



(21) 申请号 202310550985.4

(22) 申请日 2023.05.16

(66) 本国优先权数据

202210536761.3 2022.05.17 CN

(71) 申请人 海创药业股份有限公司

地址 610000 四川省成都市高新区科园南路5号蓉药大厦1栋4层附2、3号

(72) 发明人 李景 杜武 刘国庆 霍永旭
陈珂帆 李兴海

(74) 专利代理机构 成都高远知识产权代理事务
所(普通合伙) 51222
专利代理师 郑勇力 张娟

(51) Int. Cl.

A61K 45/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

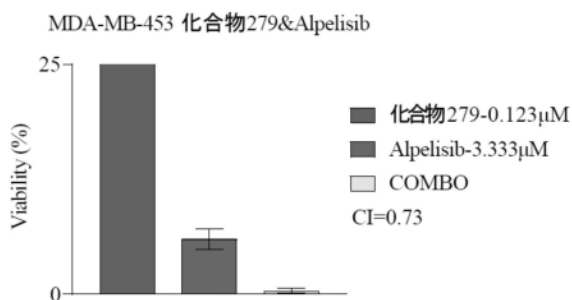
权利要求书27页 说明书35页 附图17页

(54) 发明名称

一种治疗三阴乳腺癌的药物

(57) 摘要

本发明涉及一种治疗三阴乳腺癌的药物,属于制药领域。本发明首次发现,靶向雄激素受体的基于度胺类E3连接酶配体的蛋白降解剂能够有效预防和/或治疗三阴乳腺癌(包括雄激素受体阳性的三阴乳腺癌),在制备预防和/或治疗三阴乳腺癌的药物中具有良好的前景。本发明首次发现,基于度胺类E3连接酶配体的雄激素受体的蛋白降解剂与靶向药物(包括PI3K α 抑制剂、PARP抑制剂)、免疫治疗药物或化疗药物联合使用能够有效预防和/或治疗三阴乳腺癌,在制备预防和/或治疗三阴乳腺癌的药物中具有良好的前景。



1. 基于度胺类E3连接酶配体的靶向雄激素受体的降解剂在制备预防和/或治疗三阴乳腺癌的药物中的用途。

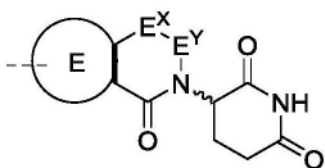
2. 如权利要求1所述的用途,其特征在于:所述靶向雄激素受体的降解剂为式(I)所示的PROTAC双功能嵌合体分子,或其光学异构体、其互变异构体、其药学上可接受的盐:



(I)

其中ARB为雄激素受体的配体,L为链接子,U为基于度胺类的E3连接酶的配体。

3. 如权利要求2所述的用途,其特征在于:所述U为CRBN类E3连接酶配体具有如下的结构:

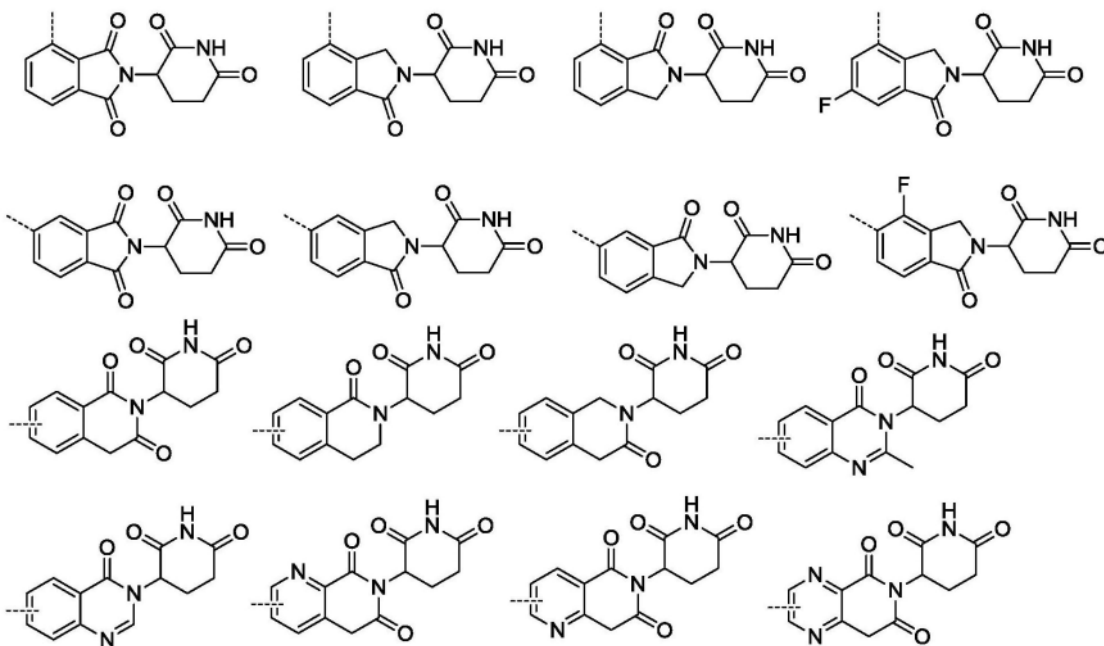


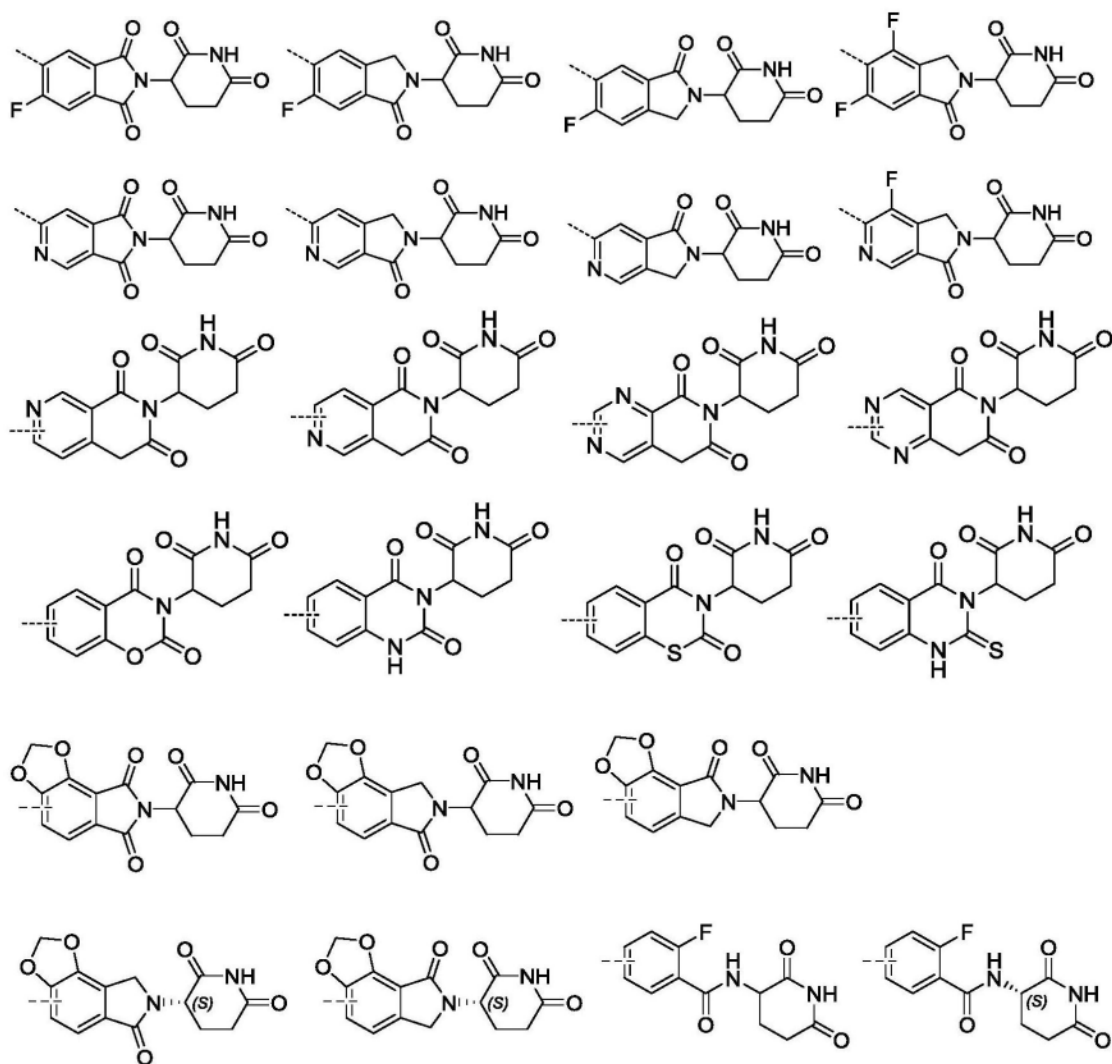
其中,E为未取代的和取代的苯环,五元芳杂环,六元芳杂环,苯并芳杂环,苯并不饱和杂环;

E^X 为无,卤素,氧,硫,氮,羰基, $-(CH_2)_n-$;

E^Y 为无,H,羰基。

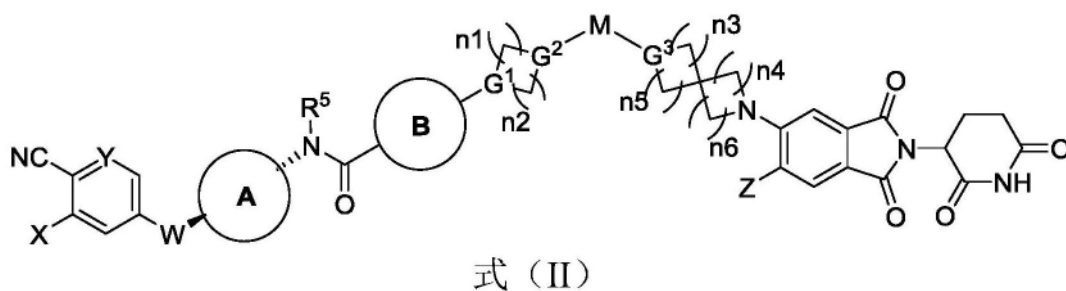
4. 如权利要求2或3所述的用途,其特征在于:所述U的结构选自:





5. 如权利要求2所述的用途,其特征在于:所述PROTAC双功能嵌合体分子选自ARV-110, ARV-766, HP518, AC0176, GT20029, ASN-1780, ARD-2128, ARD-2585。

6. 如权利要求2所述的用途,其特征在于:所述PROTAC双功能嵌合体分子的结构如式(II)所示:



其中X选自F, Cl, Br, Me, CF₃;

Y选自CH或N;

W选自O, S, NMe;

环A选自被R¹、R²、R³和/或R⁴取代的以下基团:环丙烷,环丁烷,环戊烷,环己烷,环庚烷;

R¹, R², R³, R⁴, R⁵分别独立地选自氢, Me;

环B选自5元芳杂环, 6元芳环, 6元芳杂环;

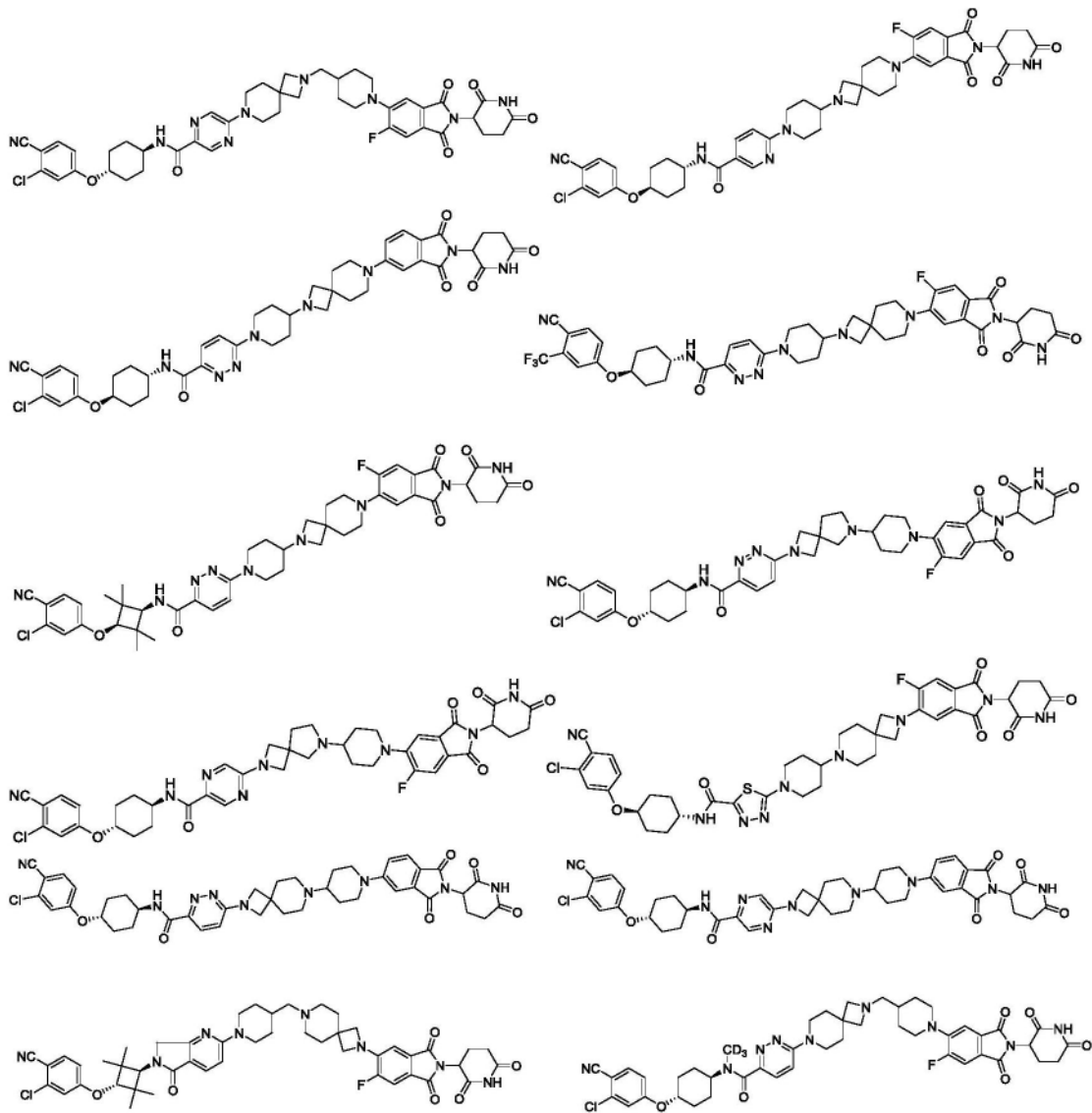
G^1, G^2, G^3 分别独立地选自 CR^6, N ; 其中 R^6 选自 H, 卤素, 羟基;

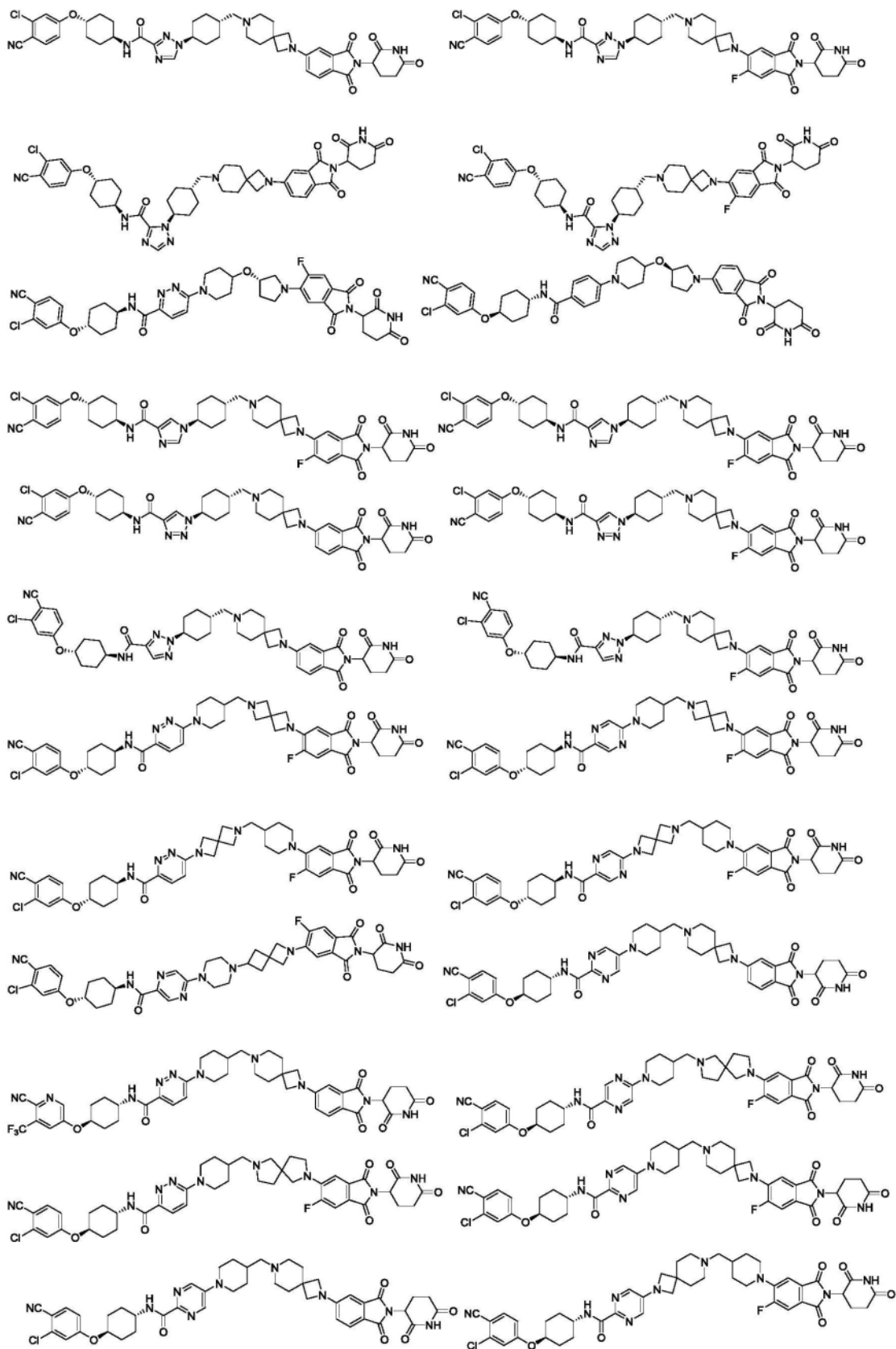
$n1, n2, n3, n4, n5, n6$ 分别独立地选自 1 或 2;

