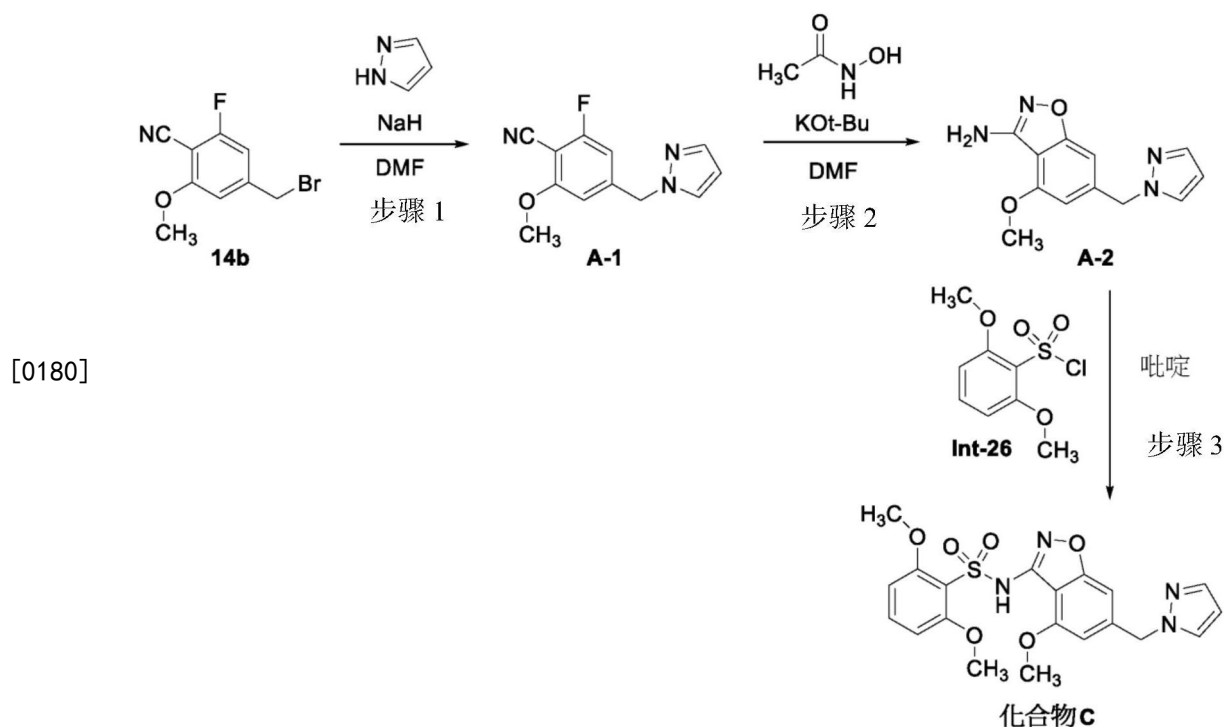
[0175] 将2-甲氧基苯-1-磺酰氯(7.6g,37mmol)置于配备有内部温度计的2颈圆底烧瓶中。添加4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-胺(A-2)(8.18g,33.5mmol)且在轻微加热下将内容物溶解于吡啶(55mL,0.6M)中。以110℃的油浴温度及101℃的内部温度起始加热。在加热5h后,反应完成,如通过LCMS分析所确定。将反应物冷却至室温且在DCM(200mL)、6N HCl(100mL)及冰水(100mL)之间分配。将产物萃取至DCM( $\times 3$ )中且将合并的DCM萃取物用1N HCl( $\times 3$ )洗涤以去除痕量吡啶。将DCM萃取物经 $\text{MgSO}_4$ 干燥且浓缩成深色油状物。将油状物经由快速层析(用40-100%于庚烷中的EtOAc的梯度洗脱)纯化,得到4.6g产物,通过NMR确认。通过首先于回流下溶解于 $\text{CH}_3\text{CN}$ (60mL)中直至大部分固体已溶解,使4.6g产物重结晶。使用装配有凹槽形滤纸的预加热/热玻璃漏斗将该热溶液过滤。该步骤去除任何无机或硅胶杂质。用合计达总共10mL洗涤体积的小份 $\text{CH}_3\text{CN}$ 洗涤滤纸。将滤液收集于250mL配备有搅拌棒的烧杯中。将MTBE(45mL)添加至热滤液中且起始搅拌。在搅拌30秒后,白色沉淀开始形成。于400rpm下继续搅拌,同时迫使轻缓 $\text{N}_2$ 气流穿过溶液的顶部以帮助加速蒸发过程。继续强制 $\text{N}_2$ 蒸发3h直至总体积为50mL。将白色固体过滤,用MTBE( $\times 2$ )及庚烷( $\times 2$ )洗涤。将白色粉末置于3英吋直径结晶皿中,用滤纸片覆盖且在70℃真空烘箱加热48h,使用出入干燥烘箱的缓慢 $\text{N}_2$ 流以辅助干燥过程。在干燥后,获得3.9g结晶产物,通过NMR确认。熔点=203-204℃。针对 $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ 的分析计算值:C,55.06;H,4.38;N,13.52。实测值:C,55.09;H,4.41;N,13.57。

[0176] 下面阐述2,6-二甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺(化合物C)的制备。



[0178] 根据路线6对2,6-二甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺的制备。

[0179] 路线6:



[0181] 步骤1:4-((1H-吡唑-1-基)甲基)-2-氟-6-甲氧基苄腈(A-1)自14b的替代合成

[0182] 将1H-吡唑(2.0g, 29.6mmol)及氢化钠(NaH) (60%w/w于矿物油中的分散液, 1.5g, 37.1mmol)于DMF(520mL)中的溶液于0℃下搅拌1h。接着添加4-(溴甲基)-2-氟-6-甲氧基苄腈(14b) (6.0g, 24.7mmol)于DMF(80mL)中的溶液且将混合物于室温(RT)下搅拌过夜。将反应用水猝灭且用EtOAc萃取混合物。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)干燥, 过滤且于减压下浓缩。将残余物通过柱层析(石油醚/EtOAc=6/1)纯化, 得到呈黄色固体的4-((1H-吡唑-1-基)甲基)-2-氟-6-甲氧基苄腈(A-1) (2.4g, 42%)。m/z 232.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0183] 步骤2:使用叔丁醇钾对6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-胺(A-2)的替代合成

[0184] 于RT下向乙酰氧肟酸(acetohydroxamic acid) (3.7g, 49.5mmol)于无水DMF(150mL)中的溶液中添加叔丁醇钾(5.6g, 49.5mmol)且将混合物于RT下搅拌1h。接着添加4-((1H-吡唑-1-基)甲基)-2-氟-6-甲氧基苄腈(A-1) (3.8g, 16.5mmol)且于60℃下继续搅拌4h。添加水且用EtOAc萃取混合物。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤且于减压下浓

缩。将残余物通过柱层析(石油醚/EtOAc=5/1)纯化,得到呈黄色固体的6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-胺(A-2)(2.1g,53%)。m/z 245.0[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.87(dd,J=1.6,0.4Hz,1H),7.50(dd,J=1.6,0.4Hz,1H),6.69(s,1H),6.62(s,1H),6.30(t,J=2.1Hz,1H),5.93(s,2H),5.41(s,2H),3.86(s,3H)。

[0185] 步骤3:N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-2,6-二甲氧基苯磺酰胺(实施例98)的合成

[0186] 将6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-胺(A-2)(50mg,0.205mmol)及2,6-二甲氧基苯磺酰氯(Int-26)(73mg,0.308mmol)于吡啶(1mL)中的混合物于120℃下在微波辐照下加热2h(批次1)。

[0187] 将6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-胺(A-2)(500mg,2.1mmol)及2,6-二甲氧基苯磺酰氯(Int-26)(746mg,3.2mmol)于吡啶(5mL)中的混合物于120℃下在微波辐照下加热2h(批次2)。

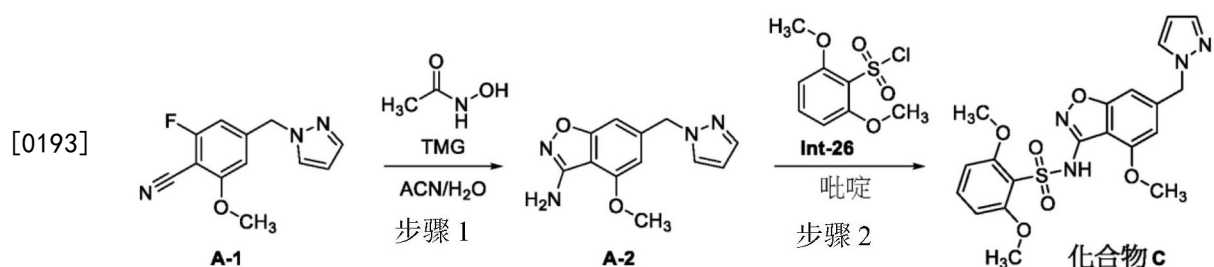
[0188] 以完全相同的规模再次重复该反应(批次3)。

[0189] 将6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-胺(A-2)(350mg,1.4mmol)及2,6-二甲氧基苯磺酰氯(Int-26)(509mg,2.2mmol)于吡啶(4mL)中的混合物于120℃下在微波辐照下加热2h(批次4)。

[0190] 将4种反应混合物合并,用水稀释,用2M HCl水溶液调整至pH 5-6且用EtOAc(300mL×3)萃取。将合并的有机萃取物经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且于减压下浓缩。将残余物通过柱层析(石油醚/EtOAc=2/1)纯化,得到呈白色固体的N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-2,6-二甲氧基苯磺酰胺(化合物C)(1.07g,43%)。m/z 445.0[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.58(s,1H),7.87(d,J=2.0Hz,1H),7.50-7.46(m,2H),6.83(s,1H),6.76(m,3H),6.30(s,1H),5.44(s,2H),3.87(s,3H),3.76(s,6H)。

[0191] 根据路线7对2,6-二甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺的替代制备。

[0192] 路线7:



[0194] 步骤1:使用1,1,3,3-四甲基胍对4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-胺(A-2)的替代合成。

[0195] 将2-氟-6-甲氧基-4-(1H-吡唑-1-基甲基)苄腈(A-1)(15.43g,66.7mmol)、N-羟基乙酰胺(15.0g,200mmol)及1,1,3,3-TMG(46.1g,400mmol)于乙腈(270mL)及去离子水(30mL)中的悬浮液加热至60℃保持7小时。于真空下去除乙腈,且使残余稠油状物在乙酸乙酯(300mL)与去离子水(250mL)之间分配。用乙酸乙酯(2×150mL)萃取水层。将所有有机层合并且用饱和NaCl水溶液洗涤。一些固体开始形成于有机层中,因此添加甲醇(约10mL)且将悬浮液加热直至均质。在冷却至室温后,将有机层经硫酸钠干燥,过滤,且浓缩。将所得淡

黄色固体悬浮于乙酸乙酯(125mL)中且短暂加热至回流。将悬浮液冷却至室温,通过过滤收集所得固体,且用庚烷冲洗滤饼。将滤液及庚烷冲洗物浓缩至干燥,将残余固体悬浮于乙酸乙酯(15mL)中,将悬浮液短暂加热至回流,且如上文所述收集第二批沉淀。将合并的沉淀收获物于真空下干燥,得到呈淡黄色粉末的4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-胺(A-2)(11.86g, 48.6mmol)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.87(d, J=1.8Hz, 1H), 7.49(d, J=1.2Hz, 1H), 6.69(s, 1H), 6.62(s, 1H), 6.30(t, J=2.1Hz, 1H), 5.93(s, 2H), 5.41(s, 2H), 3.86(s, 3H)。LCMS: [M+H]<sup>+</sup>245。

[0196] 步骤2: 2,6-二甲氧基-N-[4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基]苯-1-磺酰胺(化合物C)的合成

[0197] 将4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-胺(A-2)(9.5g, 39mmol)及2,6-二甲氧基苯磺酰氯(Int-26)(12.1g, 51.1mmol)于吡啶(20mL)中的混合物加热至97℃(内部温度)保持1小时。在冷却至50℃后,将溶液倾倒至含有碎冰(200g)及6N HCl(100mL)的烧瓶中。用二氯甲烷冲洗反应烧瓶以定量转移。用二氯甲烷(4×100mL)萃取所得水性混合物。将合并的有机萃取物用去离子水及饱和NaCl水溶液洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,且浓缩成黄色泡沫。将乙酸甲酯(50mL)添加至泡沫中且将悬浮液于室温下搅拌1小时。将固体通过抽吸过滤收集且用庚烷冲洗。于真空下干燥后,获得呈橙棕褐色固体的粗制2,6-二甲氧基-N-[4-甲氧基-6-(1H-吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]苯磺酰胺(化合物C)(16.1g, 95%)。用乙酸甲酯将粗制固体研磨两次并未去除橙色,因此将粗制产物于温二氯甲烷中研磨,冷却至室温,且过滤,得到乳白色固体。将二氯甲烷母液进一步通过层析(330g二氧化硅柱,用60-100%于庚烷中的乙酸乙酯洗脱)纯化,得到白色固体。将来自DCM研磨及DCM滤液的层析二者的固体合并,于回流乙酸甲酯中搅拌,且经2小时冷却至室温。将所得固体通过抽吸过滤收集且在100℃真空烘箱中过夜干燥,得到呈灰白色粉末的经纯化的2,6-二甲氧基-N-[4-甲氧基-6-(1H-吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]苯磺酰胺(化合物C)(15.3g, 89%)。

[0198] 将如上文所述制备的三批次的化合物C(总共54.3g)合并,悬浮于乙酸甲酯(250mL)中,且加热至回流保持1小时。在自加热浴中取出后,当混合物冷却至室温时,继续搅拌4小时。将所得沉淀通过过滤收集且用庚烷冲洗。将固体于真空下于室温下干燥2小时,接着进一步在130℃真空烘箱中干燥16小时,得到呈灰白色固体的2,6-二甲氧基-N-[4-甲氧基-6-(1H-吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]苯磺酰胺(化合物C)(53.55g, 99%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.60(s, 1H), 7.88(d, J=1.7Hz, 1H), 7.45-7.52(m, 2H), 6.83(s, 1H), 6.77(d, J=8.4Hz, 3H), 6.30(t, J=2.1Hz, 1H), 5.44(s, 2H), 3.87(s, 3H), 3.76(s, 6H)。LCMS: [M+H]<sup>+</sup>445。针对C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S的分析计算值:C, 54.05; H, 4.54; N, 12.61; S, 7.21。实测值:C, 53.91; H, 4.58; N, 12.51; S, 7.09。

[0199] 周期蛋白依赖性激酶(CDK)及相关丝氨酸/苏氨酸激酶是在调节细胞分裂及增殖方面执行基本功能的重要细胞酶。CDK抑制剂包括靶向广谱CDK的泛-CDK抑制剂或靶向一或多种特定CDK的选择性CDK抑制剂。

[0200] 如本文所用,“CDK4抑制剂”包括CDK4选择性抑制剂及CDK4/6抑制剂。CDK4选择性抑制剂公开于国际公开案第WO 2019/207463号中。CDK4/6抑制剂的实例包括但不限于阿贝西尼、瑞博西尼及帕博西尼。CDK4/6抑制剂的另外实例包括雷洛西尼(lerociclib)(亦称为

G1T38)及曲拉西尼(trilaciclib)(亦称为GTI128)。

[0201] 在实施方案中,本发明的CDK4选择性抑制剂包括1,5-脱水-3-({5-氯-4-[4-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-1-(丙-2-基)-1H-苯并咪唑-6-基]嘧啶-2-基}氨基)-2,3-二脱氧-D-苏式-戊五醇或其药学上可接受的盐。

[0202] 在实施方案中,本发明的优选CDK4/6抑制剂包括帕博西尼。除非本文中另有指示,否则帕博西尼(在本文中亦称为“palbo”或“Palbo”)是指6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮或其药学上可接受的盐。

[0203] 如本文所用的术语“抗雌激素”是指一类防止雌激素如雌二醇介导体内生物效应的药物。抗雌激素通过阻断雌激素受体(ER)及/或抑制或阻抑雌激素产生而起作用。在一些实施方案中,抗雌激素是芳香酶抑制剂、选择性雌激素受体降解剂(SERD)或选择性雌激素受体调节剂(SERM)。芳香酶抑制剂的实例包括但不限于阿那曲唑(anastrozole)。SERD的实例包括但不限于氟维司群(fulvestrant)。另外的SERD包括依拉司群(elacestrant)(RAD-1901, Radius Health)、SAR439859(Sanofi)、RG6171(Roche)、AZD9833(AstraZeneca)、AZD9496(AstraZeneca)、瑞拖司群(rintodestrant)(G1治疗剂)、ZN-c5(Zentalis)、LSZ102(Novartis)、D-0502(Inventisbio)、LY3484356(Lilly)及SHR9549(Jiansu Hengrui Medicine)。SERM的实例包括但不限于他莫昔芬(tamoxifen)、氯米芬(clomifene)及雷洛昔芬(raloxifene)。另外的SERMS包括托瑞米芬(toremifene)、拉索昔芬(lasofoxifene)、巴多昔芬(bazedoxifene)及阿非昔芬(afimoxifene)。

[0204] 在实施方案中,芳香酶抑制剂包括来曲唑、依西美坦(exemestane)及阿那曲唑。在实施方案中,SERM包括他莫昔芬、氯米芬及雷洛昔芬。

[0205] 在实施方案中,本发明的抗雌激素包括氟维司群及来曲唑。在实施方案中,本发明的优选抗雌激素包括氟维司群。在实施方案中,本发明的优选抗雌激素包括来曲唑。

[0206] 一些实施方案涉及本文所述化合物的药学上可接受的盐。本文所述化合物的药学上可接受的盐包括其酸加成盐及碱加成盐。

[0207] 一些实施方案亦涉及本文所述化合物的药学上可接受的酸加成盐。适宜酸加成盐是由形成无毒盐的酸形成。适宜酸加成盐(亦即含有药理学上可接受的阴离子的盐)的非限制性实例包括但不限于乙酸盐、酸式柠檬酸盐、己二酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环己胺磺酸盐、乙二磺酸盐、乙磺酸盐(esylate)、乙烷磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、六氟磷酸盐、海苯酸盐、盐酸盐/氯化物、氢溴酸盐/溴化物、氢碘酸盐/碘化物、羟乙磺酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐(mesylate)、甲烷磺酸盐、甲基硫酸盐、萘酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、乳清酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、焦谷氨酸盐、糖酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、鞣酸盐、酒石酸盐、对甲苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、三氟乙酸盐及昔萘酸盐(xinafoate)。

[0208] 其他实施方案涉及本文所述化合物的碱加成盐。适宜碱加成盐是由形成无毒盐的碱形成。适宜碱式盐的非限制性实例包括铝盐、精氨酸盐、苄星青霉素(benzathine)盐、钙盐、胆碱盐、二乙胺盐、二乙醇胺盐、甘氨酸盐、赖氨酸盐、镁盐、葡甲胺盐、乙醇胺盐、钾盐、钠盐、胺丁三醇盐及锌盐。

[0209] 性质上呈碱性的本文所述化合物能够与各种无机及有机酸形成众多种盐。可用于制备本文所述这些碱性化合物的药学上可接受的酸加成盐的酸是形成无毒酸加成盐的那些酸,这些无毒酸加成盐是例如含有药理学上可接受的阴离子的盐,诸如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐(gentisinate)、富马酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲烷磺酸盐、乙烷磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐及双羟萘酸盐[亦即,1,1'-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘甲酸盐)]。除上文所提及的酸以外,包含碱性部分(诸如氨基)的本文所述化合物亦可与各种氨基酸形成药学上可接受的盐。

[0210] 可用作制备在性质上呈酸性的本文所述化合物的那些化合物的药学上可接受的碱式盐的试剂的化学碱是与此类化合物形成无毒碱式盐的那些碱。这些无毒碱式盐包括但不限于源自此类药理学上可接受的阳离子(诸如碱金属阳离子(例如,钾及钠)及碱土金属阳离子(例如,钙及镁))的那些盐、铵或水溶性胺加成盐(诸如N-甲基葡萄糖胺-(葡甲胺))及低碳数烷醇铵及药学上可接受的有机胺的其他碱式盐。

[0211] 亦可形成酸及碱的半盐,例如半硫酸盐及半钙盐。

[0212] 关于适宜盐的综述,参见Stahl及Wermuth,Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use(Wiley-VCH, 2002)。用于制备本文所述化合物的药学上可接受的盐的方法为本领域技术人员已知。

[0213] 含有一或多个不对称碳原子的本文所述化合物可以两种或更多种立体异构体形式存在。在本文所述化合物含有烯基或亚烯基的情形下,几何顺式/反式(或Z/E)异构体是可能的。在结构异构体可经由低能量势垒互相转化的情形下,可发生互变异构(tautomeric isomerism) (“互变异构性(tautomerism)”)。在含有例如亚氨基、酮基或肟基的本文所述化合物中,其可采取质子互变异构的形式,或在含有芳族部分的化合物中采取所谓的价互变异构(valence tautomerism)形式。单一化合物可表现出一种以上类型的异构性。

[0214] 本文所述实施方案的化合物包括本文所述化合物的所有立体异构体(例如,顺式及反式异构体)及所有光学异构体(例如,R及S对映异构体),以及这些异构体的外消旋混合物、非对映混合物及其他混合物。尽管所有立体异构体皆涵盖在我们的权利要求书范围内,但本领域技术人员会认识到可能优选特定的立体异构体。

[0215] 在一些实施方案中,本文所述化合物可以若干互变异构形式(包括烯醇及亚胺形式,以及酮及烯胺形式,及其几何异构体及混合物)存在。所有这些互变异构形式皆包括在本实施方案的范围内。互变异构体以互变异构组于溶液中的混合物形式存在。在固体形式中,通常一种互变异构体占优势。即使可阐述一种互变异构体,但本实施方案仍包括本发明化合物的所有互变异构体。

[0216] 本实施方案的范围内包括本文所述化合物的所有立体异构体、几何异构体及互变异构形式,包括表现出一种以上类型的异构性的化合物,以及其一或多种的混合物。亦包括酸加成盐或碱式盐,其中反离子具有旋光活性,例如d-乳酸盐或l-赖氨酸,或为外消旋的,例如dl-酒石酸盐或dl-精氨酸。

[0217] 本实施方案亦包括本文所述化合物的阻转异构体。阻转异构体是指可分离为旋转受限异构体的化合物。

[0218] 顺式/反式异构体可通过本领域技术人员所熟知的常规技术来分离,例如层析及分段结晶。

[0219] 用于制备/分离各对映异构体的常规技术包括由适宜光学纯前体进行手性合成或者使用例如手性高压液相层析(HPLC)拆分外消旋体(或盐或衍生物的外消旋体)。

[0220] 或者,外消旋体(或外消旋前体)可与适宜旋光活性化合物(例如,醇)反应,或在本文所述化合物含有酸性或碱性部分的情形下,与碱或酸(诸如1-苯基乙胺或酒石酸)反应。所得非对映混合物可通过层析及/或分段结晶分离,且通过本领域技术人员所熟知的手段将这些非对映异构体中的一种或两种转化为相应一或多种纯对映异构体。

[0221] 除非另外指示,否则如本文中所使用的术语“治疗(treating)”意指逆转、缓解、抑制该术语所应用的病症或此病症或病况的一或多种症状的进展,或对其加以预防。除非另外指示,否则如本文所用的术语“治疗(treatment)”是指如上文刚刚定义的“治疗(treating)”的治疗动作。

[0222] 根据本发明欲治疗的“患者”包括任何温血动物,诸如但不限于人类、猴或其他低级灵长类动物、马、狗、兔、豚鼠或小鼠。举例而言,患者是人类。医药领域技术人员能够容易地鉴别罹患癌症(例如,乳腺癌,特别是雌激素受体阳性乳腺癌)且需要治疗的个别患者。

[0223] 除非另有说明,否则如本文所用的术语“组合”意指根据相同或不同的给药途径且根据相同或不同的给药方案(schedule)间歇、同时或依序给药的固定剂量组合或药剂组合。如本文所用,“有效”量或“治疗有效”量是指量足以导致疾病症状的严重程度降低、疾病无症状期的频率及持续时间增加、或预防因疾病折磨所致的损害或残疾的药剂、化合物或组合物的量,其作为单次剂量或根据多剂量方案,单独使用或与其他药剂组合。本领域技术人员将能够基于诸如患者的体格、患者症状的严重程度以及所选择的特定组合、组合物或给药途径等因素来确定这些量。患者或个体可为需要治疗的人类或非人类哺乳动物。在一个实施方案中,患者是人类。

[0224] 如本文所用的术语“局部晚期”当其涉及癌症时,可或可不以治愈为目的治疗。如本文所用的术语“转移性”当其涉及癌症时,不能以治愈为目的治疗。本领域技术人员将能够识别并诊断患者的局部晚期及转移性癌症。

[0225] 为了方便起见,在本文中可使用某些熟知缩写,包括:去势抵抗性前列腺癌(castration resistant prostate cancer,CRPC)、雌激素受体阳性(ER+)、人类表皮生长因子受体2阴性(HER2-)、激素受体(HR)、人类表皮生长因子受体2阳性(HER2+)、非小细胞肺癌(NSCLC)及孕酮受体(PR)。

[0226] 在一些实施方案中,癌症选自:肺癌、间皮瘤、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头或颈癌、皮肤或眼内黑素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、肛区癌、胃癌、肝癌、结肠癌、乳腺癌、子宫癌、输卵管癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、阴道癌、阴户癌、霍奇金病(Hodgkin's disease)、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、前列腺癌、血液恶性病、慢性或急性白血病、淋巴球性淋巴瘤、膀胱癌、肾脏癌或输尿管癌、肾细胞癌、肾盂癌、中枢神经系统(CNS)肿瘤、原发性CNS淋巴瘤、脊柱肿瘤、胶质母细胞瘤、脑干神经胶质瘤、垂体腺瘤、头颈癌、或上述癌症中二者或更多者的组合。

[0227] 另外的实施方案涉及治疗患者的癌症的方法。一些实施方案涉及治疗患者的癌症,其包括向该患者给药一定量的在治疗癌症方面有效的本文所述化合物。

- [0228] 在一个实施方案中,癌症是乳腺癌、肺癌、结肠癌、脑癌、头颈癌、前列腺癌、胃癌、胰腺癌、卵巢癌、黑素瘤、内分泌癌、子宫癌、睾丸癌或膀胱癌。
- [0229] 在一个实施方案中,癌症是乳腺癌、肺癌、前列腺癌、胰腺癌或卵巢癌。
- [0230] 在一个实施方案中,癌症是乳腺癌、肺癌或前列腺癌。
- [0231] 在一个实施方案中,癌症是乳腺癌。
- [0232] 在一个实施方案中,乳腺癌是HR+乳腺癌。
- [0233] 在一个实施方案中,HR+乳腺癌是PR+及/或ER+乳腺癌。
- [0234] 在一个实施方案中,乳腺癌是PR+乳腺癌。
- [0235] 在一个实施方案中,乳腺癌是ER+乳腺癌。
- [0236] 在一个实施方案中,乳腺癌是ER+HER2-乳腺癌。
- [0237] 在一个实施方案中,乳腺癌是ER+HER2+乳腺癌。
- [0238] 在一个实施方案中,乳腺癌是局部晚期或转移性ER+乳腺癌。
- [0239] 在一个实施方案中,乳腺癌是局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌。
- [0240] 在一个实施方案中,乳腺癌是局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌。
- [0241] 在一个实施方案中,肺癌是非小细胞肺癌。
- [0242] 在一个实施方案中,肺癌是局部晚期或转移性非小细胞肺癌。
- [0243] 在一个实施方案中,前列腺癌是去势抵抗性前列腺癌。
- [0244] 在一个实施方案中,前列腺癌是局部晚期或转移性去势抵抗性前列腺癌。
- [0245] 另外的实施方案涉及治疗患者的实体瘤的方法。一些实施方案涉及治疗患者的实体瘤,其包括向该患者给药一定量的在治疗实体瘤方面有效的本文所述化合物。
- [0246] 在一个实施方案中,实体瘤是乳腺、肺、结肠、脑、头颈、前列腺、胃、胰脏、卵巢、黑素瘤、内分泌、子宫、睾丸或膀胱的肿瘤。
- [0247] 在一个实施方案中,实体瘤是乳腺、肺、前列腺、胰脏或卵巢的肿瘤。
- [0248] 在一个实施方案中,实体瘤是乳腺、肺或前列腺的肿瘤。
- [0249] 在一个实施方案中,实体瘤是乳腺癌,且在又一实施方案中,乳腺癌是HR+乳腺癌,且在再一实施方案中,HR+乳腺癌是PR+及/或ER+乳腺癌ER+乳腺癌。
- [0250] 在一个实施方案中,实体瘤是乳腺癌,且在又一实施方案中,乳腺癌是ER+HER2-乳腺癌。
- [0251] 在一个实施方案中,实体瘤是乳腺癌,且在又一实施方案中,乳腺癌是ER+HER2+乳腺癌。
- [0252] 在一个实施方案中,实体瘤是乳腺癌,且在又一实施方案中,乳腺癌是局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌。
- [0253] 在一个实施方案中,实体瘤是乳腺癌,且在又一实施方案中,乳腺癌是局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌。
- [0254] 在一个实施方案中,实体瘤是肺癌,且在又一实施方案中,肺癌是非小细胞肺癌。
- [0255] 在一个实施方案中,实体瘤是肺癌,且在又一实施方案中,肺癌是局部晚期或转移性非小细胞肺癌。
- [0256] 在一个实施方案中,实体瘤是前列腺癌,且在又一实施方案中,前列腺癌是去势抵抗性前列腺癌。

[0257] 在一个实施方案中,实体瘤是前列腺癌,且在又一实施方案中,前列腺癌是局部晚期或转移性去势抵抗性前列腺癌。

[0258] 另外的实施方案涉及治疗患者的血液肿瘤的方法。一些实施方案涉及治疗患者的血液肿瘤,其包括向该患者给药一定量的在治疗血液肿瘤方面有效的本文所述化合物。

[0259] 在一个实施方案中,血液肿瘤是白血病、淋巴瘤或多发性骨髓瘤。

[0260] 在一个实施方案中,血液肿瘤是白血病或淋巴瘤。

[0261] 术语“加和”用来意指两种化合物、组分或靶向剂的组合的结果不大于每一化合物、组分或靶向剂各自的总和。术语“加和”意指相对于各自使用每一化合物、组分或靶向剂,所治疗的疾病、病况或病症并无改善。

[0262] 术语“协同”或“协同性”用来意指两种化合物、组分或靶向剂的组合的结果大于每种药剂在一起的总和。术语“协同”或“协同性”意指相对于各自使用每一化合物、组分或靶向剂,所治疗的疾病、病况或病症有改善。所治疗疾病、病况或病症的该改善是“协同作用”。“协同量”是两种化合物、组分或靶向剂的组合产生协同作用的量,如本文中所定义的“协同性”。

[0263] 在确定一或两种组分之间的协同相互作用时,实现该效应的最佳范围及实现该效应的每一组分的绝对剂量范围可通过向需要治疗的患者给药不同重量/重量比范围及剂量的这些组分来明确测量。然而,观察体外模型或体内模型中的协同可预测在人类及其他物种中的效应,且如本文所述存在体外模型或体内模型用以测量协同作用,且亦可使用这些研究的结果通过应用药物动力学/药效学方法来预测人类及其他物种中所需的有效剂量及血浆浓度比范围以及绝对剂量及血浆浓度。

[0264] 根据本发明,将一定量的第一化合物或组分与一定量的第二化合物或组分组合,且任选地与一定量的第三化合物或组分组合,且这些量一起在治疗癌症(例如乳腺癌)方面有效或治疗有效。这些一起有效或治疗有效的量将在一定程度上减轻所治疗病症的一或多种症状。关于癌症的治疗,有效量或治疗有效量是指具有以下效应的量:(1)降低肿瘤大小,(2)抑制(亦即在一定程度上减缓、优选终止)肿瘤转移出现,(3)在一定程度上抑制(亦即在一定程度上减缓、优选终止)肿瘤生长或肿瘤侵袭性及/或(4)在一定程度上减轻(或优选地消除)一或多种与癌症相关的体征或症状。剂量及给药方案的治疗或药理学有效性亦可表征为诱导、增强、维持或延长具有这些特定肿瘤的患者们的疾病控制及/或总存活的能力,其可测量为疾病进展前的时间的延长。

[0265] 在实施方案中,本发明涉及用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌的方法,其包括向有此需要的患者给药一定量的KAT6抑制剂与一定量的CDK4抑制剂或抗雌激素的组合,所述量在治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌方面有效。在又一实施方案中,本发明涉及用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非

小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌的方法,其包括向有此需要的患者给药一定量的KAT6抑制剂及一定量的CDK4抑制剂或抗雌激素,其中这些量一起在治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌方面治疗有效。在另一实施方案中,本发明涉及KAT6抑制剂及CDK4抑制剂或抗雌激素的组合,其用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌。在另一实施方案中,本发明涉及用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌的方法,其包括向有此需要的患者给药一定量的KAT6抑制剂及一定量的CDK4抑制剂或抗雌激素,其中这些量一起在治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌方面实现协同效应。在另一实施方案中,本发明涉及KAT6抑制剂及CDK4抑制剂或抗雌激素的组合,其用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌,其中该组合是协同的。在实施方案中,CDK4抑制剂在本发明的方法及用途中的量进一步包含给药一定量的抗雌激素,诸如氟维司群或来曲唑。在实施方案中,CDK4抑制剂在本发明的方法及用途中的量进一步包含给药一定量的来曲唑。在实施方案中,CDK4抑制剂在本发明的方法及用途中的量进一步包含给药一定量的氟维司群。

[0266] 前一段中的方法、用途及组合中所提及的KAT6抑制剂包括KAT6A抑制剂。

[0267] 在实施方案中,本发明涉及用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌的方法,其包括向有此需要的患者给药一定量的KAT6抑制剂与一定量的CDK4抑制剂的组合,所述量在治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌方面有效。在又一实施方案中,本发明涉及用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌的方法,其包括向有此需要的患者给药一定量的KAT6抑制剂及一定量的CDK4抑制剂,其中这些量一起在治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列

腺癌或去势抵抗性前列腺癌方面治疗有效。在另一实施方案中,本发明涉及KAT6抑制剂及CDK4抑制剂的组合,其用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌。在另一实施方案中,本发明涉及用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌的方法,其包括向有此需要的患者给药一定量的KAT6抑制剂及一定量的CDK4抑制剂,其中这些量一起在治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌方面实现协同效应。在另一实施方案中,本发明涉及KAT6抑制剂及CDK4抑制剂的组合,其用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌,其中该组合是协同的。在实施方案中,CDK4抑制剂在本发明的方法及用途中的量进一步包含给药一定量的抗雌激素,诸如氟维司群或来曲唑。在实施方案中,CDK4抑制剂在本发明的方法及用途中的量进一步包含给药一定量的来曲唑。在实施方案中,CDK4抑制剂在本发明的方法及用途中的量进一步包含给药一定量的氟维司群。