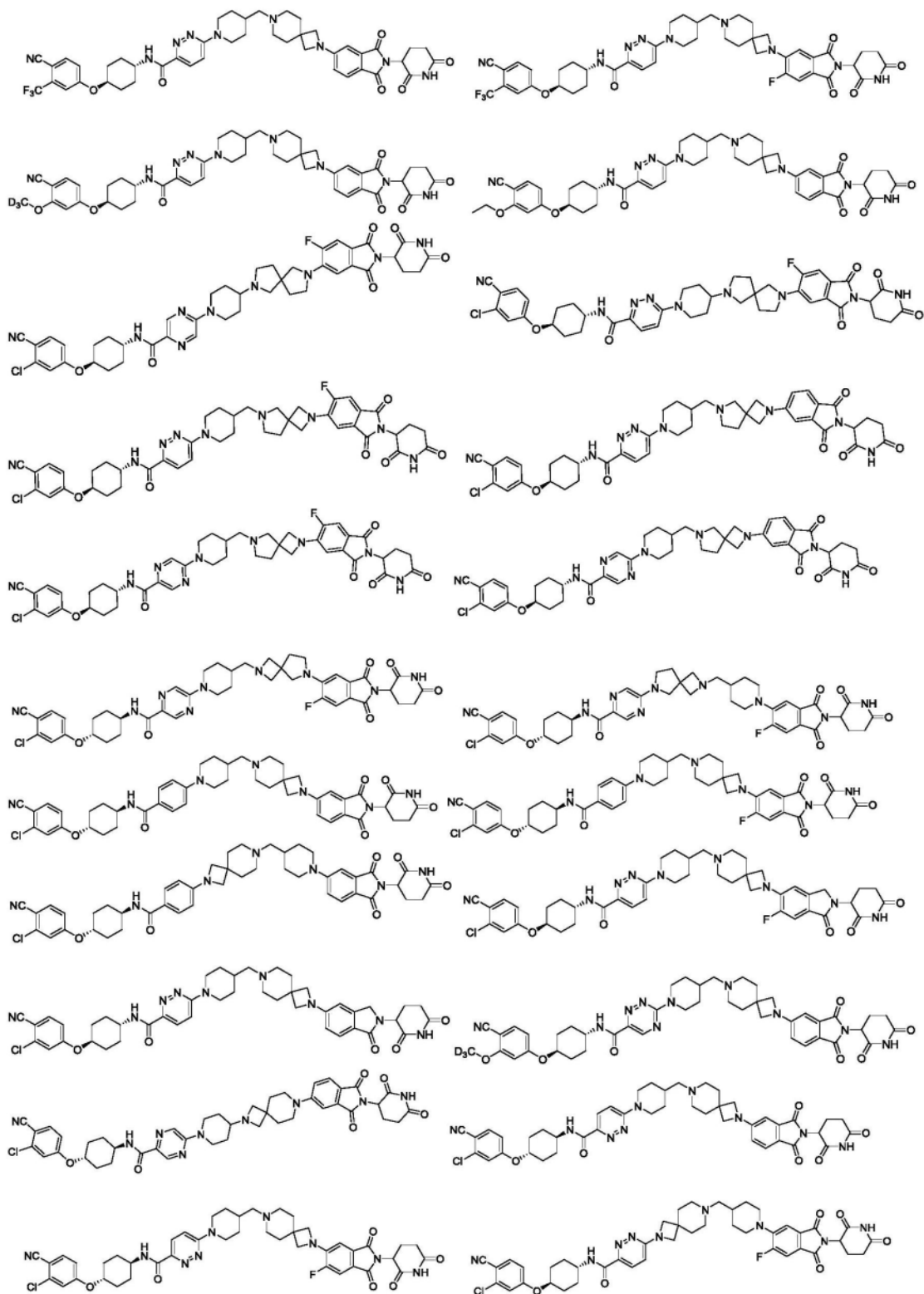
M 选自 CR^7R^8 , 其中 R^7, R^8 分别独立地选自 H, Me;

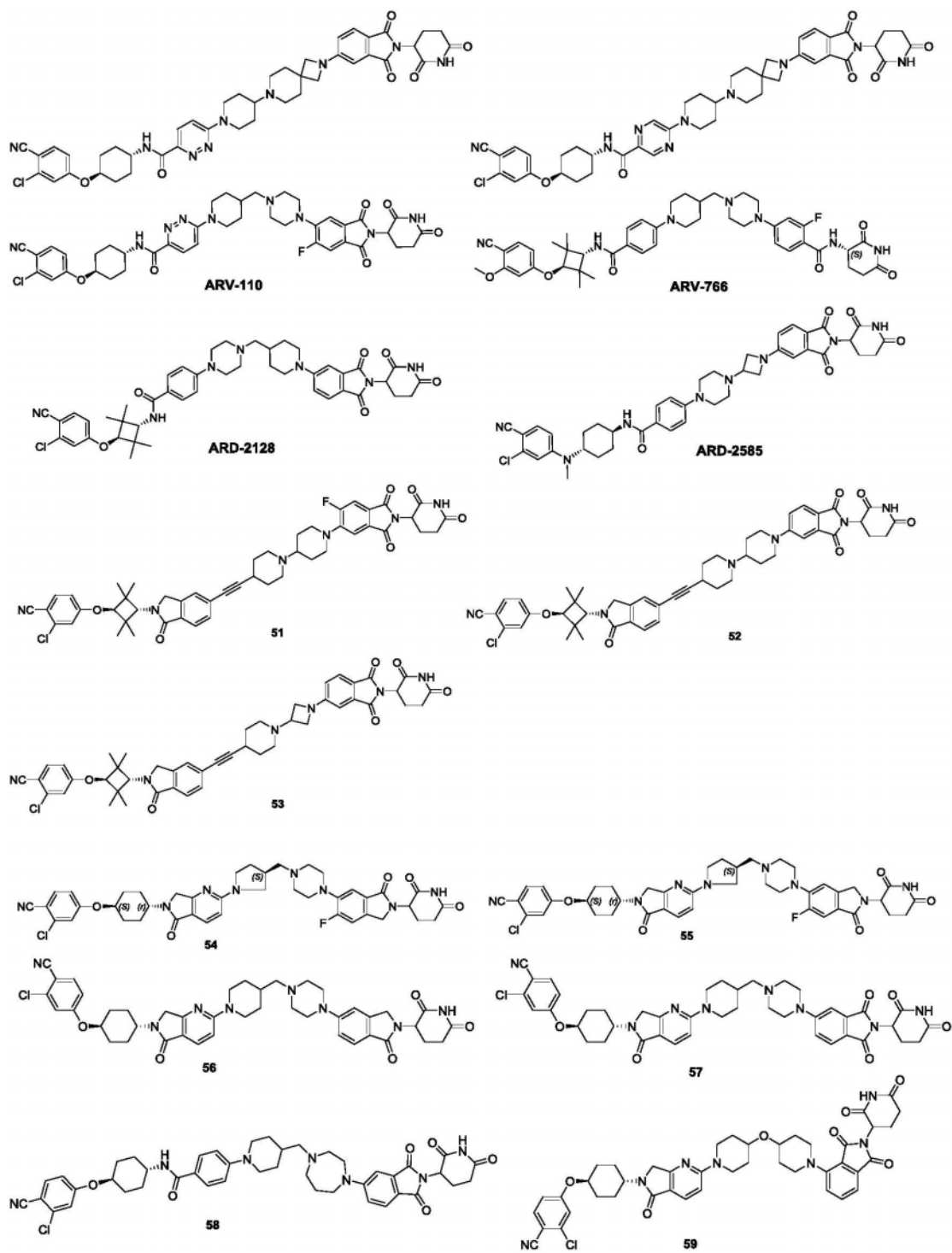
Z 选自 H, F, Cl, Me。

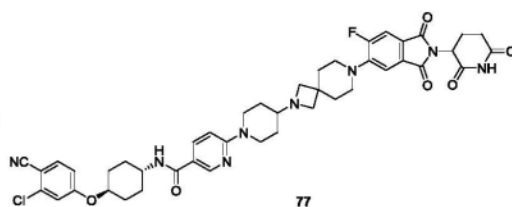
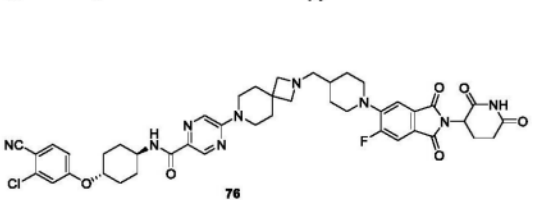
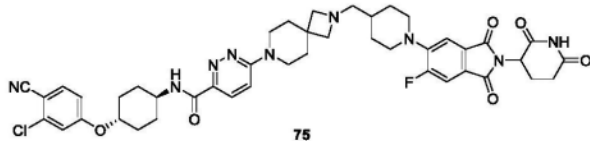
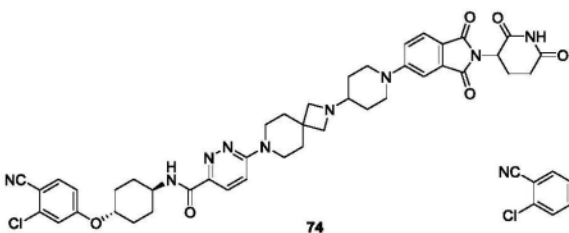
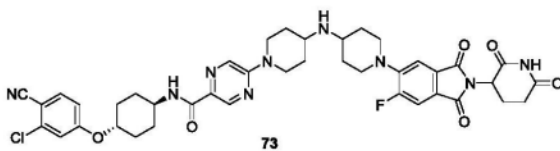
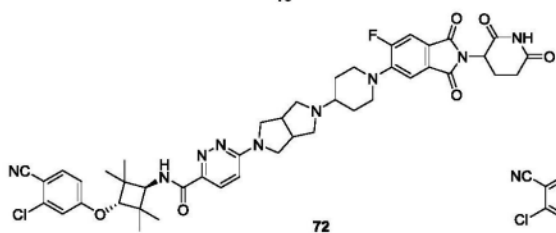
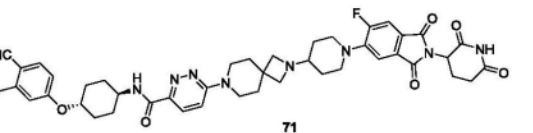
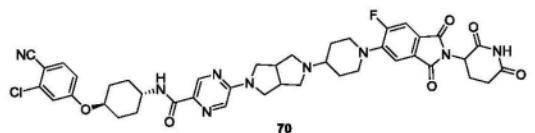
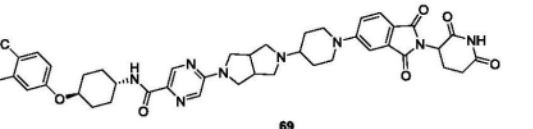
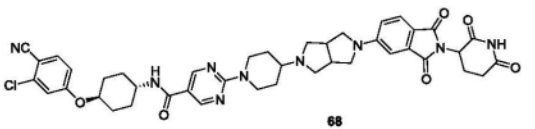
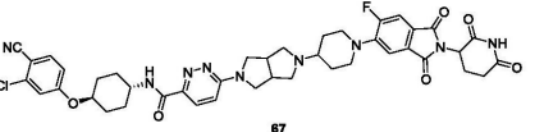
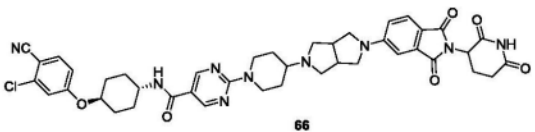
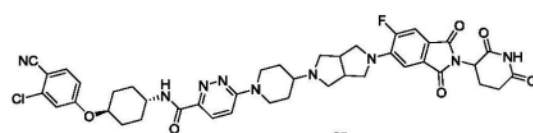
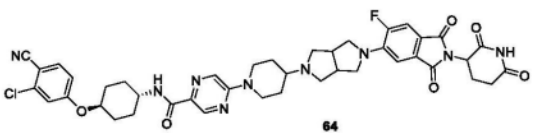
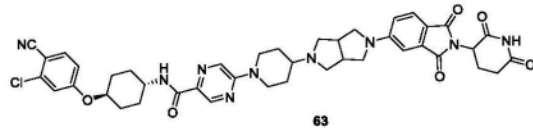
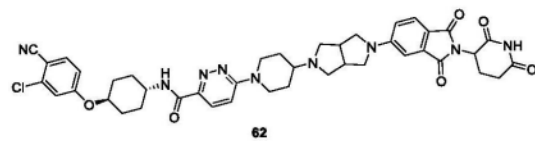
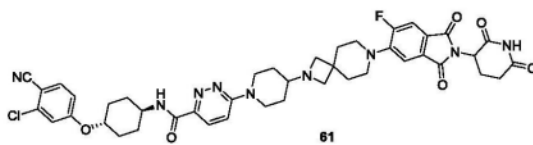
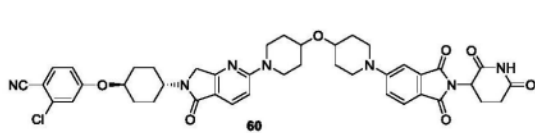
7. 如权利要求 2 所述的用途, 其特征在于: 所述 PROTAC 双功能嵌合体分子的结构选自:

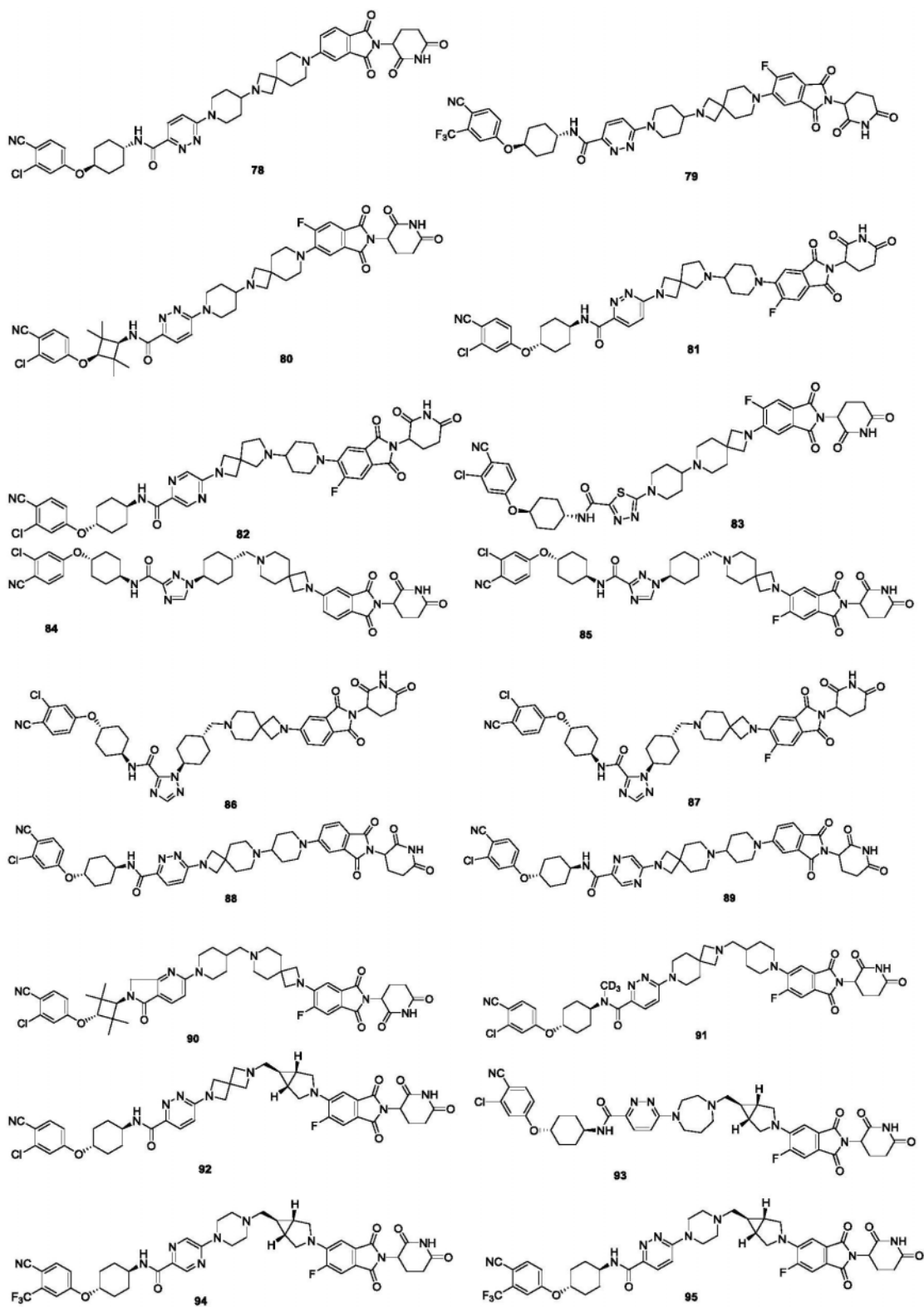


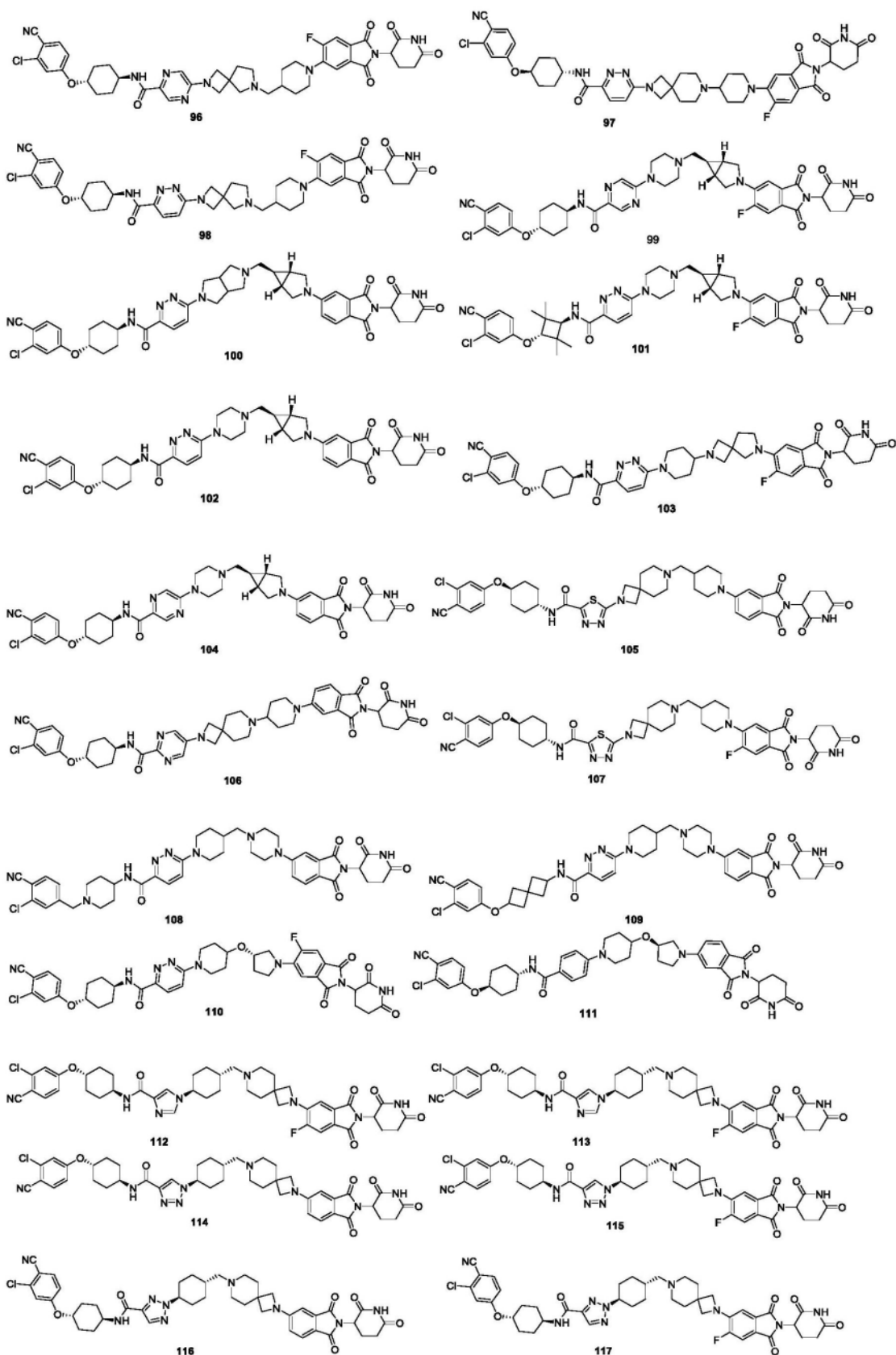


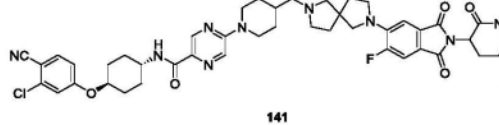
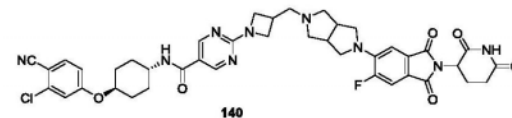
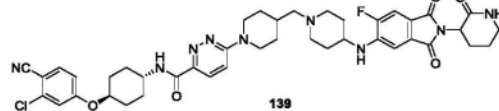
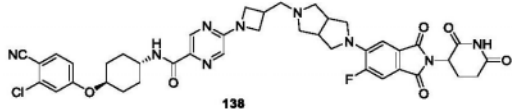
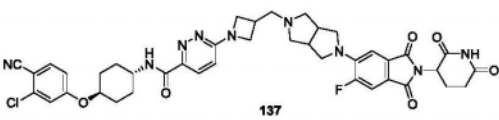
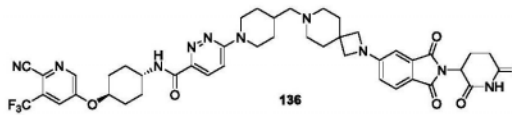
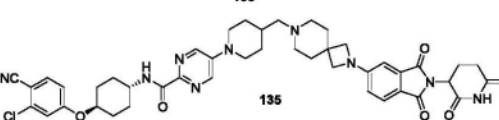
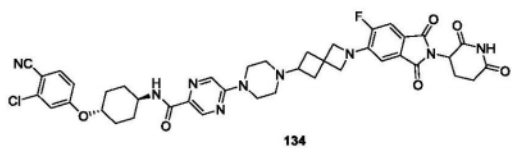
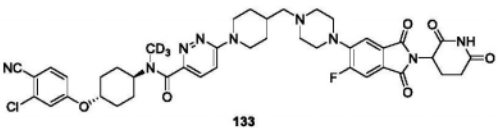
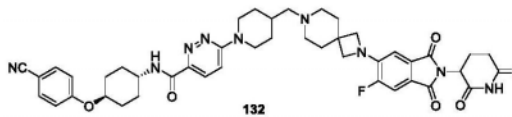
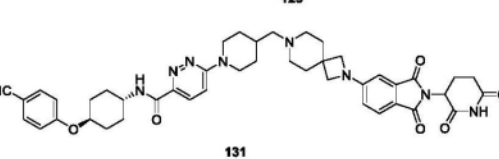
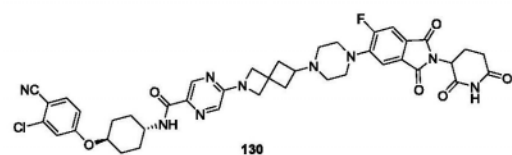
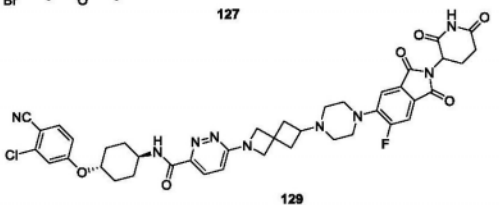
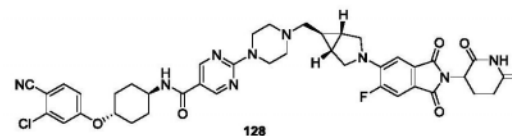
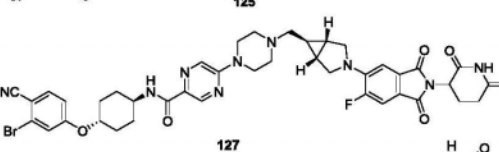
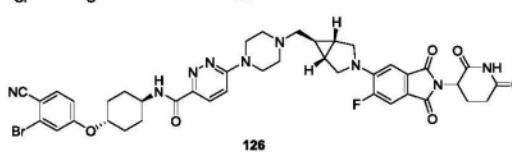
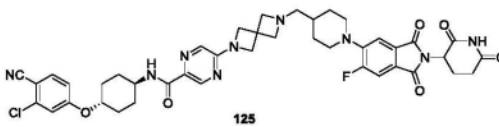
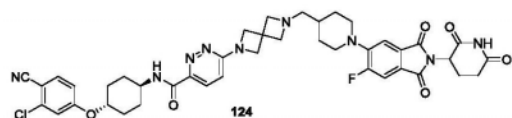
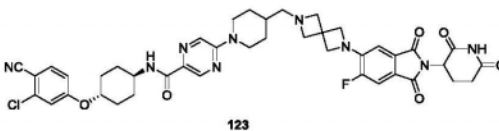
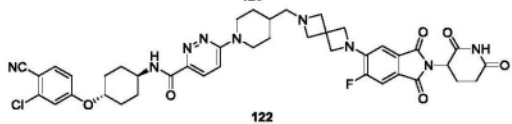
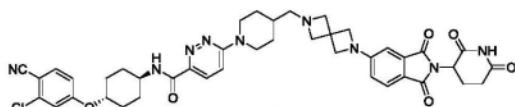
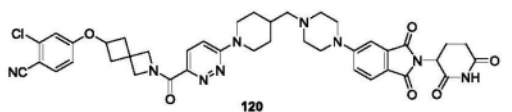
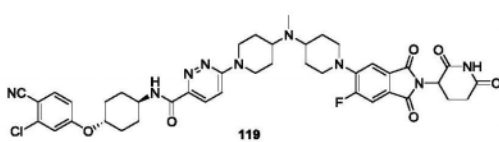
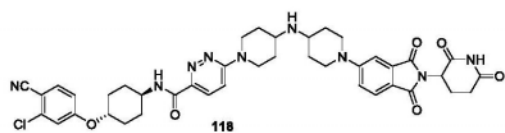