[0268] 前一段中的方法、用途及组合中所提及的KAT6抑制剂包括KAT6A抑制剂。

[0269] 在实施方案中,本发明涉及用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌的方法,其包括向有此需要的患者给药一定量的KAT6抑制剂与一定量的抗雌激素的组合,所述量在治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌方面有效。在又一实施方案中,本发明涉及用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌的方法,其包括向有此需要的患者给药一定量的KAT6抑制剂及一定量的抗雌激素,其中这些量一起在治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌方面治疗有效。在另一实施方案中,本发明涉及KAT6抑制剂及抗雌激素的组合,其用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌。在另一实施方案中,本发明涉及用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、

ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌的方法,其包括向有此需要的患者给药一定量的KAT6抑制剂及一定量的抗雌激素,其中这些量一起在治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌方面实现协同效应。在另一实施方案中,本发明涉及KAT6抑制剂及抗雌激素的组合,其用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌,其中该组合是协同的。

[0270] 前一段中的方法、用途及组合中所提及的KAT6抑制剂包括KAT6A抑制剂。

[0271] 在实施方案中,本发明涉及用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌的方法,其包括向有此需要的患者给药一定量的KAT6抑制剂与一定量的CDK4选择性抑制剂的组合,所述量在治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌方面有效。在又一实施方案中,本发明涉及用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌的方法,其包括向有此需要的患者给药一定量的KAT6抑制剂及一定量的CDK4选择性抑制剂,其中这些量一起在治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌方面治疗有效。在另一实施方案中,本发明涉及KAT6抑制剂及CDK4选择性抑制剂的组合,其用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌。在另一实施方案中,本发明涉及用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌的方法,其包括向有此需要的患者给药一定量的KAT6抑制剂及一定量的CDK4选择性抑制剂,其中这些量一起在治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌方面实现协同效应。在另一实施方案中,本发明涉及KAT6抑制剂及CDK4选择性抑制剂的组合,其用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+

乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌,其中该组合是协同的。在实施方案中,CDK4选择性抑制剂在本发明的方法及用途中的量进一步包含给药一定量的抗雌激素,诸如氟维司群或来曲唑。在实施方案中,CDK4选择性抑制剂在本发明的方法及用途中的量进一步包含给药一定量的来曲唑。在实施方案中,CDK4选择性抑制剂在本发明的方法及用途中的量进一步包含给药一定量的氟维司群。

[0272] 前一段中的方法、用途及组合中所提及的KAT6抑制剂包括KAT6A抑制剂。

[0273] 在实施方案中,本发明涉及用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌的方法,其包括向有此需要的患者给药一定量的KAT6抑制剂与一定量的CDK4/6抑制剂的组合,所述量在治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌方面有效。在又一实施方案中,本发明涉及用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌的方法,其包括向有此需要的患者给药一定量的KAT6抑制剂及一定量的CDK4/6抑制剂,其中这些量一起在治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌方面治疗有效。在另一实施方案中,本发明涉及KAT6抑制剂及CDK4/6抑制剂的组合,其用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌。在另一实施方案中,本发明涉及用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌的方法,其包括向有此需要的患者给药一定量的KAT6抑制剂及一定量的CDK4/6抑制剂,其中这些量一起在治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌方面实现协同效应。在另一实施方案中,本发明涉及KAT6抑制剂及CDK4/6抑制剂的组合,其用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌,其中该组合是协同的。在实施方案中,CDK4/6抑制剂在本发明的方法及用途中的量进一步包含给药一定量的抗雌激素,诸如氟维司群或来曲唑。在实施方案中,CDK4/6抑制剂在本

发明的方法及用途中的量进一步包含给药一定量的来曲唑。在实施方案中,CDK4/6抑制剂在本发明的方法及用途中的量进一步包含给药一定量的氟维司群。

[0274] 前一段中的方法、用途及组合中所提及的KAT6抑制剂包括KAT6A抑制剂。

[0275] 在实施方案中,本发明涉及用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌的方法,其包括向有此需要的患者给药一定量的KAT6抑制剂、一定量的CDK4抑制剂及一定量的抗雌激素,所述量在治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌方面有效。在又一实施方案中,本发明涉及用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌的方法,其包括向有此需要的患者给药一定量的KAT6抑制剂、一定量的CDK4抑制剂及一定量的抗雌激素,其中这些量一起在治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌方面治疗有效。在另一实施方案中,本发明涉及KAT6抑制剂、CDK4抑制剂及抗雌激素的组合,其用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌。在另一实施方案中,本发明涉及用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌的方法,其包括向有此需要的患者给药一定量的KAT6抑制剂、一定量的CDK4抑制剂及一定量的抗雌激素,其中这些量一起在治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌方面实现协同效应。在另一实施方案中,本发明涉及KAT6抑制剂、CDK4抑制剂及抗雌激素的组合,其用于治疗癌症,特别是乳腺癌、ER+乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌,其中该组合是协同的。在实施方案中,抗雌激素是氟维司群或来曲唑;氟维司群;或来曲唑。

[0276] 前一段中的方法、用途及组合中所提及的KAT6抑制剂包括KAT6A抑制剂。

[0277] 在实施方案中,本发明涉及用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌的方法,其包括向有此需要的患者给药一定量的KAT6抑制剂、一定量的

CDK4选择性抑制剂及一定量的抗雌激素,所述量在治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌方面有效。在又一实施方案中,本发明涉及用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌的方法,其包括向有此需要的患者给药一定量的KAT6抑制剂、一定量的CDK4选择性抑制剂及一定量的抗雌激素,其中这些量一起在治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌方面治疗有效。在另一实施方案中,本发明涉及KAT6抑制剂、CDK4抑制剂及抗雌激素的组合,其用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌。在另一实施方案中,本发明涉及用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌的方法,其包括向有此需要的患者给药一定量的KAT6抑制剂、一定量的CDK4选择性抑制剂及一定量的抗雌激素,其中这些量一起在治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌方面实现协同效应。在另一实施方案中,本发明涉及KAT6选择性抑制剂、CDK4抑制剂及抗雌激素的组合,其用于治疗癌症,特别是乳腺癌、ER+乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌,其中该组合是协同的。在实施方案中,抗雌激素是氟维司群或来曲唑;氟维司群;或来曲唑。

[0278] 前一段中的方法、用途及组合中所提及的KAT6抑制剂包括KAT6A抑制剂。

[0279] 在实施方案中,本发明涉及用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌的方法,其包括向有此需要的患者给药一定量的KAT6抑制剂、一定量的CDK4/6抑制剂及一定量的抗雌激素,所述量在治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌方面有效。在又一实施方案中,本发明涉及用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌。

非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌的方法,其包括向有此需要的患者给药一定量的KAT6抑制剂、一定量的CDK4/6抑制剂及一定量的抗雌激素,其中这些量一起在治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌方面治疗有效。在另一实施方案中,本发明涉及KAT6抑制剂、CDK4/6抑制剂及抗雌激素的组合,其用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌。在另一实施方案中,本发明涉及用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌的方法,其包括向有此需要的患者给药一定量的KAT6抑制剂、一定量的CDK4/6抑制剂及一定量的抗雌激素,其中这些量一起在治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌方面实现协同效应。在另一实施方案中,本发明涉及KAT6抑制剂、CDK4/6抑制剂及抗雌激素的组合,其用于治疗癌症,特别是乳腺癌、ER+乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌,其中该组合是协同的。在实施方案中,抗雌激素是氟维司群或来曲唑;氟维司群;或来曲唑。

[0280] 前一段中的方法、用途及组合中所提及的KAT6抑制剂包括KAT6A抑制剂。

[0281] 在实施方案中,本发明涉及用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌的方法,其包括向有此需要的患者给药一定量的2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐与一定量的CDK4选择性抑制剂的组合,所述量在治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌方面有效。在又一实施方案中,本发明涉及用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌的方法,其包括向有此需要的患者给药一定量的2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐及一定量的CDK4选择性抑制剂,其中这些量一起在治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌方面治疗有效。在另一实施方案中,

本发明涉及2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐及CDK4选择性抑制剂的组合,其用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌。在另一实施方案中,本发明涉及用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌的方法,其包括向有此需要的患者给药一定量的2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐及一定量的CDK4选择性抑制剂,其中这些量一起在治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌方面实现协同效应。在另一实施方案中,本发明涉及2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐及CDK4选择性抑制剂的组合,其用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌,其中该组合是协同的。在实施方案中,CDK4选择性抑制剂在本发明的方法及用途中的量进一步包含给药一定量的抗雌激素,诸如氟维司群或来曲唑。在实施方案中,CDK4选择性抑制剂在本发明的方法及用途中的量进一步包含给药一定量的来曲唑。在实施方案中,CDK4选择性抑制剂在本发明的方法及用途中的量进一步包含给药一定量的氟维司群。

[0282] 在实施方案中,本发明涉及用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌的方法,其包括向有此需要的患者给药一定量的2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐与一定量的CDK4/6抑制剂的组合,所述量在治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌方面有效。在又一实施方案中,本发明涉及用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌的方法,其包括向有此需要的患者给药一定量的2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐及一定量的CDK4/6抑制剂,其中这些量一起在治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌方面治疗有效。在另一实施方案中,本发明

涉及2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐及CDK4/6抑制剂的组合,其用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌。在另一实施方案中,本发明涉及用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌的方法,其包括向有此需要的患者给药一定量的2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐及一定量的CDK4/6抑制剂,其中这些量一起在治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌方面实现协同效应。在另一实施方案中,本发明涉及2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐及CDK4/6抑制剂的组合,其用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌,其中该组合是协同的。在实施方案中,CDK4/6抑制剂在本发明的方法及用途中的量进一步包含给药一定量的抗雌激素,诸如氟维司群或来曲唑。在实施方案中,CDK4/6抑制剂在本发明的方法及用途中的量进一步包含给药一定量的来曲唑。在实施方案中,CDK4/6抑制剂在本发明的方法及用途中的量进一步包含给药一定量的氟维司群。

[0283] 在实施方案中,本发明涉及用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌的方法,其包括向有此需要的患者给药一定量的2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐与一定量的抗雌激素的组合,所述量在治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌方面有效。在又一实施方案中,本发明涉及用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌的方法,其包括向有此需要的患者给药一定量的2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐及一定量的抗雌激素,其中这些量一起在治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌方面治疗有效。在另一实施方案中,本发明涉及2-甲氧

基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐及抗雌激素的组合,其用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌。在另一实施方案中,本发明涉及用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌的方法,其包括向有此需要的患者给药一定量的2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐及一定量的抗雌激素,其中这些量一起在治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌方面实现协同效应。在另一实施方案中,本发明涉及2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐及抗雌激素的组合,其用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌,其中该组合是协同的。

[0284] 在实施方案中,本发明涉及用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌的方法,其包括向有此需要的患者给药一定量的2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐与一定量的帕博西尼或其药学上可接受的盐的组合,所述量在治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌方面有效。在又一实施方案中,本发明涉及用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌的方法,其包括向有此需要的患者给药一定量的2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐及一定量的帕博西尼或其药学上可接受的盐,其中这些量一起在治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌方面治疗有效。在另一实施方案中,本发明涉及2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐及帕博西尼或其药学上可接受的盐的组合,其用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌。

乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌。在另一实施方案中,本发明涉及用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌的方法,其包括向有此需要的患者给药一定量的2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐及一定量的帕博西尼或其药学上可接受的盐,其中这些量一起在治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌方面实现协同效应。在另一实施方案中,本发明涉及2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐及帕博西尼或其药学上可接受的盐的组合,其用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌,其中该组合是协同的。在实施方案中,帕博西尼或其药学上可接受的盐在本发明的方法及用途中的量进一步包含给药一定量的抗雌激素,诸如氟维司群或来曲唑。在实施方案中,帕博西尼或其药学上可接受的盐在本发明的方法及用途中的量进一步包含给药一定量的来曲唑。在实施方案中,帕博西尼或其药学上可接受的盐在本发明的方法及用途中的量进一步包含给药一定量的氟维司群。

[0285] 在实施方案中,本发明涉及用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌的方法,其包括向有此需要的患者给药一定量的2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐与一定量的1,5-脱水-3-({5-氯-4-[4-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-1-(丙-2-基)-1H-苯并咪唑-6-基]嘧啶-2-基}氨基)-2,3-二脱氧-D-苏式-戊五醇或其药学上可接受的盐的组合,所述量在治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌方面有效。在又一实施方案中,本发明涉及用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌的方法,其包括向有此需要的患者给药一定量的2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐及一定量的1,5-脱水-3-({5-氯-4-[4-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-1-(丙-2-基)-1H-苯并咪唑-6-基]嘧啶-2-基}氨基)-2,3-二脱氧-D-苏式戊五醇或其药学上可接受的盐,其中这些量一起在治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌方面治疗有效。在另一实施

方案中,本发明涉及2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐及1,5-脱水-3-({5-氯-4-[4-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-1-(丙-2-基)-1H-苯并咪唑-6-基]嘧啶-2-基}氨基)-2,3-二脱氧-D-苏式-戊五醇或其药学上可接受的盐的组合,其用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌。在另一实施方案中,本发明涉及用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌的方法,其包括向有此需要的患者给药一定量的2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐及一定量的1,5-脱水-3-({5-氯-4-[4-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-1-(丙-2-基)-1H-苯并咪唑-6-基]嘧啶-2-基}氨基)-2,3-二脱氧-D-苏式-戊五醇或其药学上可接受的盐,其中这些量一起在治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌方面实现协同效应。在另一实施方案中,本发明涉及2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐及1,5-脱水-3-({5-氯-4-[4-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-1-(丙-2-基)-1H-苯并咪唑-6-基]嘧啶-2-基}氨基)-2,3-二脱氧-D-苏式-戊五醇或其药学上可接受的盐的组合,其用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌,其中该组合是协同的。在实施方案中,1,5-脱水-3-({5-氯-4-[4-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-1-(丙-2-基)-1H-苯并咪唑-6-基]嘧啶-2-基}氨基)-2,3-二脱氧-D-苏式-戊五醇或其药学上可接受的盐在本发明的方法及用途中的量进一步包含给药一定量的抗雌激素,诸如氟维司群或来曲唑。在实施方案中,1,5-脱水-3-({5-氯-4-[4-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-1-(丙-2-基)-1H-苯并咪唑-6-基]嘧啶-2-基}氨基)-2,3-二脱氧-D-苏式-戊五醇或其药学上可接受的盐在本发明的方法及用途中的量进一步包含给药一定量的来曲唑。在实施方案中,1,5-脱水-3-({5-氯-4-[4-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-1-(丙-2-基)-1H-苯并咪唑-6-基]嘧啶-2-基}氨基)-2,3-二脱氧-D-苏式-戊五醇或其药学上可接受的盐在本发明的方法及用途中的量进一步包含给药一定量的氟维司群。

[0286] 在实施方案中,本发明涉及用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌的方法,其包括向有此需要的患者给药一定量的2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐与一定量的氟维司群的组合,所述量在治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵

抗性前列腺癌方面有效。在又一实施方案中,本发明涉及用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌的方法,其包括向有此需要的患者给药一定量的2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐及一定量的氟维司群,其中这些量一起在治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌方面治疗有效。在另一实施方案中,本发明涉及2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐及氟维司群的组合,其用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌的方法,其包括向有此需要的患者给药一定量的氟维司群及一定量的1,5-脱水-3-({5-氯-4-[4-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-1-(丙-2-基)-1H-苯并咪唑-6-基]嘧啶-2-基}氨基)-2,3-二脱氧-D-苏式-戊五醇或其药学上可接受的盐,其中这些量一起在治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌方面实现协同效应。在另一实施方案中,本发明涉及2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐及氟维司群的组合,其用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌,其中该组合是协同的。

[0287] 如本文所用的术语“内分泌疗法”(亦称为激素疗法)涉及添加、阻断或去除激素的治疗。在乳腺癌的治疗中,有两种类型的内分泌疗法:终止雌激素及孕酮帮助乳腺癌细胞生长的药物及阻止卵巢产生激素的药物。用于治疗乳腺癌的内分泌疗法药物包括但不限于阿那曲唑、依西美坦、氟维司群、戈舍瑞林(goserelin)、来曲唑、亮丙瑞林(leuporelin)、甲地孕酮(megestrol)、他莫昔芬及托瑞米芬。

[0288] 在实施方案中,本发明涉及克服对内分泌疗法的临床耐药性的方法,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌,该方法包括向有此需要的患者给药一定量的作为单一药剂的KAT6抑制剂或其与一定量的CDK4抑制剂的组合,所述量在治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-

乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌方面有效。在又一实施方案中,本发明涉及克服对内分泌疗法的临床耐药性的方法,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌,该方法包括向有此需要的患者给药一定量的作为单一药剂的KAT6抑制剂或其与一定量的CDK4抑制剂的组合,其中这些量一起在治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌。在另一实施方案中,本发明涉及作为单一药剂的KAT6抑制剂或其与CDK4抑制剂的组合,其用于克服对内分泌疗法的临床耐药性,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌。在另一实施方案中,本发明涉及克服对内分泌疗法的临床耐药性的方法,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌,该方法包括向有此需要的患者给药一定量的作为单一药剂的KAT6抑制剂或其与一定量的CDK4抑制剂的组合,其中这些量一起在治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌方面实现协同效应。在另一实施方案中,本发明涉及KAT6抑制剂与CDK4抑制剂的组合,其用于克服对内分泌疗法的临床耐药性,其中该内分泌疗法用于特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌,其中该组合是协同的。在实施方案中,本发明的方法或用途涉及靶向治疗剂、特别是KAT6抑制剂及CDK4抑制剂的协同组合。

[0289] 在实施方案中,本发明涉及克服对内分泌疗法的临床耐药性的方法,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌,该方法包括向有此需要的患者给药一定量的作为单一药剂的KAT6抑制剂或其与一定量的CDK4选择性抑制剂的组合,所述量在克服对内分泌疗法的临床耐药性方面有效,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌。在又一实施方案中,本发明涉及克服对内分泌疗法的临床耐药性的方法,其中该内分泌疗法用于治疗癌

症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌,该方法包括向有此需要的患者给药一定量的作为单一药剂的KAT6抑制剂或其与一定量的CDK4选择性抑制剂的组合,其中这些量一起在克服对内分泌疗法的临床耐药性的方法中有效,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌。在另一实施方案中,本发明涉及作为单一药剂的KAT6抑制剂或其与CDK4选择性抑制剂的组合,其用于克服对内分泌疗法的临床耐药性的方法中,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌。在另一实施方案中,本发明涉及克服对内分泌疗法的临床耐药性的方法,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌,该方法包括向有此需要的患者给药一定量的KAT6抑制剂与一定量的CDK4选择性抑制剂的组合,其中这些量一起在该克服对内分泌疗法的临床耐药性的方法中实现协同效应,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌。在另一实施方案中,本发明涉及KAT6抑制剂及CDK4选择性抑制剂的组合,其用于克服对内分泌疗法的临床耐药性,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌,其中该组合是协同的。在实施方案中,本发明的方法或用途涉及靶向治疗剂、特别是KAT6抑制剂及CDK4选择性抑制剂的协同组合。

[0290] 在实施方案中,本发明涉及克服对内分泌疗法的临床耐药性的方法,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌,该方法包括向有此需要的患者给药一定量的作为单一药剂的KAT6抑制剂或其与一定量的CDK4/6抑制剂的组合,所述量在克服对内分泌疗法的临床耐药性方面有效,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌。在又一实施方案中,本发明涉及克服对内分泌疗法的临床耐药性的方法,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳

腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌,该方法包括向有此需要的患者给药一定量的作为单一药剂的KAT6抑制剂或其与一定量的CDK4/6抑制剂的组合,其中这些量一起在克服对内分泌疗法的临床耐药性方面有效,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌。在另一实施方案中,本发明涉及KAT6抑制剂及CDK4/6抑制剂的组合,其用于克服对内分泌疗法的临床耐药性,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌。在另一实施方案中,本发明涉及克服对内分泌疗法的临床耐药性的方法,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌。在另一实施方案中,本发明涉及KAT6抑制剂及CDK4/6抑制剂的组合,其用于克服对内分泌疗法的临床耐药性,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌,该方法包括向有此需要的患者给药一定量的KAT6抑制剂及一定量的CDK4/6抑制剂,其中这些量一起在克服对内分泌疗法的临床耐药性方面实现协同效应,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌。在另一实施方案中,本发明涉及KAT6抑制剂及CDK4/6抑制剂的组合,其用于克服对内分泌疗法的临床耐药性,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌,其中该组合是协同的。在实施方案中,本发明的方法或用途涉及靶向治疗剂、特别是KAT6抑制剂及CDK4/6抑制剂的协同组合。

[0291] 在实施方案中,本发明涉及克服对内分泌疗法的临床耐药性的方法,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌,该方法包括向有此需要的患者给药一定量的作为单一药剂的KAT6A抑制剂或其与一定量的CDK4抑制剂的组合,所述量在克服对内分泌疗法的临床耐药性方面有效,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌。在又一实施方案中,本发明涉及克服对内分泌疗法的临床耐药性的方法,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌,该方法包括向有此需要的患者给药一定量的作为单一药剂的KAT6A抑制剂或其与一定量的CDK4抑制剂的组合,其中这些量一起

在克服对内分泌疗法的临床耐药性方面有效,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌。在另一实施方案中,本发明涉及作为单一药剂的KAT6A抑制剂或其与CDK4抑制剂的组合,其用于克服对内分泌疗法的临床耐药性,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌。在另一实施方案中,本发明涉及克服对内分泌疗法的临床耐药性的方法,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌,该方法包括向有此需要的患者给药一定量的KAT6A抑制剂及一定量的CDK4抑制剂,其中这些量一起在克服对内分泌疗法的临床耐药性方面实现协同效应,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌。在另一实施方案中,本发明涉及KAT6A抑制剂及CDK4抑制剂的组合,其用于克服对内分泌疗法的临床耐药性,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌,其中该组合是协同的。在实施方案中,本发明的方法或用途涉及靶向治疗剂、特别是KAT6A抑制剂及CDK4抑制剂的协同组合。

[0292] 在实施方案中,本发明涉及克服对内分泌疗法的临床耐药性的方法,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌,该方法包括向有此需要的患者给药一定量的作为单一药剂的KAT6A抑制剂或其与一定量的CDK4选择性抑制剂的组合,其在克服对内分泌疗法的临床耐药性方面有效,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、ER+乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌。在又一实施方案中,本发明涉及克服对内分泌疗法的临床耐药性的方法,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌,该方法包括向有此需要的患者给药一定量的作为单一药剂的KAT6A抑制剂或其与一定量的CDK4选择性抑制剂的组合,其中这些量一起在克服对内分泌疗法的临床耐药性方面有效,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部

晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌。在另一实施方案中,本发明涉及作为单一药剂的KAT6A抑制剂或其与CDK4选择性抑制剂的组合,其用于克服对内分泌疗法的临床耐药性,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌。在另一实施方案中,本发明涉及克服对内分泌疗法的临床耐药性的方法,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌,该方法包括向有此需要的患者给药一定量的KAT6A抑制剂及一定量的CDK4选择性抑制剂,其中这些量一起在克服对内分泌疗法的临床耐药性的治疗方面实现协同效应,其中该内分泌疗法用于癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌。在另一实施方案中,本发明涉及KAT6A抑制剂及CDK4选择性抑制剂的组合,其用于治疗克服对内分泌疗法的临床耐药性,其中该内分泌疗法用于癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌,其中该组合是协同的。在实施方案中,本发明的方法或用途涉及靶向治疗剂、特别是KAT6A抑制剂及CDK4选择性抑制剂的协同组合。

[0293] 在实施方案中,本发明涉及克服对内分泌疗法的临床耐药性的方法,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌,该方法包括向有此需要的患者给药一定量的作为单一药剂的KAT6A抑制剂或其与一定量的CDK4/6抑制剂的组合,所述量在克服对内分泌疗法的临床耐药性方面有效,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、ER+乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌。在又一实施方案中,本发明涉及克服对内分泌疗法的临床耐药性的方法,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌,该方法包括向有此需要的患者给药一定量的作为单一药剂的KAT6A抑制剂或其与一定量的CDK4/6抑制剂的组合,其中这些量一起在治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌方面有效。在另一实施方案中,本发明涉及作为单一药剂的KAT6A抑制剂或其与CDK4/6抑制剂的组合,其用

于克服对内分泌疗法的临床耐药性,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌。在另一实施方案中,本发明涉及克服对内分泌疗法的临床耐药性的方法,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌,该方法包括向有此需要的患者给药一定量的KAT6A抑制剂及一定量的CDK4/6抑制剂,其中这些量一起在克服对内分泌疗法的临床耐药性方面实现协同效应,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌。在另一实施方案中,本发明涉及KAT6A抑制剂及CDK4/6抑制剂的组合,其用于克服对内分泌疗法的临床耐药性,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌,其中该组合是协同的。在实施方案中,本发明的方法或用途涉及靶向治疗剂、特别是KAT6A抑制剂及CDK4/6抑制剂的协同组合。

[0294] 在实施方案中,本发明涉及克服对内分泌疗法的临床耐药性的方法,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌,该方法包括向有此需要的患者给药一定量的作为单一药剂的2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐或其与一定量的CDK4选择性抑制剂的组合,所述量在克服对内分泌疗法的临床耐药性方面有效,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌。在又一实施方案中,本发明涉及克服对内分泌疗法的临床耐药性的方法,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌,该方法包括向有此需要的患者给药一定量的作为单一药剂的2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐或其与一定量的CDK4选择性抑制剂的组合,其中这些量一起在克服对内分泌疗法的临床耐药性方面有效,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌。在另一实施方案中,本发明涉及作为单一药剂的2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-

1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐或其与CDK4选择性抑制剂的组合,其用于克服对内分泌疗法的临床耐药性,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌。在另一实施方案中,本发明涉及克服对内分泌疗法的临床耐药性的方法,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌,该方法包括向有此需要的患者给药一定量的2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐及一定量的CDK4选择性抑制剂,其中这些量一起在克服对内分泌疗法的临床耐药性方面实现协同效应,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌。在另一实施方案中,本发明涉及2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐及CDK4选择性抑制剂的组合,其用于克服对内分泌疗法的临床耐药性,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌,其中该组合是协同的。在实施方案中,本发明的方法或用途涉及靶向治疗剂、特别是2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐及CDK4选择性抑制剂的协同组合。

[0295] 在实施方案中,本发明涉及克服对内分泌疗法的临床耐药性的方法,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌,该方法包括向有此需要的患者给药一定量的作为单一药剂的2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐或其与一定量的CDK4/6抑制剂的组合,所述量在克服对内分泌疗法的临床耐药性方面有效,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌。在又一实施方案中,本发明涉及克服对内分泌疗法的临床耐药性的方法,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌,该方法包括向有此需要的患者给药一定量的作为单一药剂的2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐或其与一定量的CDK4/6抑制剂的

组合,其中这些量一起在克服对内分泌疗法的临床耐药性方面有效,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌。在另一实施方案中,本发明涉及作为单一药剂的2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐或其与CDK4/6抑制剂的组合,其用于克服对内分泌疗法的临床耐药性,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌。在另一实施方案中,本发明涉及克服对内分泌疗法的方法,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌,该方法包括向有此需要的患者给药一定量的2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐及一定量的CDK4/6抑制剂,其中这些量一起在克服对内分泌疗法的临床耐药性方面实现协同效应,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌。在另一实施方案中,本发明涉及2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐及CDK4/6抑制剂的组合,其用于克服对内分泌疗法的临床耐药性,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌,其中该组合是协同的。在实施方案中,本发明的方法或用途涉及靶向治疗剂、特别是2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐及CDK4/6抑制剂的协同组合。

[0296] 在实施方案中,本发明涉及克服对内分泌疗法的临床耐药性的方法,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌,该方法包括向有此需要的患者给药一定量的作为单一药剂的2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐或其与一定量的帕博西尼或其药学上可接受的盐的组合,所述量在克服对内分泌疗法的临床耐药性方面有效,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌。在又一实施方案中,本发明涉及克服对内分泌疗法的临床耐药性的方法,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳

腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌,该方法包括向有此需要的患者给药一定量的作为单一药剂的2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐或其与一定量的帕博西尼或其药学上可接受的盐的组合,其中这些量一起在克服对内分泌疗法的临床耐药性方面有效,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌。在另一实施方案中,本发明涉及作为单一药剂的2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐或其与帕博西尼或其药学上可接受的盐的组合,其用于克服对内分泌疗法的临床耐药性,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌。在另一实施方案中,本发明涉及克服对内分泌疗法的临床耐药性的方法,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌,该方法包括向有此需要的患者给药一定量的2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐及一定量的帕博西尼或其药学上可接受的盐,其中这些量一起在克服对内分泌疗法的临床耐药性方面实现协同效应,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌。在另一实施方案中,本发明涉及2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐及帕博西尼或其药学上可接受的盐的组合,其用于克服对内分泌疗法的临床耐药性,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌,其中该组合是协同的。在实施方案中,本发明的方法或用途涉及靶向治疗剂、特别是2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐及帕博西尼或其药学上可接受的盐的协同组合。在实施方案中,帕博西尼或其药学上可接受的盐在本发明的方法及用途中的量进一步包含给药一定量的抗雌激素,诸如氟维司群或来曲唑。在实施方案中,帕博西尼或其药学上可接受的盐在本发明的方法及用途中的量进一步包含给药一定量的来曲唑。在实施方案中,帕博西尼或其药学上可接受的盐在本发明的方法及用途中的量进一步包含给药一定量的氟维司群。

[0297] 在实施方案中,本发明涉及克服对内分泌疗法的临床耐药性的方法,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、

ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌,该方法包括向有此需要的患者给药一定量的作为单一药剂的2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐或其与一定量的1,5-脱水-3-({5-氯-4-[4-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-1-(丙-2-基)-1H-苯并咪唑-6-基]嘧啶-2-基}氨基)-2,3-二脱氧-D-苏式-戊五醇或其药学上可接受的盐的组合,所述量在克服对内分泌疗法的临床耐药性方面有效,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌。在又一实施方案中,本发明涉及克服对内分泌疗法的临床耐药性的方法,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌,该方法包括向有此需要的患者给药一定量的作为单一药剂的2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐或其与一定量的1,5-脱水-3-({5-氯-4-[4-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-1-(丙-2-基)-1H-苯并咪唑-6-基]嘧啶-2-基}氨基)-2,3-二脱氧-D-苏式-戊五醇或其药学上可接受的盐的组合,其中这些量一起在克服对内分泌疗法的临床耐药性方面有效,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌。在另一实施方案中,本发明涉及作为单一药剂的2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐或其与1,5-脱水-3-({5-氯-4-[4-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-1-(丙-2-基)-1H-苯并咪唑-6-基]嘧啶-2-基}氨基)-2,3-二脱氧-D-苏式-戊五醇或其药学上可接受的盐的组合,其用于克服对内分泌疗法的临床耐药性,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌。在另一实施方案中,本发明涉及克服对内分泌疗法的临床耐药性的方法,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌,该方法包括向有此需要的患者给药一定量的2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐及一定量的1,5-脱水-3-({5-氯-4-[4-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-1-(丙-2-基)-1H-苯并咪唑-6-基]嘧啶-2-基}氨基)-2,3-二脱氧-D-苏式-戊五醇或其药学上可接受的盐,其中这些量一起在克服对内分泌疗法的临床耐药性方面实现协同效应,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞

肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌。在另一实施方案中,本发明涉及2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐及1,5-脱水-3-({5-氯-4-[4-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-1-(丙-2-基)-1H-苯并咪唑-6-基]嘧啶-2-基}氨基)-2,3-二脱氧-D-苏式-戊五醇或其药学上可接受的盐的组合,其用于克服对内分泌疗法的临床耐药性,其中该内分泌疗法用于治疗癌症,特别是乳腺癌、HR+乳腺癌、PR+乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌,其中该组合是协同的。在实施方案中,本发明的方法或用途涉及靶向治疗剂、特别是2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐及1,5-脱水-3-({5-氯-4-[4-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-1-(丙-2-基)-1H-苯并咪唑-6-基]嘧啶-2-基}氨基)-2,3-二脱氧-D-苏式-戊五醇或其药学上可接受的盐的协同组合。

[0298] 本领域技术人员根据已知方法虑及诸如以下的因素应能够确定给药至患者的如本发明的方法及组合中所使用的每一化合物的适当量、剂量(dose或dosage):年龄,体重,一般健康状况,所给药的一或多种化合物,给药途径,需要治疗的癌症特别是乳腺癌、ER+乳腺癌、ER+HER2-乳腺癌、ER+HER2+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌、局部晚期或转移性ER+HER2+乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌的性质及进展,以及其他药剂的存在。

[0299] 在实施方案中,帕博西尼或其药学上可接受的盐是以如下日剂量给药:约125mg每天一次、约100mg每天一次、约75mg每天一次或约50mg每天一次。在实施方案中,帕博西尼或其药学上可接受的盐是以约125mg每天一次的日剂量给药,其是推荐起始剂量。举例而言,帕博西尼或其药学上可接受的盐是以如下的剂量给药:约100mg每天一次、约75mg每天一次或约50mg每天一次。在实施方案中,帕博西尼或其药学上可接受的盐是以约100mg每天一次的剂量给药。在实施方案中,帕博西尼或其药学上可接受的盐是以约75mg每天一次的剂量给药。在实施方案中,帕博西尼或其药学上可接受的盐是以约50mg每天一次的剂量给药。本文所提供的剂量量是指帕博西尼的游离碱形式的剂量,或计算为所给药帕博西尼盐形式的游离碱当量。举例而言,帕博西尼的剂量或量(诸如100mg、75mg或50mg)是指游离碱当量。

[0300] 在实施方案中,1,5-脱水-3-({5-氯-4-[4-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-1-(丙-2-基)-1H-苯并咪唑-6-基]嘧啶-2-基}氨基)-2,3-二脱氧-D-苏式-戊五醇或其药学上可接受的盐是以约1mg至约1000mg每天的日剂量给药。在一些实施方案中,CDK4抑制剂是以约10mg至约500mg每天的日剂量给药。在一些实施方案中,CDK4抑制剂是以约25mg至约300mg每天的剂量给药。在一些实施方案中,按QD、BID、TID或QID方案以大约如下剂量给药CDK4抑制剂:1mg、2mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、105mg、110mg、115mg、120mg、125mg、130mg、135mg、140mg、145mg、150mg、155mg、160mg、165mg、170mg、175mg、180mg、185mg、190mg、195mg、200mg、205mg、210mg、215mg、220mg、225mg、230mg、235mg、240mg、245mg、250mg、260mg、270mg、275mg、280mg、290mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg或500mg。