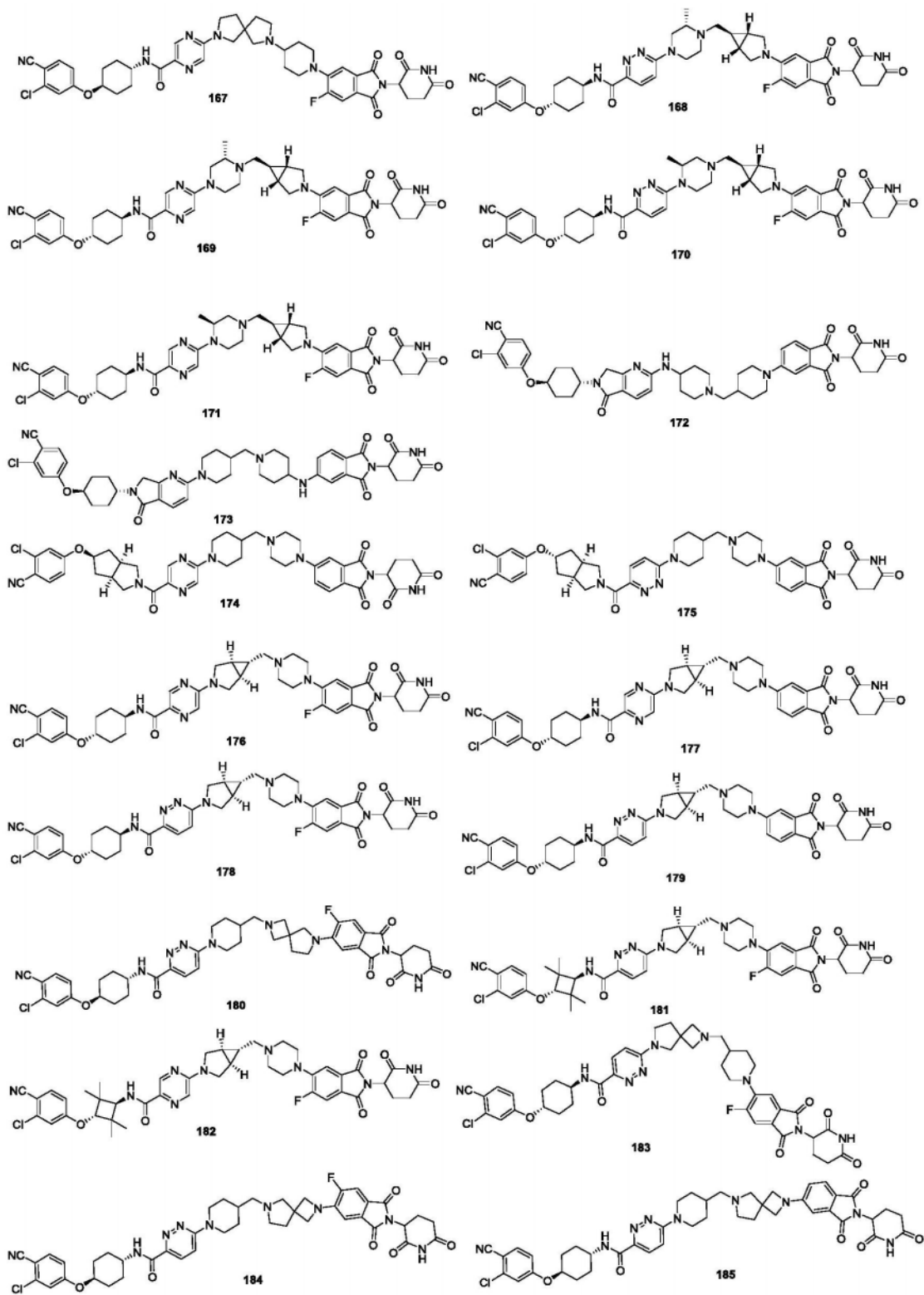


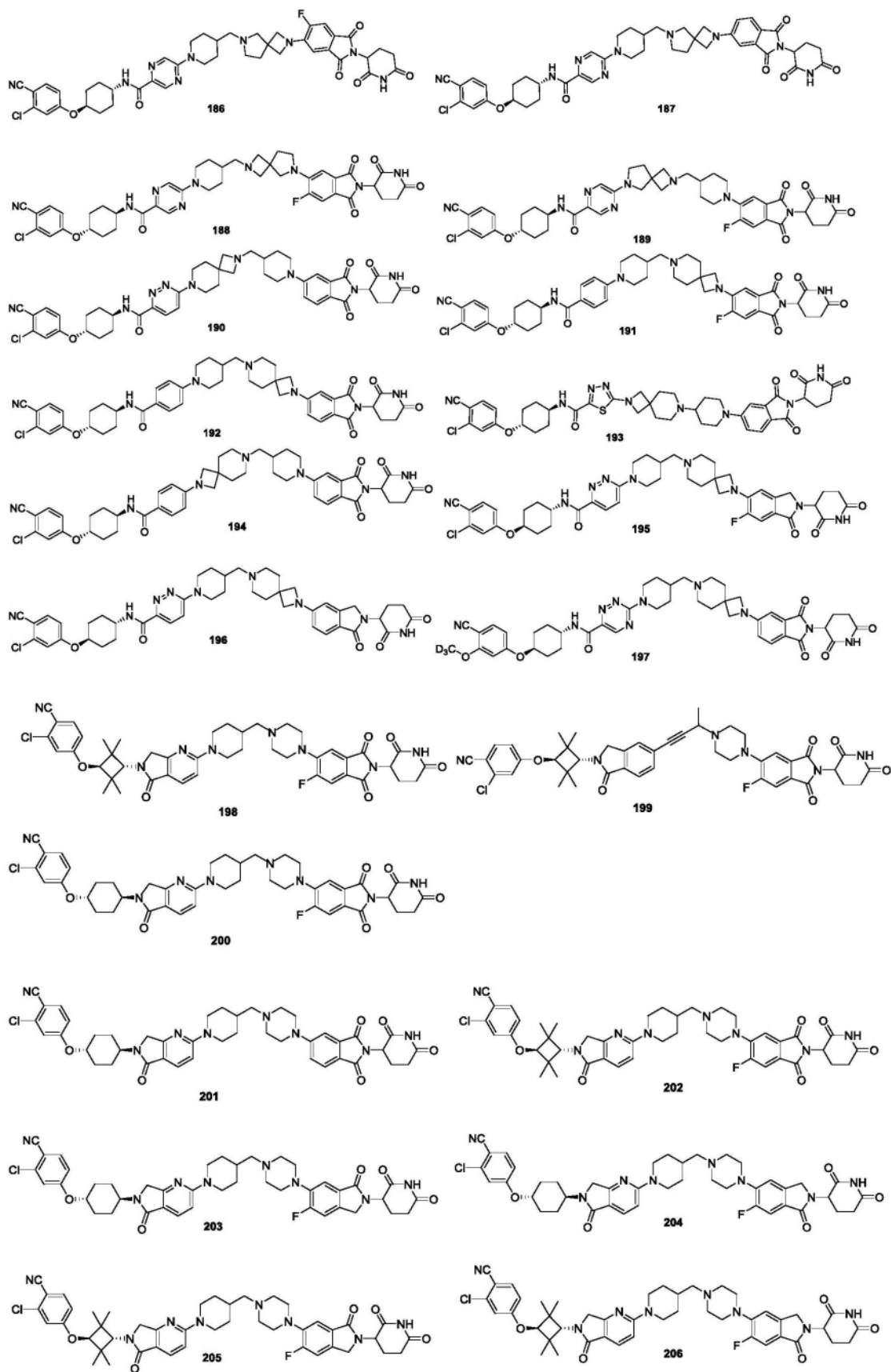


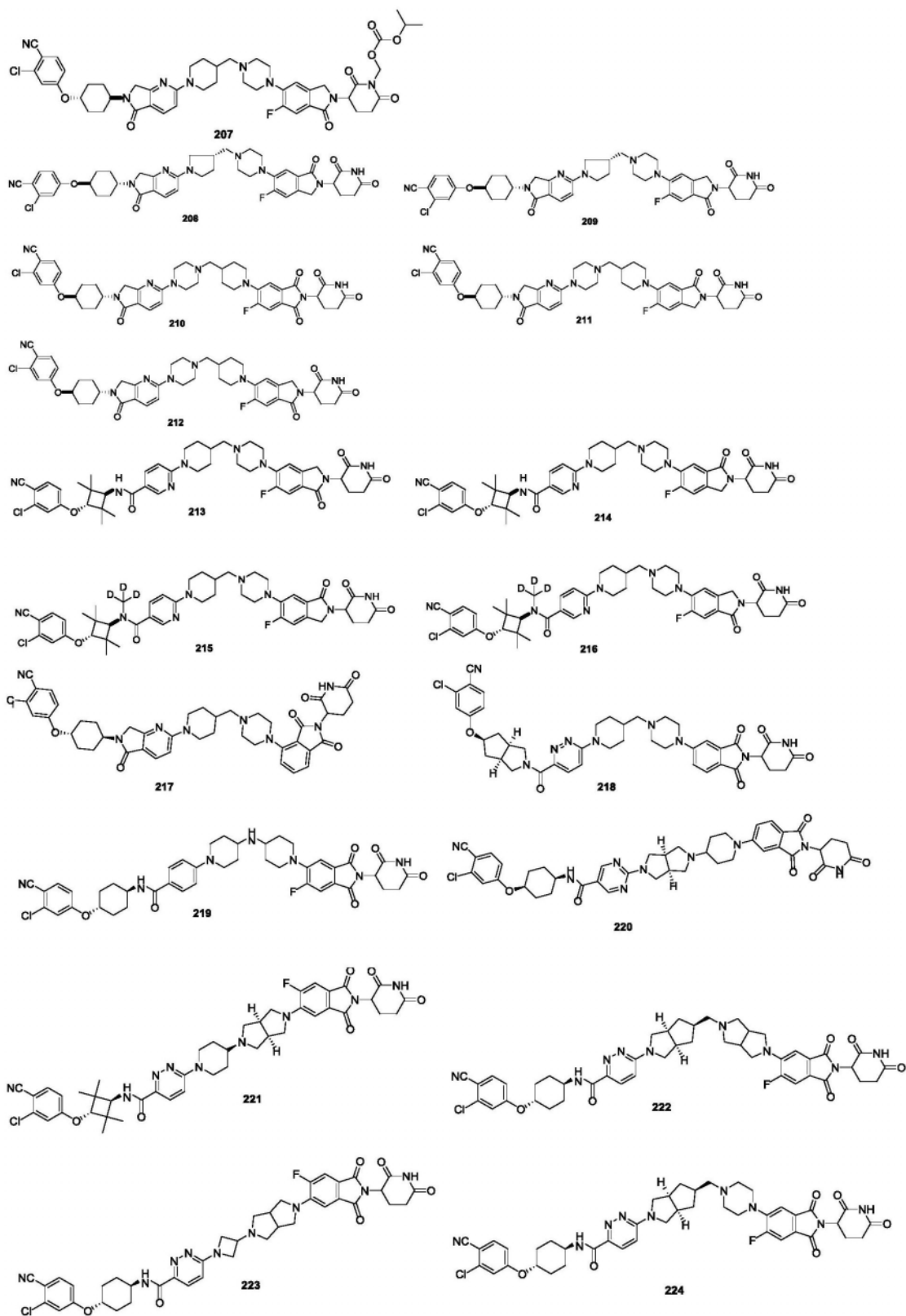


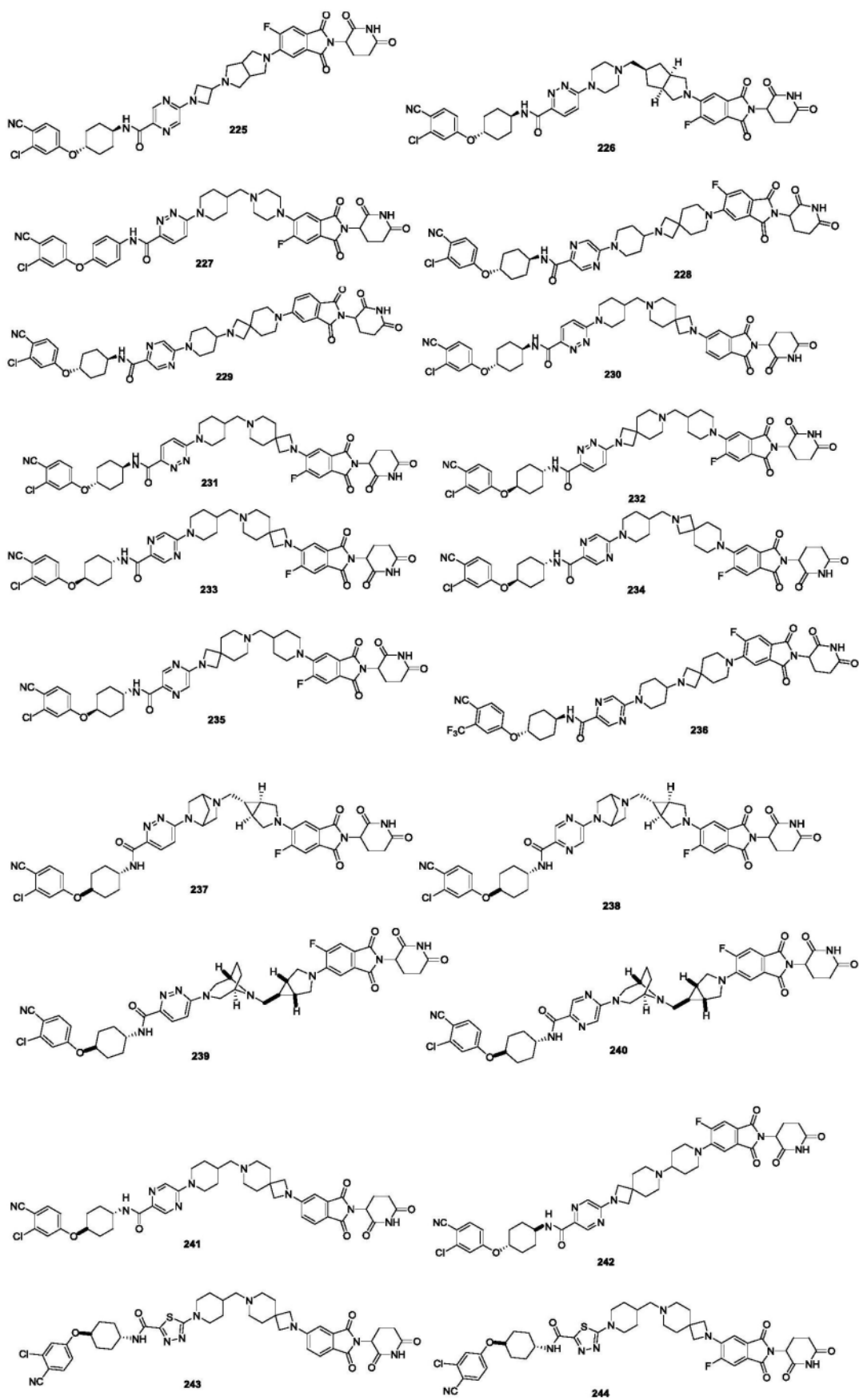


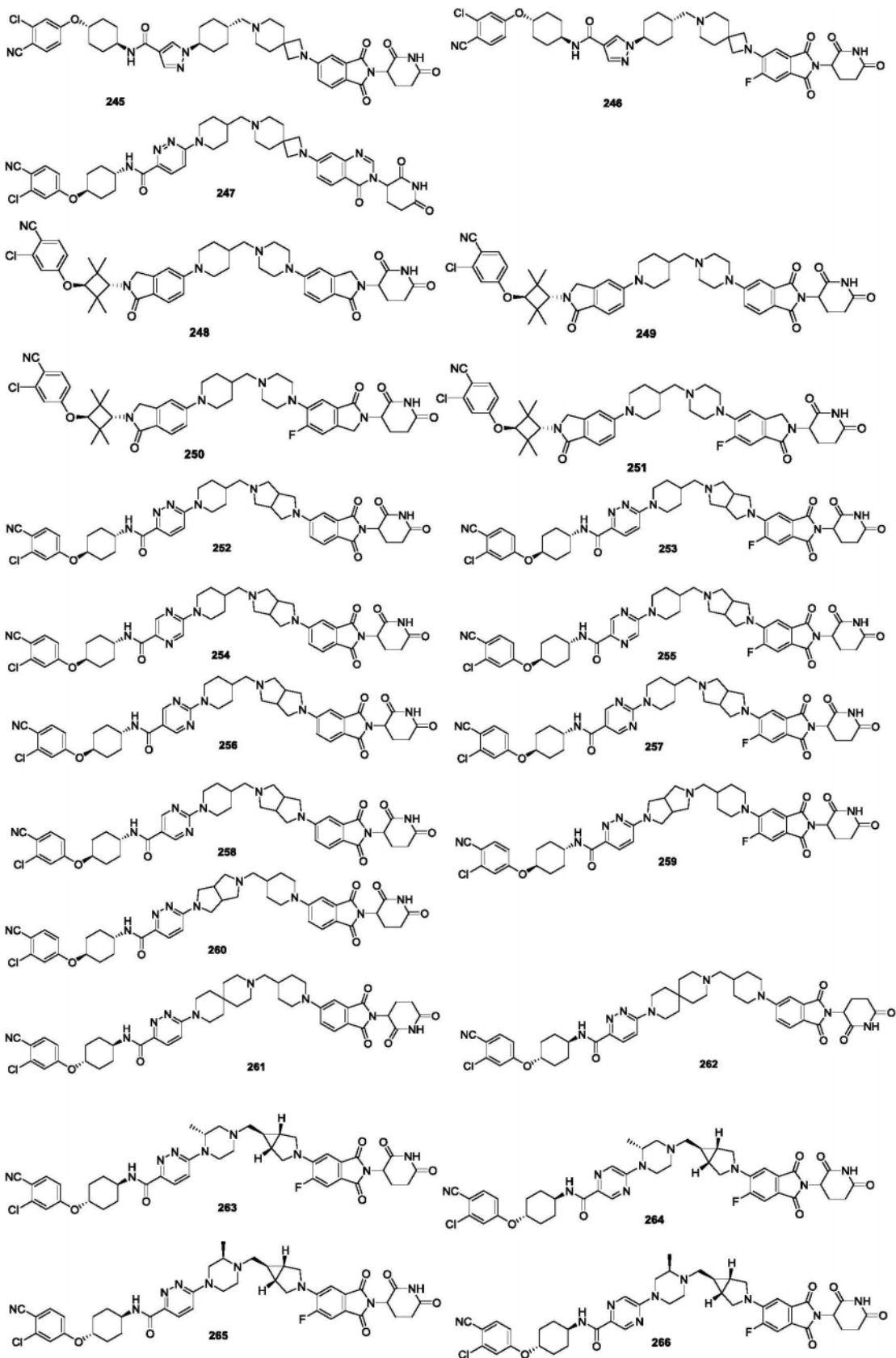


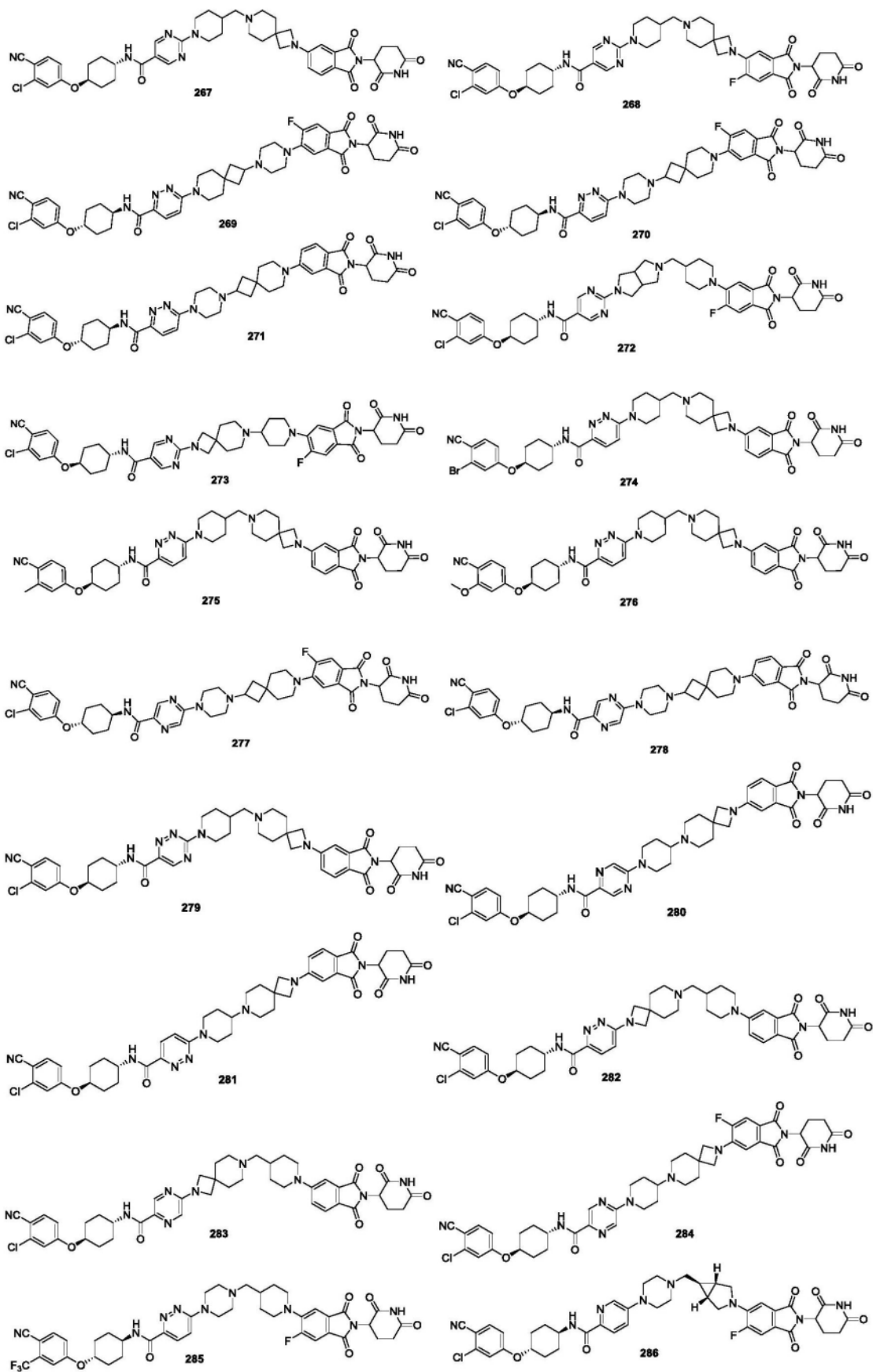


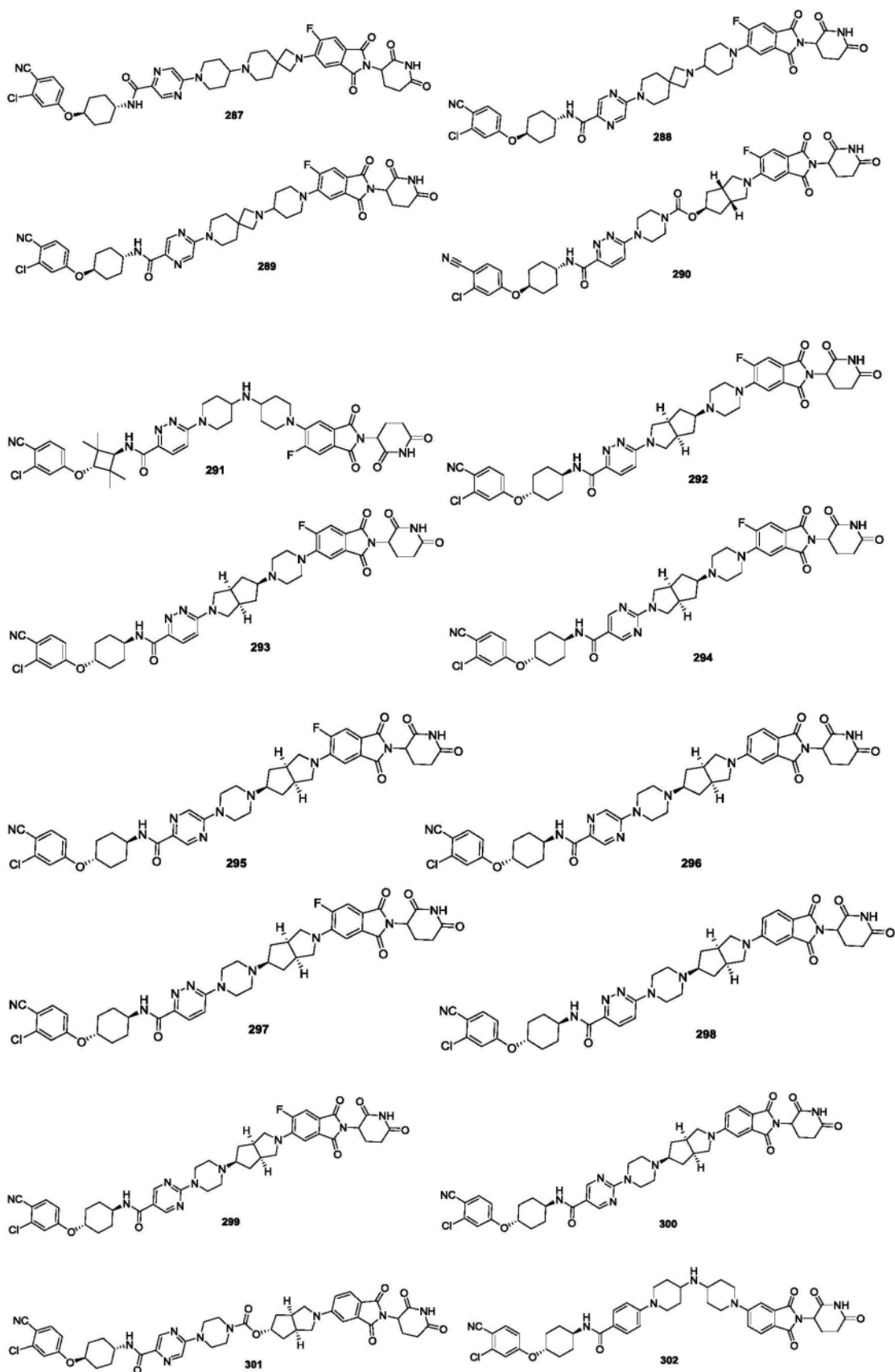


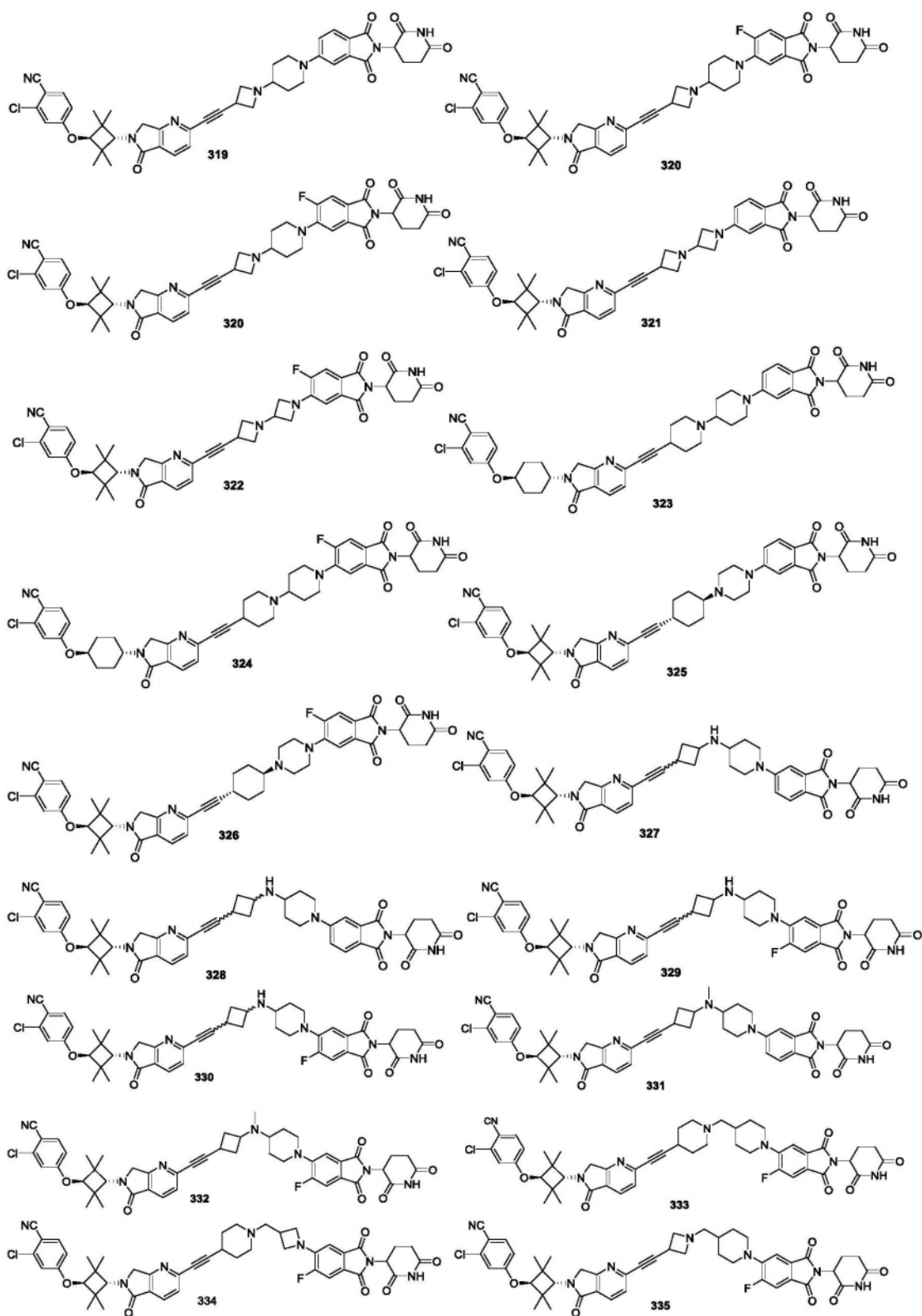


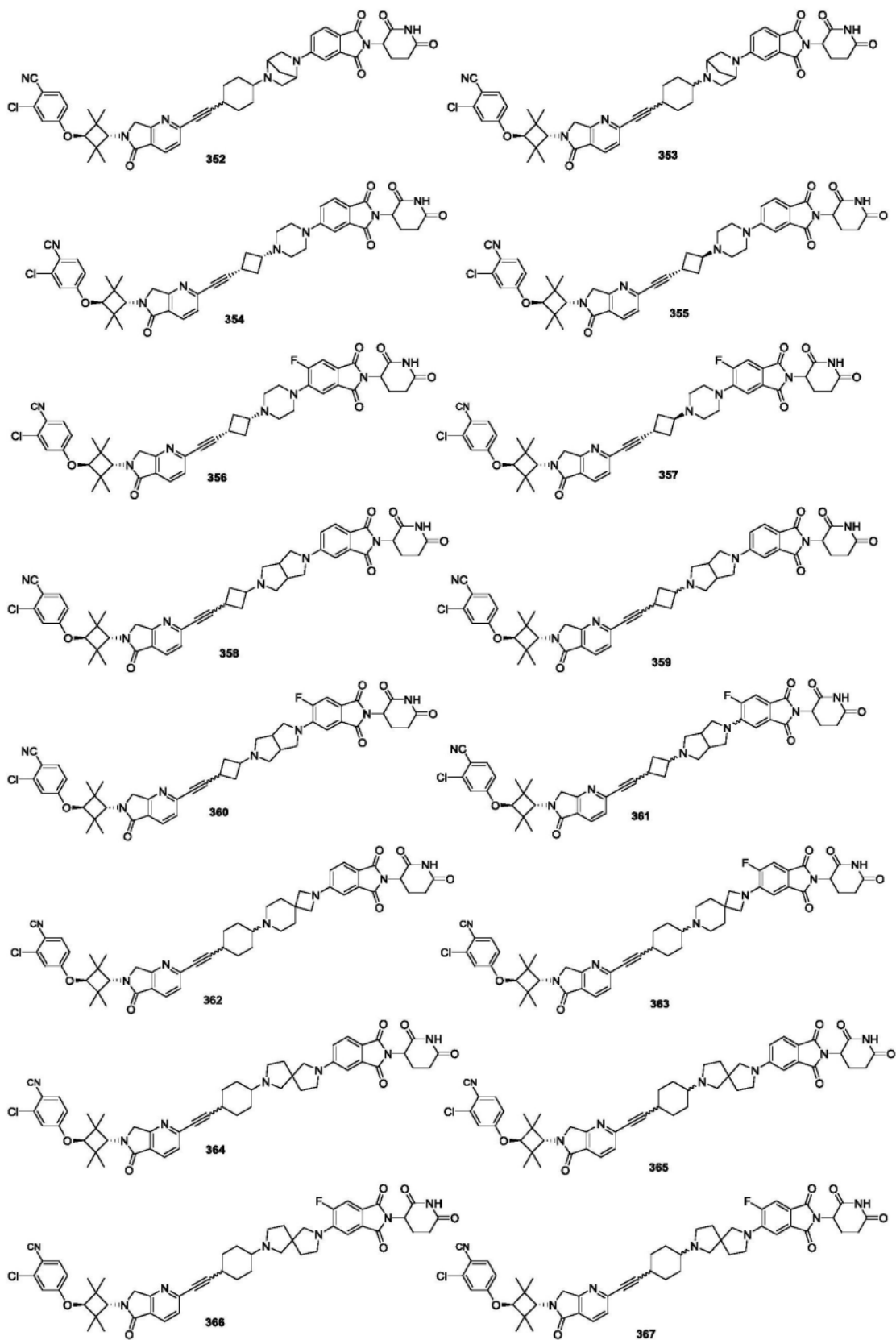


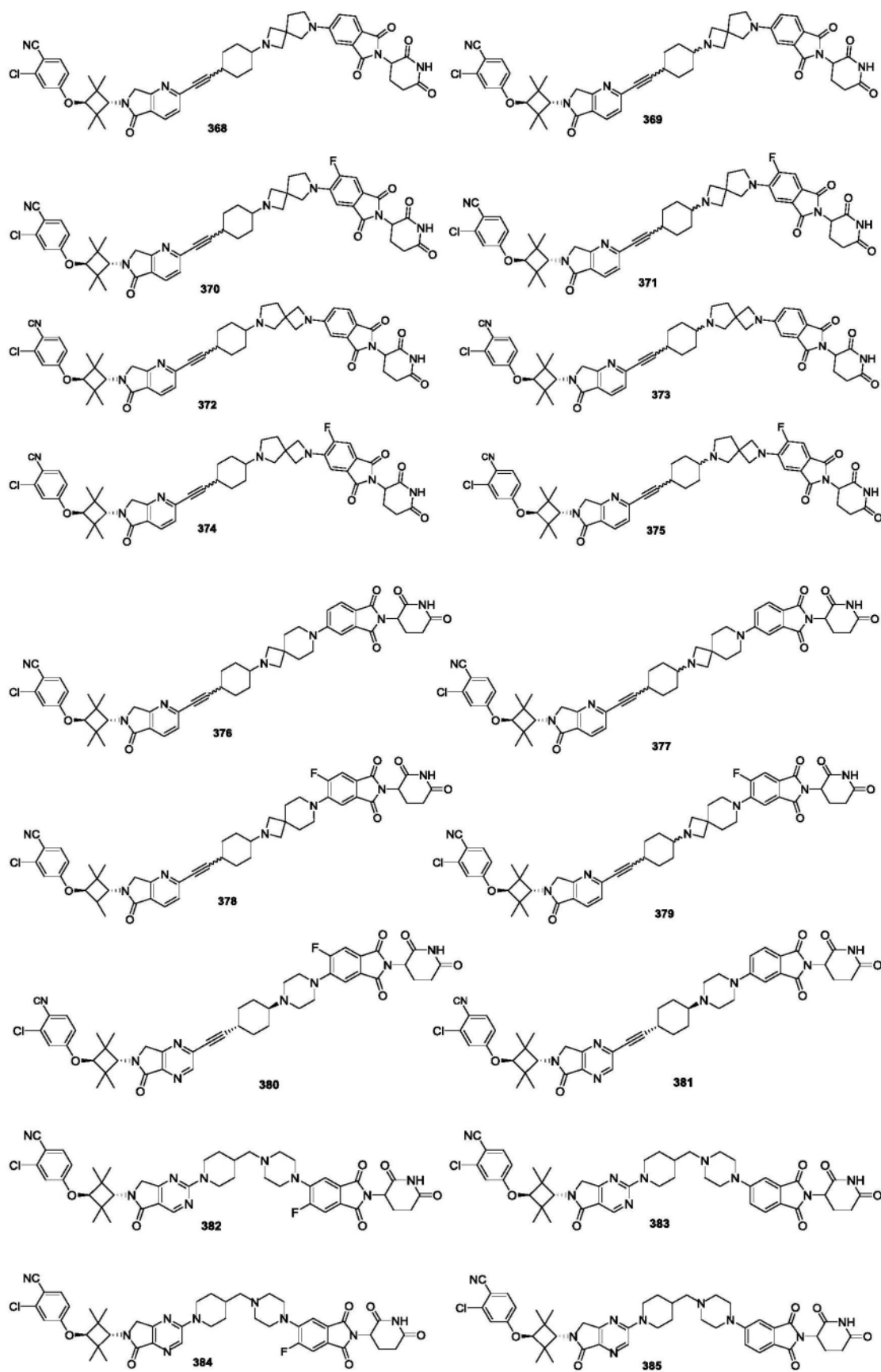


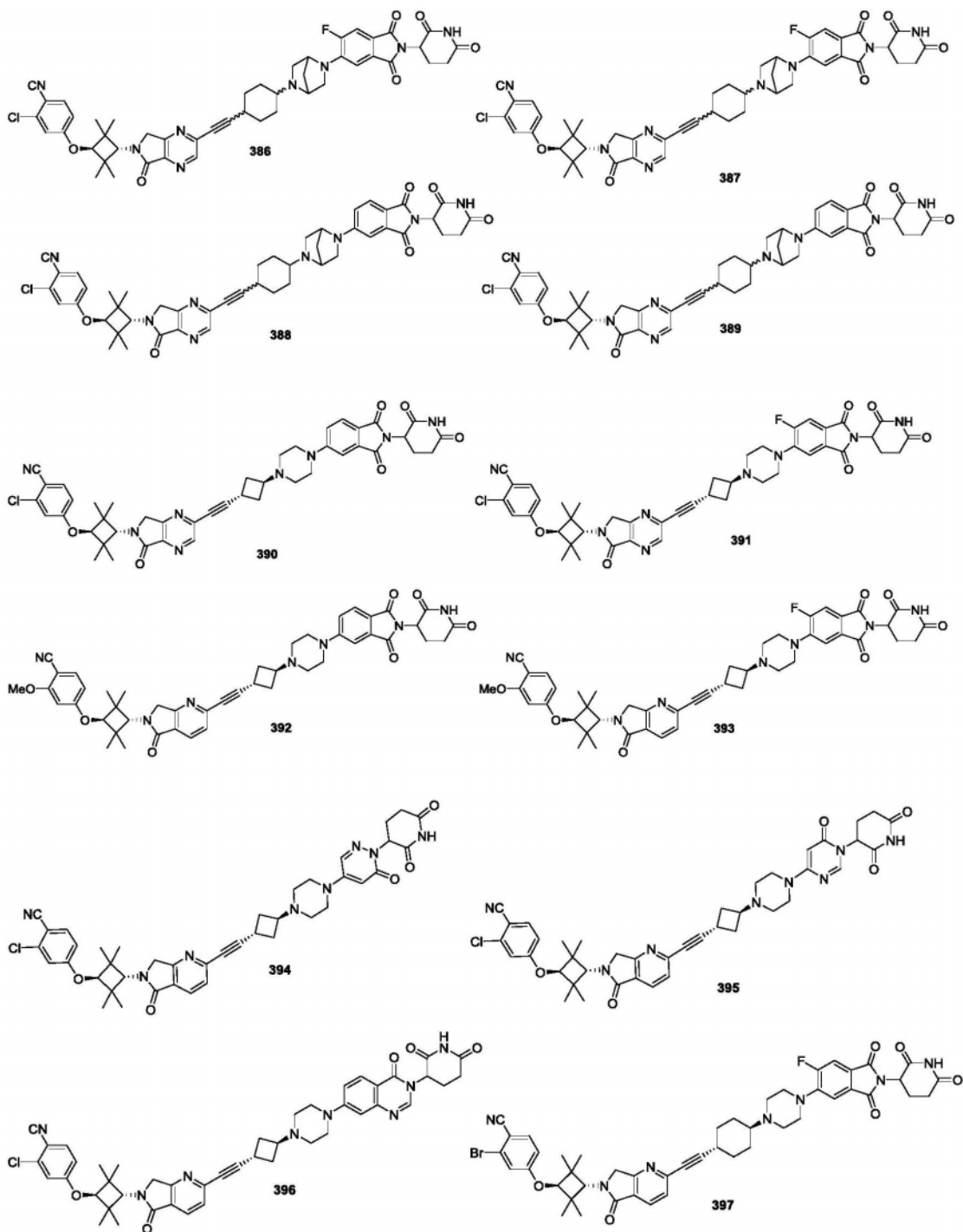


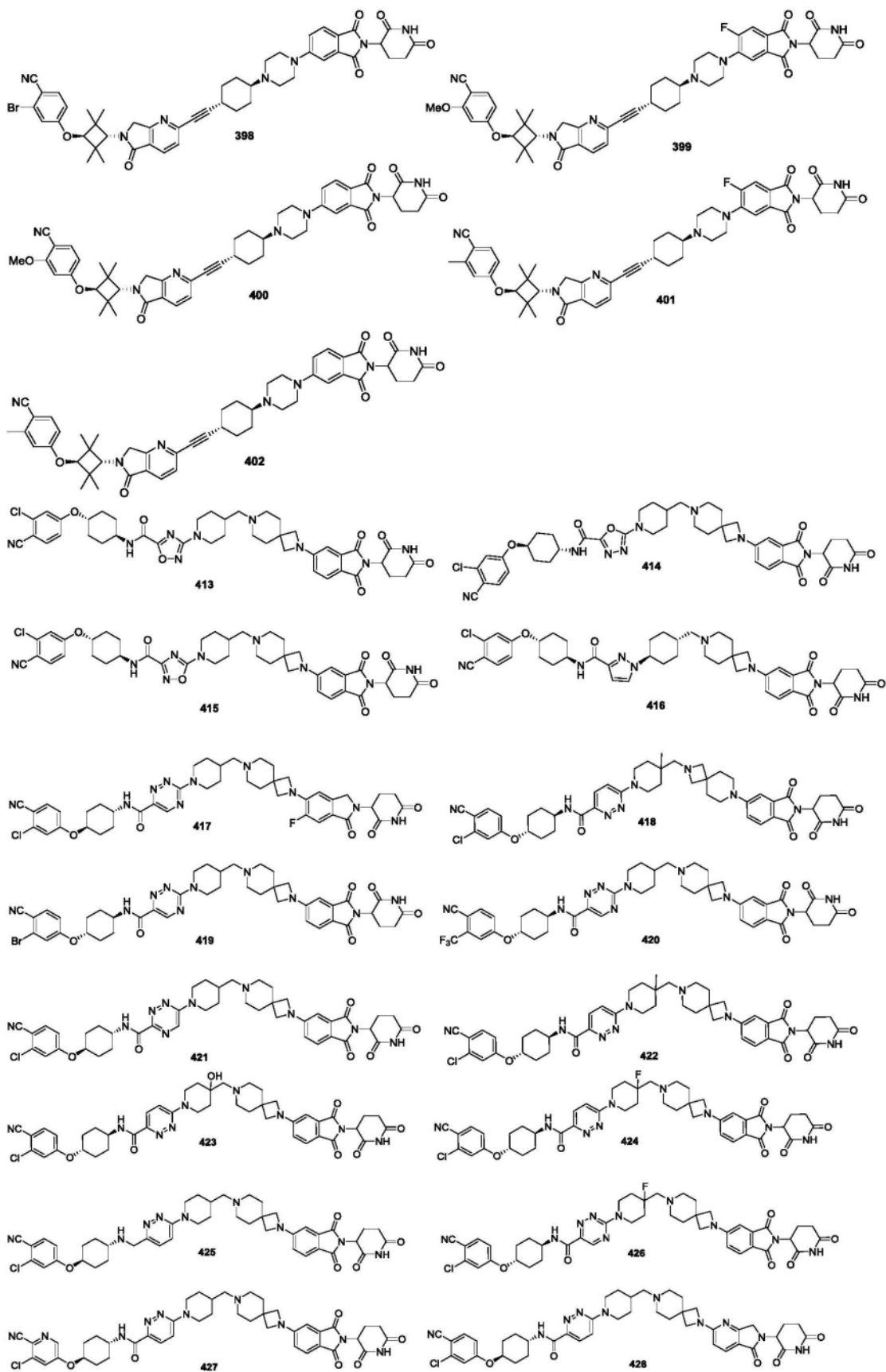


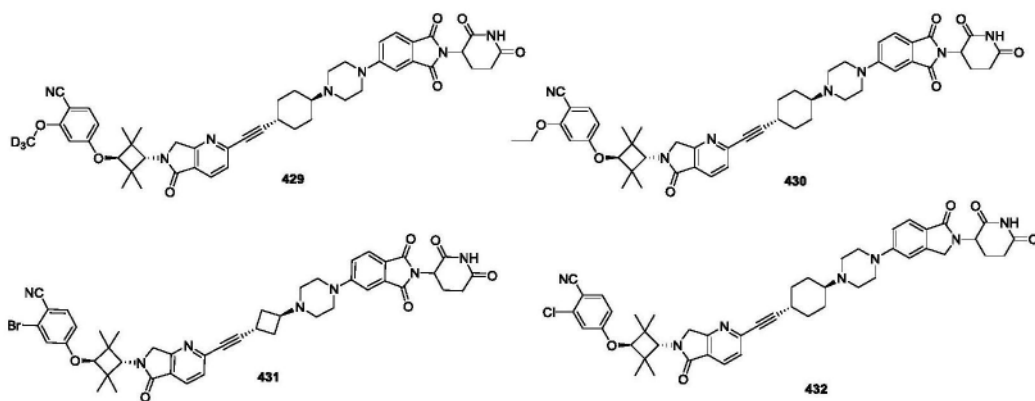












8. 如权利要求1-7任一项所述的用途,其特征在于:所述三阴乳腺癌为雄激素受体阳性的三阴乳腺癌。

一种治疗三阴乳腺癌的药物

技术领域

[0001] 本发明属于医药领域,具体而言,本发明涉及一种治疗三阴乳腺癌的药物。

背景技术

[0002] 乳腺癌已成为全世界最常见的女性恶性肿瘤,其发病率及死亡率是女性肿瘤的首位,严重威胁及危害了女性的身心健康。不同类型的乳腺癌具有显著不同的生物学特性与临床表现,目前临床上主要应用免疫组织化学方法,根据雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和人表皮生长因子受体2(HER-2)的检测结果,将乳腺癌分为4种分子亚型:luminal A型(ER阳性或PR阳性,HER-2阴性,Ki67低表达)、luminal B型(ER阳性或PR阳性,HER-2也阳性)、HER-2过表达型(ER、PR阴性,HER-2阳性,Ki67多为高表达)和basal-like型(ER、PR、HER-2均阴性)。三阴乳腺癌(triple negative breast cancer,TNBC)作为乳腺癌中恶性程度最高的一种亚型,以ER、PR和HER-2均阴性为特征,具有复发率高、早期转移率高、侵袭性强、预后差的特点。