[0301] 在实施方案中,2,6-二甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并

噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐或2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐是以可在以下范围内的剂量给药:约1mg至约1克;约1mg至约250mg;约1mg至约100mg;约1mg至约50mg;约1mg至约25mg;及约1mg至约10mg。

[0302] 本发明的方法的实践可通过各种给药或施用方案来完成。本发明的组合的化合物可间歇、同时或依序给药。在实施方案中,本发明的组合的化合物可以同时给药方案来给药。

[0303] 可根据需要进行重复给药或施用方案以实现所期望的癌细胞减少或缩减。如本文所用,“连续给药方案”是无剂量中断的给药或施用方案,例如无休息日的治疗。重复28天的治疗周期而在治疗周期之间无剂量中断是连续给药方案的实例。在实施方案中,本发明的组合的化合物可以连续给药方案给药。在实施方案中,本发明的组合的化合物可以连续给药方案同时给药。

[0304] 在实施方案中,将2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐每天一次给药以构成28天的完整周期。在利用本发明的组合治疗期间连续重复该28天周期。

[0305] 帕博西尼或其药学上可接受的盐的标准推荐给药方案(包括标准给药方案)是每天给药一次连续21天,接着7天无治疗以构成28天的完整周期。在利用本发明的组合治疗期间连续重复该28天周期。

[0306] 帕博西尼或其药学上可接受的盐的标准临床给药方案是每天一次给药125mg连续21天,接着7天无治疗以构成28天的完整周期。在利用本发明的组合治疗期间连续重复该28天周期。

[0307] 在本发明的其他实施方案中,2-甲氧基-N-{4-甲氧基-6-[(1H-吡唑-1-基)甲基]-1,2-苯并噁唑-3-基}苯-1-磺酰胺或其药学上可接受的盐是与帕博西尼及来曲唑组合给药,其中帕博西尼是以125mg口服给药,每天一次,持续21天,接着停用7天,且其中来曲唑是以每天2.5mg口服给药。

[0308] 本发明的组合的化合物的给药可通过使得能够将化合物递送至作用位点的任一方法来实现。这些方法包括口服途径、十二指肠内途径、肠胃外注射(包括静脉内、皮下、肌肉内、血管内或输注)、局部及直肠给药。该组合的每一化合物可根据相同或不同给药途径给药。

[0309] 本发明的方法或组合的化合物可在给药前配制。该制剂将优选适于具体给药模式。这些化合物可与本领域中已知的药学上可接受的载体一起配制,且以如本领域中已知的众多种剂型给药。在制备本发明的药物组合物时,通常将活性成分与药学上可接受的载体混合,或由载体稀释或包封在载体中。此类载体包括但不限于固体稀释剂或填充剂、赋形剂、无菌水性介质及各种无毒有机溶剂。剂量单位形式或药物组合物包括片剂、胶囊剂(诸如明胶胶囊剂)、丸剂、散剂、颗粒剂、水性及非水性口服溶液剂及混悬剂、锭剂(lozenge)、糖锭剂(troche)、硬糖剂、喷雾剂、乳膏剂、油膏剂(salve)、栓剂、凝胶剂(jelly)、凝胶(gel)、糊剂、洗剂、软膏剂、注射溶液剂、酞剂、糖浆剂及包装在适于细分成各剂量的容器中的肠胃外溶液剂。

[0310] 肠胃外制剂包括药学上可接受的水性或非水性溶液剂、分散剂、混悬剂、乳剂及用

于制备其的无菌粉末。载体的实例包括水、乙醇、多元醇(丙二醇、聚乙二醇)、植物油及可注射的有机酯(诸如油酸乙酯)。流动性可通过使用包衣(诸如卵磷脂)、表面活性剂或维持适当粒径来维持。示例性肠胃外给药形式包括本发明的化合物于无菌水溶液(例如,丙二醇或右旋糖水溶液)中的溶液剂或混悬剂。若期望,这些剂型可经适宜地缓冲。

[0311] 另外,润滑剂(诸如硬脂酸镁、月桂基硫酸钠及滑石)通常可用于压片目的。亦可将相似类型的固体组合物用于软及硬填充明胶胶囊中。用于其的优选材料包括乳糖(lactose或milk sugar)及高分子量聚乙二醇。当期望口服给药水性混悬剂或酞剂时,其中的活性化合物可与各种甜味剂或矫味剂、着色物质或染料及(若期望)乳化剂或助悬剂以及与稀释剂(诸如水、乙醇、丙二醇、甘油或其组合)进行组合。

[0312] 本领域技术人员已知或将明了使用特定量的活性化合物制备各种药物组合物的方法。举例而言,参见Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 第15版(1975)。

[0313] 本发明亦涉及包含本发明组合的治疗剂及关于给药治疗剂的书面说明的药盒。在一个实施方案中,书面说明详述并限定治疗剂的给药模式,例如对于本发明的治疗剂的同时或依序给药。在一个实施方案中,书面说明详述并限定治疗剂的给药模式,例如通过在28天周期期间指定治疗剂中的每一者的给药日。

### 【实施例】

[0314] 实施例1:帕博西尼使ER+乳腺癌细胞可逆地停滞

[0315] 概述:

[0316] 完全衰老(Complete Senescence)是细胞经历不可逆的细胞周期停滞且未能分裂的终末状态。这提供肿瘤生长的障碍。在组织培养中,衰老细胞在细胞周期中停滞,且获得特定标志特征,其包括大而扁平的形状及与衰老相关的 $\beta$ -半乳糖苷酶高活性(SA- $\beta$ -gal)。用帕博西尼处理的ER+乳腺癌细胞系于细胞周期的G1期中停滞,且获得这些衰老特征。

[0317] 帕博西尼处理在ER+乳腺癌细胞中诱导衰老特征,但在ER+乳腺癌细胞中用帕博西尼处理不诱导完全衰老。

[0318] 材料及方法:

[0319] 使用短串联重复序列“(STR)”测试(ATCC STR分析服务(profiling service))确认T47D及MCF7为ER+乳腺癌细胞系。用于T47D细胞的生长培养基是DMEM(Gibco目录编号11995-065)+10% FBS(Gibco目录编号10082-147),且用于MCF7细胞的生长培养基是RPMI(Gibco目录编号11875-093)+10% FBS(Gibco目录编号10082-147)。

[0320] 将T47D细胞以10%融合接种至6孔组织培养板(Falcon目录编号353046)中。在使细胞附着至板18-24小时后,向每一培养物中添加500nM帕博西尼。每周两次(每3-4天)更新生长培养基及帕博西尼。该剂量的帕博西尼导致T47D细胞的细胞周期完全停滞。对于T47D培养物,在帕博西尼处理的第1、14及24天,通过胰蛋白酶化自一式三份培养物使细胞悬浮,且使用Vi-CellXR细胞计数器测量每一悬浮液的细胞密度。在单独实验中,用500nM帕博西尼将另外三种T47D培养物处理14天,接着将帕博西尼自细胞上洗掉,且使细胞恢复10天。在10天恢复后,通过胰蛋白酶化使细胞悬浮,且通过细胞计数器测量每一悬浮液的细胞密度。用500nM帕博西尼处理的T47D培养物保持稳定停滞长达24天的连续处理,在去除帕博西尼

后允许恢复10天的T47D培养物显示显著的细胞增殖(图1A)。

[0321] 在类似实验中,将MCF7细胞以10%融合接种至6孔组织培养板中,使其附着18-24小时,接着用500nM帕博西尼处理6或14天。该剂量的帕博西尼导致MCF7的细胞周期完全停滞。在6天及14天的帕博西尼处理后,通过胰蛋白酶化使每一孔中的细胞悬浮,且通过细胞计数器测量细胞密度。对于用500nM帕博西尼平行处理6或14天的另外的MCF7培养物,将帕博西尼自细胞上洗掉,且使其恢复7-8天。在该恢复期之后,通过胰蛋白酶化使细胞悬浮,且测量每一悬浮液的细胞密度。与T47D细胞相似,帕博西尼处理使MCF7细胞稳定地停滞长达14天的处理(图1B)。然而,在自处理6或14天的MCF7培养物中去除帕博西尼后,细胞容易重新进入细胞周期并增殖。

[0322] 结果:

[0323] 由500nM帕博西尼处理引起的T47D生长停滞在帕博西尼停用后是可逆的,因此不诱导完全衰老。类似地,由500nM帕博西尼处理引起的MCF7生长停滞在帕博西尼停用后是可逆的,因此不诱导完全衰老。

[0324] 尽管500nM帕博西尼在ER+乳腺癌细胞中诱导衰老特征,但帕博西尼处理不诱导完全衰老,这是因为在去除帕博西尼后生长停滞是可逆的。

[0325] 实施例2:作为通过帕博西尼使ER+乳腺癌细胞可逆增殖停滞所需的表观遗传酶的KAT6A的鉴别

[0326] 概述

[0327] 基于实施例1的结果,开发用于汇集的RNAi筛选的分析,以鉴别使ER+乳腺癌细胞能够自帕博西尼生长停滞中恢复细胞分裂所需的基因。该分析测量特定蛋白的敲低是否阻断细胞自帕博西尼诱导的生长停滞中恢复的能力。

[0328] 汇集的RNAi筛选将KAT6A鉴别为ER+乳腺癌细胞在用帕博西尼处理后自帕博西尼诱导的增殖停滞中恢复及存活所需的表观遗传酶。

[0329] 材料及方法

[0330] miR30 shRNA设计(Jose M Silva等人,Second-generation shRNA libraries covering the mouse and human genomes.2005.Nature Genetics 37(11):1281-1288)是用于筛选及下游遗传研究的shRNA平台。经实施以鉴别在帕博西尼处理期间ER+乳腺癌细胞可逆增殖停滞(例如,存活)所需基因的汇集RNAi筛选的概要示于图2中。

[0331] T47D细胞受慢病毒感染,该慢病毒编码靶向418种不同表观遗传酶的4106种不同多西环素诱导型(“Tet-开启(Tet-ON)”)shRNA的汇集物,这些shRNA选自筛选靶向表观遗传酶的shRNA文库。受编码不同shRNA的病毒感染的T47D细胞的感染、选择及扩增是在不含多西环素的生长培养基中实施,且因此在这些细胞中不表达不同shRNA,且无表观遗传酶敲低。

[0332] 在扩增足够细胞以使得能够进行筛选后,将细胞于含有2 $\mu$ g/mL嘌呤霉素(维持对含shRNA的细胞的选择)及0.2 $\mu$ g/mL多西环素(Sigma目录编号D9891)的生长培养基中以10-20%融合接种至T150组织培养瓶中。向生长培养基中添加多西环素导致Tet-开启调节的shRNA的表达的诱导。在诱导shRNA表达后,shRNA由细胞处理以靶向418种不同表观遗传酶的敲低。在整个筛选中,维持每一T47D培养物中每shRNA至少1000个细胞(4106000个细胞),以确保每一shRNA在T47D培养物中的足够代表性。将shRNA的表达诱导3天,以敲低不同表观

遗传酶,接着将细胞接种至T150烧瓶中以供筛选分析。

[0333] 平行地,在不诱导shRNA表达的无多西环素的培养基中维持T47D培养物。这些培养物是用于与诱导shRNA的培养物进行比较的对照培养物。使T47D-shRNA细胞在生长培养基 $\pm 0.2\mu\text{g/mL}$ 多西环素中扩增3天后,将细胞悬浮并接种用于筛选。在4种不同生长条件中的任一种条件下,将每shRNA最少1000个细胞接种至一式三份培养物中。这些生长条件包括(1)无帕博西尼、无多西环素的生长培养基(增殖筛选-shRNA关闭(shRNA-OFF))、(2)无帕博西尼 $+0.2\mu\text{g/mL}$ 多西环素的生长培养基(增殖筛选-shRNA开启(shRNA-ON))、(3)生长培养基 $+500\text{nM}$ 帕博西尼,无多西环素(帕博西尼恢复筛选-shRNA关闭),以及(4)生长培养基 $+500\text{nM}$ 帕博西尼 $+0.2\mu\text{g/mL}$ 多西环素(帕博西尼恢复筛选-shRNA开启)。每3-4天(每周两次)更换用于该四种生长条件中的每一种的生长培养基。当增殖筛选培养物接近融合时,将其分流以维持亚融合培养物,且将每shRNA不少于1000个细胞接种至生长培养基 $\pm 0.2\mu\text{g/mL}$ 多西环素中的新培养物中。由于经帕博西尼处理的培养物生长停滞,因此无需使这些培养物分流,这是因其在帕博西尼处理期间保持亚融合。在14天处理后,收集来自一式三份增殖筛选培养物(+多西环素,shRNA开启及不含多西环素,shRNA关闭)中的每一份的细胞并储存以供下游分析。将帕博西尼及多西环素二者自帕博西尼恢复筛选培养物中洗掉,且在不存在帕博西尼及表观遗传基因敲低的情况下使这些培养物恢复14天。有必要在筛选的该恢复期期间恢复表观遗传基因的表达,以最大限度地减少具有靶向细胞增殖所必需的基因的shRNA的细胞的耗尽。因此,在恢复期期间培养物中耗尽shRNA的细胞包括敲低基因的shRNA,这些shRNA与帕博西尼处理组合阻断自增殖停滞的恢复。在去除帕博西尼后,这些培养物开始扩增,且当其接近融合时,将细胞悬浮且分流至新的T150组织培养瓶中,维持每shRNA至少1000个细胞。在14天恢复后,收集来自一式三份帕博西尼恢复筛选培养物(自+帕博西尼shRNA开启及+帕博西尼shRNA关闭条件恢复)中的每一份的细胞并储存以供下游分析。

[0334] 裂解用于自增殖及帕博西尼恢复筛选的4种不同生长条件中每一种的一式三份样品(12份样品)收集的细胞,且使用Qiagen DNeasy基因体DNA药盒(目录编号69504)及制造商的方案纯化基因体DNA。应用巢式PCR方法扩增来自基因体DNA样品的shRNA,且添加illumina索引以供下游MiSeq分析(Illumina公司)。

[0335] 在完成MiSeq后,对所产生的FASTQ档案进行处理,得到如下基因水平评分。对自每一生长条件及重复测量的shRNA读数(read)求和,排除任一shRNA关闭样品中小于10个读数的shRNA( $n=45/4,106$ ),且通过MAGeCK-MLE(Li W, Köster J, Xu H, Chen CH, Xiao T, Liu JS, Brown M, Liu XS. Quality control, modeling, and visualization of CRISPR screens with MAGeCK-VISPR. *Genome Biol.* 2015年12月16日;16:281.)评估基因水平的导向丰度变化(富集及耗尽),其中使用8个线程及10个排列轮次(permutation round),针对每一增殖及帕博西尼恢复筛选比较shRNA开启(+多西环素)样品与shRNA关闭(无多西环素)样品。绘制shRNA筛选的恢复及增殖组的基因水平 $\beta$ 值(效应大小)(数据未显示)。负基因水平 $\beta$ 值表明,敲低指定基因的细胞(shRNA开启)与未敲低该基因的细胞(shRNA关闭)相比,在特定生长条件下自培养物中耗尽。增殖筛选中KAT6A的基因水平 $\beta$ 评分为 $-0.86$ ,这表明KAT6A敲低抑制筛选中细胞的增殖,且这些细胞在增殖筛选培养物中耗尽。

[0336] 结果:

[0337] KAT6A在帕博西尼恢复筛选中的基因水平 $\beta$ 评分为 $-1.11$ ,这表明KAT6A敲低抑制细

胞自帕博西尼增殖停滞中恢复,且这些细胞在帕博西尼恢复筛选培养物中耗尽。重要地,在所有筛选的基因中,KAT6A在帕博西尼恢复筛选中的基因水平 $\beta$ 值评分最负,这表明与其他筛选的基因中的任一者相比,KAT6A敲低引起对T47D细胞自帕博西尼增殖停滞中恢复的最强抑制。

[0338] 在增殖及帕博西尼恢复RNAi筛选中,鉴别出以下所需的许多表观遗传酶:1)乳腺癌细胞系的增殖;2)自帕博西尼停滞中恢复;以及3)乳腺癌细胞系的增殖及自帕博西尼停滞中恢复二者。将KAT6A鉴别为乳腺癌细胞增殖及乳腺癌细胞自帕博西尼停滞中恢复所需的表观遗传酶。KAT6A敲低是针对ER+乳腺癌细胞系T47D的帕博西尼恢复筛选中的最强命中(hit)。此证实KAT6A不仅对于T47D细胞的增殖是重要的,其亦是T47D细胞在去除帕博西尼后存活以及恢复细胞分裂所需。这些结果表明,帕博西尼处理期间的KAT6A耗尽导致乳腺癌细胞的不可逆生长停滞。

[0339] 实施例3:作为通过帕博西尼使ER+乳腺癌细胞可逆增殖停滞所需的表观遗传酶的KAT6A的验证

[0340] 概述

[0341] 依照实施例2的结果,验证KAT6A是ER+乳腺癌细胞增殖及自帕博西尼停滞中恢复所需的表观遗传酶。

[0342] 材料及方法

[0343] 基于KAT6A表达的差异,选择ER+乳腺癌细胞系T47D、ZR-75-1、MCF7及CAMA1用于测试。KAT6A基因在ZR-75-1及CAMA1细胞中扩增并过表达。KAT6A在T47D细胞中过表达。KAT6A基因在MCF7细胞中既不扩增亦不过表达。用于T47D及MCF7的生长培养基如实施例1中所述。用于ZR-75-1及CAMA1的生长培养基与用于MCF7者相同。在生长培养基中使用不含四环素的FBS(Takara目录编号631106),以将Tet-开启shRNA整合至这些细胞系中。如下文所述的蛋白质印迹(Western blot)分析确认通过这些shRNA在T47D、ZR-75-1及MCF7细胞中敲低 $\geq 75\%$  KAT6A蛋白质,Q-PCR确认通过这些shRNA在CAMA1中敲低 $>80\%$  KAT6A mRNA。

[0344] 对ER+乳腺癌细胞系T47D、ZR-75-1、MCF7及CAMA1进行全细胞提取物的蛋白质印迹分析。

[0345] 对全细胞裂解物进行KAT6A的蛋白质印迹分析。使用Q-PCR分析测量Tet-开启KAT6AshRNA CAMA1细胞中的KAT6A表达。

[0346] 使用图3A中所述的工作流程,测试T47D、ZR-75-1及MCF7细胞中的KAT6A敲低对细胞增殖及自帕博西尼停滞中恢复的影响。通过向生长培养基中添加 $0.2\mu\text{g/mL}$ 多西环素于细胞系中诱导shRNA的表达,此引发这些细胞系中不同shRNA对KAT6A的敲低。在3天shRNA诱导后,将细胞接种至6孔板中以实现约 $10\%$ 融合。将所有培养物接种于生长培养基+ $0.2\mu\text{g/mL}$ 多西环素中,以维持shRNA表达及KAT6A敲低。将细胞接种至6孔板中,用于该集落形成分析("CFA")。在使细胞附着至孔上18-24小时后,向一半细胞培养物中添加 $500\text{nM}$ 帕博西尼。

[0347] 增殖分析:在10-14天后,表达非靶向阴性对照shRNA(shRenilla)的未处理培养物融合,且将KAT6A RNAi及shRenilla RNAi培养物染色,以显现细胞密度。为了将培养物染色,自每一细胞培养物中抽吸生长培养基并丢弃,用 $2\text{mL}$ 磷酸盐缓冲盐水(Hyclone,目录编号SH30256.01)将附着于孔中的细胞洗涤一次,接着用 $1\text{mL}$ 溶解于 $1\%$ 乙酸中的 $0.4\%$ 磺基罗丹明(sulforhodamine)B钠盐溶液(SRB染色剂,Sigma,目录编号S1402)将每一孔的细胞染

色。将培养物于室温下于染色剂中孵育10分钟。接着自每一培养物中抽吸染色剂并丢弃。用各2mL 1%乙酸的3次洗涤从每一孔中洗去过量染色剂。

[0348] 帕博西尼恢复分析:对于在生长培养基+0.2μg/mL多西环素+500nM帕博西尼中孵育的细胞培养物,在14天帕博西尼处理后,自每一细胞培养物洗涤含有帕博西尼的生长培养基,并且添加回不含多西环素且不含帕博西尼的生长培养基以允许KAT6A再表达且自帕博西尼细胞周期停滞中恢复。在自帕博西尼停滞中恢复10-14天后,用如上文所述的SRB染色剂将培养物染色。

[0349] 结果

[0350] 增殖集落形成分析的结果证实,KAT6A是T47D及ZR-75-1细胞的增殖所需,而非MCF7细胞所需(图3B及图4A)。经诱导以表达不同KAT6A shRNA及非靶向性shRenilla shRNA的T47D及ZR-75-1培养物的弱SRB染色表明在增殖分析时程中的差细胞增殖。相比之下,在MCF7细胞中被最强效的KAT6A\_6shRNA敲低大于90%的KAT6A并未显著抑制该细胞系的增殖,这是通过KAT6A\_6MCF7培养物与shRenilla阴性对照培养物相比的等效染色来反映。T47D细胞增殖对KAT6A的依赖性与上文于实施例2中所述的RNAi筛选一致。

[0351] 帕博西尼恢复集落形成分析的结果证实,帕博西尼处理期间的KAT6A表达是T47D、ZR-75-1及MCF7细胞在自细胞中停用帕博西尼后恢复细胞分裂所必需(图3B及图4B)。对于这些细胞系中的每一者,对于自KAT6A敲低+帕博西尼的组合中恢复的培养物,与非靶向性对照shRNA+帕博西尼的组合相比,恢复培养物的SRB染色弱得多。这些结果验证在帕博西尼恢复筛选中观察到的KAT6A shRNA于T47D中的失效(dropout),且证实ER+乳腺癌细胞自帕博西尼生长停滞中恢复对KAT6A的宽泛依赖性。

[0352] 与以上结果不同,不能测量CAMA1细胞自帕博西尼生长停滞中恢复对KAT6A的依赖性。CAMA1细胞系对帕博西尼的反应的剖析证实,与大部分ER+乳腺癌细胞不同,单一药剂帕博西尼处理导致CAMA1细胞的不可逆增殖停滞。

[0353] 与非靶向CB3 shRNA相比,经诱导以表达两种不同强效KAT6A shRNA(KAT6A\_5及KAT6A\_6)的CAMA1培养物的SRB染色结果未指示培养物生长的显著差异(图5A)。然而,使用光学显微镜对细胞的严格检查显示,CAMA1细胞中的KAT6A敲低导致细胞形态的显著变化,其包括指示细胞衰老的增大、变平的细胞形态(图6)。这些大细胞覆盖组织培养板表面并摄入表明等效染色的SRB染色剂,即使与未敲低KAT6A的阴性对照培养物相比,这些培养物中的细胞少得多。虑及于此,作为评估KAT6A敲低对细胞增殖的作用的单独分析,测量有KAT6A敲低的CAMA1培养物的细胞数目。实际上,当在通过KAT6A\_5、KAT6A\_6或KAT6A\_10\_1u shRNA敲低KAT6A而扩增14天的CAMA1培养物中测量细胞数目时,与表达非靶向阴性对照shCB3 shRNA的细胞相比,存在一致且显著更少的CAMA1细胞(图5B)。这些结果与T47D及ZR-75-1的结果一致,且证实CAMA1细胞依赖于KAT6A进行增殖。此外,对具有KAT6A敲低的CAMA1细胞的目视观察表明该细胞系中的KAT6A耗尽正在诱导衰老。

[0354] 实施例4:KAT6A的RNAi敲低证实针对ER+乳腺癌细胞系的帕博西尼组合活性

[0355] 概述

[0356] 本实施例说明KAT6A抑制与帕博西尼的组合对ER+乳腺癌细胞系广泛有效。

[0357] 材料及方法:

[0358] 如实施例1中所述,在增殖分析及帕博西尼恢复分析中评价一组KAT6A表达水平在

自低至高范围内的管腔型(luminal)ER+乳腺癌细胞模型(表1)。

[0359] 表1

| [0360] | 细胞系          | KAT6A<br>状态 | ER<br>状态 | PR<br>状态 | HER2<br>状态 | 亚型  | KAT6A<br>RNAi 敏感性 | KAT6A RNAi+<br>帕博西尼敏感性 |
|--------|--------------|-------------|----------|----------|------------|-----|-------------------|------------------------|
| [0361] | EFM19        | 低           | +        | +        | -          | 管腔型 | 是                 | 是                      |
|        | MCF7         | 低           | +        | +        | -          | 管腔型 | 部分                | 是                      |
|        | EFM192A      | 中           | +        | +        | +          | 管腔型 | 是                 | 是                      |
|        | MDAMB-175VII | 中           | +        | -        | -          | 管腔型 | 是                 | 是                      |
|        | T47D         | 高           | +        | +        | -          | 管腔型 | 是                 | 是                      |
|        | ZR75-1       | 高           | +        | +/-      | -          | 管腔型 | 是                 | 是                      |
|        | CAMA1        | 高           | +        | +/-      | -          | 管腔型 | 是                 | 是                      |

[0362] 步骤1:表达针对KAT6A的各非靶向对照shRNA或shRNA的稳定细胞系的产生

[0363] 自莱布尼兹研究所(Leibniz Institute)DSMZ-德国微生物及细胞培养物保藏中心(German Collection of Microorganisms and Cell Cultures)获得EFM19及EFM192A细胞。自美国模式培养物保藏所(American Type Culture Collection, ATCC)获得MDAMB175 VII细胞。

[0364] 源自T47D、ZR75-1、CAMA1及MCF7的稳定细胞系的产生及表征阐述于实施例3中。

[0365] 源自EFM19、EFM192A及MDAMB175 VII的稳定细胞系是通过用携带嘌呤霉素耐药性基因及Tet-关闭非靶向对照shRNA(shRenilla或shCB3)或KAT6A shRNA(shRNA5及shRNA6)的慢病毒感染各细胞系来产生,这些序列已阐述于实施例3中。对于Tet-关闭shRNA系统,在培养基中添加多西环素会关闭shRNA表达,而在培养基中去除多西环素会诱导shRNA表达。用慢病毒以低MOI感染细胞,接着对有Tet-关闭shRNA单拷贝整合的感染细胞进行嘌呤霉素选择。整个过程在0.2μg/mL多西环素存在下进行,以在细胞系产生过程期间关闭shRNA表达。

[0366] 在第1天,将各细胞系的细胞于补充有10%不含四环素的胎牛血清(Takara,目录编号631367)及青霉素/链霉素(Gibco编号15140122)的DMEM或RPMI组织培养基中平铺至6孔组织培养板中。在第2天下午,去除培养基且将700μL无血清的DMEM(Gibco目录编号11995-065)+0.2μg/mL多西环素加回至每一孔中,接着添加2-20μL携带各shRNA的慢病毒。在短暂混合后,返回细胞以于37℃、5% CO<sub>2</sub>下孵育过夜。第3天早上,每孔添加2mL新鲜组织培养基+10% FBS(不含四环素)+青霉素/链霉素+0.2μg/mL多西环素,且将其返回至板,以于37℃、5% CO<sub>2</sub>下孵育48小时。在第4天,从每一孔中去除培养基,并添加新鲜培养基+10% FBS(不含四环素)+P/S+0.2μg/mL多西环素+2μg/mL嘌呤霉素(InvivoGen,目录编号ant-pr-1)。在随后几天,每2-3天更新培养基,以保持嘌呤霉素选择并允许细胞扩增。

[0367] 步骤2:集落形成分析

[0368] 如实施例3中所述,在两个组(增殖组及帕博西尼恢复组)中进行集落形成分析。在存在及不存在多西环素的情形下,将携带shRNA的细胞系以低密度(2-5×10<sup>4</sup>个细胞/孔)接种至6孔培养皿中,且使其附着过夜。次日,用含有载剂或帕博西尼(100-500nM)的培养基(有(+多西环素)或无(-多西环素)shRNA诱导)来更新板。每三天或四天更新载剂处理的细

胞并监测,直至非靶向对照细胞融合。对于帕博西尼恢复组,将经帕博西尼处理的细胞处理14天,每三至四天更新培养基。在处理结束时,用补充有0.2 $\mu$ g/mL多西环素的完全培养基将细胞洗涤三次,以同时关闭shRNA表达且使细胞自帕博西尼诱导的细胞周期停滞中恢复。当非靶向对照细胞融合时,如实施例3所述,将每一孔中的细胞固定且用碘基罗丹明B(SRB)染色以进行显现。为了定量染色,将染色细胞溶解于2mL 10mM Tris-HCl(pH 7.5)中,且在振荡器上振荡10min。接着将样品用10mM Tris-HCl(pH 7.5)稀释,转移至96孔微量滴定板(体积为100 $\mu$ L),且在SpectraMax上于565nm处读取。

[0369] 结果:

[0370] KAT6A耗尽影响多个ER+乳腺癌细胞模型的增殖,如表1中所概述。此外,在所有测试的细胞系中,KAT6A敲低与帕博西尼的协同抑制一致,如通过集落形成分析的帕博西尼恢复组所证实。

[0371] KAT6A敲低对MCF7细胞增殖的影响最小(图4A)。然而,当与帕博西尼组合时,KAT6A耗尽显著阻断细胞自帕博西尼诱导的细胞周期停滞的恢复(图4B)。

[0372] 这些结果证实,KAT6A抑制与帕博西尼协同作用,以阻断停滞的癌细胞重新进入细胞周期。

[0373] EFM192A是具有中等KAT6A表达水平的ER+HER2+乳腺细胞系。KAT6A敲低显示对增殖的中等效应,以及在与100nM帕博西尼组合时对阻断细胞自帕博西尼诱导的停滞中恢复的实质性合成致死效应(图7A)。在mRNA(图7B)及蛋白质(图7C)水平验证shKAT6A\_5及shKAT6A\_6对KAT6A的有效敲低。

[0374] 在这些细胞模型中,对增殖及帕博西尼恢复的抑制作用与KAT6A表达水平无关,这在KAT6A-高模型及KAT6A-低模型二者中皆证实针对ER+管腔型乳腺癌的广泛帕博西尼/KAT6A抑制剂组合活性。

[0375] 实施例5:小分子KAT6抑制剂抑制ER+乳腺癌细胞增殖及自帕博西尼停滞中恢复

[0376] 评价小分子KAT6抑制剂,以确定ER+乳腺癌细胞的增殖及自帕博西尼停滞中恢复对KAT6A的催化功能的依赖性。

[0377] 材料及方法:

[0378] 针对ER+乳腺癌细胞系T47D、ZR-75-1及MCF7评价小分子KAT6抑制剂化合物A及化合物B。用于细胞系的生长培养基与上文实施例1及实施例3中所述相同。

[0379] 将T47D、ZR-75-1或MCF7细胞以10%(每孔100,000-150,000个细胞)的接种融合接种至6孔组织培养板中。在使细胞附着至孔上18-24小时后,抽吸生长培养基并丢弃,且以浓度自20 $\mu$ M递减的2倍增量向细胞中添加含有0-20 $\mu$ M化合物A或化合物B的新生长培养基(增殖分析)。平行地,向细胞中添加具有相同滴定的KAT6抑制剂的接种培养物。对于每一浓度的KAT6抑制剂,亦添加500nM帕博西尼(帕博西尼恢复分析)。将培养物孵育12-14天,且用这些抑制剂/抑制剂组合处理。每3-4天(每周两次)于细胞培养物上更换含有抑制剂的生长培养基。

[0380] 对于KAT6抑制剂处理的T47D培养物(增殖分析),在12天后,载剂(DMSO)处理的培养物>90%融合,且如实施例3中所述对细胞培养物进行SRB染色。使用Epson Perfection V600照片扫描仪及Epson Scan 3.9.2.0版软件扫描经染色的6孔板。为了定量每一6孔培养物中的SRB染色,用每孔2mL 10mM Tris pH 7.5将培养物去色,且使用SpectraMax Plus读

板仪及SoftMaxPro 5.4.3软件测量释放的染色剂在565nm处的吸亮度(O.D.565)。化合物A及化合物B对T47D细胞增殖的抑制均与用10 $\mu$ M的KAT6抑制剂观察到的50%增殖抑制相当(图8A及图8C)。

[0381] 对于用500nM帕博西尼停滞且用增加浓度的KAT6抑制剂处理的T47D培养物(帕博西尼恢复分析),在14天组合处理后,自培养物中抽吸含有抑制剂的生长培养基并丢弃。用2mL不含抑制剂的生长培养基将每一培养物洗涤3次。接着,使培养物在不含抑制剂的生长培养基中恢复。在使培养物恢复14天后,自单一药剂500nM帕博西尼停滞中恢复的培养物>90%融合,且所有帕博西尼恢复培养物皆如上文所述进行SRB染色、扫描及去色/测量。帕博西尼与化合物A或化合物B的组合抑制T47D细胞的恢复,分别使用5 $\mu$ M及2.5 $\mu$ M KAT6抑制剂时,抑制为50%(图8B及图8D)。化合物A及化合物B KAT6抑制剂针对T47D细胞增殖及自帕博西尼停滞中恢复的活性相当。

[0382] 对于ZR-75-1及MCF7实验,仅测试化合物A。对于单一药剂处理的ZR-75-1培养物,载剂处理的培养物在12天处理后>90%融合。如上文所述,对这些培养物进行SRB染色、扫描及去色/测量。用0.3 $\mu$ M化合物A观察到50%的增殖抑制(图9)。对于用500nM帕博西尼与浓度增加的化合物A的组合停滞的ZR-75-1培养物,与T47D细胞相同,在14天组合抑制剂处理后,自细胞培养物中抽吸两种抑制剂,接着将每一细胞培养物各自用2mL不含抑制剂的生长培养基洗涤3次,且使细胞培养物有时间在不含抑制剂的生长培养基中自抑制剂处理中恢复。在22天恢复后,已用单一药剂500nM帕博西尼处理的ZR-75-1培养物>90%融合,且如上文所述对这些帕博西尼恢复分析培养物进行SRB染色、扫描及去色/测量。化合物A与帕博西尼处理的组合抑制ZR-75-1细胞的恢复,用2.5 $\mu$ M化合物A观察到50%抑制(图9)。

[0383] 用化合物A测试MCF7细胞。对于单一药剂处理的MCF7培养物,载剂处理的培养物在10天处理后>90%融合。如上文所述,对这些培养物进行SRB染色、扫描及去色/测量。与T47D及ZR-75-1细胞系相比,在用高达20 $\mu$ M化合物A的该分析中,未实现MCF7增殖的50%抑制(图10)。对于用500nM帕博西尼与浓度增加的化合物A的组合停滞的MCF7培养物,与T47D细胞相同,在14天组合抑制剂处理后,自细胞培养物中抽吸两种抑制剂,接着将每一细胞培养物各自用2mL不含抑制剂的生长培养基洗涤3次,且使细胞培养物有时间在不含抑制剂的生长培养基中自抑制剂处理中恢复。在10天恢复后,已用单一药剂500nM帕博西尼处理的MCF7培养物>90%融合,且如上文所述对这些帕博西尼恢复分析培养物进行SRB染色、扫描及去色/测量。化合物A与帕博西尼处理协作,以抑制MCF7细胞的恢复,用5 $\mu$ M化合物A观察到50%抑制(图10)。

[0384] 结果

[0385] 用小分子KAT6抑制剂(化合物A)处理T47D、ZR-75-1及MCF7ER+乳腺癌细胞系表现出与这些细胞系中KAT6A敲低的结果一致的结果,特定而言,将KAT6A抑制与帕博西尼组合强烈延迟在去除帕博西尼及恢复KAT6A表达之后重新进入细胞周期及细胞分裂的恢复。化合物A抑制T47D及ZR-75-1细胞的增殖,但不抑制MCF7细胞的增殖。化合物A与500nM帕博西尼的组合抑制/延迟所有这三种乳腺癌细胞系在结束用抑制剂处理后的细胞增殖恢复。

[0386] KAT6A催化功能对于其驱动具有KAT6A基因扩增/过表达的ER+乳腺癌细胞系增殖的活性以及对于其使细胞能够自ER+乳腺癌细胞系中由帕博西尼诱导的增殖停滞中恢复的活性而言是重要的,这与KAT6A基因扩增/表达水平无关。

[0387] KAT6抑制剂(化合物A及化合物B)在抗细胞增殖的直接活性以及与帕博西尼组合抗其自帕博西尼诱导的增殖停滞中恢复的活性均类似于KAT6A敲低对乳腺癌细胞系T47D、ZR-75-1及MCF7的作用。

[0388] 这些结果证实,KAT6抑制剂与帕博西尼协同抑制ER+乳腺癌细胞的增殖,且克服对内分泌疗法的临床相关耐药性。

[0389] 实施例6:用KAT6抑制剂(化合物A)处理下调雌激素受体α表达及雌激素受体调节子

[0390] 概述:

[0391] 评价在T47D细胞中用小分子KAT6抑制剂(化合物A)作为单一药剂及与帕博西尼组合处理引起的转录变化,以确定乳腺癌细胞的反应,且与KAT6A敲低进行比较。

[0392] 材料及方法

[0393] 如实施例3中所述,评价其中未引入shRNA的亲代T47D细胞,或其中稳定整合经Tet-开启调节的KAT6A shRNA(KAT6A\_5或KAT6A\_6)或非靶向shRNA(shRenilla)的T47D细胞。

[0394] 用0.2μg/mL多西环素处理具有Tet-开启KAT6A\_5、KAT6A\_6或shRenilla shRNA的T47D细胞系,以诱导T47D细胞中各shRNA的表达并引发KAT6A(仅KAT6A\_5及KAT6A\_6细胞)的敲低。将细胞用多西环素处理4天,这为细胞中的KAT6A蛋白质耗尽提供足够时间。在多西环素处理的第3天,将KAT6A\_5、KAT6A\_6及shRenilla T47D细胞悬浮且以10%融合接种至6孔组织培养板中。亦将亲代T47D细胞(不含shRNA)以10%融合接种至6孔组织培养板中。在shRNA诱导后第4天,将一半T47D KAT6A\_5、KAT6A\_6及shRenilla培养物用0.5μM帕博西尼处理,且一半培养物保持未经处理。将所有培养物保持在含有0.2μg/mL多西环素的生长培养基中,以在整个实验中维持细胞中的KAT6A敲低。将亲代T47D细胞分成如下四组:(1)载剂处理(DMSO)、(2)载剂+0.5μM帕博西尼、(3)10μM化合物A处理及(4)10μM化合物A+0.5μM帕博西尼。随后将亲代T47D及T47D-shRNA细胞系处理6天,且在处理的第3天更换一次含有代表上述不同生长条件的抑制剂的生长培养基。在处理的第6天,收集细胞用于GeneChip分析(表2)。

[0395] 表2

| [0396] | 样品      | 生物学重复数 | 化合物 A 的浓度<br>(μM) | 帕博西尼的浓度<br>(μM) | 多西环素的浓度<br>(μg/μL) |
|--------|---------|--------|-------------------|-----------------|--------------------|
|        | 载剂      | 2      |                   |                 |                    |
|        | 载剂+帕博西尼 | 2      |                   | 0.5             |                    |

[0397]

| 样品             | 生物学重复数 | 化合物 A 的浓度<br>( $\mu\text{M}$ ) | 帕博西尼的浓度<br>( $\mu\text{M}$ ) | 多西环素的浓度<br>( $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ ) |
|----------------|--------|--------------------------------|------------------------------|------------------------------------------|
| 化合物 A          | 3      | 10                             |                              |                                          |
| 化合物 A+帕博西尼     | 3      | 10                             | 0.5                          |                                          |
| shRenilla      | 2      |                                |                              | 0.2                                      |
| shRenilla+帕博西尼 | 2      |                                | 0.5                          | 0.2                                      |
| shKAT6A_5      | 2      |                                |                              | 0.2                                      |
| shKAT6A_5+帕博西尼 | 2      |                                | 0.5                          | 0.2                                      |
| shKAT6A_6      | 2      |                                |                              | 0.2                                      |
| shKAT6A_6+帕博西尼 | 2      |                                | 0.5                          | 0.2                                      |

[0398] 依照制造商的方案,使用Qiagen RNeasy药盒(Qiagen目录编号74136)自上述每一样品纯化RNA。使用Ovation Pico WTA System(NuGEN)及Ribo-SPIA技术实施cDNA合成。使用Encore Biotin Module(NuGEN)对Ovation Pico WTA产物进行片段化及生物素标记。对于每一样品,使用由制造商推荐的缓冲液及条件,将5 $\mu\text{g}$ 经生物素标记的cDNA与人类基因体U133+2.0寡核苷酸数组(Affymetrix)杂交。接着洗涤GeneChips并使用GeneChip Fluidics Station 450,用链霉抗生物素蛋白R-藻红蛋白(Molecular Probes)染色,且用Affymetrix GeneChip扫描仪3000进行扫描。通过Microarray Suite 5.0(MAS5)算法处理表达数据。

[0399] 差异基因表达分析证实以下细胞的表达变化的高度显著重迭:(1)通过2种独立的KAT6A shRNA中的任一者敲低KAT6A的T47D细胞(KAT6A\_5相对于KAT6A\_6;p值=5.4 $\times 10^{-197}$ ), (2)通过KAT6A\_5shRNA敲低KAT6A相对于经化合物A处理的T47D细胞(p值=3.7 $\times 10^{-176}$ ),及(3)通过KAT6A\_6shRNA敲低KAT6A相对于经化合物A处理的T47D细胞(p值=1.98 $\times 10^{-122}$ )。

[0400] 结果:

[0401] 用小分子KAT6抑制剂处理的T47D细胞的表达变化与有KAT6A敲低的T47D细胞的表达变化相似。对有KAT6A敲低或用化合物A处理的T47D细胞的差异表达基因进行的基因集富集分析证实雌二醇反应基因以及干细胞基因印记(signature)的显著富集。此外,KAT6A敲低及化合物A处理二者皆导致ESR1(编码雌激素受体 $\alpha$ (ER $\alpha$ )表达及下游ER $\alpha$ 调节基因(诸如CCND1)的显著下调。这些结果显示KAT6A敲低/催化抑制对ER+乳腺癌细胞系T47D中基因表达的一致作用,且证实KAT6A在调节雌激素受体表达以及干细胞表达中的重要功能。

[0402] 实施例7:用KAT6抑制剂(化合物C)处理下调雌激素受体 $\alpha$ 表达及雌激素受体调节子

[0403] 概述:

[0404] 在T47D细胞中用KAT6抑制剂(化合物C)实施的表达剖析研究以及接着实施的RNA-Seq证实,KAT6抑制剂维持其在ER+乳腺癌细胞中下调ESR1转录的功能。

[0405] 材料及方法:

[0406] 将T47D细胞以100万个细胞接种于一个10cm培养皿中,且在含有10% FBS(Takara,编号631106)及1 $\times$ 青霉素/链霉素的RPMI-1640培养基中附着过夜。次日,用20nM浓度的载剂对照(DMSO)或化合物C处理细胞。三天后更新培养基及化合物,共处理6天。在6

天处理结束时,通过胰蛋白酶化收获细胞,且将其在RLT缓冲液(Qiagen,目录编号/ID 79216)+ $\beta$ -巯基乙醇中裂解。将RNA裂解物递交用于RNA测序(“RNA-Seq”)(WuXi NextCODE®)。

[0407] RNA-Seq数据分析:使用用于配对末端读数的Trimmomatic(v0.36),自由WuXi NextCODE®提供的Illumina原始读数中剪掉接头序列,且滤出低品质读数。使用STAR(v2.6.0c)将预处理步骤后残留的读数作图至参考基因组hg38。使用具有预设参数的RSEM(v1.3.0)的“rsem-compute-expression”,将基因水平表达定量为预期计数及每百万读数的转录本(transcripts per million,TPM)。使用DESeq2(v1.18.1)软件包实施稳健表达基因(跨样品的最大表达 $\geq 10$ )的差异表达分析。使用GseaPreranked选项进行基因集富集分析(GSEA,v3.0)。基于signed log10 pval对基因分级。本分析中使用来自分子印记数据库(Molecular Signatures Database,MSigDB)的基因集集合(c2.all.v6.1)。

[0408] 结果:

[0409] 基因集富集分析证实,雌二醇诱导的基因在化合物C处理的细胞中下调(NES(归一化富集评分)为-9.92,FDR(错误发现率) $< 0.0001$ ),而雌二醇抑制的基因在化合物C处理的细胞中上调(NES为6.27,FDR $< 0.0001$ )。用化合物C产生的这些结果与如实施例6中所述用化合物A对转录剖析资料的基因集富集分析一致,进一步支持KAT6A在调节雌激素受体依赖性反应基因中的重要作用以及KAT6A催化功能在ER+乳腺癌细胞中调节该过程的作用。

[0410] 实施例8:KAT6A敲低导致ER+乳腺癌细胞系中雌激素受体 $\alpha$ 的耗尽

[0411] 在实施例6及实施例7中,在T47D细胞中通过KAT6A抑制下调ESR1基因及雌激素受体调节子的表达,如在T47D细胞中的表达分析所证实。在本实施例中,KAT6A耗尽导致其他ER+乳腺癌细胞系中ESR1的下调。

[0412] 材料及方法:

[0413] 选择如实施例3中所述制备的全部以高水平表达KAT6A基因的T47D、ZR75-1及CAMA1细胞系用于测试。具体而言,受Tet-关闭非靶向性shRenilla、shKAT6A\_5或shKAT6A\_6(通过不存在多西环素所诱导的表达)感染的T47D及ZR75-1,以及受同一组shRNA的Tet-开启形式(通过存在多西环素所诱导的表达)感染的CAMA1。

[0414] 将细胞于RPMI+10%FBS(不含四环素)+青霉素/链霉素(含及不含多西环素)中以200k/孔的密度接种于T-25培养瓶中。每3天更新培养基。在培养9天后,针对蛋白质及RNA,经由胰蛋白酶化收获细胞。使用RNeasy Plus微型药盒(Qiagen,目录编号74134)分离总RNA。通过用iScript cDNA合成药盒(BIO-RAD,目录编号1708890)进行逆转录来合成cDNA。使用Quantifast Probe PCR+ROX小瓶药盒(Qiagen,目录编号204354)于CFX实时系统C1000循环仪上运行定量PCR,该循环仪带有来自ThermoFisher Scientific的以下探针:KAT6A(Hs00198899\_m1)、ESR1(Hs01046816\_m1)及GAPDH(Hs99999905\_m1)。循环条件为:95°C $\times$ 3min,(95°C $\times$ 3sec,60°C $\times$ 30sec) $\times$ 40个循环。

[0415] 在补充有HALT(Thermo Fisher Scientific)的RIPA裂解缓冲液中收集蛋白质裂解物。将40微克蛋白质提取物于样品缓冲液中于70°C下加热,通过Tris-Bis蛋白质凝胶(NuPAGE Novex 10%凝胶,ThermoFisher)分离,接着转移至硝酸纤维素膜(iBlot2,Life Technologies)上。将膜封闭,且于4°C下与以下抗体孵育过夜:抗ER $\alpha$ (编号8644,Cell Signaling)、抗 $\beta$ -肌动蛋白(编号4970,Cell Signaling)。随后用辣根过氧化物酶偶联的抗兔二级抗体(7074P2,Cell Signaling)印迹膜,且依照制造商的说明书,通过增强的化学发

光系统(Thermo Scientific)对条带进行显现。

[0416] 结果:

[0417] 在T47D、ZR75-1及CAMA1细胞中,ESR1 mRNA(图11B)及ER $\alpha$ 蛋白质(图11C)的减少与KAT6A敲低相关(图11A),表明KAT6A在高KAT6A表达ER+乳腺癌细胞系中调节ESR1转录。

[0418] 实施例9:ESR1的再表达将T47D细胞自通过KAT6A敲低所致的生长抑制中挽救,且部分恢复自帕博西尼诱导的细胞周期停滞中的细胞恢复

[0419] 本实施例说明ESR1的再表达挽救了由KAT6A敲低引起的增殖表型。

[0420] 步骤1:ESR1挽救细胞系的产生

[0421] 将ESR1开放阅读框克隆至携带杀稻瘟素(blasticidin)选择标记物的基于pLenti7.3/V5-TOP0(Invitrogen)的载体中的CMV启动子下游。接着将构筑体及plenti7载体包装至慢病毒粒子中。用pLenti7载体或表达ESR1的构筑体的慢病毒以低MOI转导携带Tet-关闭shRenilla或shKAT6A\_6的T47D细胞,通过用20 $\mu$ g/mL杀稻瘟素(InvivoGen,目录编号ant-bl-05)选择,接着进行细胞扩增,产生稳定细胞系。

[0422] 步骤2:ESR1在KAT6A耗尽存在下自CMV启动子再表达的确认

[0423] 为了确认ESR1表达是通过自CMV启动子的ESR1表达恢复,在步骤1中产生的以下细胞系中,通过不存在多西环素诱导KAT6A敲低:

[0424] 1.T47D/Tet-关闭shRenilla/plenti7

[0425] 2.T47D/Tet-关闭shRenilla/pLenti7-CMV-ESR1

[0426] 3.T47D/Tet-关闭shKAT6A\_6/plenti7

[0427] 4.T47D/Tet-关闭shKAT6A\_6/pLenti7-CMV-ESR1

[0428] 将细胞于RPMI+10% FBS(不含四环素)+青霉素/链霉素+20 $\mu$ g/mL杀稻瘟素(含或不含多西环素)中以25000/孔的密度接种于12孔培养板中。每3天更新培养基。在培养7天后,针对蛋白质及RNA样品,通过胰蛋白酶化收获细胞。制备蛋白质裂解物,且自每一样品中分离总RNA。如实施例8中所述实施SDS-PAGE、蛋白质印迹法及qPCR。

[0429] 步骤3:增殖的挽救及帕博西尼恢复分析

[0430] 如实施例4中所述,实施集落形成分析以评估直接增殖及自帕博西尼诱导的细胞周期停滞的恢复。

[0431] 结果:

[0432] KAT6A敲低导致ESR1转录本(图12B)及ER $\alpha$ 蛋白质(图12A)以及细胞生长(图12C)显著减少。然而,ESR1的异位表达足以在KAT6A耗尽存在下部分恢复细胞生长。此外,ESR1的再表达亦部分地恢复T47D细胞自通过300nM帕博西尼与KAT6A耗尽的组合所致细胞周期停滞的恢复(图12D)。这些数据证实,ER $\alpha$ 单独或其与帕博西尼的组合在KAT6A介导的T47D细胞的生长抑制中起至关重要的作用。

[0433] 实施例10:KAT6小分子抑制剂与帕博西尼的组合影响ER+乳腺癌细胞系的增殖及恢复

[0434] 利用小分子KAT6抑制剂的剂量滴定处理证实KAT6A的催化功能是ER+乳腺癌细胞增殖及自帕博西尼停滞中恢复所需,这类似于利用KAT6A的RNAi敲低所获得的结果。

[0435] 材料及方法:

[0436] 根据如实施例4中所述的增殖及帕博西尼恢复集落形成分析,用化合物C及化合物

D在T47D及ZR-75-1细胞(ATCC)中实施剂量滴定处理。

[0437] 将细胞以低密度平铺在6孔培养皿中,且于37℃、5% CO<sub>2</sub>下附着过夜。次日,与增殖组平行,将帕博西尼以300nM的最终浓度添加至另一组板中,该组用作帕博西尼恢复组。向增殖板及帕博西尼恢复板中,以增加的剂量向每一孔中添加DMSO或KAT6抑制剂。每周两次更新培养基及KAT6抑制剂。将细胞经药物处理培养约两周,直至DMSO处理的孔达到融合。在处理结束时,用磷酸盐缓冲盐水将细胞洗涤一次,固定且用SRB染色以进行显现,接着进行定量。对于用KAT6抑制剂共处理的帕博西尼恢复分析,将细胞用帕博西尼及KAT6抑制剂二者处理两周。在处理结束时,用完全培养基将细胞洗涤三次,以去除帕博西尼及KAT6抑制剂,且使其恢复,直至DMSO处理的细胞达到至少80%融合。将孔固定,且用SRB染色以进行显现,接着进行定量。为了定量染色,将经染色细胞溶解于2mL 10mM Tris-HCl(pH 7.5)中,且在振荡器上振荡10min。接着将样品用10mM Tris-HCl(pH 7.5)稀释,转移至96孔微量滴定板(体积为100μL),且在SpectraMax上于565nm处读取。

[0438] 当作为单一药剂处理时,化合物C对T47D细胞生长具有细胞抑制性,实现约40%的最大生长降低(图13A)。然而,化合物C与300nM帕博西尼的共处理显著增强其阻断细胞自帕博西尼诱导的细胞周期停滞中恢复的能力。相比之下,化合物C表现出对ZR75-1细胞的生长的强剂量依赖性细胞毒性效应,且在约3.9nM下达到50%的生长抑制。当在300nM帕博西尼存在下,用浓度增加的化合物C处理ZR75-1细胞时,抗增殖作用显著增强(图13B)。在帕博西尼存在或不存在下,对于化合物D观察到相似的对T47D细胞的细胞抑制作用及对ZR75-1的细胞毒性作用,但与化合物C相比,效力降低(图13C及图13D)。

[0439] 结果:

[0440] 与单独用KAT6小分子抑制剂处理相比,用KAT6小分子抑制剂与帕博西尼的组合处理证实对这些ER+乳腺癌细胞的生长抑制的显著提高的效力,表明在细胞增殖中对KAT6A催化功能的强依赖性。更重要地,这些KAT6抑制剂在阻断细胞自细胞周期停滞中恢复方面表现出与帕博西尼的协同协作。

[0441] 实施例11:KAT6抑制剂处理导致ER+乳腺癌细胞中雌激素受体α的耗尽

[0442] 利用小分子KAT6抑制剂的剂量滴定处理证实KAT6抑制剂下调ER+乳腺癌细胞中的ERα表达,这类似于利用KAT6A的RNAi敲低所获得的结果。

[0443] 材料及方法:

[0444] 在T47D细胞(ATCC)中用化合物C及化合物D实施剂量滴定处理。

[0445] 将细胞以每孔10,000个细胞接种至6孔培养皿中,且于37℃、5% CO<sub>2</sub>下附着过夜。次日,除了作为载剂对照的DMSO外,亦将化合物C或化合物D以增加的浓度添加至孔中。将细胞培养14天,每周两次(每3-4天一次)更新培养基及KAT6抑制剂。在药物处理结束时,经由胰蛋白酶化收集一百万个细胞用于获取蛋白质裂解物。将细胞在100μL自4×LDS缓冲液(ThermoFisher目录编号NP0009)稀释的1×LDS缓冲液中用还原剂(ThermoFisher目录编号NP0007)裂解。随后对裂解物进行超音波处理且加载至NuPAGE 4-12% Bis-Tris凝胶(ThermoFisher,目录编号NP0321BOX)上,接着进行电泳。接着将凝胶转移至硝酸纤维素膜(iBlot2, ThermoFisher)上。将膜封闭,且于4℃下与以下抗体孵育过夜:抗Erα(D8H8)兔mAb(编号8644, Cell Signaling)及抗β-肌动蛋白(8H10D10)小鼠mAb(Cell Signaling, 编号3700S)。次日,在1×TBST(含0.1% Tween20)缓冲液(通过将10×Tris缓冲盐水(TBS)(BIO-

RAD编号1706435)稀释10倍且将10% Tween 20(BIO-RAD编号1610781)稀释100倍来制备)中进行充分洗涤后,随后用用于ER $\alpha$ 的辣根过氧化物酶偶联的抗兔二级抗体(Cell Signaling编号7074P2)及用于 $\beta$ -肌动蛋白的HRP连接的抗小鼠IgG二级抗体(Cell Signaling编号7076)对膜进行印迹。依照制造商的说明书,通过增强的化学发光(ECL)系统(Thermo Scientific)对条带进行显现。随后,用1 $\times$ TBST+0.1% Tween 20将该膜的用抗 $\beta$ -肌动蛋白抗体探测到的部分洗涤3次,以完全洗掉ECL。接着将该膜于振荡器上于室温下用抗周期蛋白D1兔mAb(Cell Signaling,编号2922S)探测2小时,接着进行洗涤且用HRP连接的抗兔二级抗体(Cell Signaling,编号7074P2)探测。实施ECL以显现膜上的条带。

[0446] 结果:

[0447] 用化合物C(图14A)或化合物D(图14B)处理导致ER $\alpha$ 及周期蛋白D1二者的剂量依赖性耗尽,其中化合物C比化合物D更强效。与两种蛋白质的降低一致,通过qPCR测量的ESR1及CCND1(其编码周期蛋白D1)mRNA亦表现出通过用化合物D处理所致的剂量依赖性降低(图14C及图14D)。该数据证明,调节ER $\alpha$ 表达需要KAT6A的催化功能,这与用KAT6A敲低获得的结果类似。

[0448] 实施例12:KAT6抑制剂与帕博西尼协同抵抗ER+乳腺癌细胞

[0449] 评价KAT6小分子抑制剂与帕博西尼的组合的体外抗增殖作用。

[0450] 材料及方法:

[0451] 以下细胞系是自ATCC(Manassas,VA)获得且自最初购买后六个月内制成的冷冻原液中生长:T47D、ZR75-1、MCF7及CAMA1。根据供货商指南维持细胞。

[0452] 将细胞以每孔1000个细胞(对于T47D、CAMA1或MCF7)及2000个细胞(对于ZR75-1)接种至96孔板中,且在含有10% FBS及1 $\times$ 青霉素/链霉素的RPMI-1640培养基中附着过夜。次日,在一定浓度范围内用存于基质中的化合物C、化合物E或氟维司群+帕博西尼处理板。除两个具有用DMSO处理的对照的孔之外,在稀释系列中,在整个板上水平地将各KAT6抑制剂自1000nM(对于T47D、CAMA1及MCF7)及自250nM(对于ZR75-1)稀释四倍,总共8个剂量。除DMSO对照之外,在整个板上水平地将氟维司群自100nM(对于T47D及CAMA1)、300nM(对于ZR75-1)及自1.235nM(对于MCF7)稀释三倍,总共8个点。除DMSO对照之外,在整个板上垂直地将帕博西尼自500nM(对于T47D、CAMA1及ZR75-1)及自167nM(对于MCF7)稀释三倍,总共5个点。每三天更新培养基及化合物,持续总共10天。

[0453] 在处理结束时,根据制造商的方案,使用CyQUANT Direct(ThermoFisher,目录编号C35011)将细胞核染色,且使用Celigo S成像细胞计数器(Nexcelom BioScience)进行直接细胞计数。通过将来自化合物处理孔中的细胞计数以DMSO/DMSO对照孔中的细胞计数归一化来计算生长抑制百分比。使用Chalice Bioinformatics软件(Horizon Discovery)计算Loewe可加性评分(Loewe,1926),以供协同作用分析。协同作用评分源自于Chalice软件(Lehar,2009)中根据Loewe可加性模型计算的过度抑制2D矩阵(Excess Inhibition 2D matrix)。大于1的值指示组合的协同作用,而小于1的值指示拮抗作用。

[0454] 结果:

[0455] 化合物C或化合物E与帕博西尼的组合处理在T47D、ZR-75-1、CAMA1及MCF7细胞中表现出对细胞生长的协同抑制(表3)。使用Loewe可加性(ADD)模型对组合数据的分析显示,利用这些组合所实现的生长抑制水平是协同的。化合物C或化合物E与帕博西尼的协同作用

等效于在T47D、CAMA1或MCF7细胞中亦及在ZR75-1细胞(其中氟维司群与帕博西尼不协同)中观察到的帕博西尼加氟维司群的组合的协同作用(表3)。

[0456] 表3

| 细胞系    | 氟维司群+帕博西尼(第 10 天) | 化合物 C+帕博西尼(第 10 天) | 化合物 E+帕博西尼(第 10 天) | 化合物 E+氟维司群(第 13 天) | 化合物 E+氟维司群(第 10 天) |
|--------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| T47D   | 4.19              | 4.39               | 3.89               | 6.47               | 2.69               |
| T47D   | 2.99              | N/A                | 4.38               | N/A                | N/A                |
| ZR75-1 | 0.77              | 3.01               | 2.90               | 1.45               | 1.64               |
| CAMA1  | 3.36              | 3.72               | 3.93               | 9.16               | 1.46               |
| MCF7   | 2.92              | 3.72               | 2.95               | 3.20               | 4.36               |

[0458] 实施例13:KAT6抑制剂与氟维司群协同抵抗ER+乳腺癌细胞

[0459] 评价KAT6小分子抑制剂与氟维司群的组合的体外抗增殖作用。

[0460] 材料及方法:

[0461] 实验设计提供于实施例12中,不同之处在于使用氟维司群替代帕博西尼。除两个具有用DMSO处理的对照的孔之外,在稀释系列中,在整个板上水平地将化合物E自1000nM稀释四倍,总共8个剂量。除DMSO对照之外,在整个板上垂直地将氟维司群自100nM(对于T47D、CAMA1及ZR75-1)及自1.563nM(对于MCF7)稀释四倍,总共5个点。每三天更新培养基及化合物,持续13天。

[0462] 在处理结束时,根据制造商的方案,使用CyQUANT Direct(ThermoFisher,目录编号C35011)将细胞核染色,且使用Celigo S成像细胞计数器(Nexcelom BioScience)进行直接细胞计数。通过将来自化合物处理孔中的细胞计数以DMSO/DMSO对照孔中的细胞计数归一化来计算生长抑制百分比。使用Chalice Bioinformatics软件(Horizon Discovery)计算Loewe可加性评分(Loewe,1926),以供协同作用分析。协同作用评分源自于Chalice软件(Lehar,2009)中根据Loewe可加性模型计算的过度抑制2D矩阵。大于1的值指示组合的协同作用,而小于1的值指示拮抗作用。

[0463] 结果:

[0464] 化合物E与氟维司群的组合处理在抑制所有四种细胞系(T47D、ZR-75-1、CAMA1及MCF7)的增殖方面表现出协同效应(表3)。

[0465] 实施例14:KAT6抑制剂与选择性CDK4抑制剂协同抵抗ER+乳腺癌细胞

[0466] 评价KAT6小分子抑制剂与选择性CDK4抑制剂(化合物F)的组合的体外抗增殖作用。

[0467] 材料及方法:

[0468] 根据实施例12的操作,将细胞以每孔1000个细胞(对于T47D、CAMA1或MCF7)及2000个细胞(对于ZR75-1)接种至96孔板中,且在含有10%FBS及1×青霉素/链霉素的RPMI-1640培养基中附着过夜。次日,在一定浓度范围内用存于基质中的氟维司群、化合物C或化合物E与化合物F处理板。除两个具有用DMSO处理的对照的孔之外,在稀释系列中,在整个板上水平地将各KAT6抑制剂自1000nM(对于T47D、CAMA1及MCF7)及自250nM(对于ZR75-1)稀释四倍,总共8个剂量。除DMSO对照之外,在整个板上水平地将氟维司群自300nM(对于ZR75-1)、100nM(对于T47D及CAMA1)及自1.235nM(对于MCF7)稀释三倍,总共8个点。除DMSO对照之外,在整个板上垂直地将化合物F自500nM(对于T47D、CAMA1及ZR75-1)及自167nM(对于MCF7)稀

释三倍,总共5个点。

[0469] 每三天更新培养基及化合物,持续10天。在处理结束时,根据制造商的方案,使用CyQUANT Direct(ThermoFisher,目录编号C35011)将细胞核染色,且使用Celigo S成像细胞计数器(Nexcelom BioScience)进行直接细胞计数。通过将来自化合物处理孔中的细胞计数以DMSO/DMSO对照孔中的细胞计数归一化来计算生长抑制百分比。使用Chalice Bioinformatics软件(Horizon Discovery)计算Loewe可加性评分(Loewe,1926),以供协同作用分析。协同作用评分(表4)源自于Chalice软件(Lehar,2009)中根据Loewe可加性模型计算的过度抑制2D矩阵。大于1的值指示组合的协同作用,而小于1的值指示拮抗作用。

[0470] 结果:

[0471] 化合物C或化合物E与选择性CDK4抑制剂(化合物F)的组合处理协同抑制T47D、ZR-75-1、CAMA1及MCF7细胞的生长(表4)。

[0472] 表4

[0473]

| 细胞系    | 氟维司群+化合物F | 化合物C+化合物F | 化合物E+化合物F |
|--------|-----------|-----------|-----------|
| T47D   | 5.77      | 3.00      | 2.82      |
| ZR75-1 | 0.14      | 2.83      | 2.80      |
| CAMA1  | 2.50      | 2.64      | 2.69      |
| MCF7   | 3.20      | 2.73      | 2.80      |

[0474] 实施例15:KAT6抑制剂及帕博西尼的组合克服由ER+乳腺癌细胞中的ESR1突变引起的耐药性机制

[0475] 研究ESR1转录及ER依赖性基因的直接抑制,以确定作为单一药剂的KAT6抑制剂或其与帕博西尼的组合是否克服雌激素受体- $\alpha$  (ER $\alpha$ )的突变,这是对内分泌疗法的主要耐药性机制。

[0476] 材料及方法:

[0477] 利用通过CRISPR/CAS9进行的基因编辑,将临床相关的ESR1突变(Y537S及D538G)各自及一起引入至T47D细胞(ATCC)中处于天然启动子控制下的内源性ESR1基因中。

[0478] 步骤3:体外药物处理中T47D ESR1突变克隆的表征

[0479] 每一突变克隆是通过其对氟维司群及KAT6抑制剂的反应来评价(表5)。具有Y537S、D538G或Y537S/D538G的克隆表现出对氟维司群的耐药性,其细胞增殖IC50相对于亲代细胞系分别增加3-17、3-11及22-100倍(图15A及图15B)。相比之下,当与亲代细胞系相比时,具有Y537S、D538G或Y537S/D538G突变的克隆表现出对帕博西尼(图15A及图15B)的等效敏感性、以及对KAT6抑制剂化合物C(图15A)或化合物D(图15B)的增强敏感性。此外,这些突变克隆保持对帕博西尼与化合物C的组合(图15A)及帕博西尼与化合物D的组合(图15B)敏感。

[0480] 表5

|        |               |            |
|--------|---------------|------------|
| [0481] | 名称            | 克隆编号       |
|        | 亲代            | T47D       |
|        | Y537S-1       | SC 编号 1-4  |
|        | Y537S-2       | SC 编号 1-11 |
|        | Y537S-3       | SC 编号 4-11 |
|        | D538G-1       | SC 编号 2-2  |
| [0482] | D538G-2       | SC 编号 2-5  |
|        | D538G-3       | SC 编号 2-13 |
|        | Y537S_D538G-1 | SC 编号 3-6  |
|        | Y537S_D538G-2 | SC 编号 3-9  |
|        | Y537S_D538G-3 | SC 编号 3-12 |
|        |               |            |

[0483] 结果:

[0484] 上文所研究的具有ESR1突变的T47D细胞表现出对氟维司群的降低敏感性,但与T47D亲代细胞相似,仍保持对KAT6抑制剂敏感,这些KAT6抑制剂在体外作为单一药剂及与帕博西尼组合。这些结果证实,作为单一药剂的KAT6抑制剂或其与帕博西尼组合克服了由ESR1突变引起的耐药性机制。

[0485] 实施例16:KAT6抑制剂与帕博西尼协同抵抗具有临床相关ESR1突变的ER+乳腺癌细胞

[0486] 实施帕博西尼组合研究,以确定临床相关ESR1突变的敲入是否改变ER+乳腺癌细胞中KAT6抑制剂与帕博西尼之间的协同作用。

[0487] 材料及方法:

[0488] 用ESR1突变克隆(Y537S、D538G及双重Y537S\_D538G)实施帕博西尼组合研究,以评估帕博西尼与KAT6抑制剂之间的协同作用,如实施例12中所述。

[0489] 将细胞以每孔1000个细胞接种至96孔板中,且在含有10% FBS及1×青霉素/链霉素的RPMI-1640培养基中附着过夜。次日,在一定浓度范围内用存于基质中的氟维司群、化合物C或化合物E与帕博西尼处理板。除两个具有用DMSO处理的对照的孔之外,在稀释系列中,在整个板上水平地将每一KAT6抑制剂自1000nM稀释四倍,总共8个剂量。除DMSO对照之外,在整个板上水平地将氟维司群自100nM稀释三倍,总共8个点。除DMSO对照之外,在整个板上垂直地将帕博西尼自500nM稀释三倍,总共5个点。每三天更新培养基及化合物,持续总共10天。

[0490] 在处理结束时,根据制造商的方案,使用CyQUANT Direct(ThermoFisher,目录编号C35011)将细胞核染色,且使用Celigo S成像细胞计数器(Nexcelom BioScience)进行直接细胞计数。通过将来自化合物处理孔中的细胞计数以DMSO/DMSO对照孔中的细胞计数归一化来计算生长抑制百分比。使用Chalice Bioinformatics软件(Horizon Discovery)计算Loewe可加性评分(Loewe,1926),以供协同作用分析。协同作用评分源自于Chalice软件(Lehar,2009)中根据Loewe可加性模型计算的过度抑制2D矩阵。大于1的值指示组合的协同

作用,而小于1的值指示拮抗作用。

[0491] 结果:

[0492] 当与亲代野生型比较时,由于突变克隆对氟维司群的敏感性降低,因此氟维司群及帕博西尼之间的协同降低。然而,ESR1突变不影响帕博西尼与KAT6抑制剂之间的协同作用,如通过协同作用评分(表6)所示。