[0003] 目前,化疗是治疗乳腺癌的主要方式之一。环磷酰胺、阿霉素、5-氟尿嘧啶(5-FU)一直被公认为是治疗晚期乳腺癌的一线化疗药物,随着紫杉醇等药物的出现,越来越多的临床医生认为紫杉醇、顺铂也可以作为一线化疗方案选用。尽管如此,这些化疗药物的治疗效果仍然还有待进一步提高。

[0004] 雄激素受体(androgen receptor,AR)属于核受体家族,是一类配体依赖的转录因子。AR信号通路的异常调节对前列腺癌的发生、发展有重要作用,研究表明去势抵抗型前列腺癌(castration-resistant prostate cancer,CRPC)仍然依赖AR的作用。蛋白降解靶向嵌合体(PROTACs)作为能够诱导靶蛋白降解的小分子受到了广泛关注。PROTACs作为双功能分子,包括一个能够与靶蛋白(protein of interest,POI)结合的小分子化合物,在其合适位置上引入连接基团,再与一个能够与泛素蛋白酶结合的小分子化合物连接。得到的小分子探针可以同时与靶蛋白和泛素蛋白酶结合,从而促使靶蛋白泛素化,被多重泛素化的蛋白可以被蛋白酶体识别并降解。利用PROTACs策略,制备出能够靶向识别/结合雄激素受体的蛋白降解靶向嵌合体(AR PROTACs),能够通过细胞内泛素-蛋白酶体降解系统而调控雄激素受体的水平,诱导雄激素受体降解,从而达到治疗前列腺癌等受雄激素受体调控的相关疾病的效果。

[0005] 但是,目前还未见利用雄激素受体的蛋白降解靶向嵌合体来治疗三阴乳腺癌的报道。

发明内容

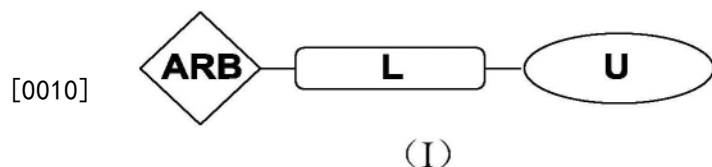
[0006] 本发明的一个目的在于提供基于度胺类E3连接酶配体的靶向雄激素受体的降解剂在制备预防和/或治疗三阴乳腺癌的药物中的用途。

[0007] 本发明的另一个目的在于提供基于度胺类E3连接酶配体的靶向雄激素受体的降解剂与靶向药物(包括PI3K α 抑制剂、PARP抑制剂)、免疫治疗药物或化疗药物联合使用在制

备预防和/或治疗三阴乳腺癌的药物中的用途。

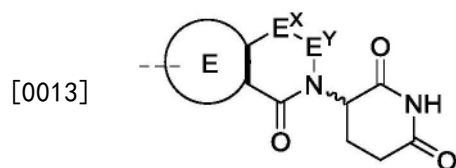
[0008] 本发明具体提供了基于度胺类E3连接酶配体的靶向雄激素受体的降解剂在制备预防和/或治疗三阴乳腺癌的药物中的用途。

[0009] 进一步地,所述靶向雄激素受体的降解剂为式(I)所示的PROTAC双功能嵌合体分子,或其光学异构体、其互变异构体、其药学上可接受的盐:



[0011] 其中ARB为雄激素受体的配体,L为链接子,U为E3连接酶的配体。

[0012] 进一步的,所述U为CRBN类E3连接酶配体具有如下的结构:



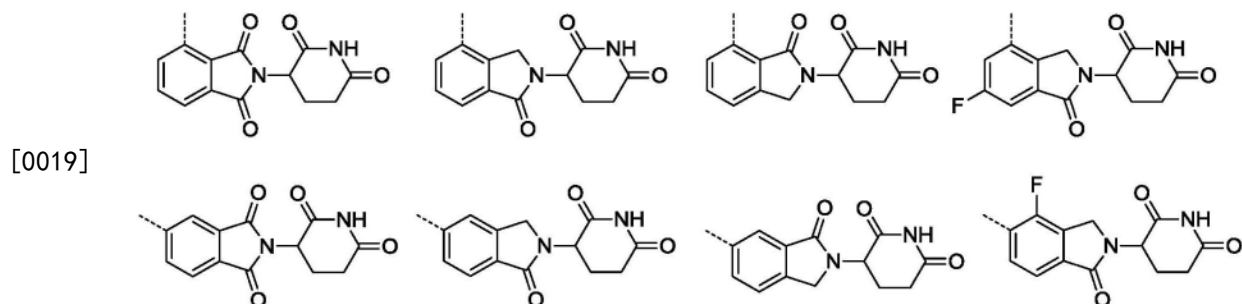
[0014] 其中,E为未取代的和取代的苯环,五元芳杂环,六元芳杂环,苯并芳杂环,苯并不饱和杂环;

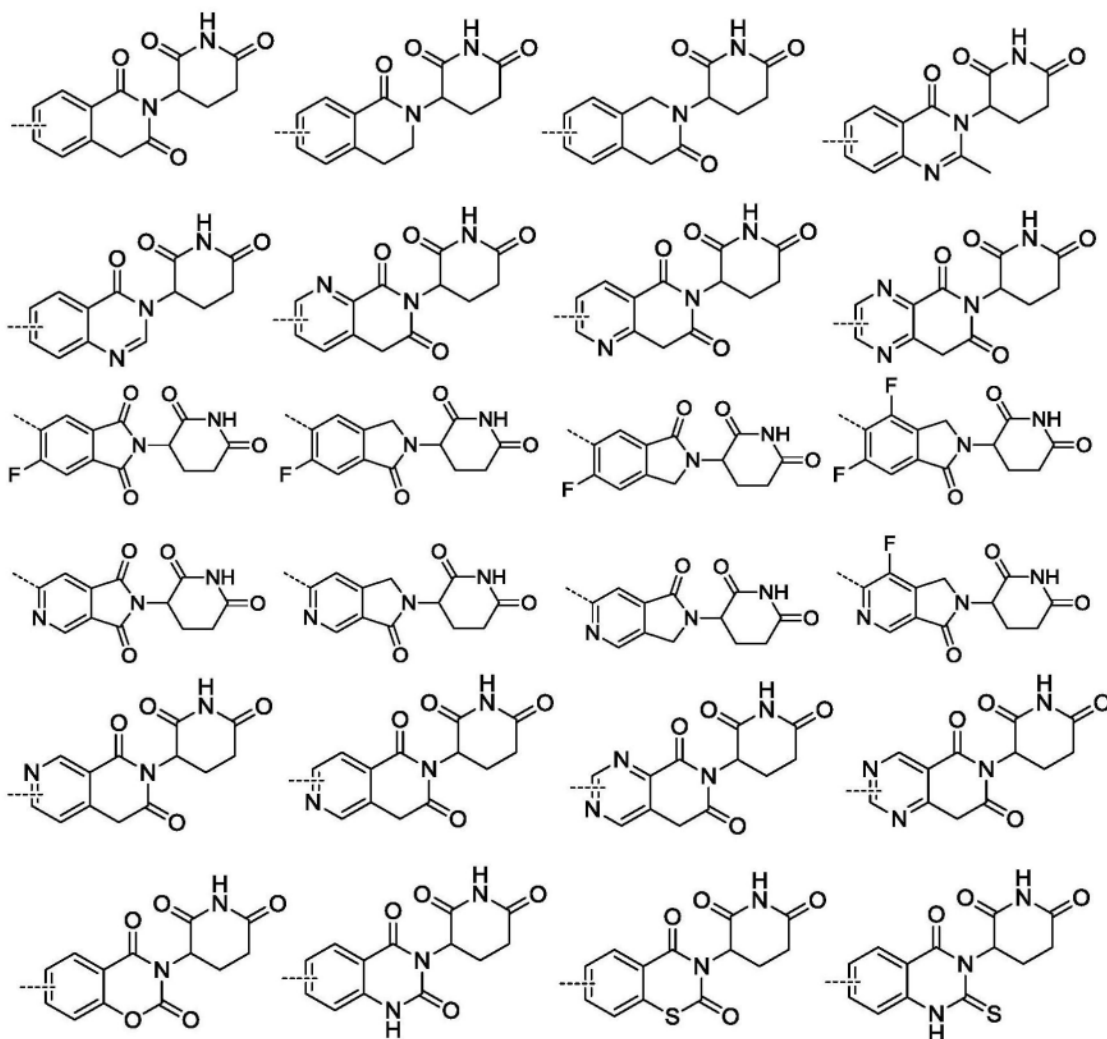
[0015] E^X 为无,卤素,氧,硫,氮,羰基, $-(CH_2)-$;

[0016] E^Y 为无,H,羰基。

[0017] 进一步地,所述U为CRBN类E3连接酶配体。

[0018] 进一步地,所述U的结构选自:

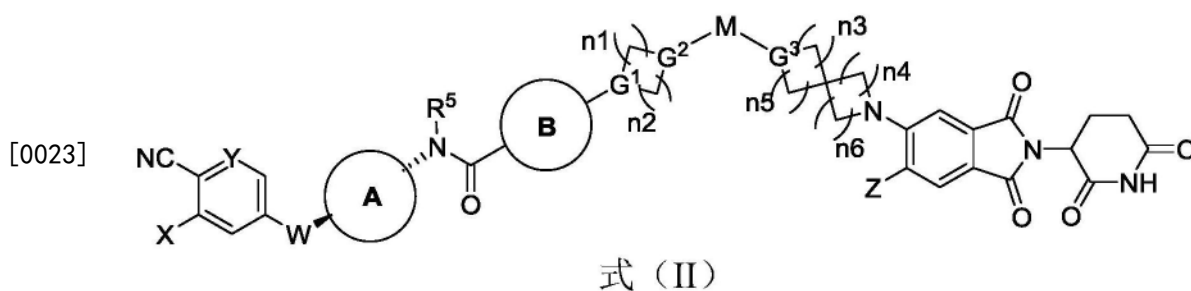




[0020]

[0021] 进一步地,所述PROTAC双功能嵌合体分子选自ARV-110,ARV-766,HP518,AC0176,GT20029,ASN-1780,ARD-2128,ARD-2585。

[0022] 进一步地,所述PROTAC双功能嵌合体分子的结构如式(II)所示:



[0024] 其中X选自F,Cl,Br,Me,CF₃;

[0025] Y选自CH或N;

[0026] W选自O,S,NMe;

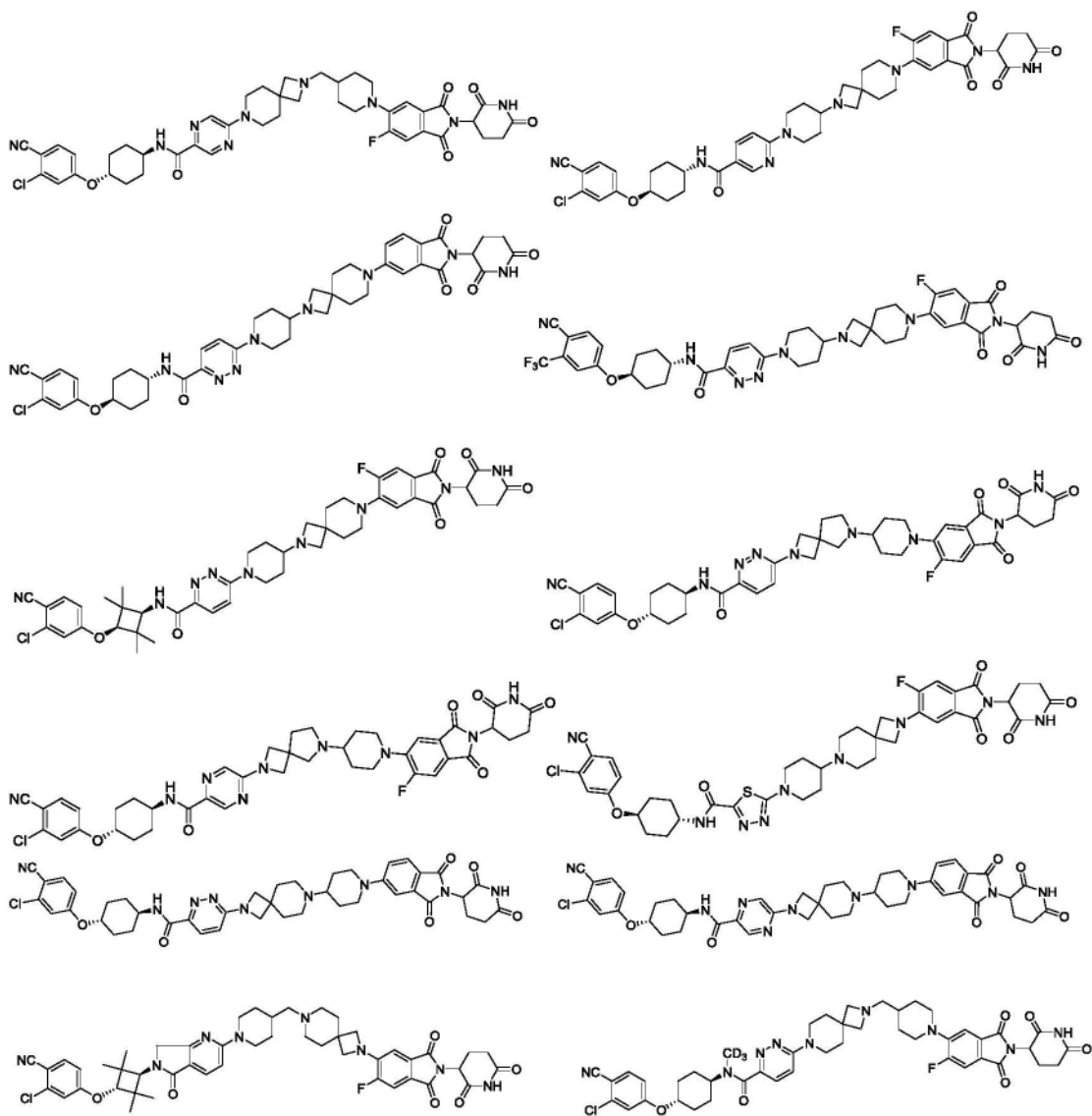
[0027] 环A选自被R¹、R²、R³和/或R⁴取代的以下基团:环丙烷,环丁烷,环戊烷,环己烷,环庚烷;

[0028] R¹,R²,R³,R⁴,R⁵分别独立地选自氢,Me;

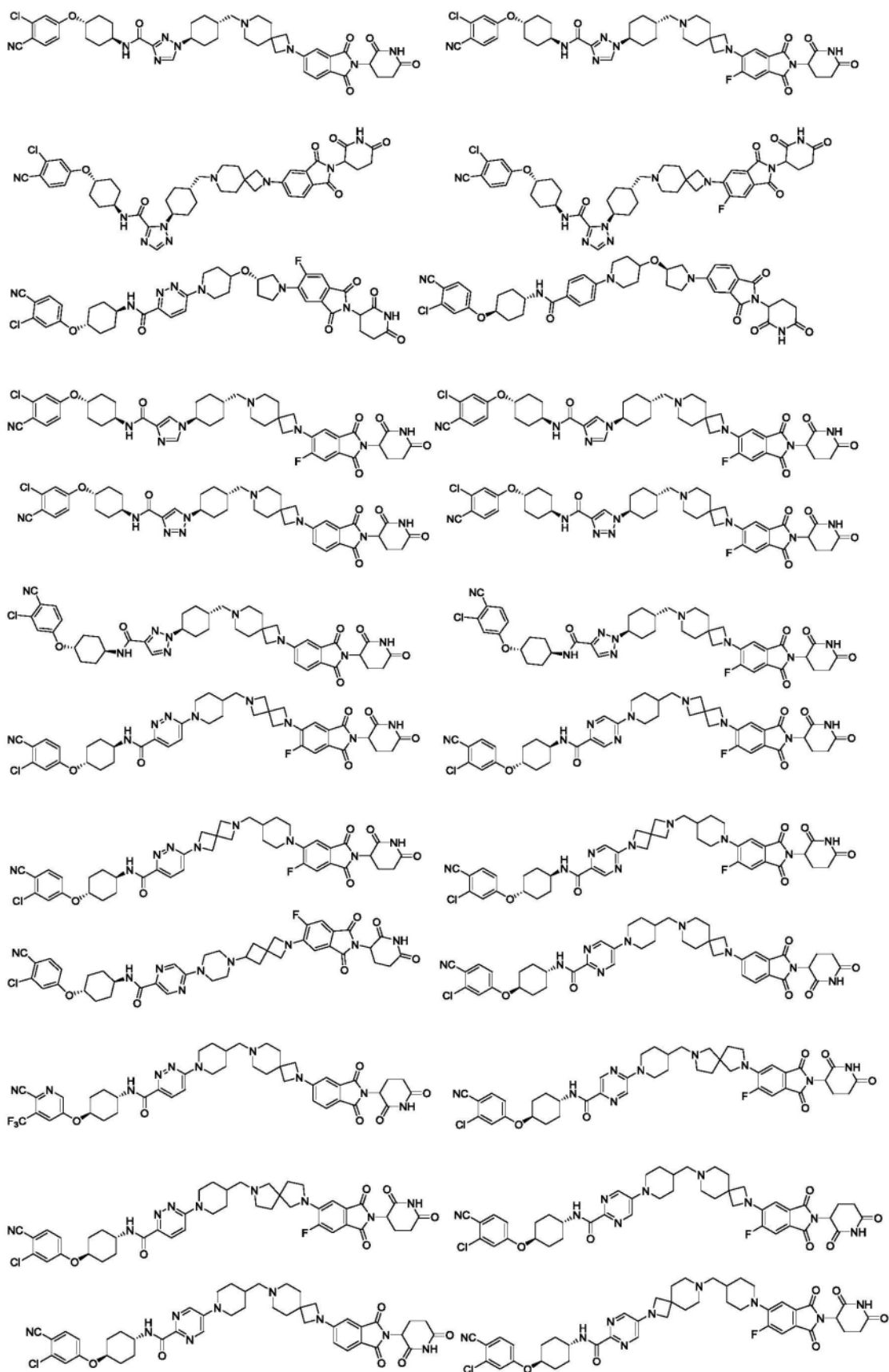
[0029] 环B选自5元芳杂环,6元芳环,6元芳杂环;

- [0030] G^1, G^2, G^3 分别独立地选自 CR^6, N ; 其中 R^6 选自 H, 卤素, 羟基;
- [0031] $n1, n2, n3, n4, n5, n6$ 分别独立地选自 1 或 2;
- [0032] M 选自 CR^7R^8 , 其中 R^7, R^8 分别独立地选自 H, Me;
- [0033] Z 选自 H, F, Cl, Me。
- [0034] 进一步地, 所述 PROTAC 双功能嵌合体分子的结构选自:

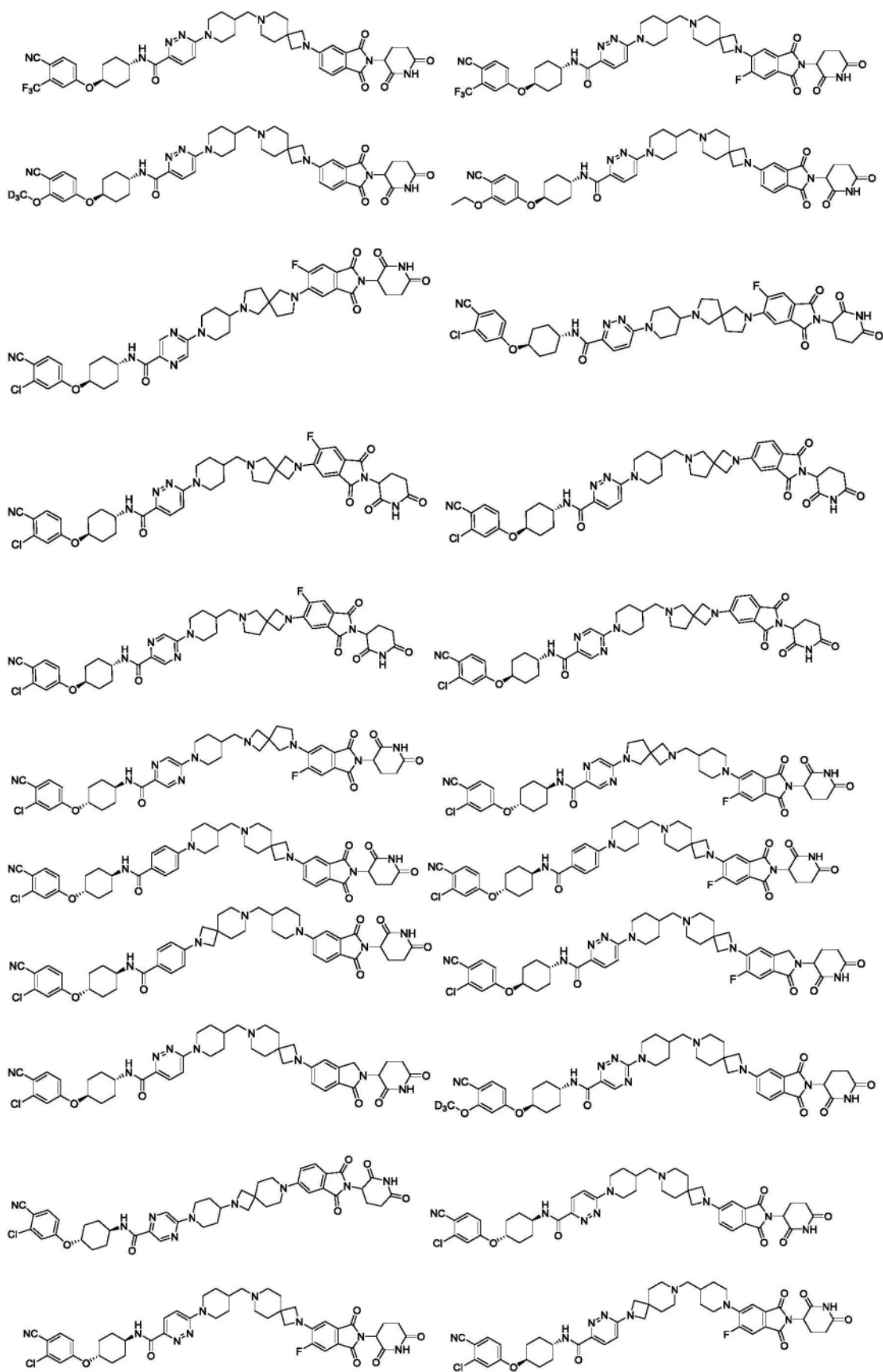
[0035]

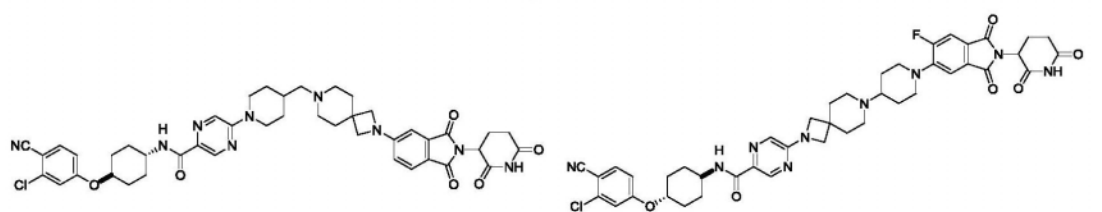
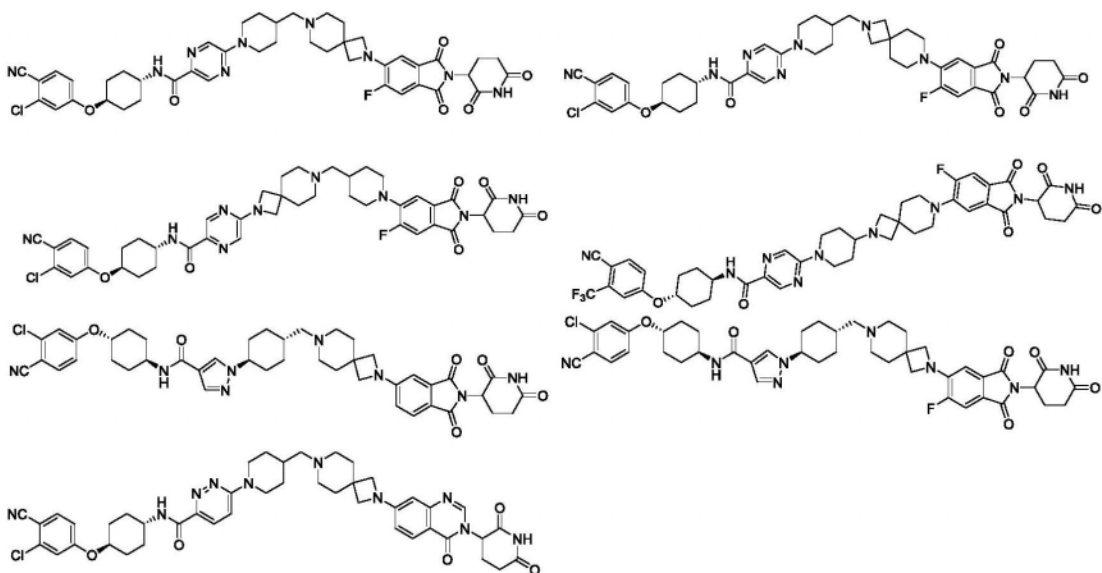


[0036]