[0493] 这些数据证实,KAT6抑制剂与帕博西尼的组合提供了克服对用于治疗乳腺癌的内分泌疗法的临床相关耐药性的机制。

[0494] 表6

| 细胞系             | 氟维司群<br>+ 帕博西尼 | 化合物 C + 帕博<br>西尼 | 化合物 D + 帕博<br>西尼 | 化合物 E + 帕博<br>西尼 |
|-----------------|----------------|------------------|------------------|------------------|
|                 |                |                  |                  |                  |
| 亲代              | 2.99           | 3.38             | 2.23             | 4.38             |
| [0495] Y537S    | 1.88           | 4.00             | 3.35             | 3.54             |
| D538G           | 1.56           | 5.66             | 4.10             | 7.13             |
| Y537S_D538G (1) | 1.38           | 5.35             | 2.94             | 5.53             |
| Y537S_D538G (2) | 1.34           | 4.06             | 2.44             | 4.59             |

[0496] 实施例17:ER+乳腺癌细胞中通过帕博西尼下调的ESR1表达

[0497] 进一步研究ESR1表达,这是KAT6抑制剂与帕博西尼之间的协同作用的潜在分子机制。

[0498] 材料及方法:

[0499] 如实施例6及实施例7中所述,通过微阵列(图16A)及RNA-Seq(图16B)于T47D细胞中实施表达剖析研究。

[0500] 将T47D(ATCC)及MCF7细胞分别用作为单一药剂的帕博西尼及其与化合物C的组合处理。将细胞接种至6孔培养板中,且使其在37℃、5% CO<sub>2</sub>下附着过夜。次日,将帕博西尼以500nM与DMSO或20nM化合物C添加至培养基中。每3天更新培养基。在处理3天、6天及8天时,针对蛋白质及RNA裂解物收获细胞。

[0501] 使蛋白质样品经受SDS-PAGE电泳及蛋白质印迹法,以探测磷酸Rb(Ser780)(Cell Signaling目录编号9307S)、Rb(Cell Signaling目录编号9309S)、ERα(Cell Signaling目录编号2922S)及β-肌动蛋白(Cell Signaling目录编号3700)。

[0502] 结果:

[0503] 在所有三个时间点,帕博西尼皆有效抑制两种细胞系中Rb蛋白质的磷酸化(图16C)。此外,与通过微阵列或RNA-Seq进行的基因剖析研究一致,帕博西尼处理导致ERα蛋白质水平自第3天至第8天逐渐降低,且该降低在两种细胞系中在8天处理后皆达到约50%。

[0504] 帕博西尼及化合物C的组合处理导致ERα水平的显著降低(图16C)。ERα蛋白质的降低与通过qPCR测量的ESR1 mRNA水平的降低一致(图16D)。

[0505] 结果证实,作为单一药剂的帕博西尼及作为单一药剂的KAT6抑制剂使ESR1 mRNA降低,其中KAT6抑制剂表现出更大降低。帕博西尼与KAT6抑制剂的组合表现出ESR1转录本的显著减少(图16A),这与其协同抗肿瘤组合活性相关。

[0506] 实施例18:KAT6抑制剂与帕博西尼及氟维司群在ER+乳腺癌患者来源的异种移植(PDX)模型中表现出体内组合益处

[0507] 在ER+乳腺癌的两个临床相关、患者来源的异种移植物(PDX)模型中实施体内研究,以确定KAT6抑制剂在与帕博西尼及氟维司群组合使用时,是否能提供额外的抗肿瘤功效益处。

[0508] 材料及方法:

[0509] 在两种ER+乳腺癌PDX模型(ST340及ST941)中实施利用帕博西尼、氟维司群及KAT6抑制剂(化合物E)(KAT6i)的组合研究。对于ESR1,ST340是野生型。ST941在ESR1的配位体结合结构域(LBD)中具有活化的突变Y537S,该突变与临床上对内分泌疗法的耐药性相关。两项研究皆由XenoSTART(San Antonio,Texas)进行,其中对6-12周龄雌性无胸腺裸小鼠(JAX,库存编号007850)皮下植入约70mg肿瘤片段。在整个研究持续时间中,经由饮用水向动物随意补充外源性雌二醇。每周两次获取肿瘤测量值及动物重量,且当平均肿瘤体积(TV,公式:宽度<sup>2</sup>×长度×0.5)达到150-300mm<sup>3</sup>时,对动物进行分层并纳入研究。

[0510] 每项研究含有8个治疗组,每组n=10只动物。各组如下:1)载剂(5% DMSO/40% PEG300/55%1×PBS)、2)化合物E、3)帕博西尼、4)氟维司群、5)帕博西尼+氟维司群、6)化合物E+氟维司群、7)化合物E+帕博西尼及8)化合物E+帕博西尼+氟维司群。剂量水平、途径及方案的细节列于表7中。化合物及配物细节列于表8中。动物保持研究并继续治疗直至每一组的平均肿瘤体积达到约1500mm<sup>3</sup>。此时,给药最终剂量,处死动物,且收集终末样品。在给药第14天以及再次在给药最后一天于第0、3及7小时(n=3/时间点)自各组收集血液微量样品用于药物动力学(PK)分析。

[0511] 分别在第21天及第17天针对ST340及ST941计算与载剂组有关的肿瘤生长抑制(TGI),其中 $TGI\delta = 1 - (\text{治疗}_t - \text{治疗}_0) / (\text{参比}_t - \text{参比}_0)$ 。使用协方差分析(ANCOVA)确定比较组间TGI百分比时的统计学显著性。相对于研究起始(治疗第0天)时的开始体重计算体重变化。

[0512] 表7.研究设计及给药细节

| 组 | N  | 治疗    | 剂量(mg/kg) | 途径 | 方案              |
|---|----|-------|-----------|----|-----------------|
| 1 | 10 | 载剂    | --        | 口服 | QD              |
| 2 | 10 | 化合物 E | 3         | 口服 | QD              |
| 3 | 10 | 帕博西尼  | 10        | 口服 | BID             |
| 4 | 10 | 氟维司群  | 10        | 皮下 | (Q7D×4 + LD*)×3 |
| 5 | 10 | 帕博西尼  | 10        | 口服 | BID             |
|   |    | 氟维司群  | 10        | 皮下 | (Q7D×4 + LD*)×3 |
| 6 | 10 | 化合物 E | 3         | 口服 | QD              |
|   |    | 氟维司群  | 10        | 皮下 | (Q7D×4 + LD*)×3 |
| 7 | 10 | 化合物 E | 3         | 口服 | QD              |
|   |    | 帕博西尼  | 10        | 口服 | BID             |
| 8 | 10 | 化合物 E | 3         | 口服 | QD              |
|   |    | 帕博西尼  | 10        | 口服 | BID             |
|   |    | 氟维司群  | 10        | 皮下 | (Q7D×4 + LD*)×3 |

[0514] \*LD=欲在每一新给药周期(给药周期=1个月)的第3天给药的负荷剂量。

## [0515] 表8.测试制品及配制

|        |       |                             |
|--------|-------|-----------------------------|
| [0516] | 测试制品  | 载剂                          |
|        | 化合物 E | 5%DMSO / 40%PEG300/55%1×PBS |
|        | 氟维司群  | 花生油                         |
|        | 帕博西尼  | 于水中的 0.5%MC A4M             |

## [0517] 结果:

[0518] TGI分析显示,与载剂相比,氟维司群仅产生约20%的生长抑制,且在ST340或ST941中皆不显著(表9、表12),表明这些模型在很大程度上对ER拮抗作用不敏感。由于ST340来源于先前用HER2抑制剂治疗的患者,且ST941含有ESR1活化突变,因此缺乏对氟维司群的反应与这些模型的先前分子特征一致。两种模型对通过帕博西尼所致的CDK4/6抑制亦仅有中等反应,与载剂相比,产生约40%的TGI。用化合物E进行单一药剂治疗的作用亦是中等,在ST340中所见的功效(55%,表9)稍优于在ST941中所见的功效(35%,表12)。

[0519] 尽管三种药剂中的每一者当用作单一药剂时仅表现出低至中等的功效,但在组合组中观察到更大的肿瘤生长抑制及生长延迟(图17A、图18A)。在双重组合组中,化合物E+帕博西尼具有最强的抗肿瘤作用,在ST340及ST941中分别产生75%及67%的TGI(表9、表12)。两项研究亦表明,化合物E(KAT6i)+氟维司群是最不有效的组合,且氟维司群在两种模型中皆未带来太多额外的功效(图17A、图18A)。然而,当氟维司群作为化合物E+帕博西尼+氟维司群三重组合的一部分给药时,功效进一步增强,显示出ST340中的78%抑制及ST941中的72%抑制的最强抗肿瘤功效。尽管三重组合极佳,但当与化合物E+帕博西尼或帕博西尼+氟维司群相比时,其并未达到统计学显著性(表10、表13)。

[0520] 两项研究中的健康及体重监测表明,任一治疗组中的平均体重减轻量不超过10%(图17B、图18B、表11、表14)。化合物E、帕博西尼及氟维司群的所有组合皆耐受良好,且未观察到与药物相关的死亡。总之,这些结果证实,在相对抵抗ER或CDK4/6抑制的模型中,与载剂相比以及与单一药剂标准治疗相比,与KAT6抑制剂化合物E的组合治疗是耐受且有效的。

## [0521] 表9.相较于载剂(组1)的PDXST340TGI结果

|        |   |                 |                     |        |                 |      |
|--------|---|-----------------|---------------------|--------|-----------------|------|
| [0522] | 组 | T <sub>x</sub>  | 平均值±SEM<br>(第 21 天) | %TGI δ | p 值<br>(ANCOVA) | 是否显著 |
|        | 1 | 载剂              | 1673 ± 236          | --     | --              | --   |
|        | 2 | 化合物 E           | 882 ± 86            | 55.4%  | 0.000282        | 是    |
|        | 3 | 帕博西尼            | 1051.4 ± 134        | 43.7%  | 0.00466         | 是    |
|        | 4 | 氟维司群            | 1370 ± 195          | 21.3%  | 0.121326        | 否    |
|        | 5 | 帕博西尼+氟维司群       | 720 ± 70            | 66.8%  | 3.39E-06        | 是    |
|        | 6 | 化合物 E+氟维司群      | 750 ± 76            | 64.8%  | 7.40E-06        | 是    |
|        | 7 | 化合物 E+帕博西尼      | 605 ± 85            | 74.9%  | 1.40E-08        | 是    |
|        | 8 | 化合物 E+帕博西尼+氟维司群 | 568 ± 56            | 77.6%  | 8.11E-09        | 是    |

## [0523] 表10.跨组比较的PDX ST340统计学显著性

[0524]

| 比较(第 21 天)      |                 | p 值<br>(ANCOVA) | 是否<br>显著 |
|-----------------|-----------------|-----------------|----------|
| 化合物 E           | 化合物 E+氟维司群      | 0.301643        | 否        |
| 化合物 E           | 化合物 E+帕博西尼      | 0.010465        | 是        |
| 化合物 E           | 化合物 E+帕博西尼+氟维司群 | 0.007319        | 是        |
| 帕博西尼            | 帕博西尼+氟维司群       | 0.031959        | 是        |
| 帕博西尼            | 化合物 E+帕博西尼      | 0.000647        | 是        |
| 帕博西尼            | 化合物 E+帕博西尼+氟维司群 | 0.000421        | 是        |
| 化合物 E+帕博西尼+氟维司群 | 帕博西尼+氟维司群       | 0.134797        | 否        |
| 化合物 E+帕博西尼+氟维司群 | 化合物 E+氟维司群      | 0.089556        | 否        |
| 化合物 E+帕博西尼+氟维司群 | 化合物 E+帕博西尼      | 0.89567         | 否        |

[0525] 表11.以体重计的PDX ST340变化

[0526]

| 组 | 治疗              | 第 21 天的平均体重变化 | 最大平均体重损失 |        |
|---|-----------------|---------------|----------|--------|
| 1 | 载剂              | +5%           | -1%      | 第 17 天 |
| 2 | 化合物 E           | -2%           | -4%      | 第 3 天  |
| 3 | 帕博西尼            | -2%           | -3%      | 第 17 天 |
| 4 | 氟维司群            | +5%           | -2%      | 第 3 天  |
| 5 | 帕博西尼+氟维司群       | -1%           | -5%      | 第 14 天 |
| 6 | 化合物 E+氟维司群      | -1%           | -4%      | 第 14 天 |
| 7 | 化合物 E+帕博西尼      | -3%           | -3%      | 第 21 天 |
| 8 | 化合物 E+帕博西尼+氟维司群 | -5%           | -7%      | 第 17 天 |

[0527] 表12.相较于载剂(组1)的PDX ST941 TGI结果

[0528]

| 组 | 治疗    | 平均值±SEM<br>(第 17 天) | %TGI δ | p 值<br>(ANCOVA) | 是否<br>显著 |
|---|-------|---------------------|--------|-----------------|----------|
| 1 | 载剂    | 1804 ± 151          | --     | --              | --       |
| 2 | 化合物 E | 1232 ± 129          | 35.2%  | 0.079115        | 否        |

[0529]

|   |                 |            |       |          |   |
|---|-----------------|------------|-------|----------|---|
| 3 | 帕博西尼            | 1156 ± 152 | 39.8% | 0.048799 | 是 |
| 4 | 氟维司群            | 1490 ± 190 | 19.4% | 0.161559 | 否 |
| 5 | 帕博西尼+氟维司群       | 853 ± 132  | 58.4% | 5.87E-05 | 是 |
| 6 | 化合物 E+氟维司群      | 1245 ± 81  | 34.4% | 0.099042 | 否 |
| 7 | 化合物 E+帕博西尼      | 724 ± 63   | 66.6% | 0.000796 | 是 |
| 8 | 化合物 E+帕博西尼+氟维司群 | 632 ± 39   | 72.0% | 0.000279 | 是 |

[0530] 表13.跨组比较的PDX ST941统计学显著性

[0531]

| 比较(第 17 天)      |                 | p 值<br>(ANCOVA) | 是否<br>显著 |
|-----------------|-----------------|-----------------|----------|
| 化合物 E           | 化合物 E+氟维司群      | 0.899396        | 否        |
| 化合物 E           | 化合物 E+帕博西尼      | 0.06705         | 否        |
| 化合物 E           | 化合物 E+帕博西尼+氟维司群 | 0.031854        | 是        |
| 帕博西尼            | 帕博西尼+氟维司群       | 0.019082        | 是        |
| 帕博西尼            | 化合物 E+帕博西尼      | 0.112584        | 否        |
| 帕博西尼            | 化合物 E+帕博西尼+氟维司群 | 0.056768        | 是        |
| 化合物 E+帕博西尼+氟维司群 | 帕博西尼+氟维司群       | 0.64545         | 否        |
| 化合物 E+帕博西尼+氟维司群 | 化合物 E+氟维司群      | 0.023433        | 是        |
| 化合物 E+帕博西尼+氟维司群 | 化合物 E+帕博西尼      | 0.743358        | 否        |

[0532] 表14.以体重计PDX ST94变化

[0533]

| 组 | 治疗              | 第 17 天的平均体重变化 | 最大平均体重损失 |        |
|---|-----------------|---------------|----------|--------|
| 1 | 载剂              | +1%           | -4%      | 第 7 天  |
| 2 | 化合物 E           | +5%           | -4%      | 第 11 天 |
| 3 | 帕博西尼            | -1%           | -3%      | 第 14 天 |
| 4 | 氟维司群            | 0%            | -5%      | 第 11 天 |
| 5 | 帕博西尼+氟维司群       | -4%           | -6%      | 第 14 天 |
| 6 | 化合物 E+氟维司群      | 0%            | -5%      | 第 14 天 |
| 7 | 化合物 E+帕博西尼      | -3%           | -3%      | 第 17 天 |
| 8 | 化合物 E+帕博西尼+氟维司群 | -6%           | -7%      | 第 14 天 |