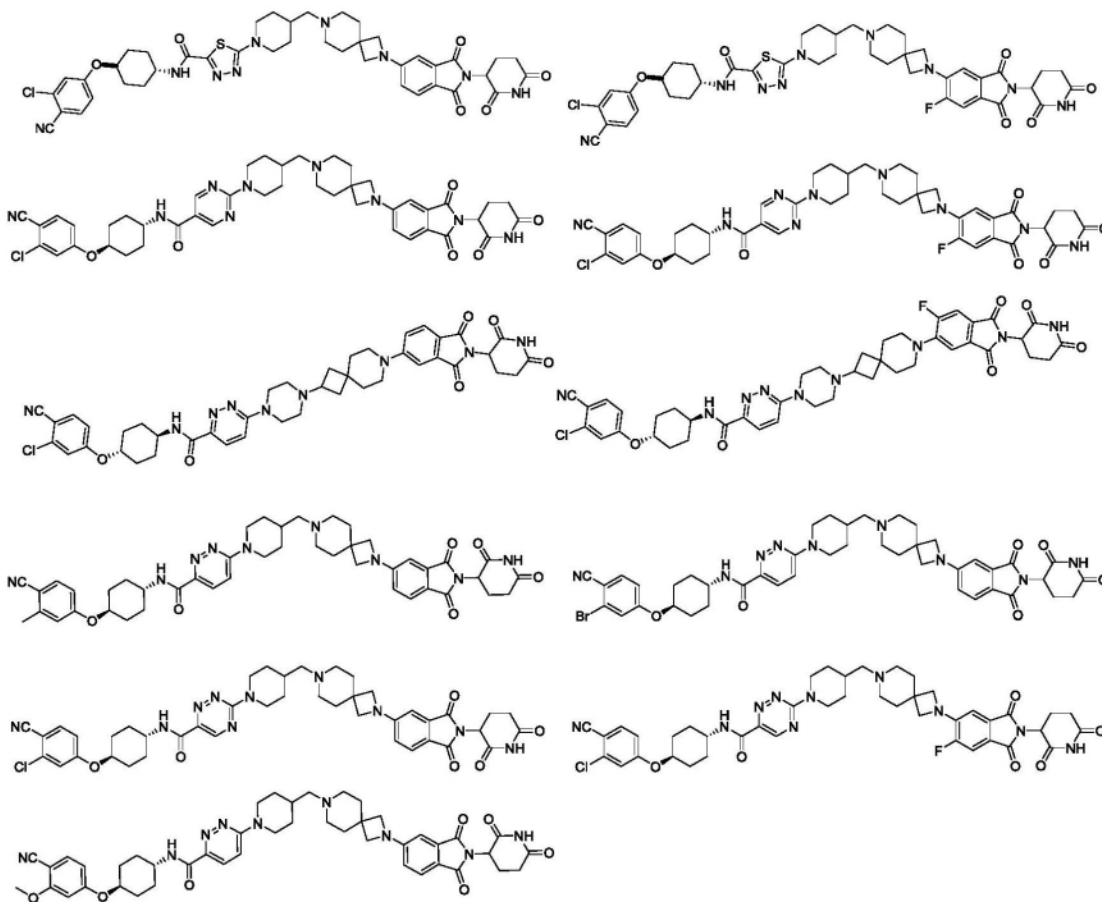


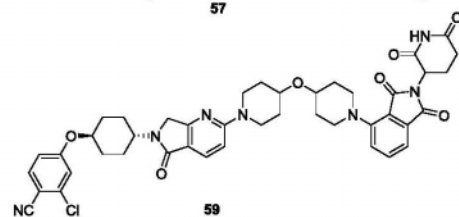
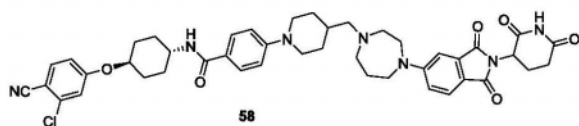
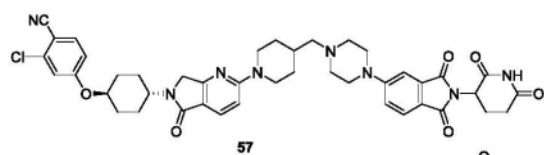
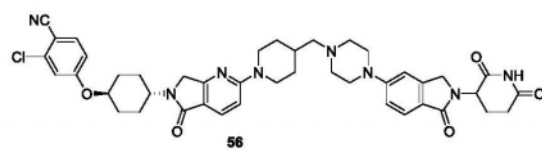
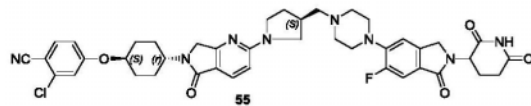
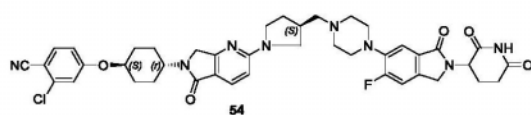
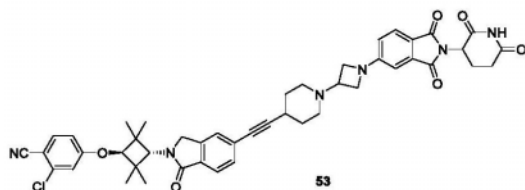
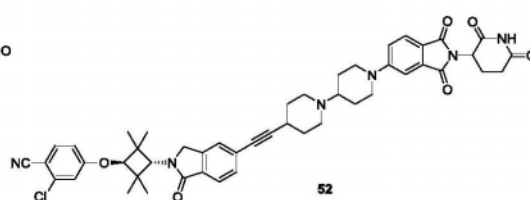
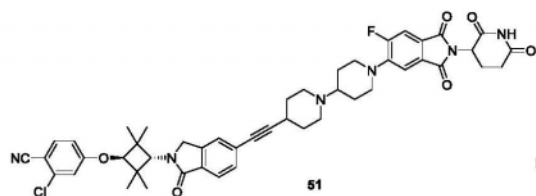
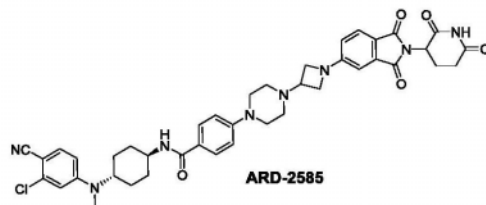
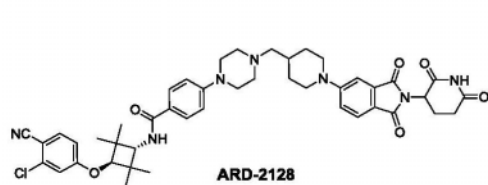
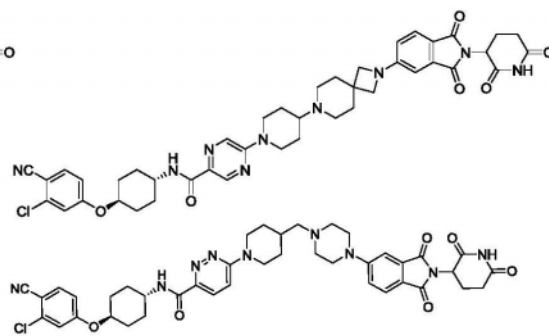
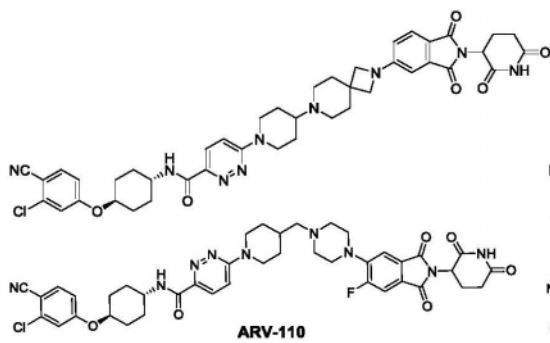
[0037]



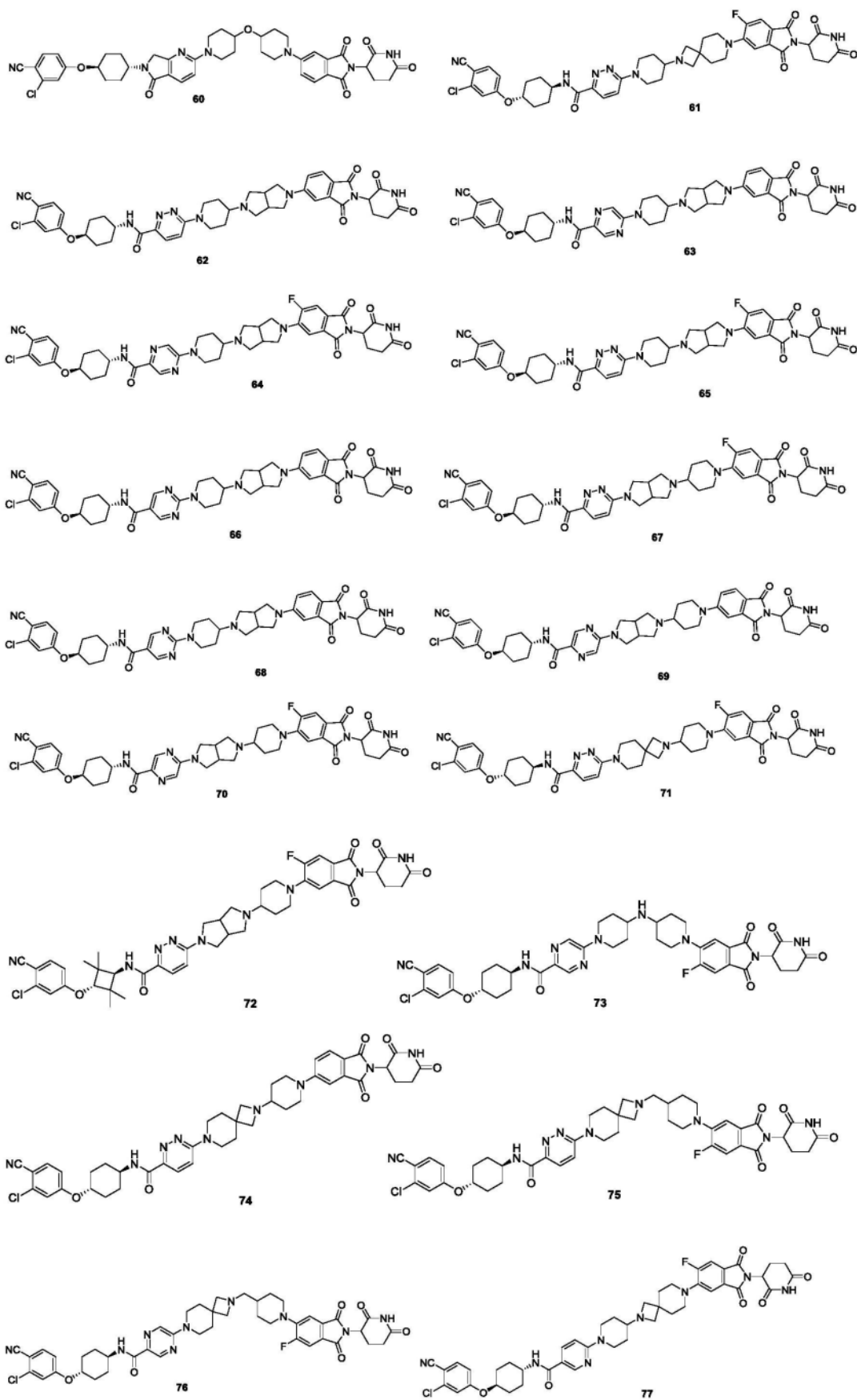


[0038]

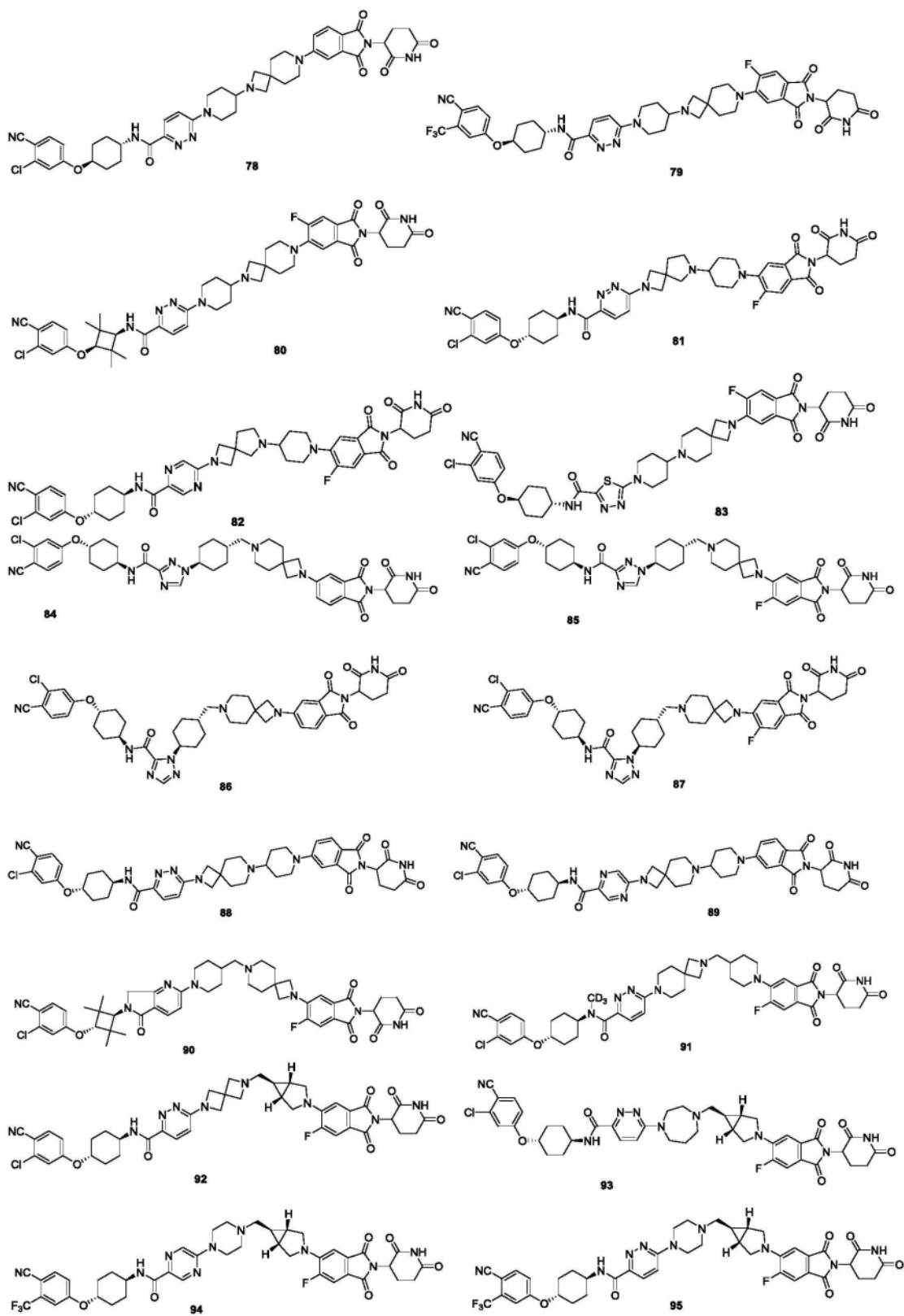


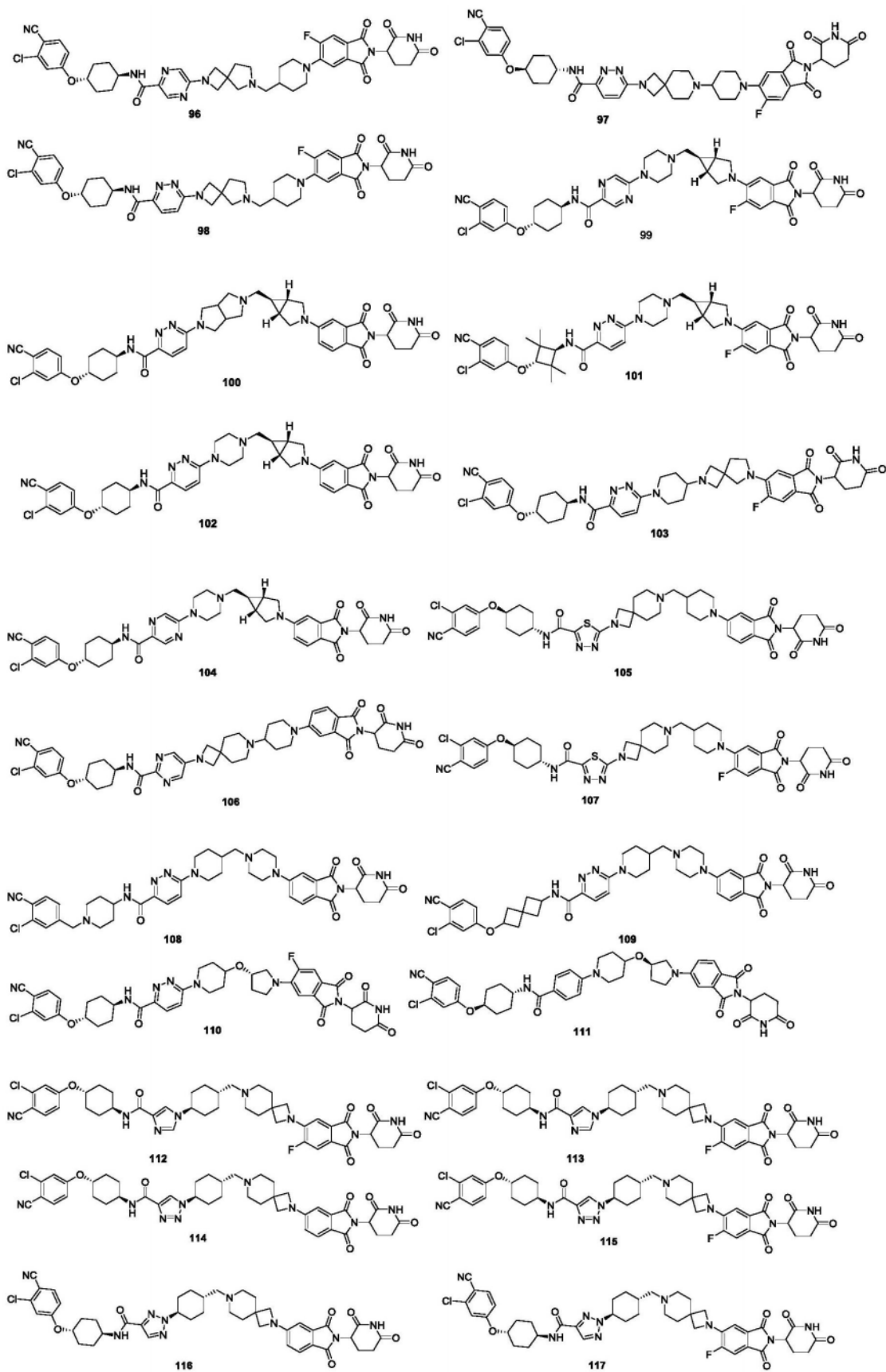


[0039]