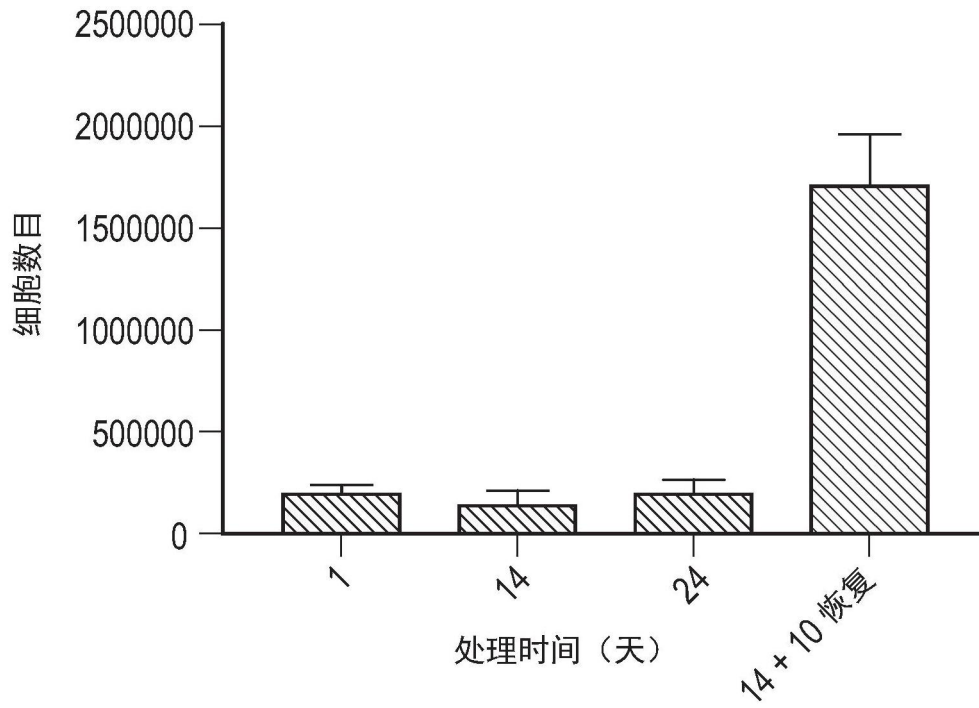


图1A

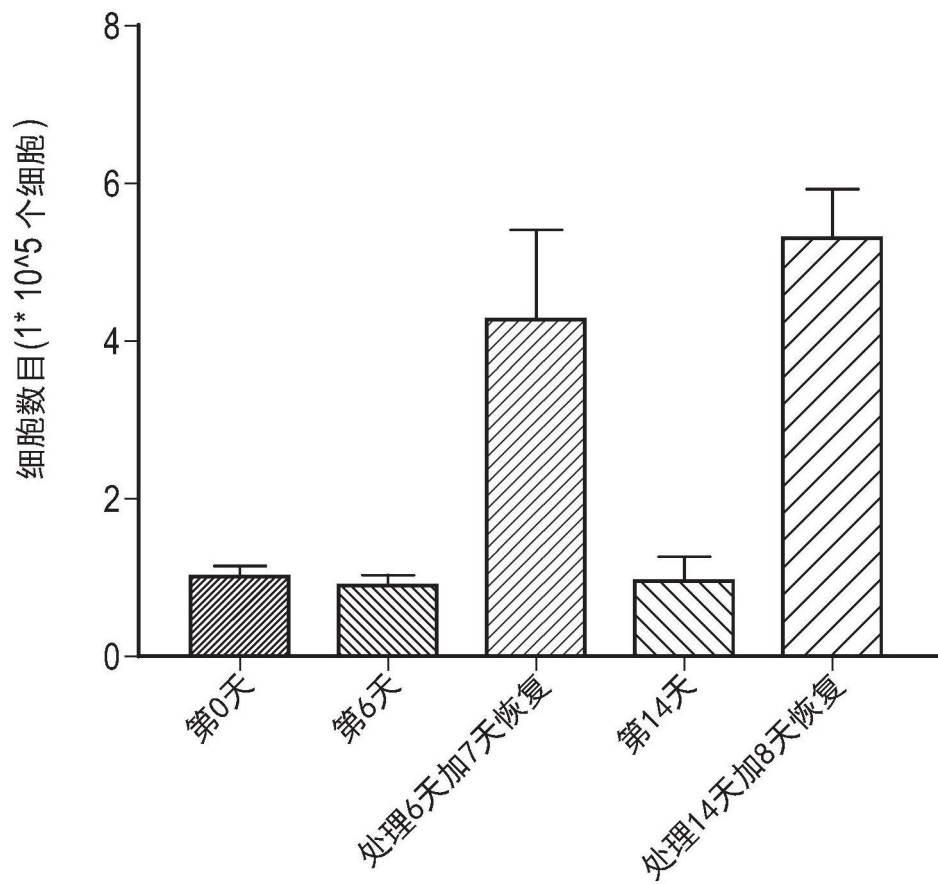


图1B

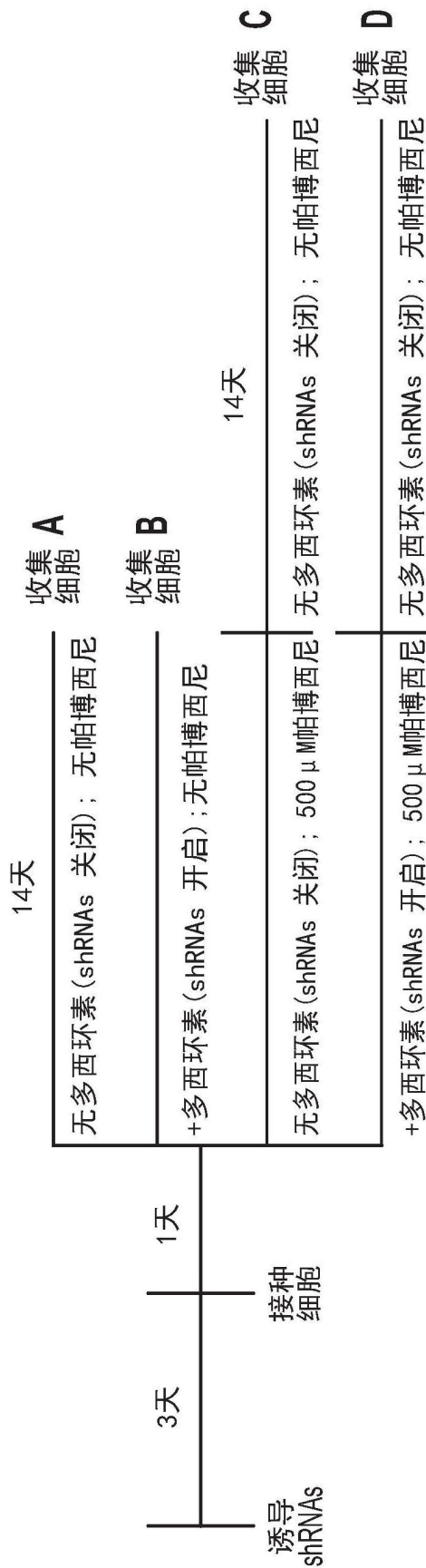


图2

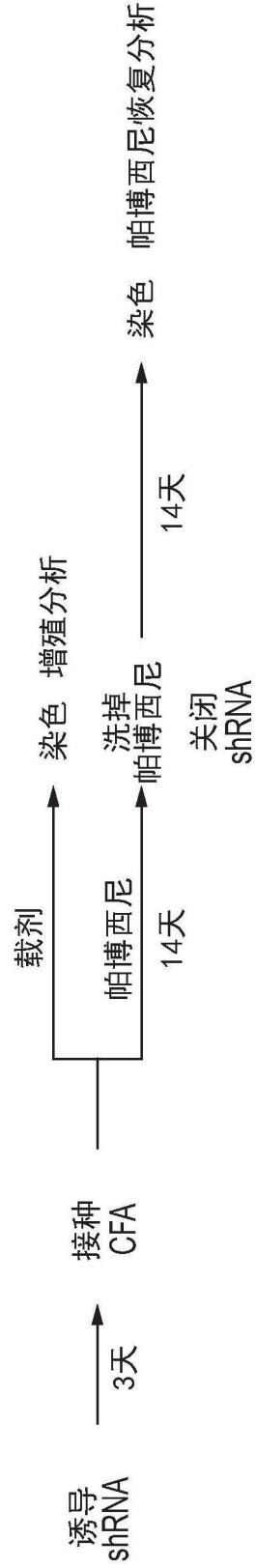


图3A

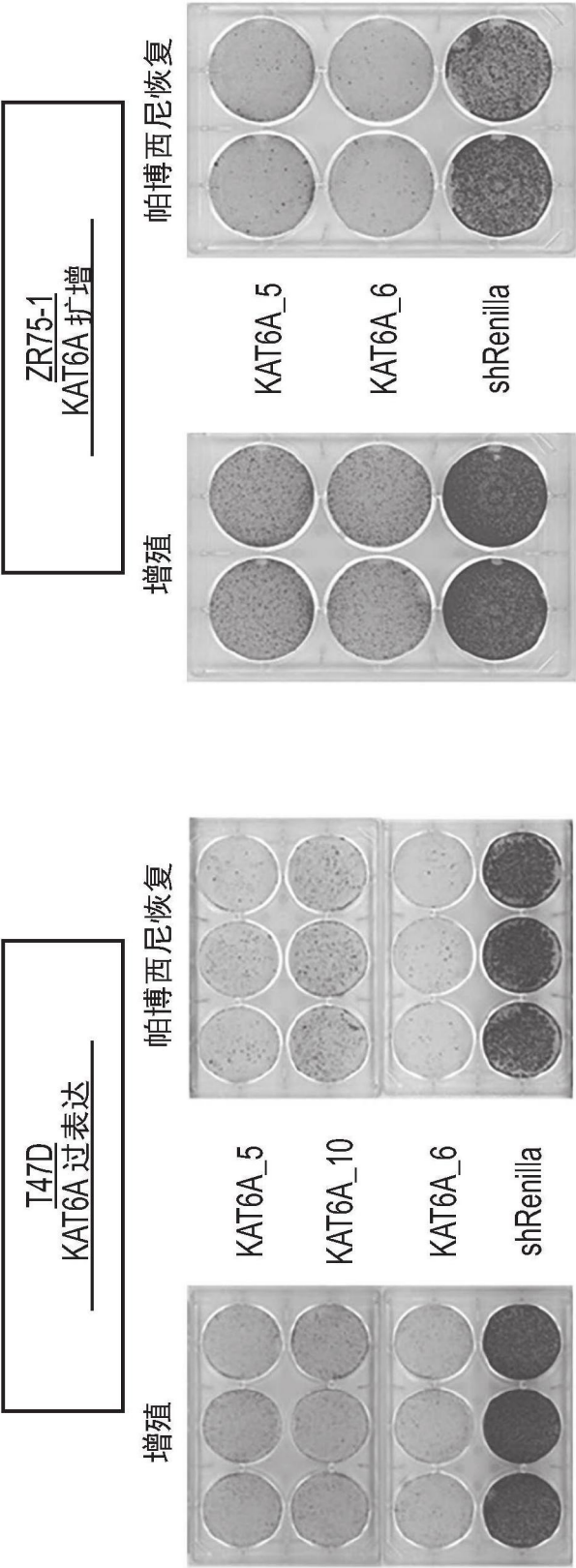


图3B

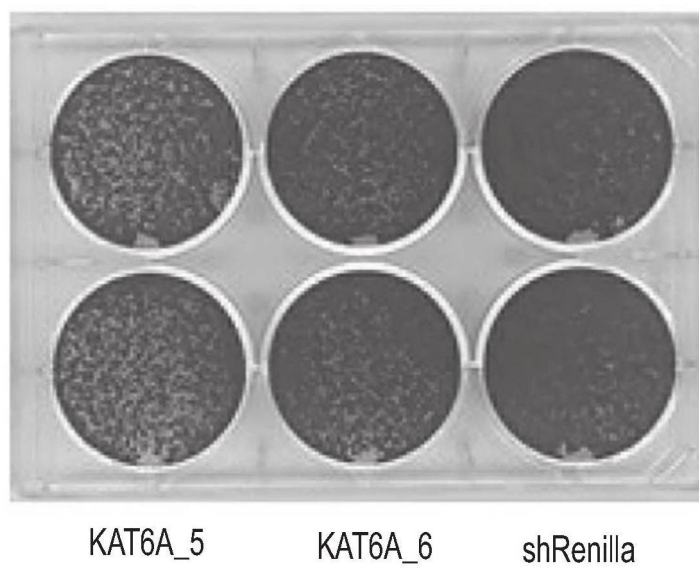


图4A

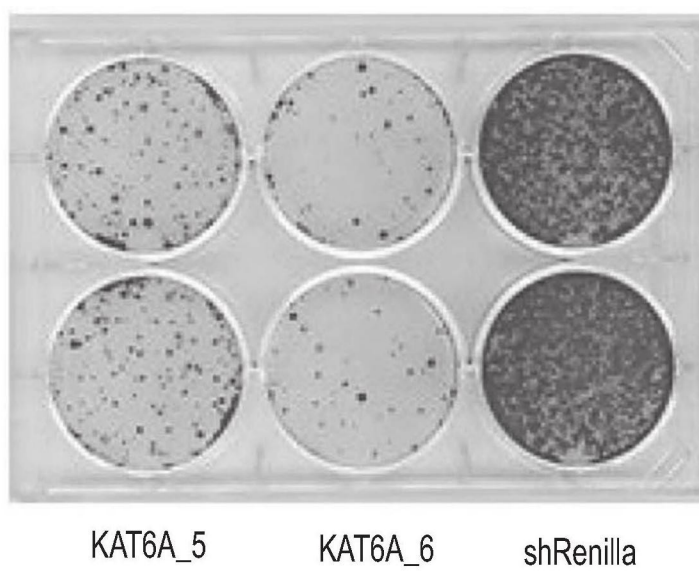


图4B

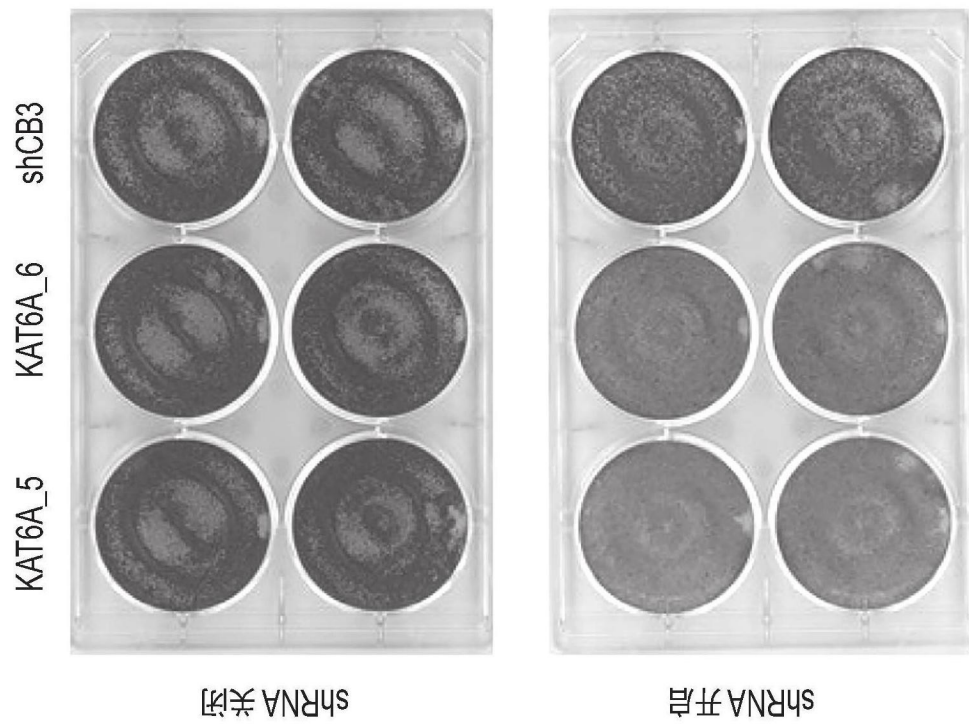


图5A

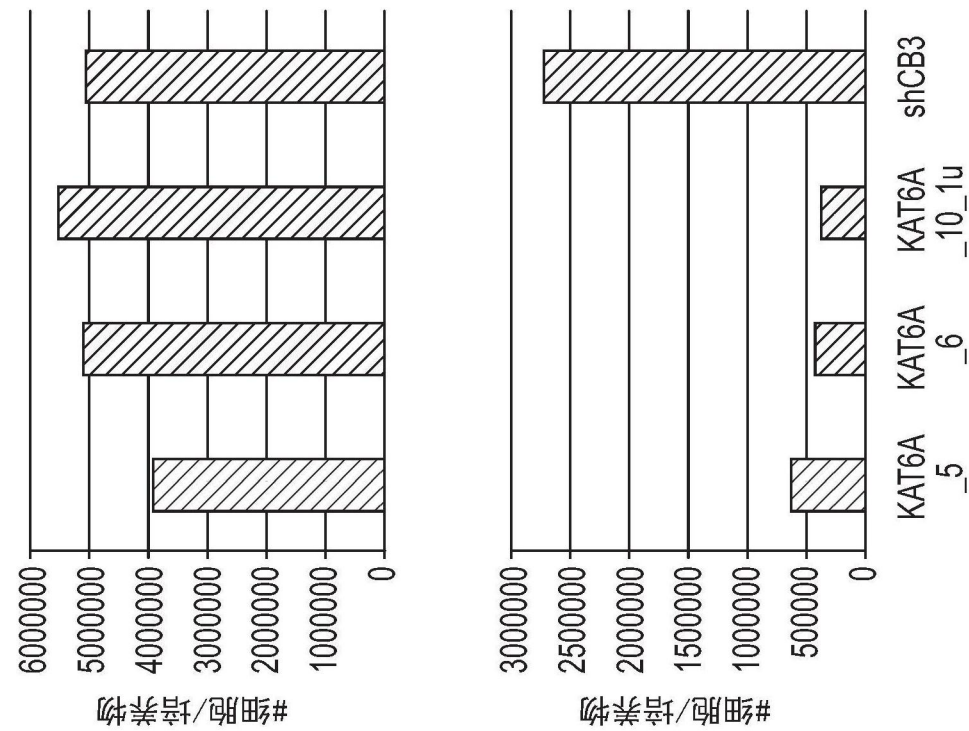


图5B

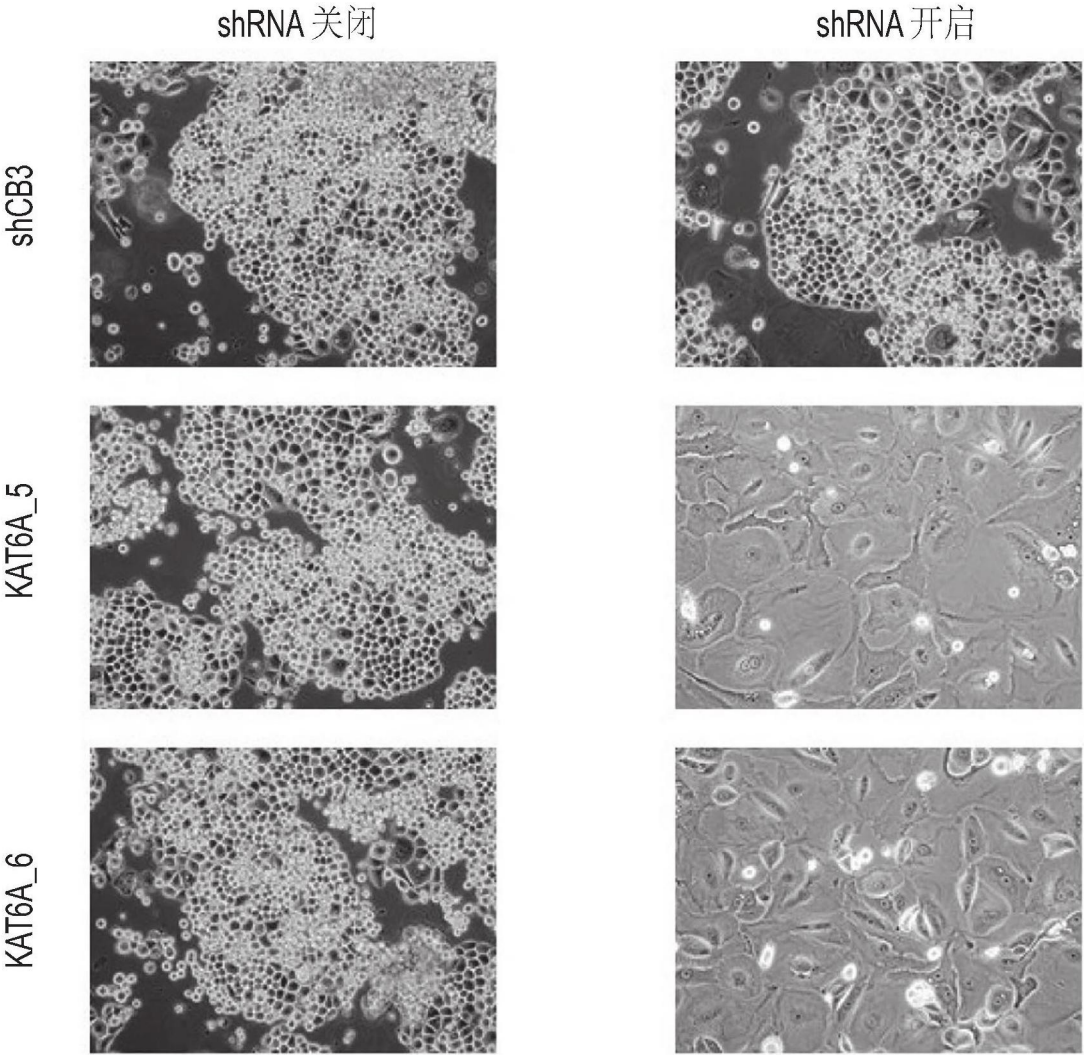


图6

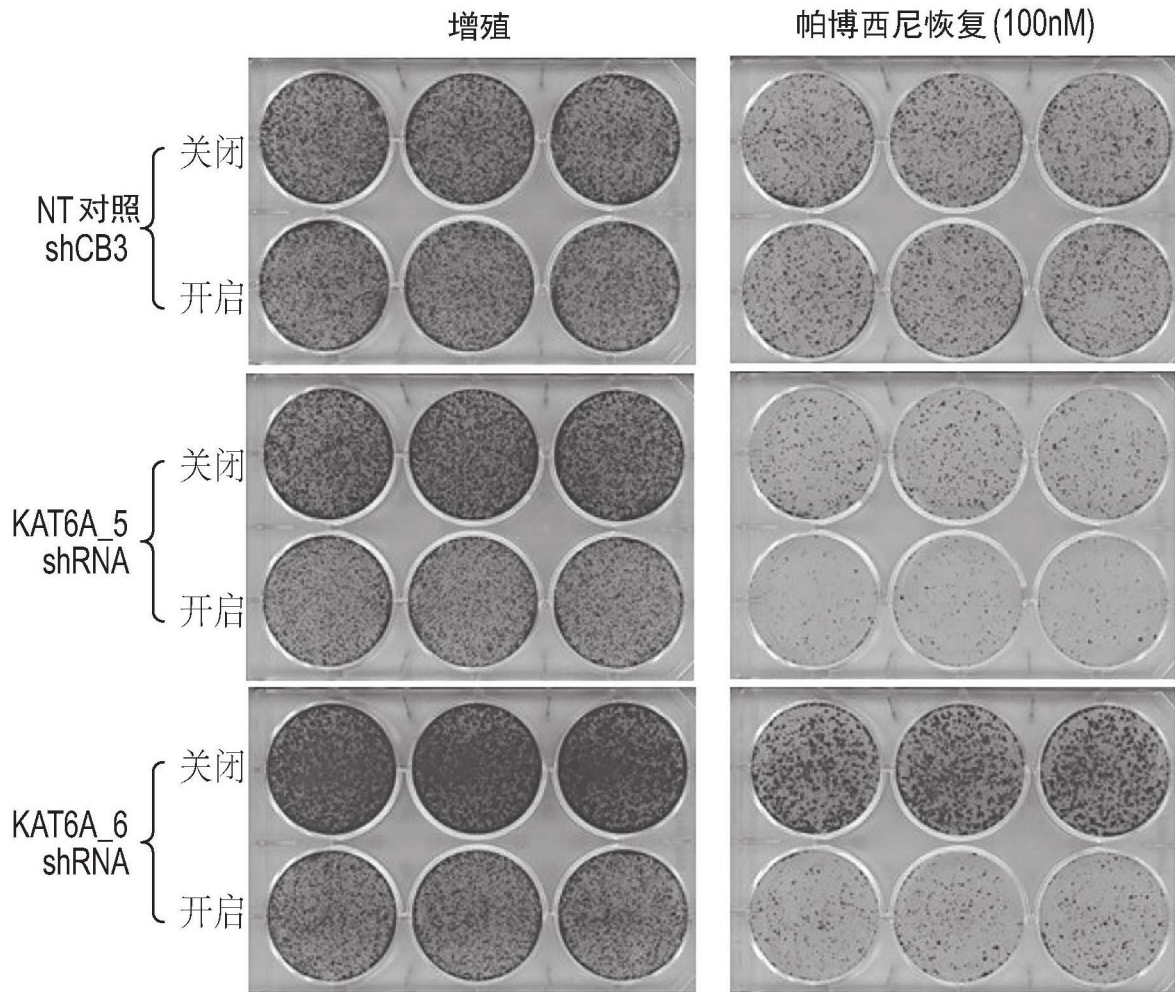


图7A

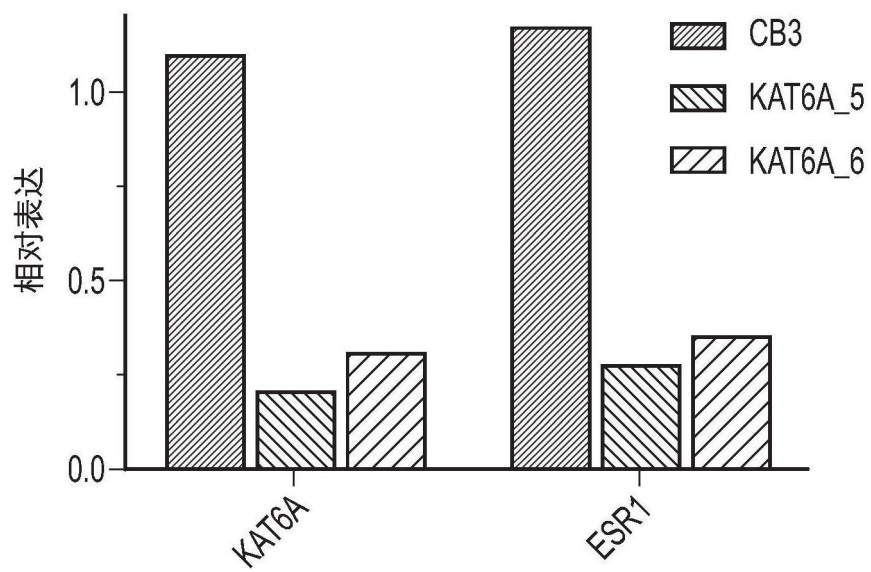


图7B

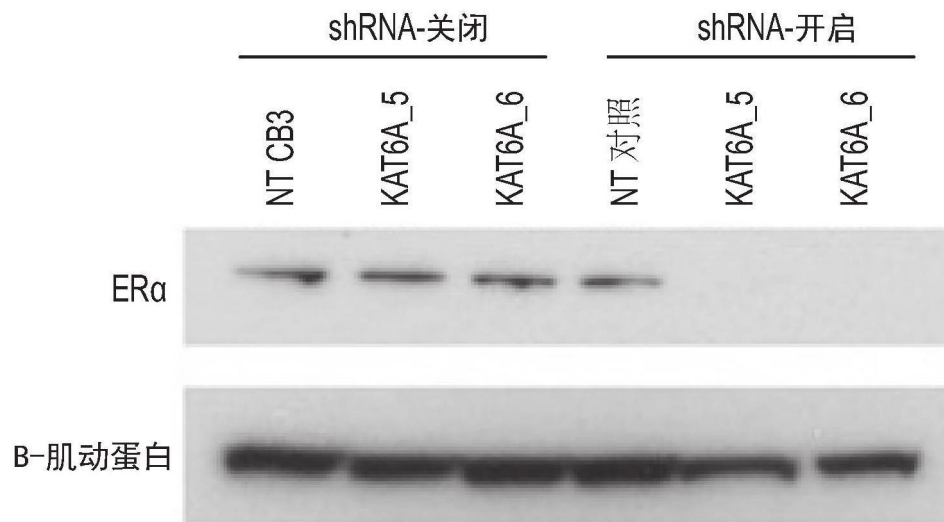


图7C

化合物A

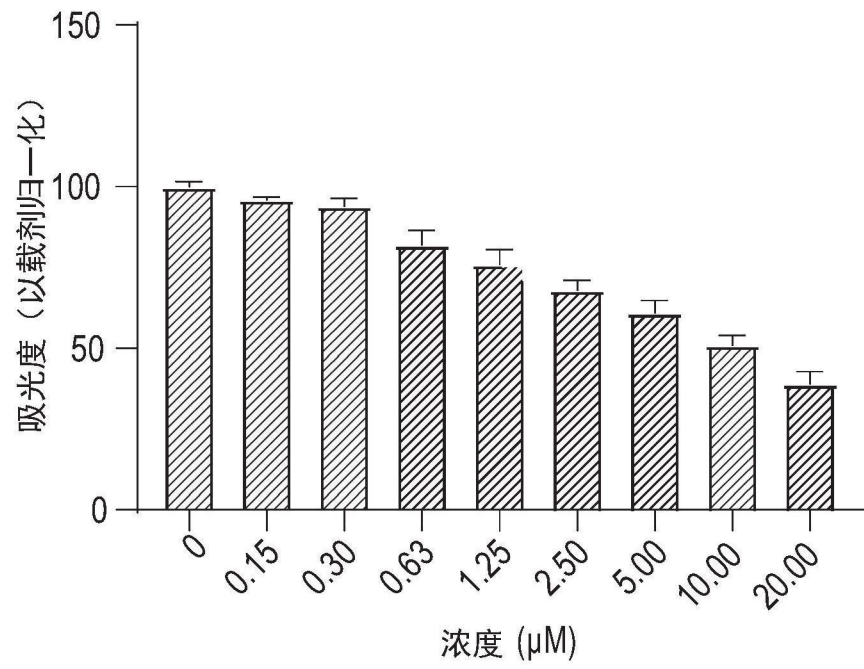


图8A

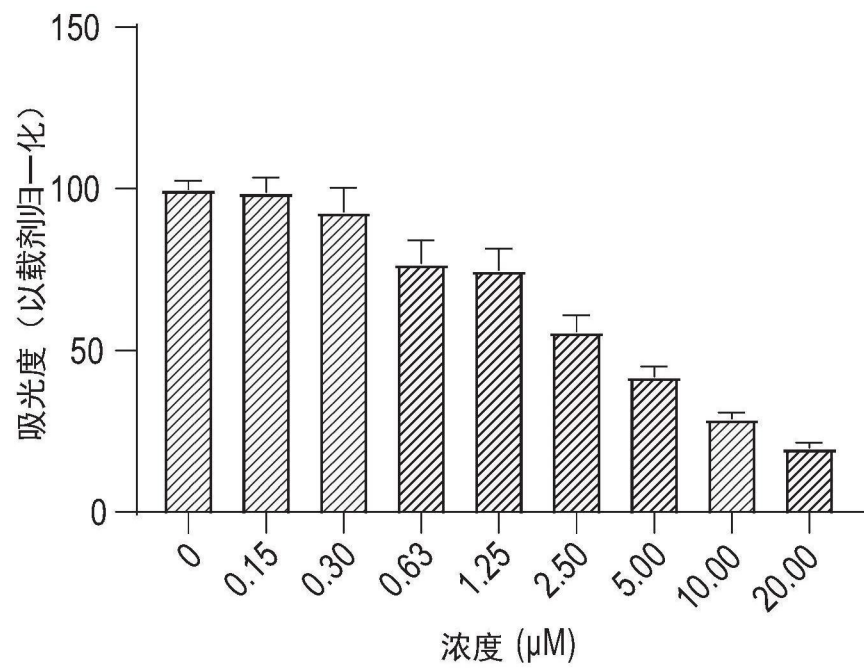


图8B

化合物B

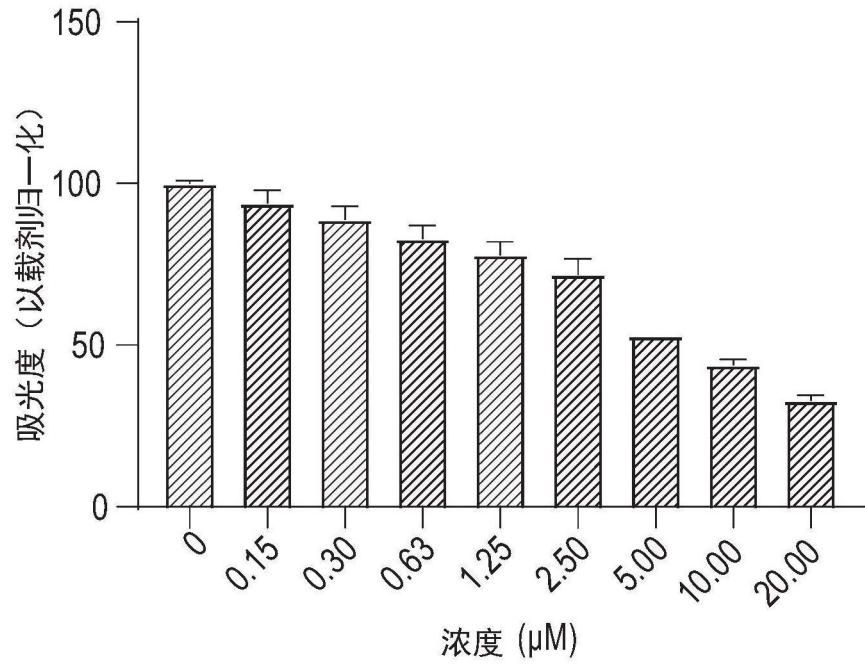


图8C

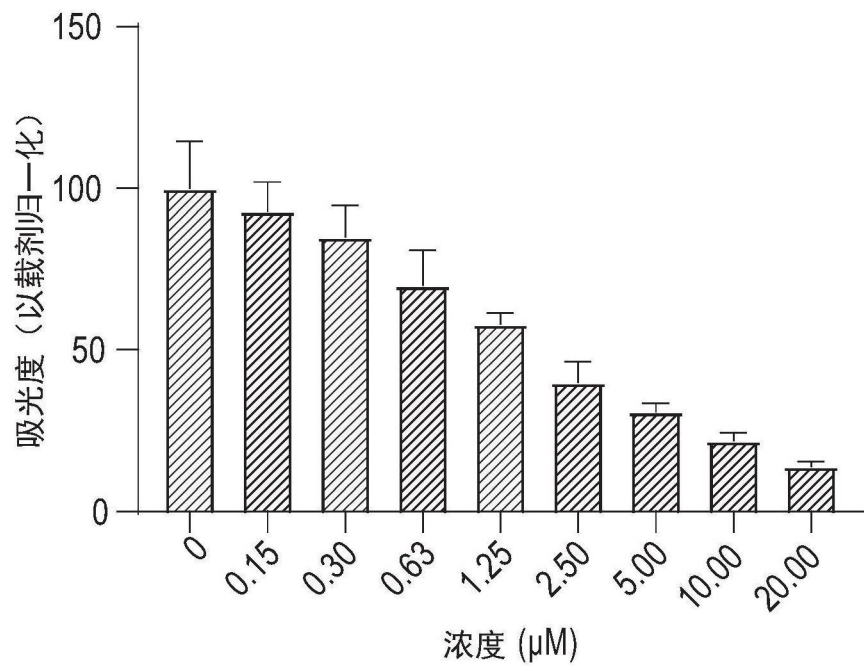


图8D

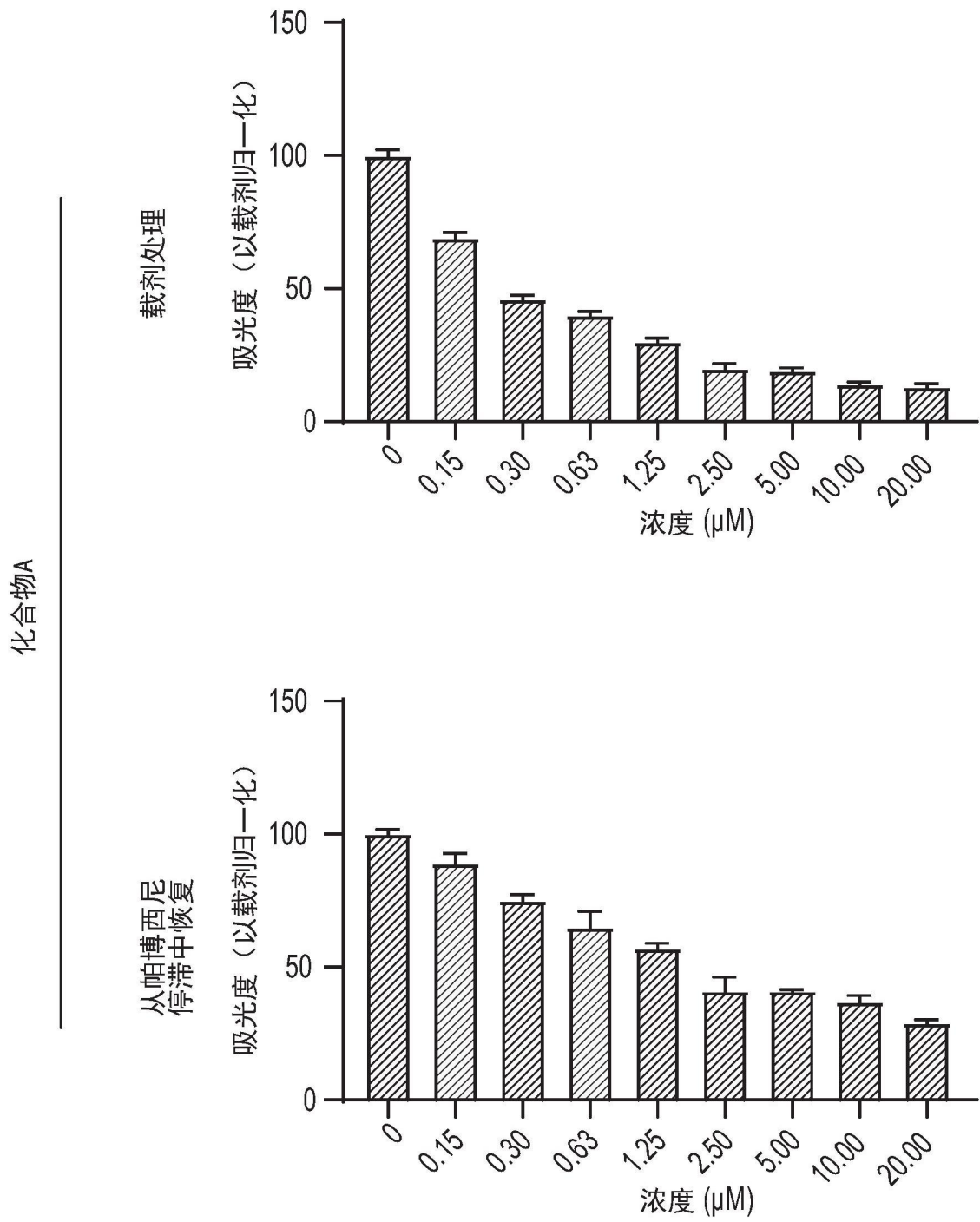


图9

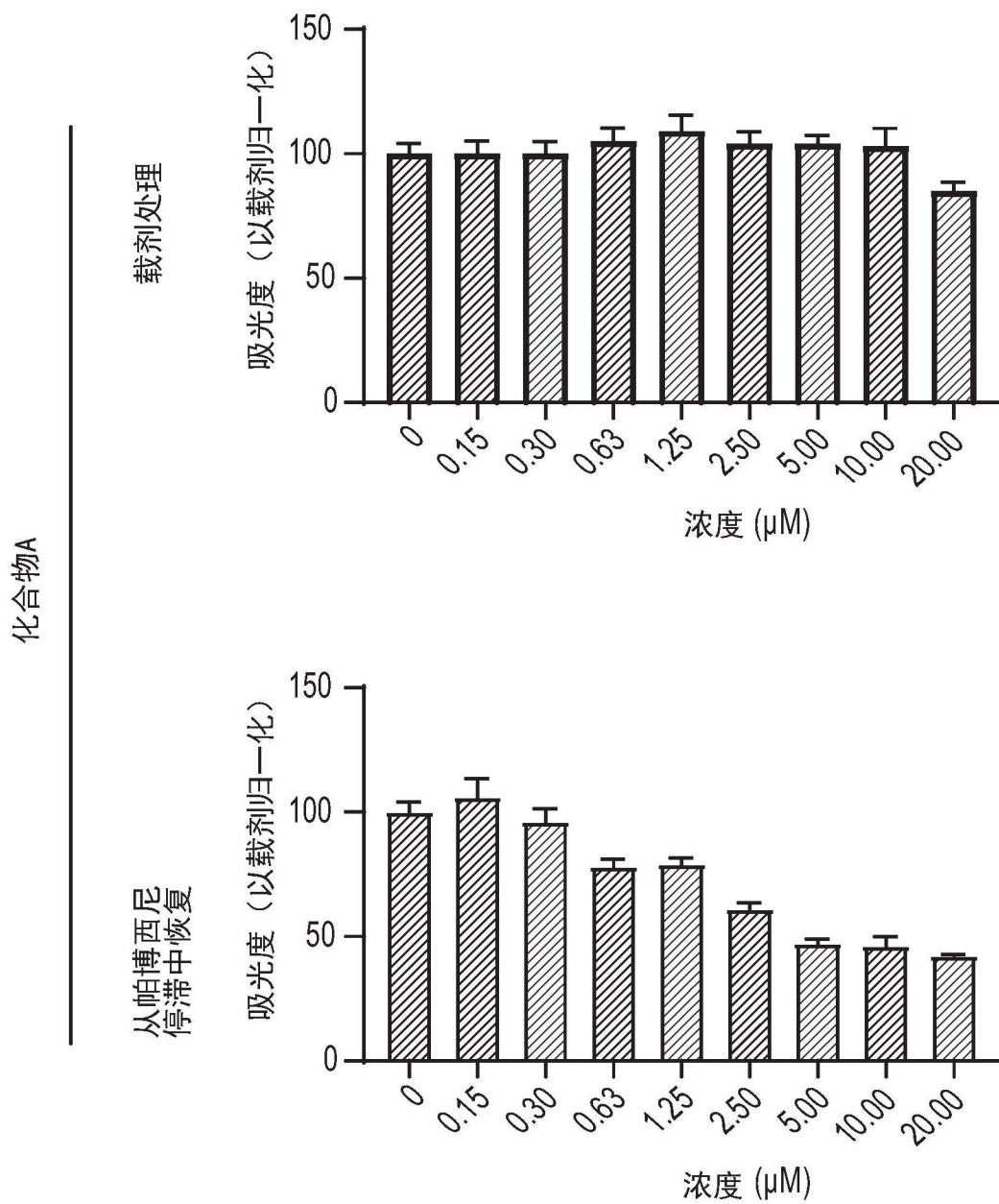


图10

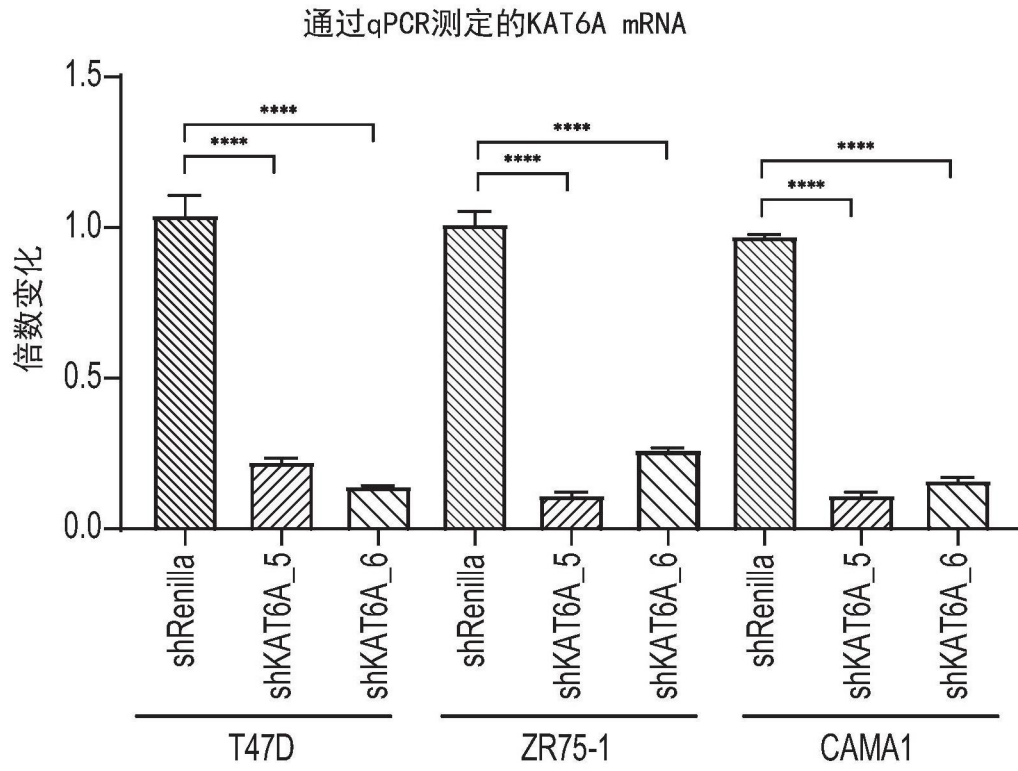


图11A

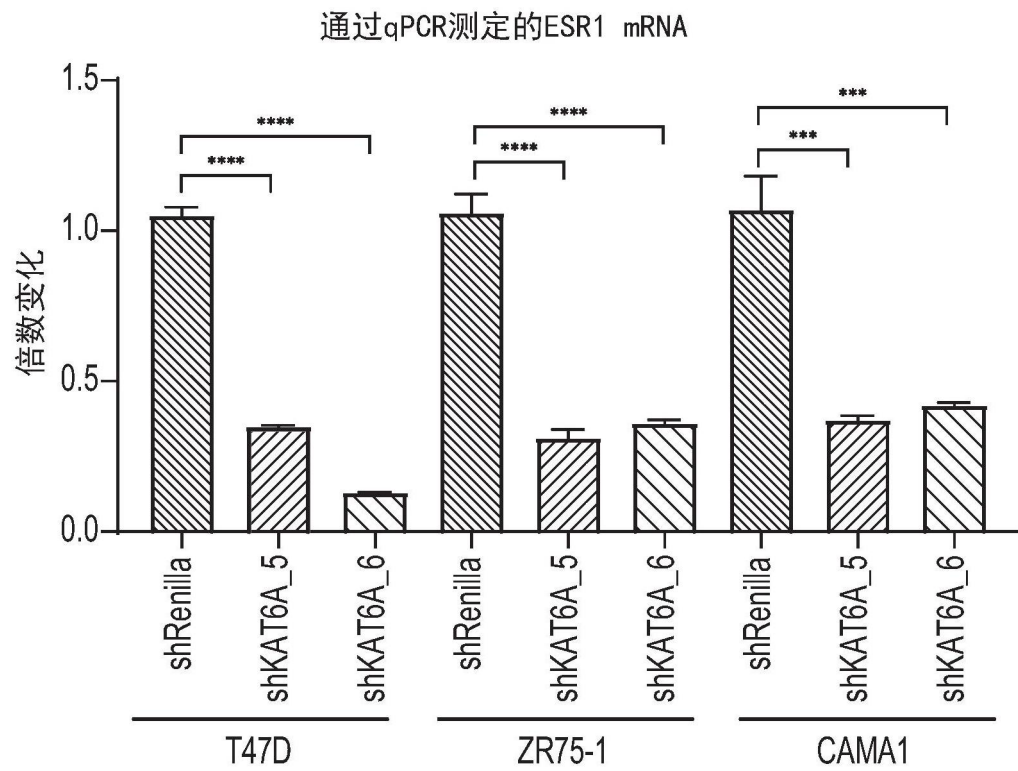


图11B

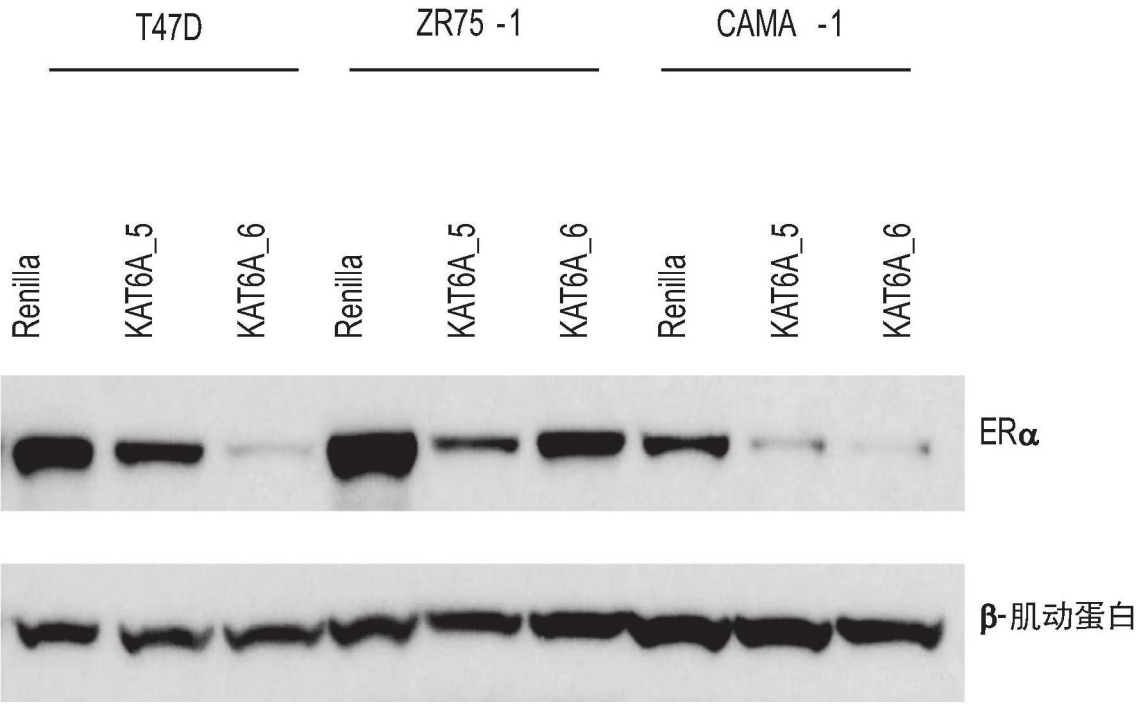


图11C

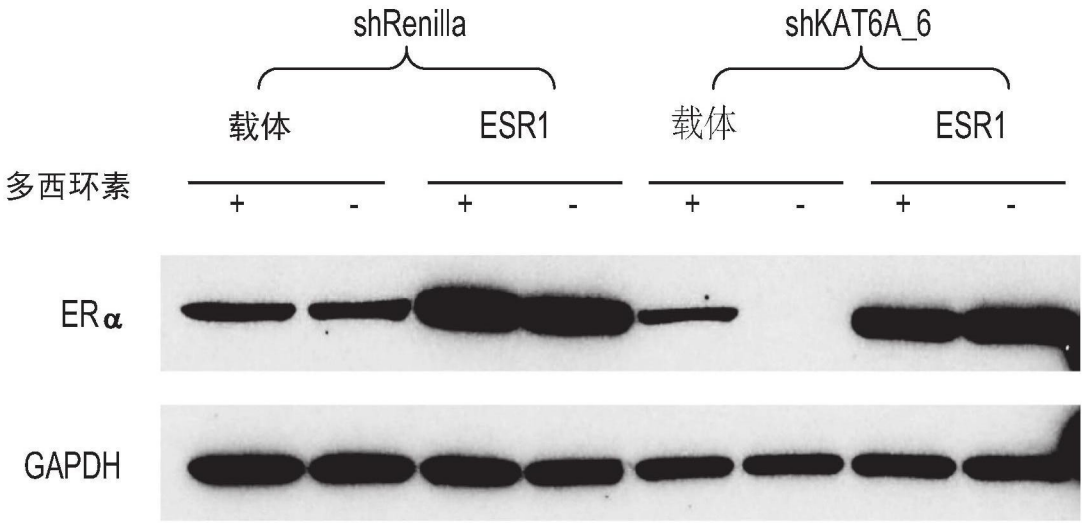


图12A

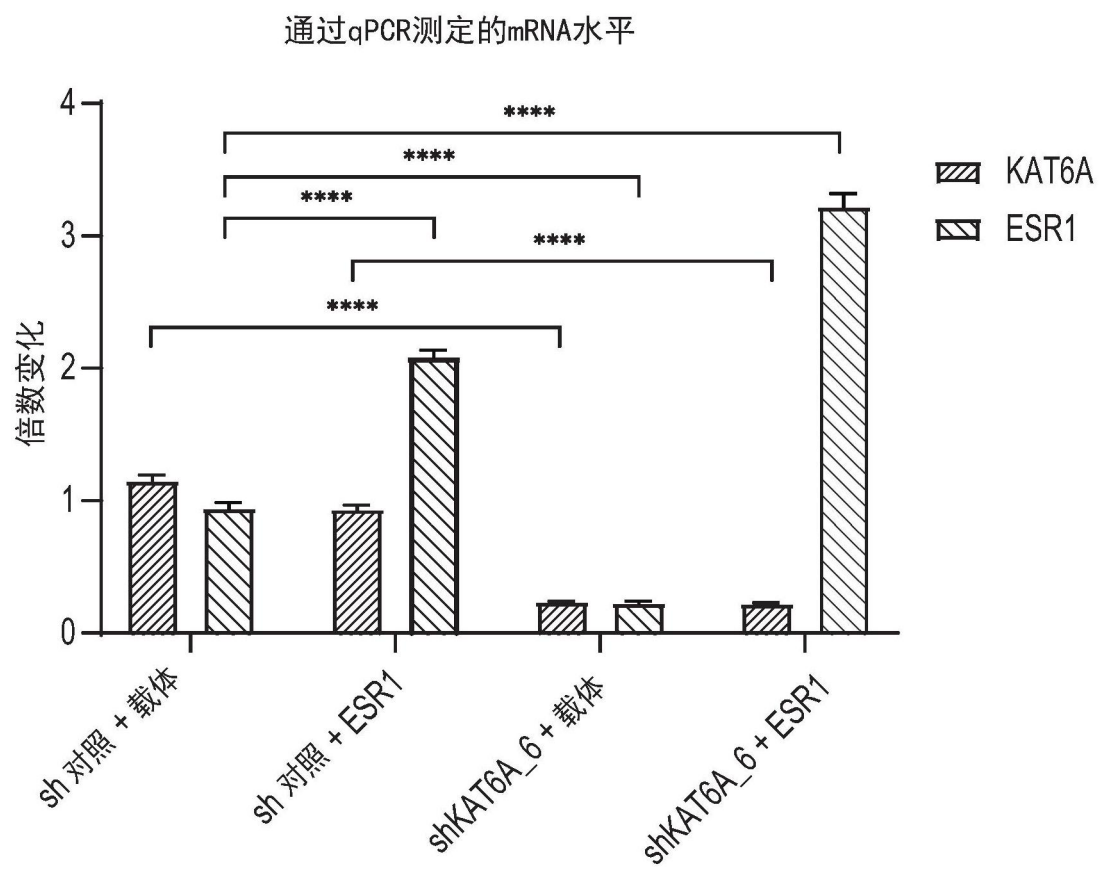


图12B

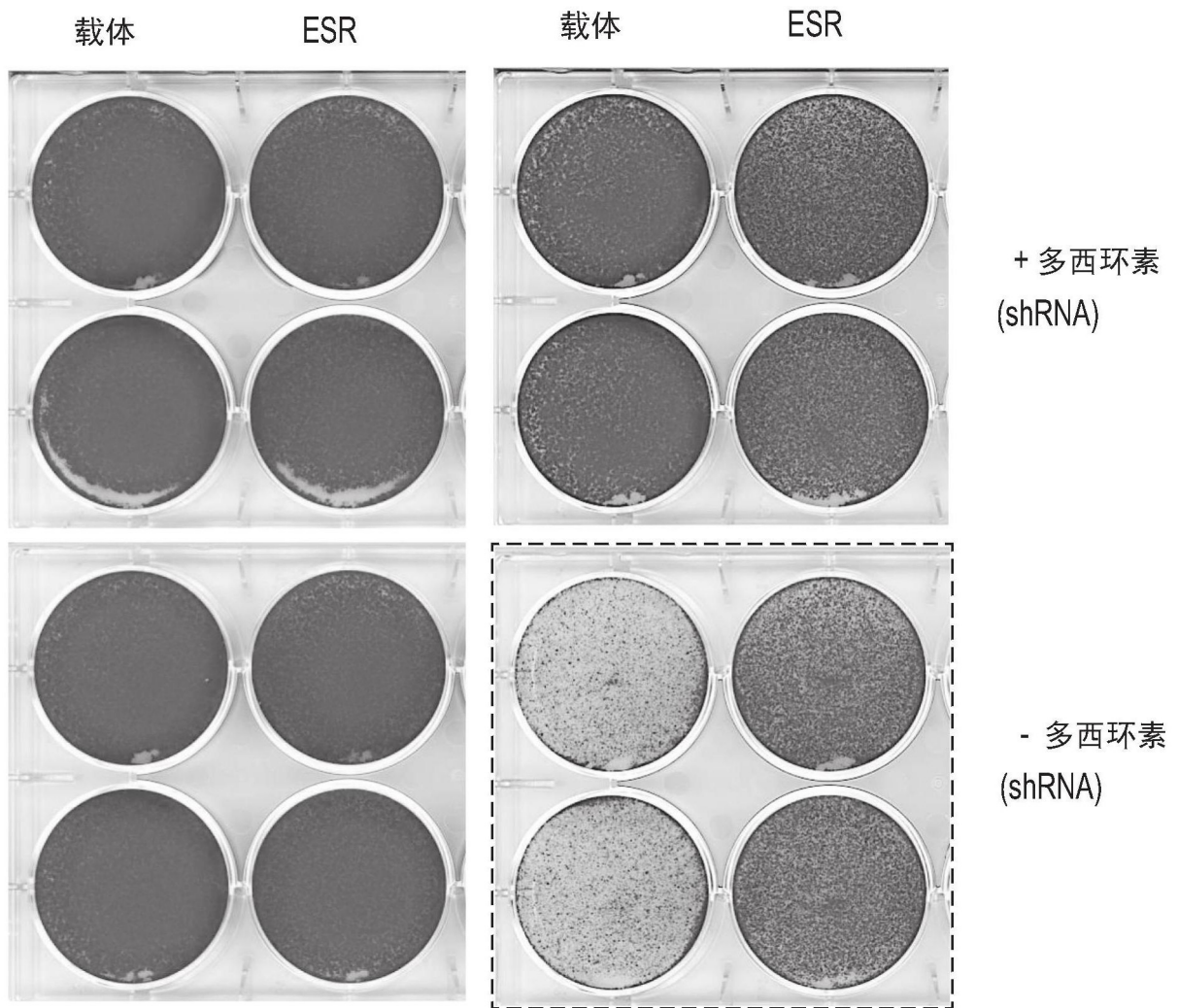


图12C

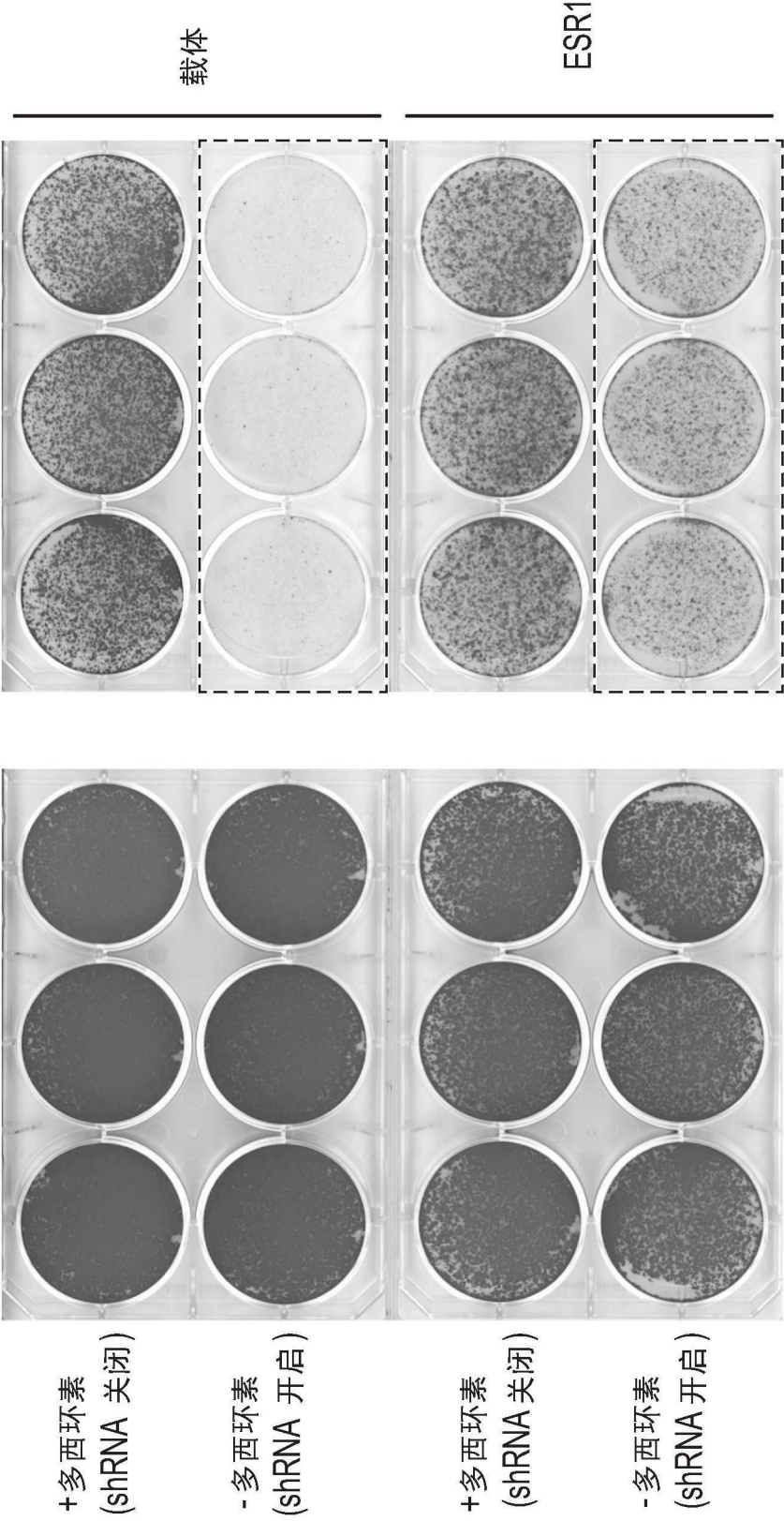


图12D

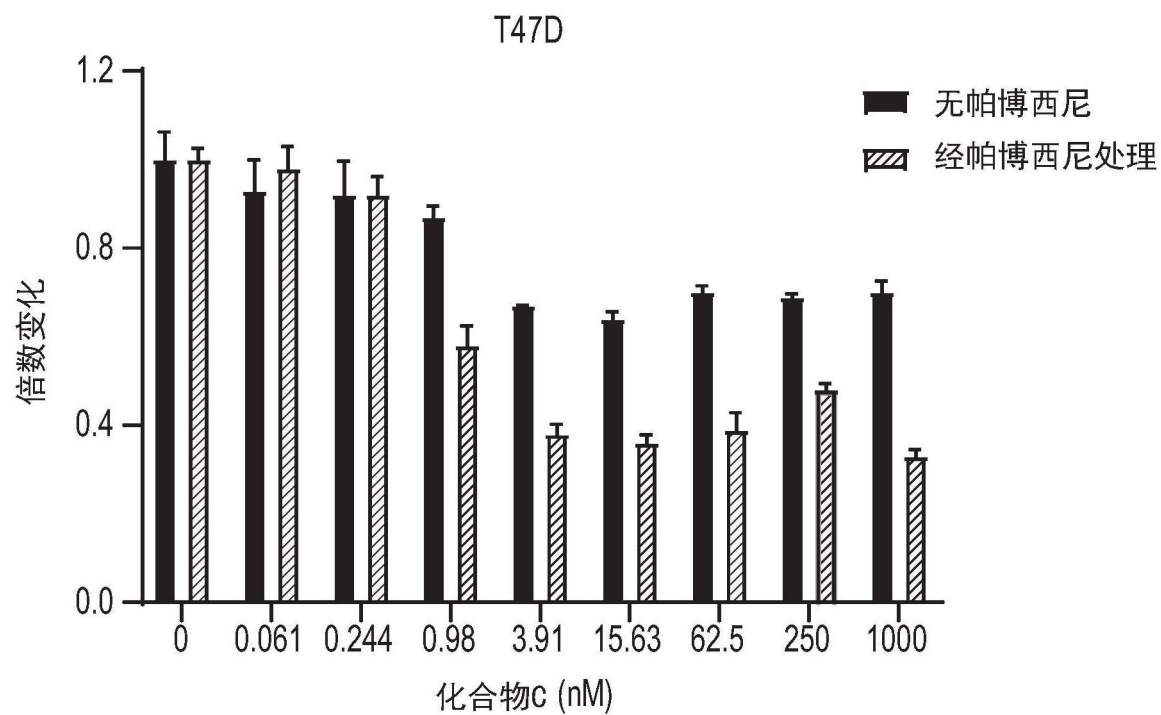


图13A

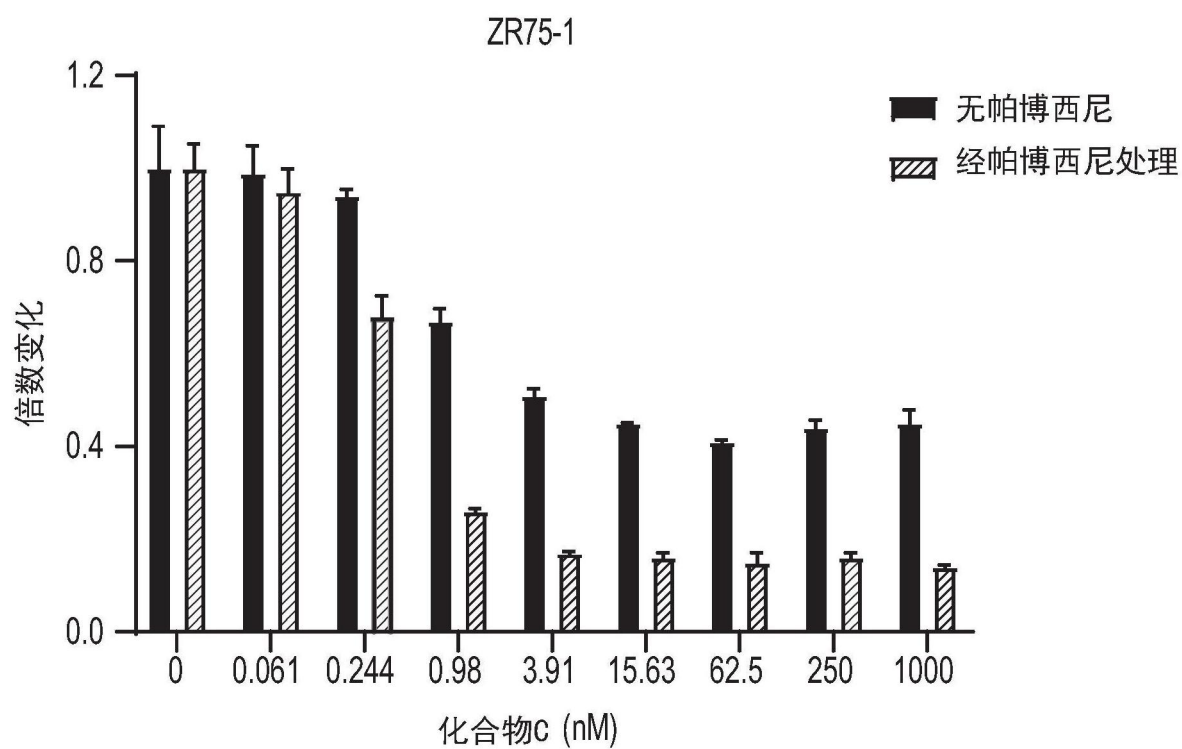


图13B

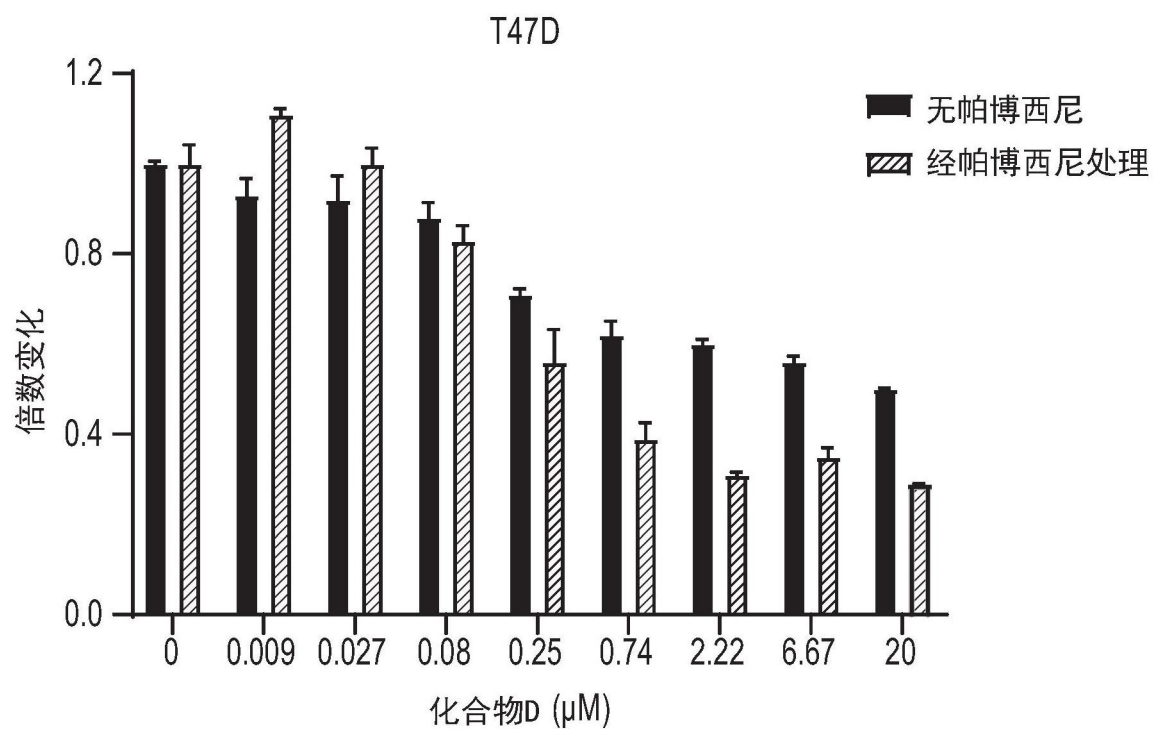


图13C

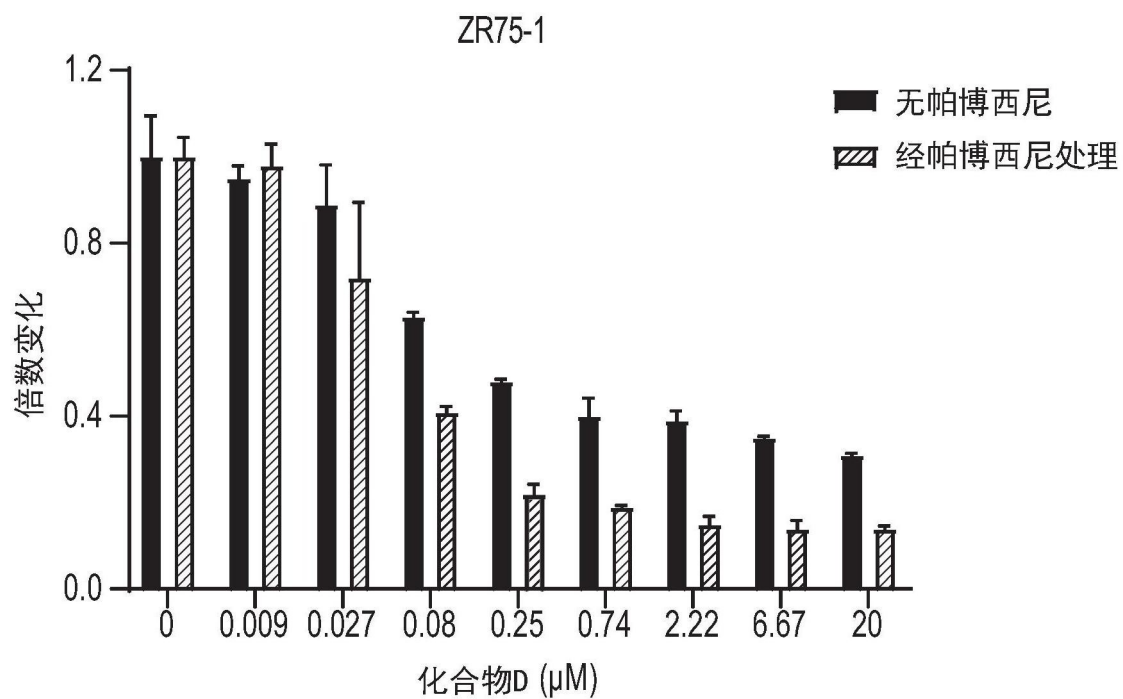


图13D

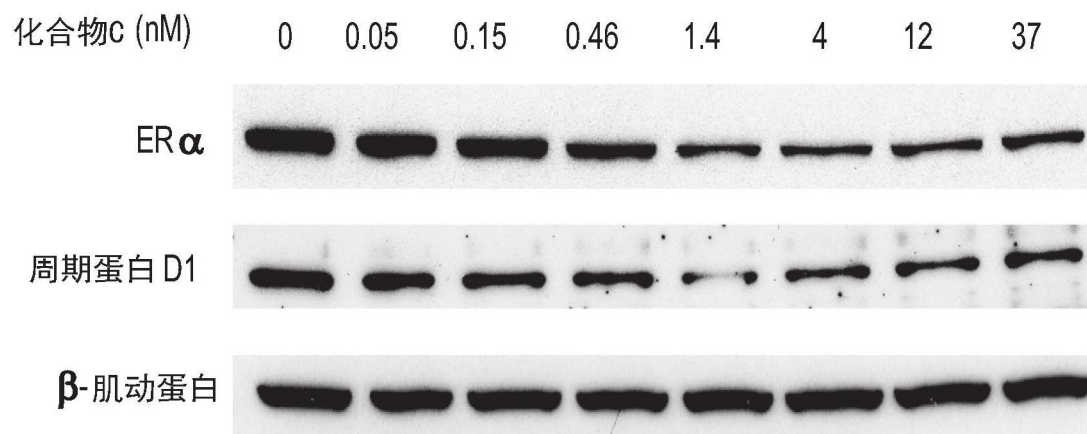


图14A

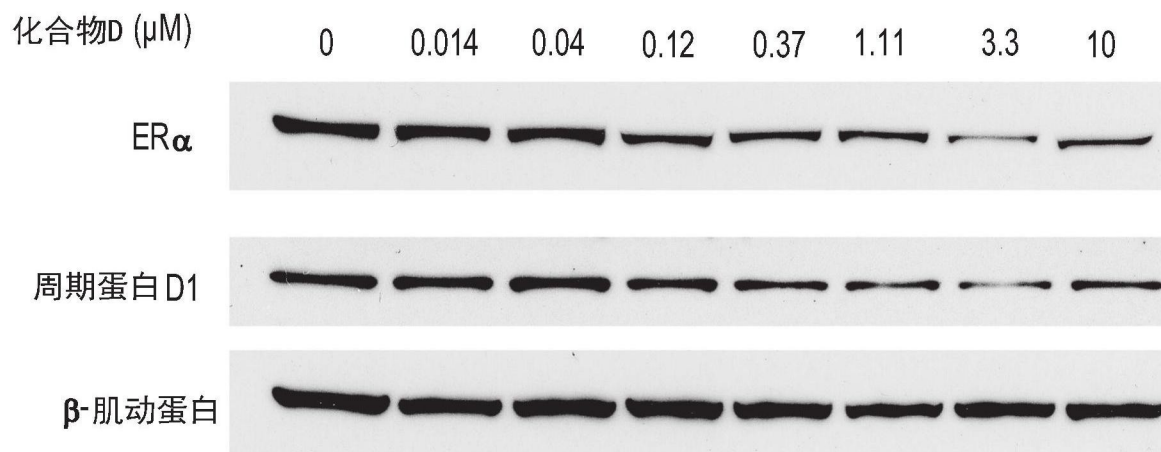


图14B

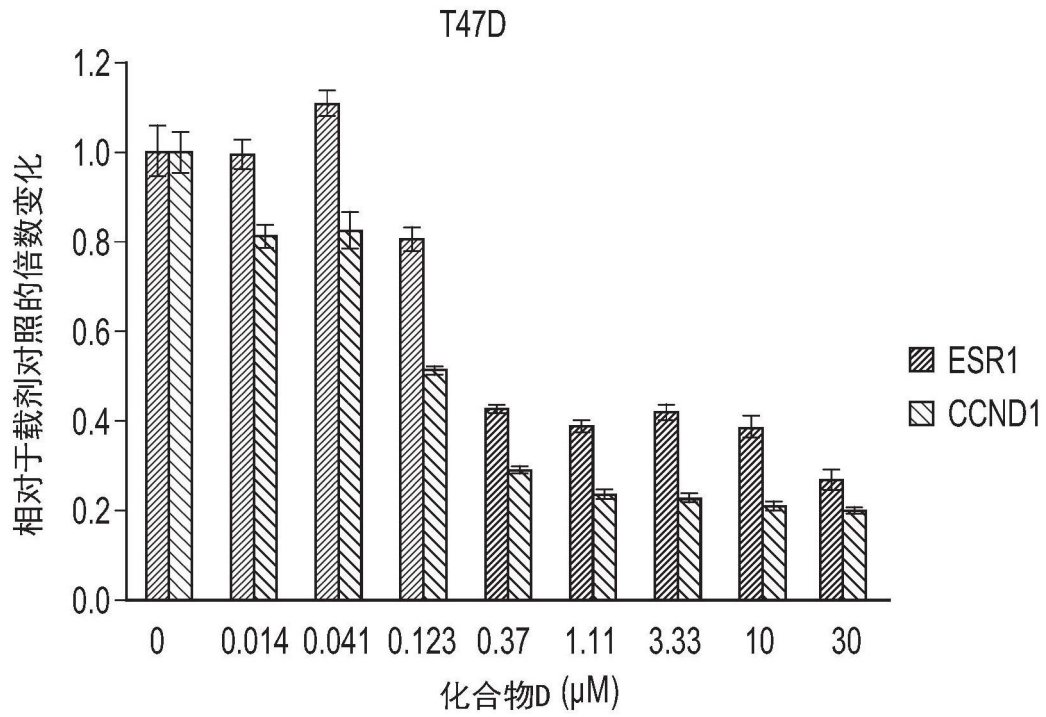


图14C

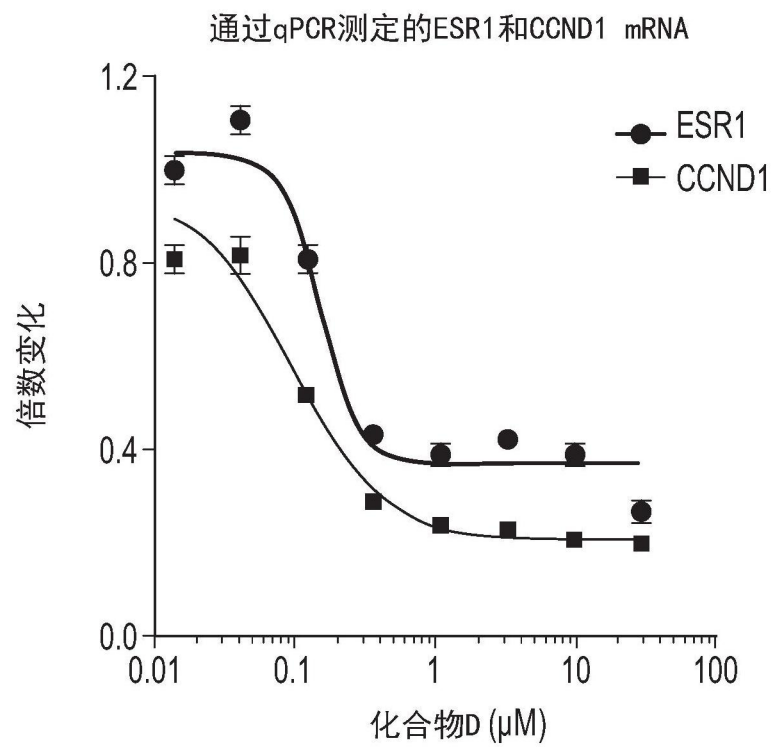


图14D

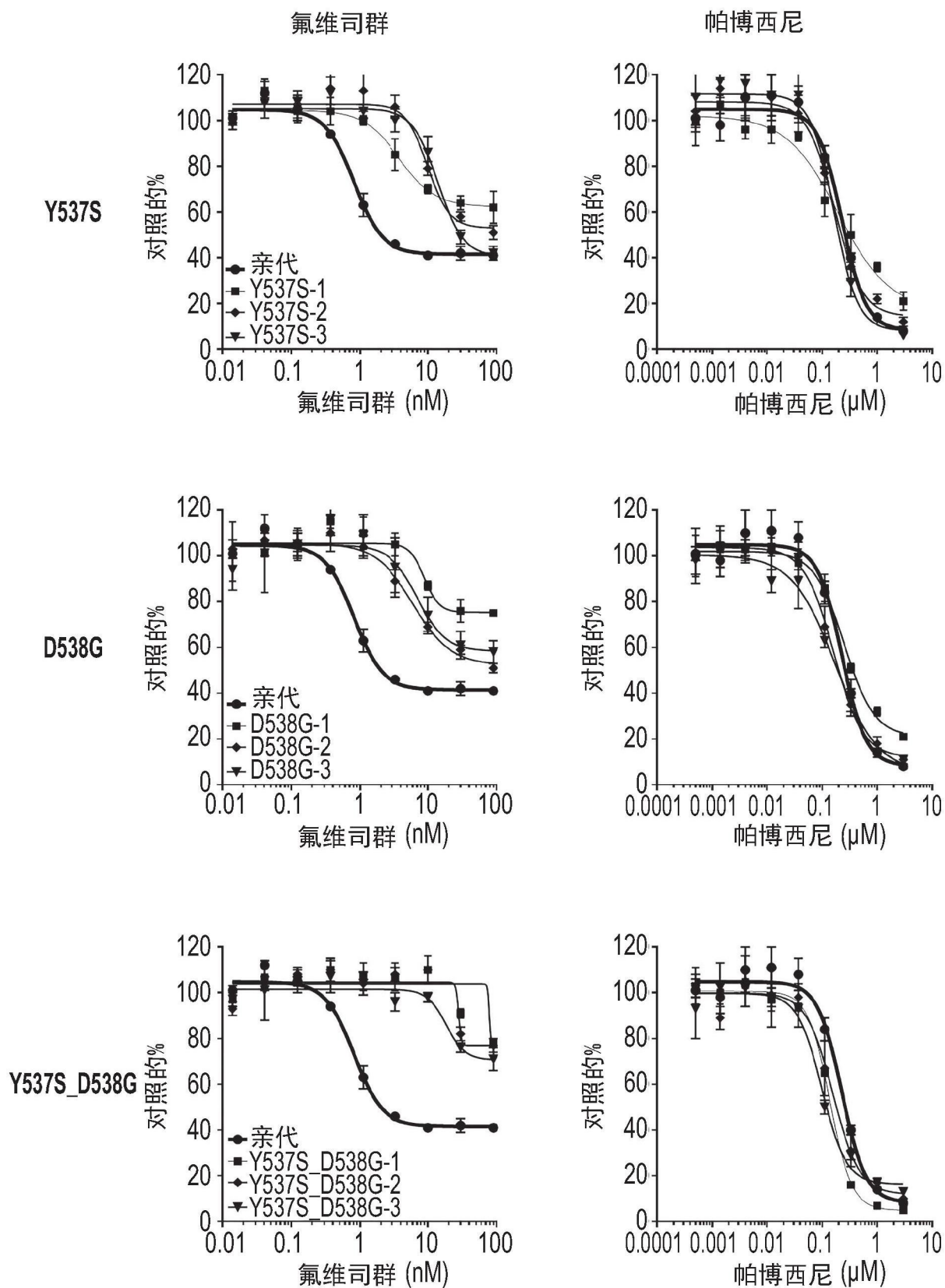


图15A

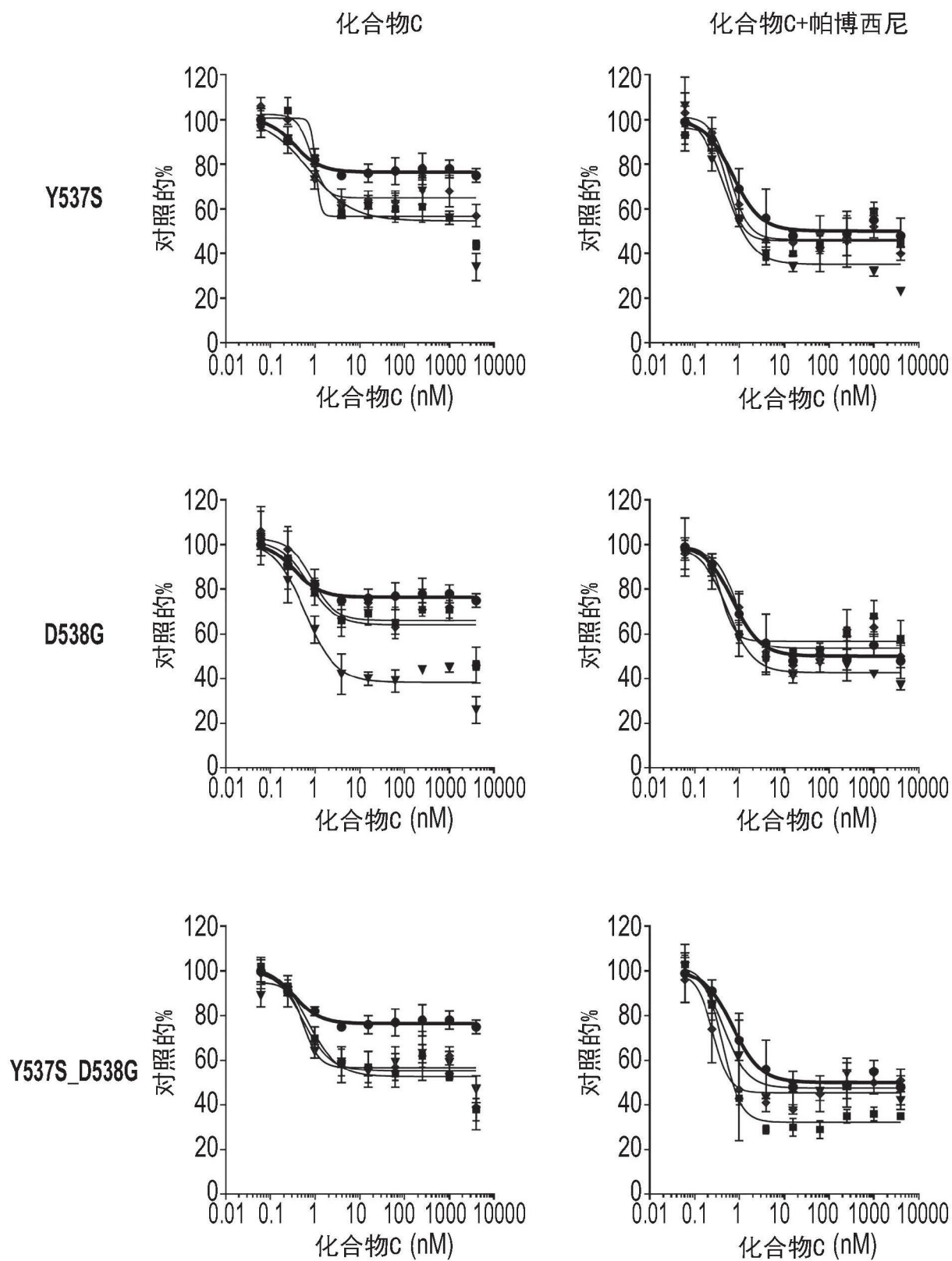


图15A(续)

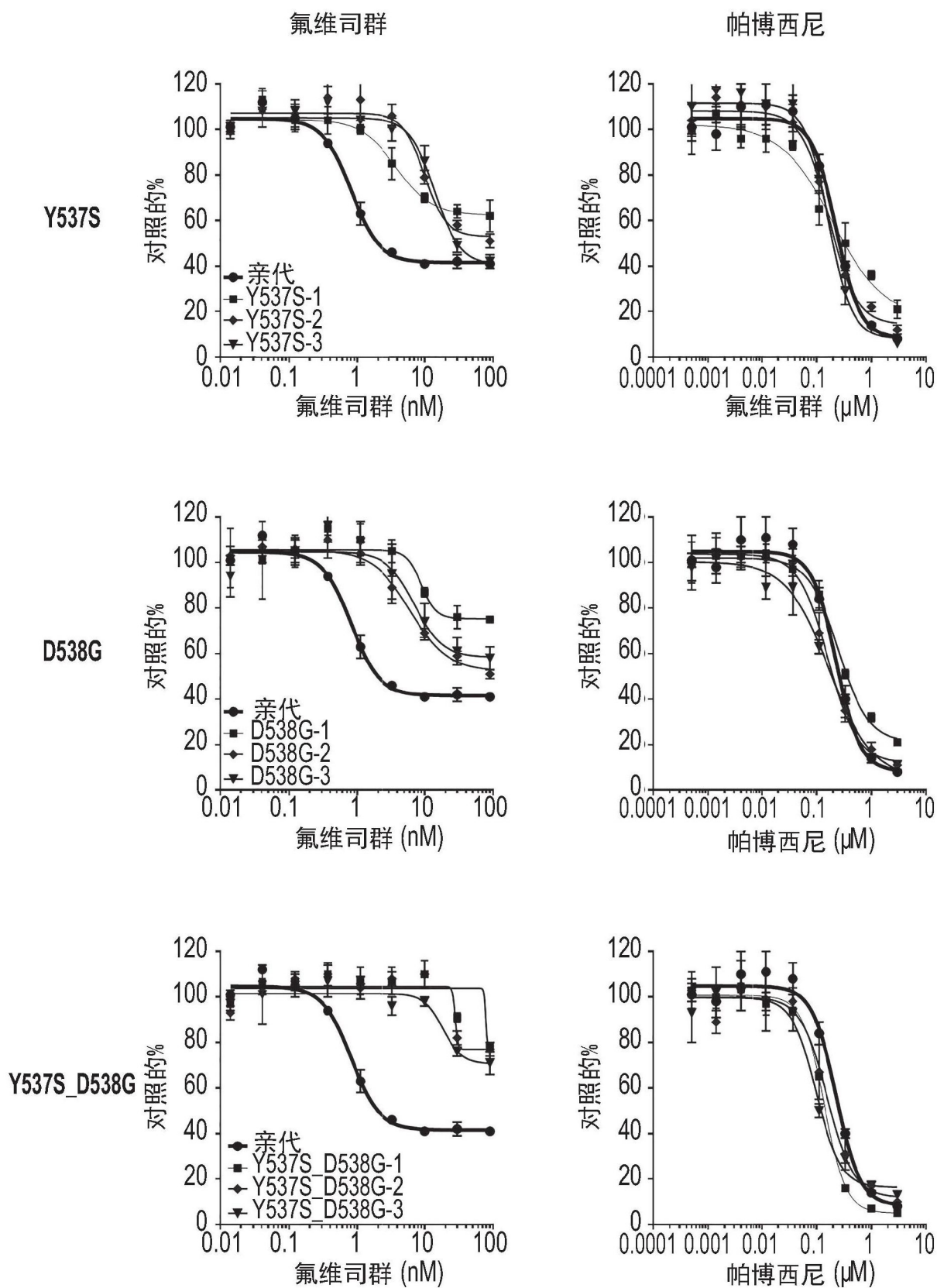


图15B

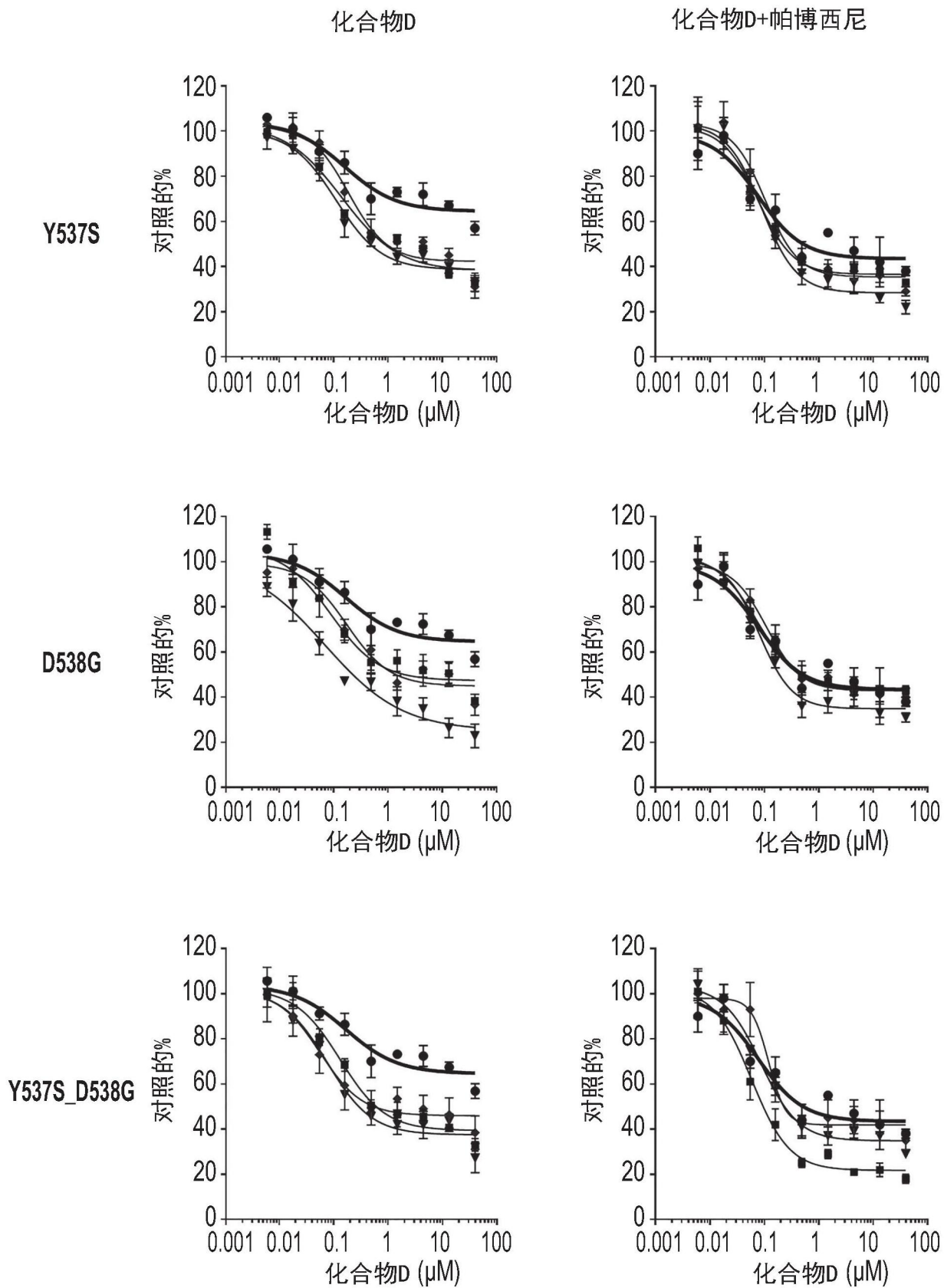


图15B(续)

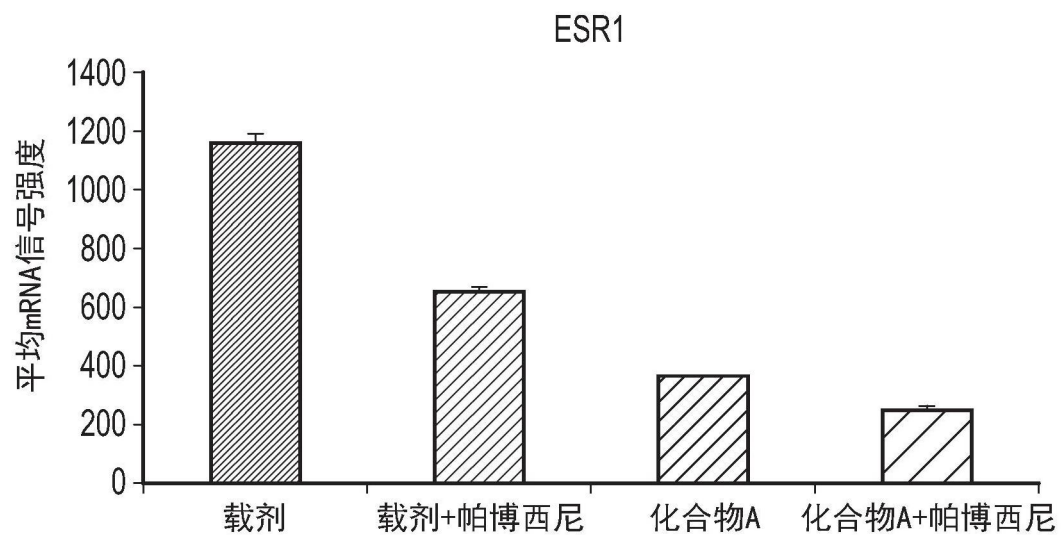


图16A

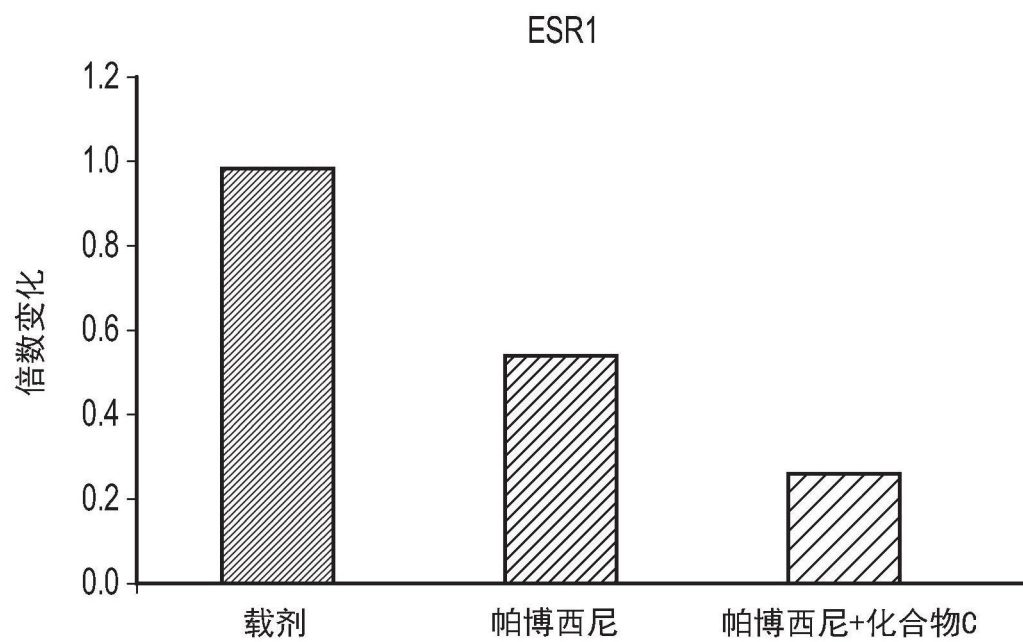


图16B

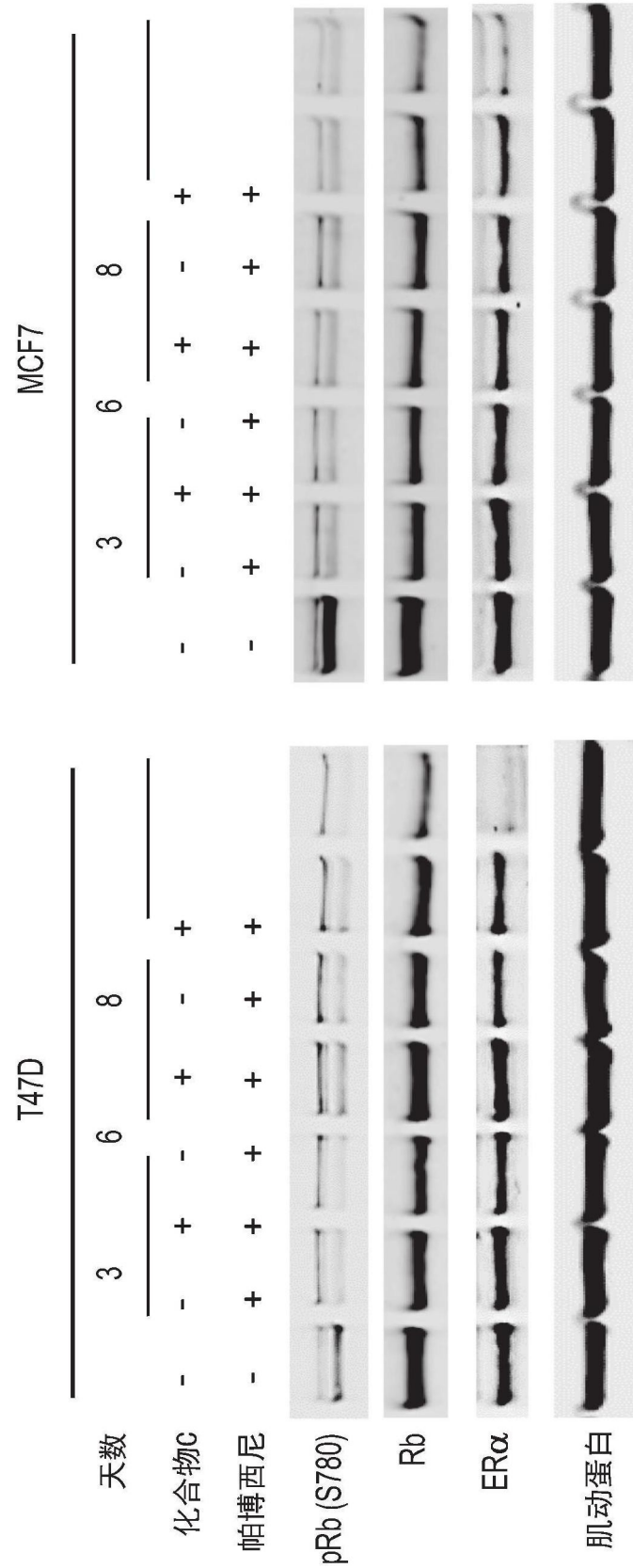


图16C

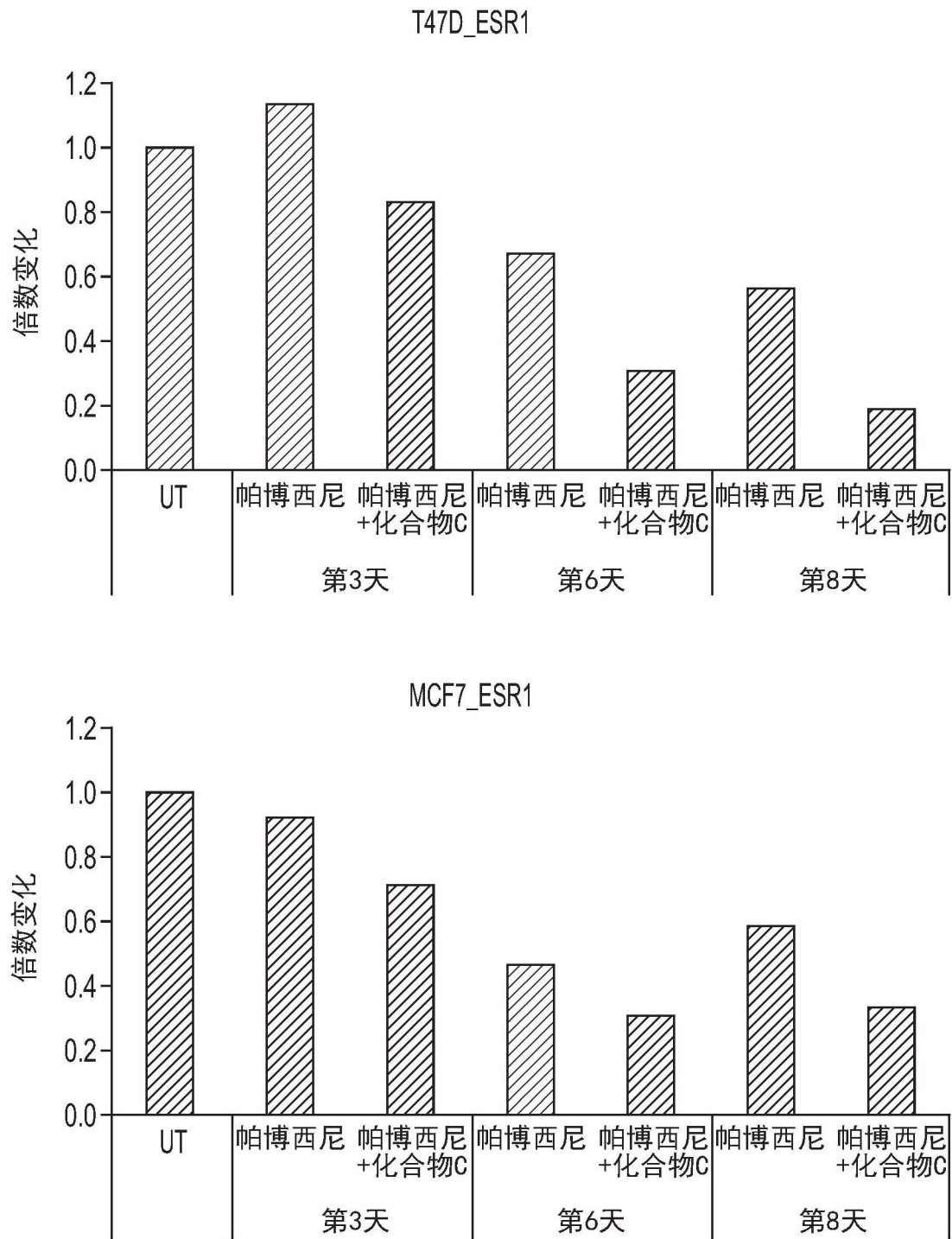


图16D

在ST340中的功效

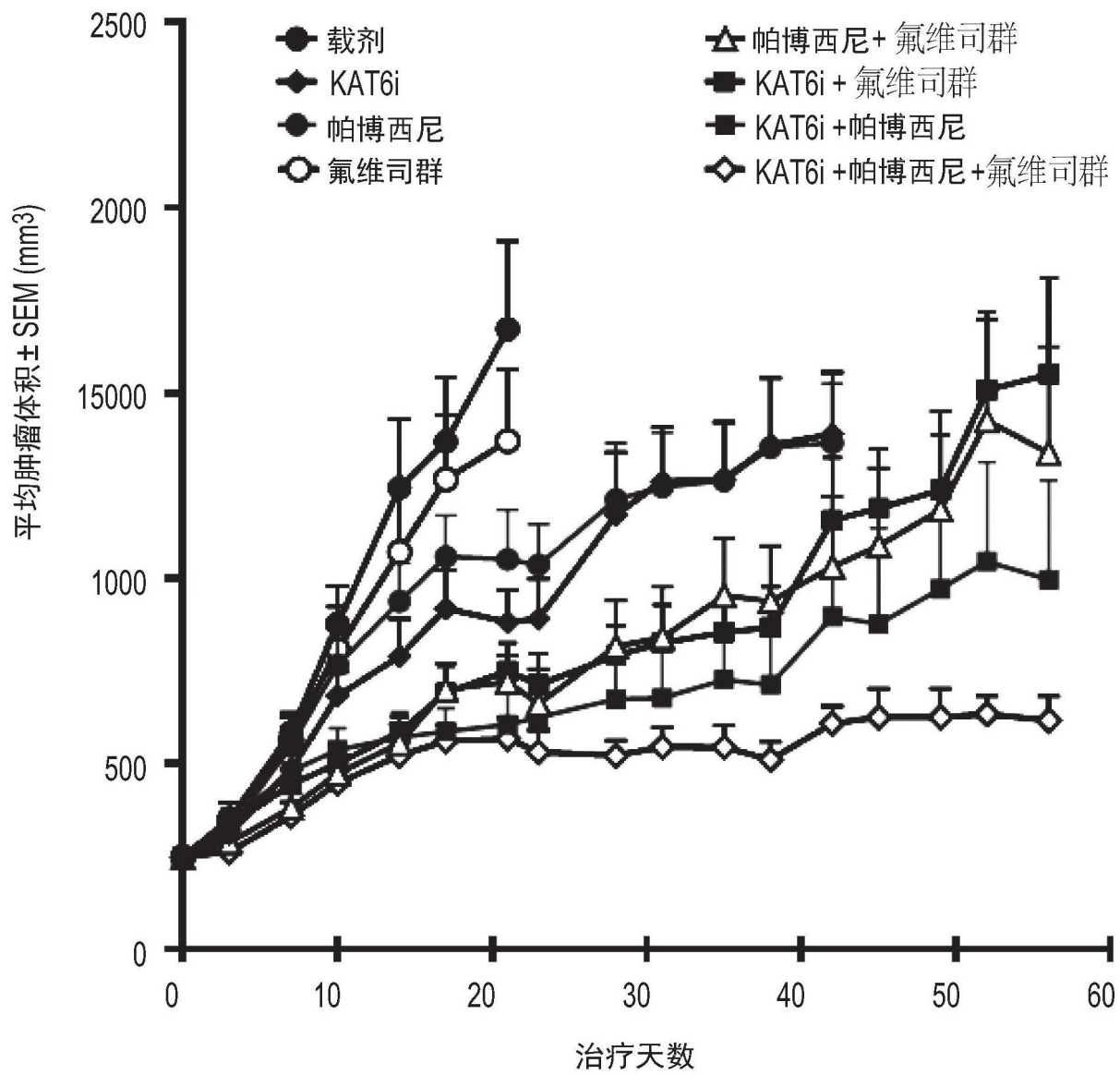


图17A

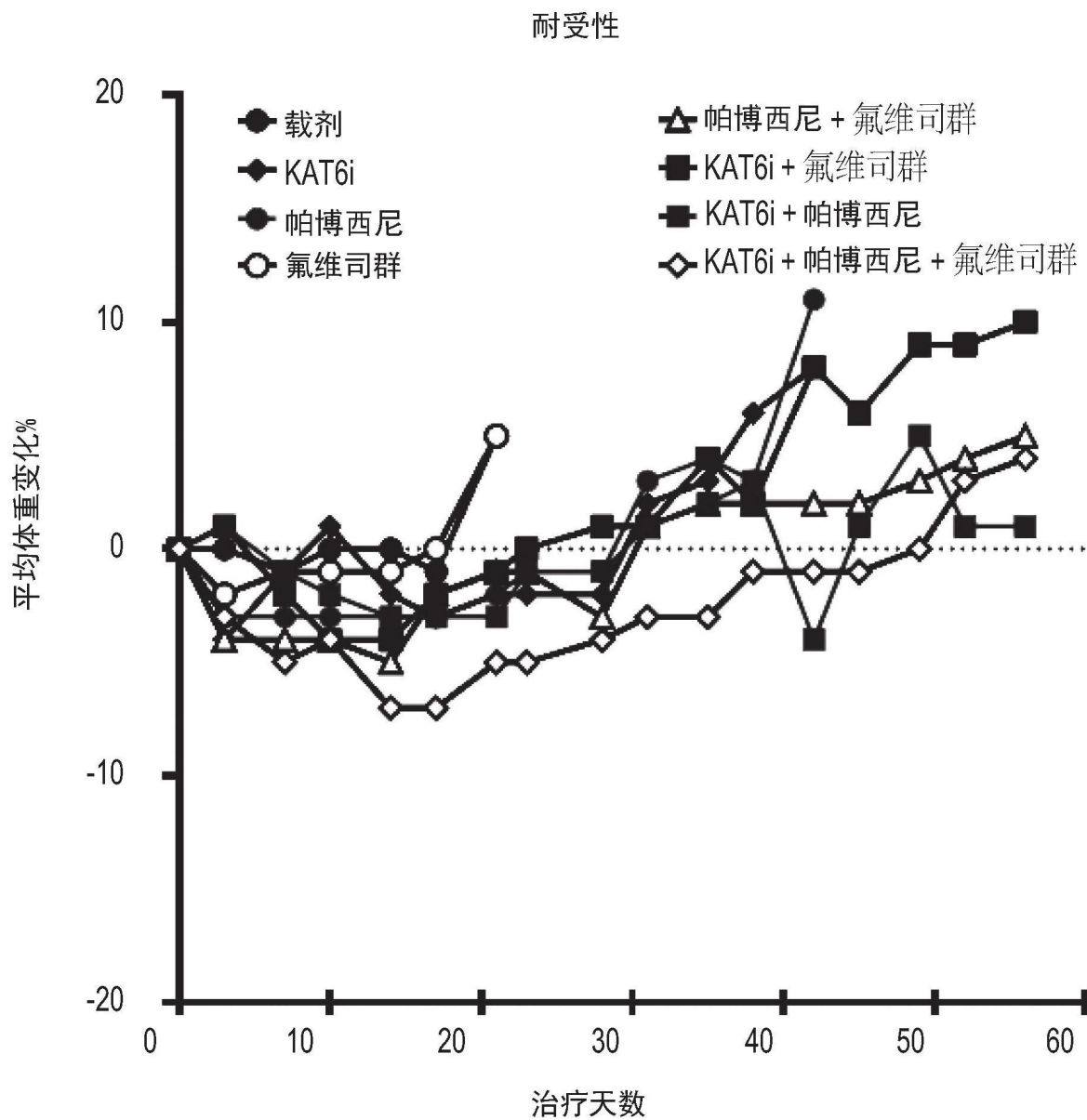


图17B

在ST340中的功效

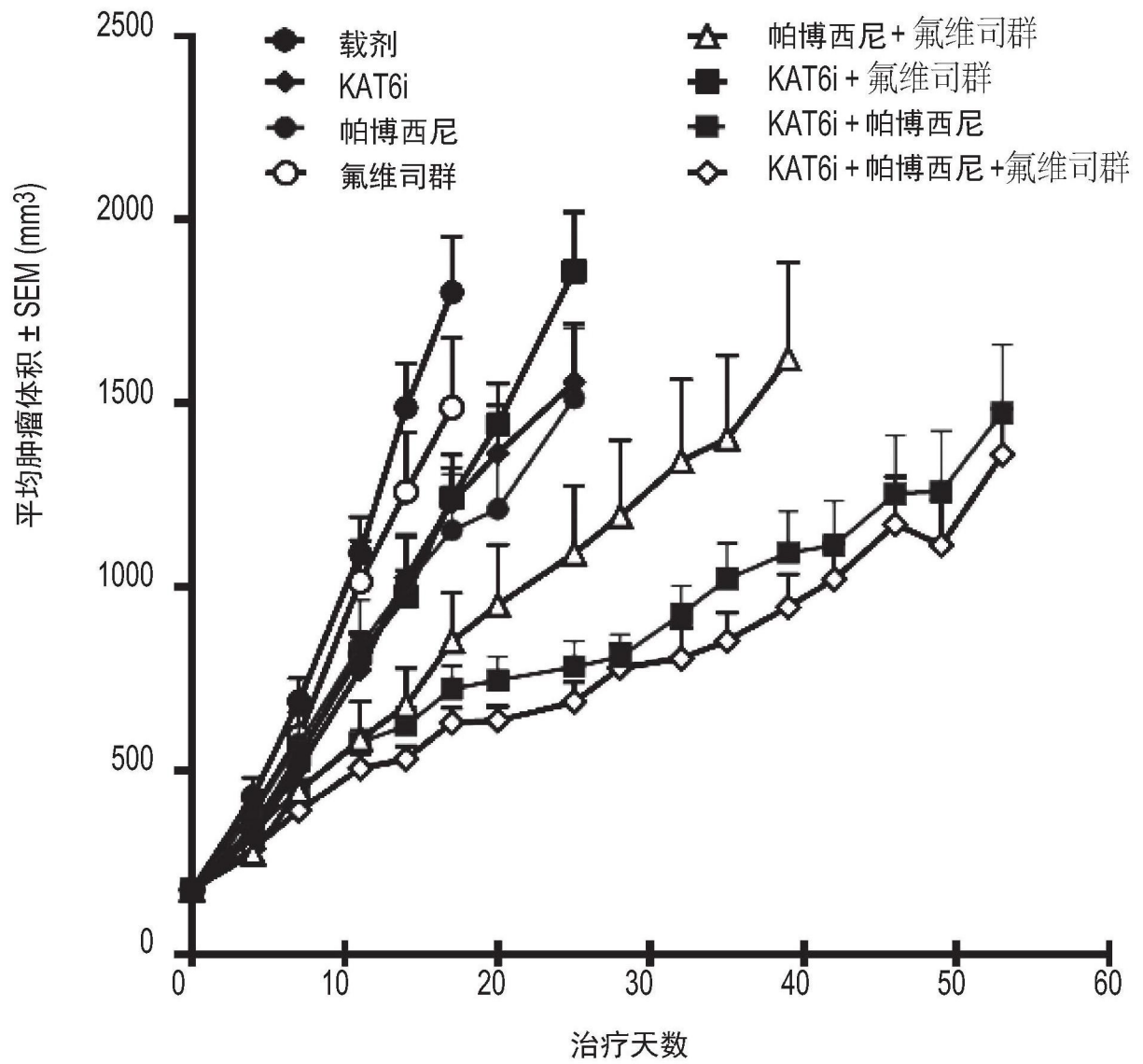


图18A

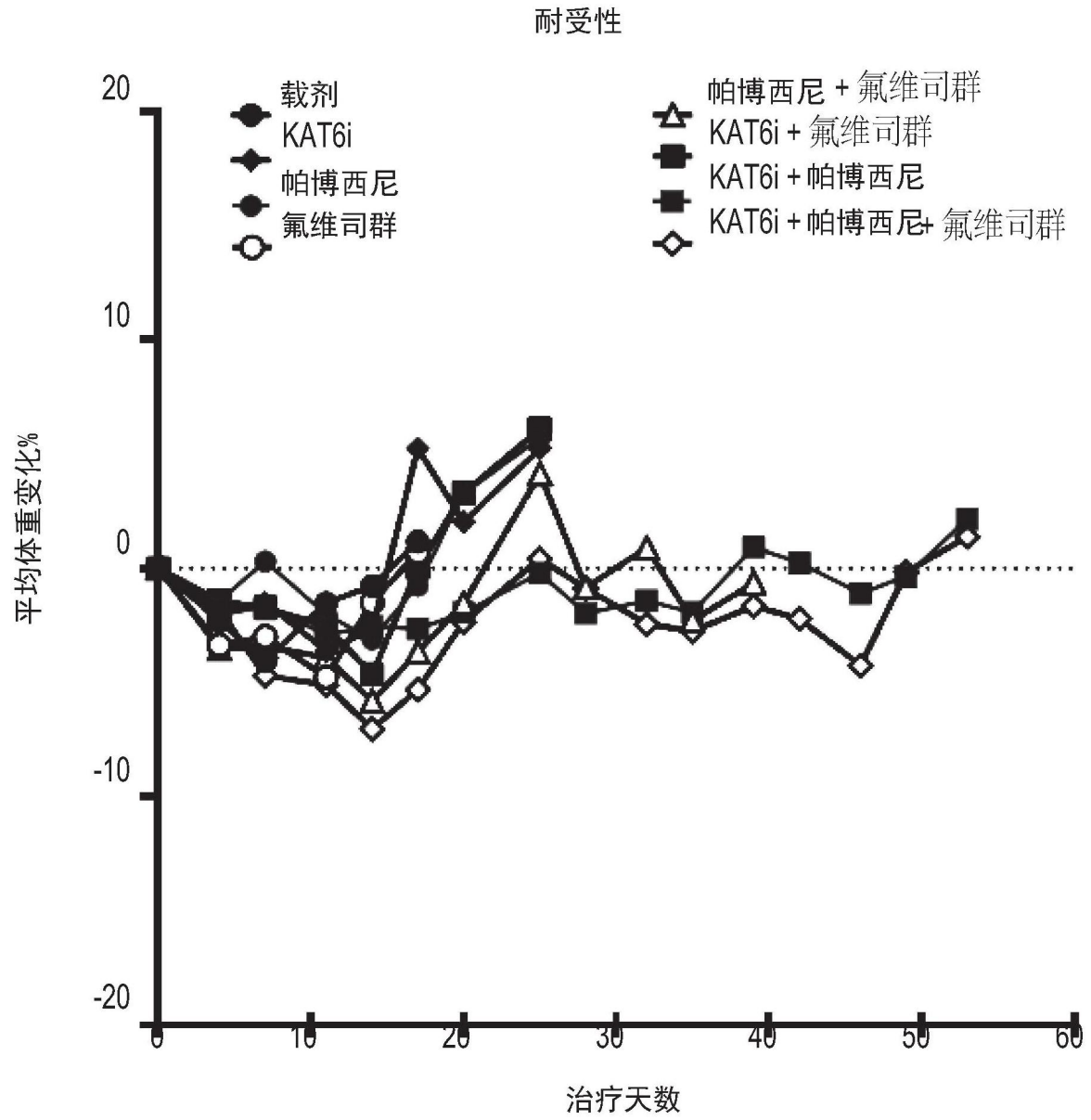


图18B