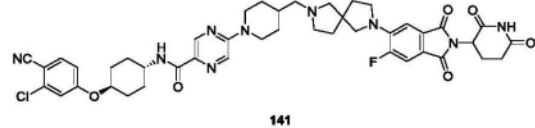
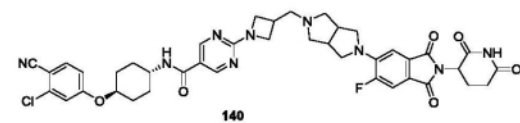
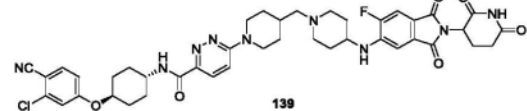
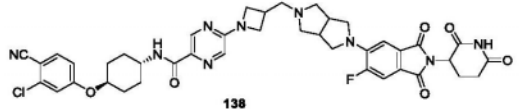
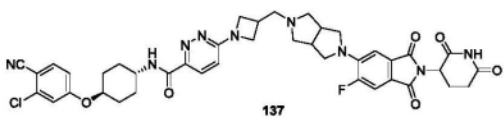
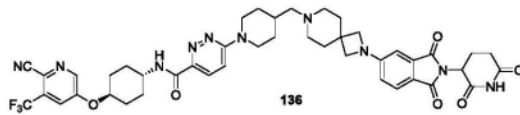
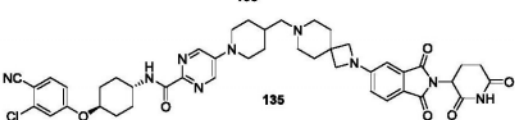
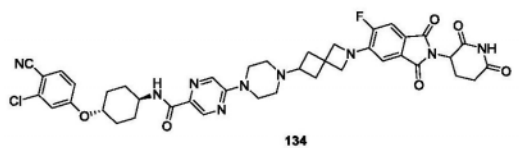
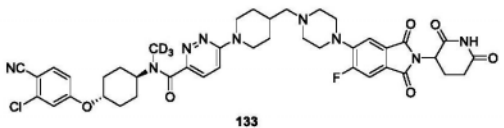
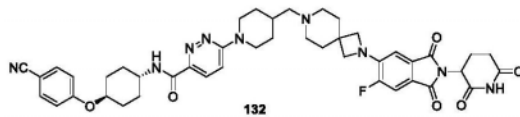
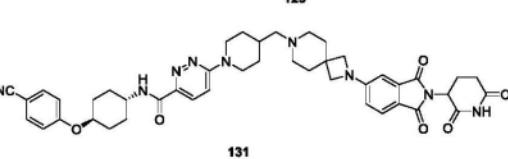
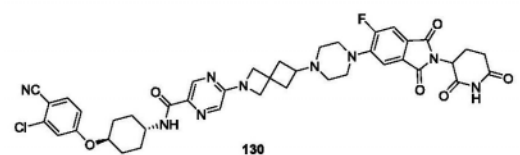
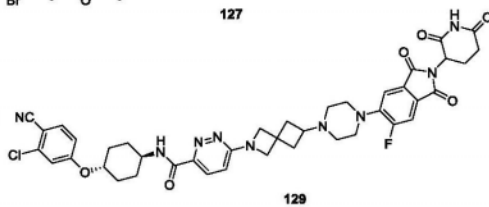
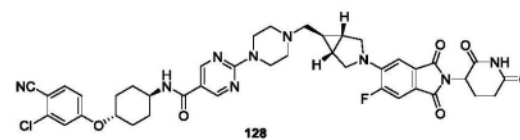
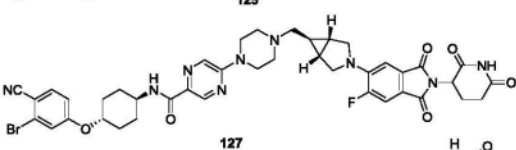
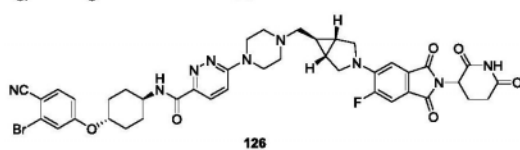
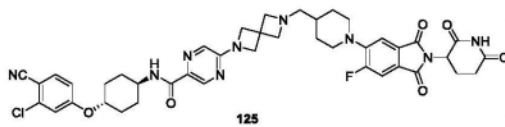
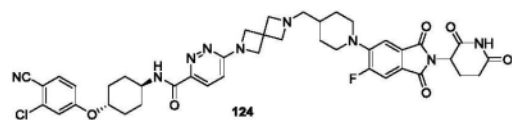
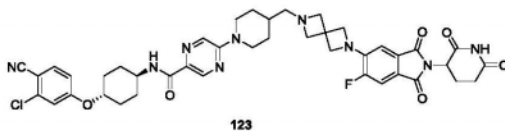
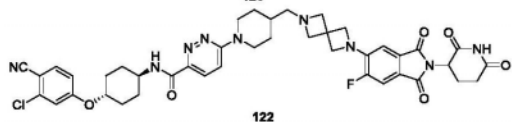
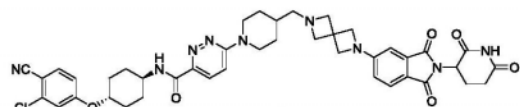
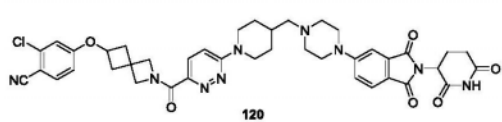
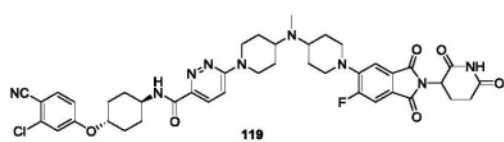
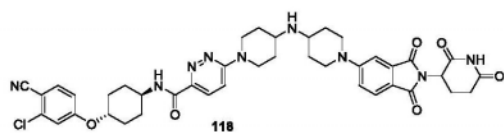


[0040]

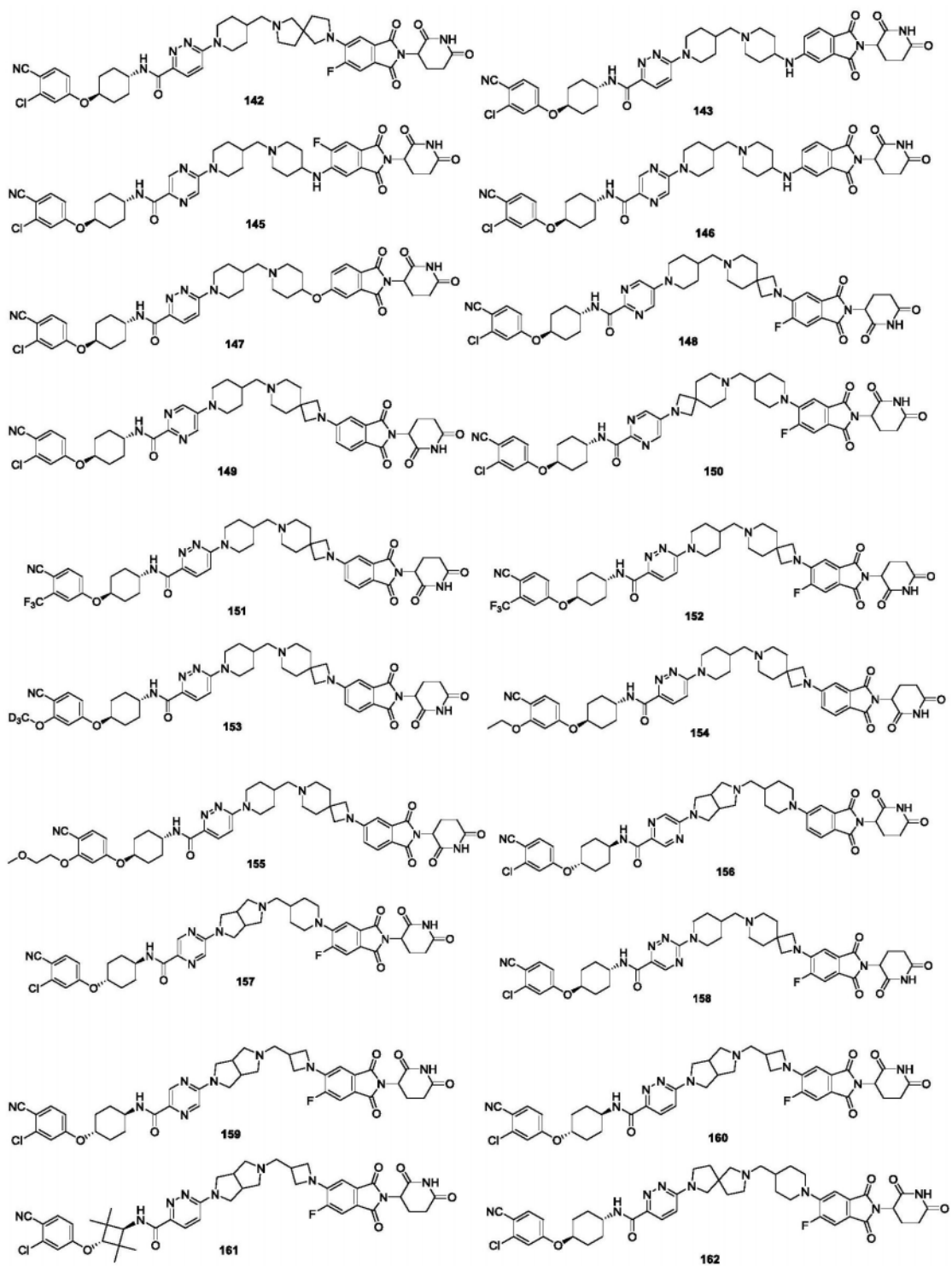




[0042]

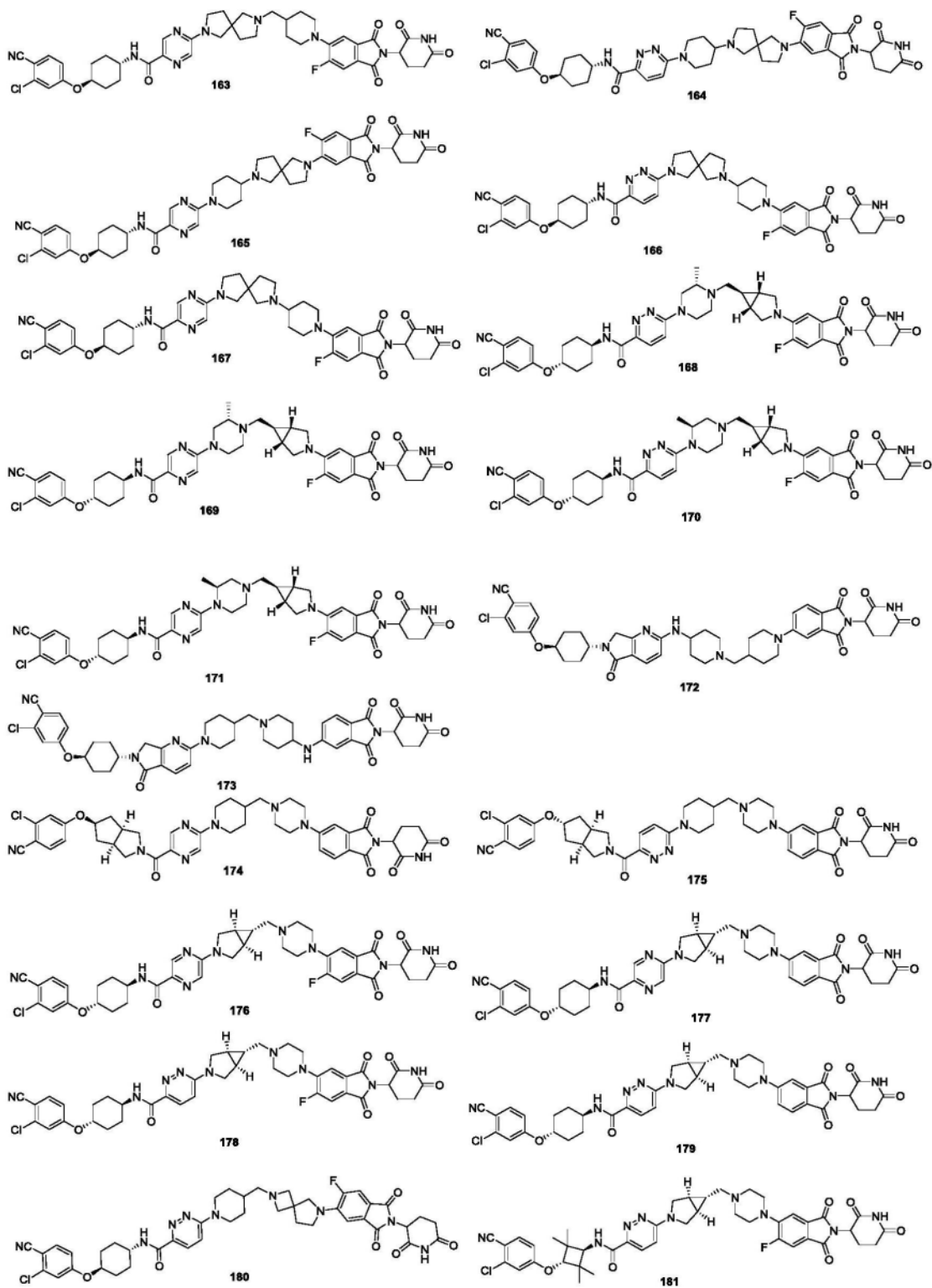


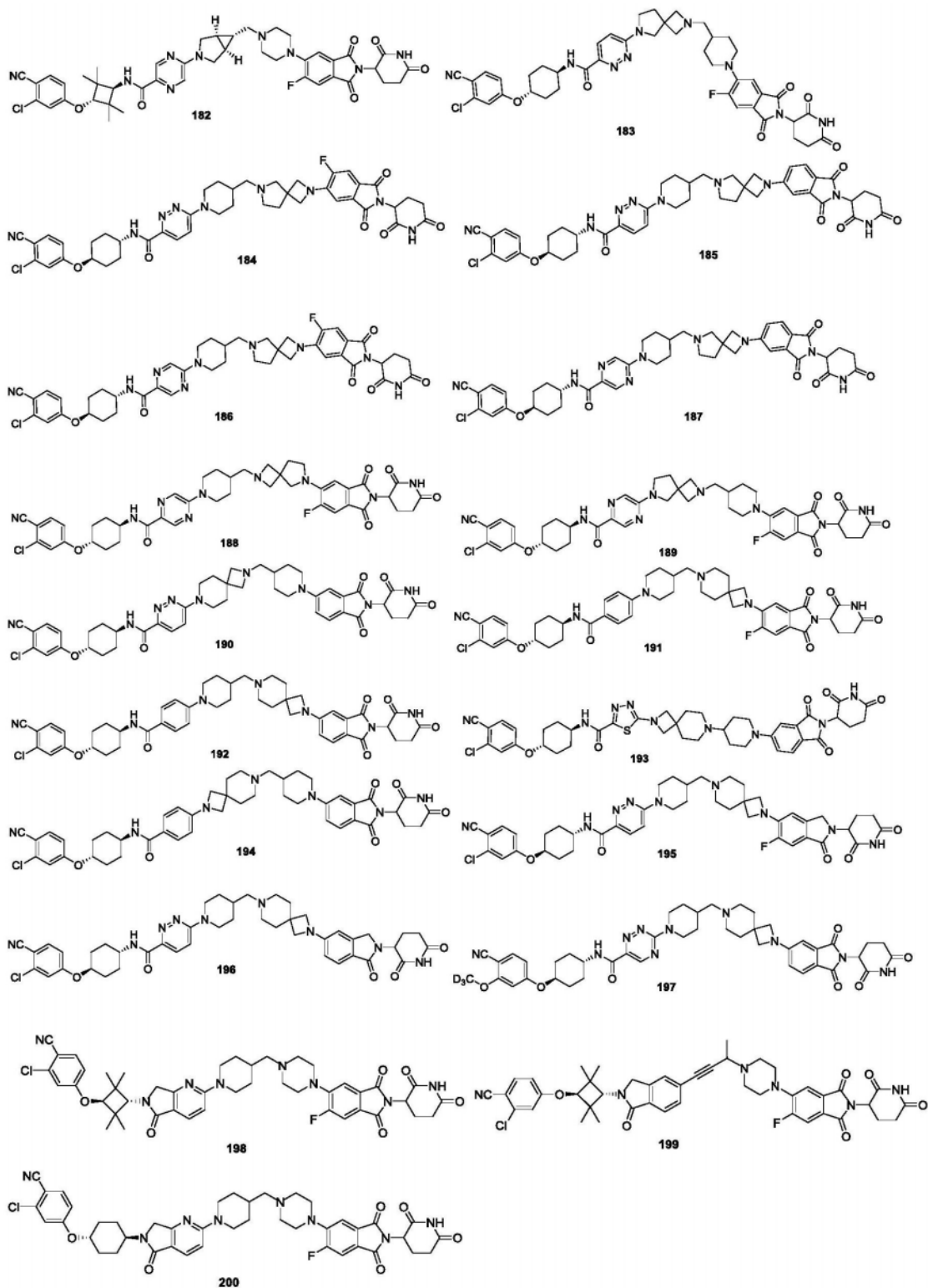
[0043]

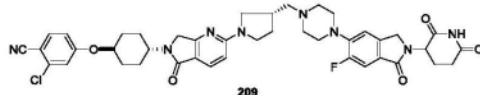
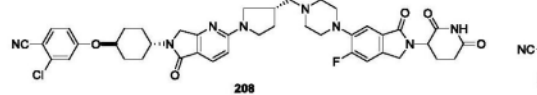
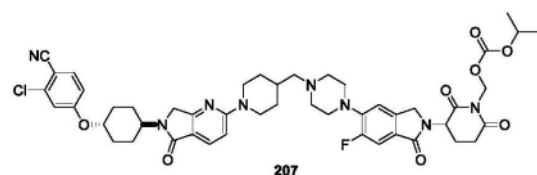
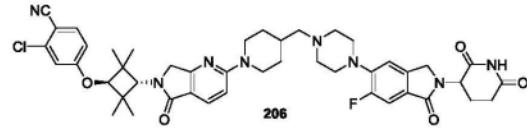
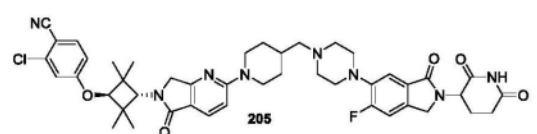
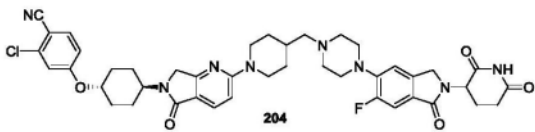
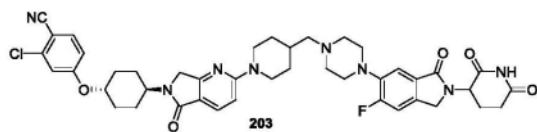
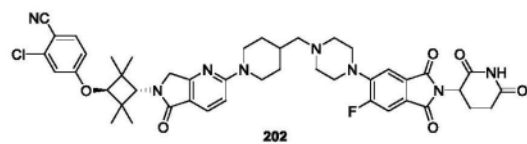
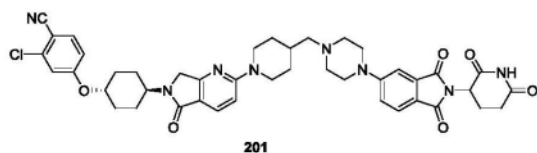


[0044]

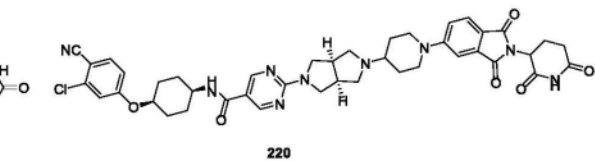
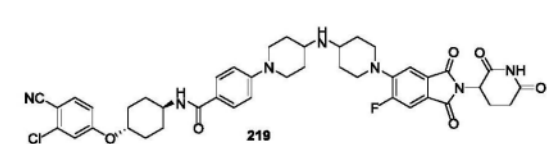
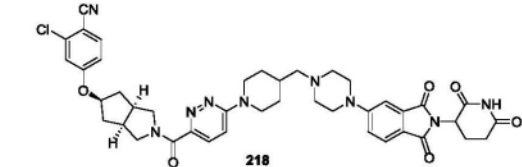
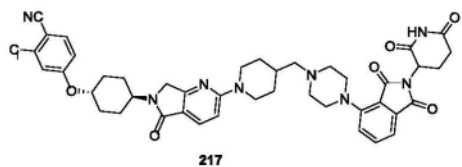
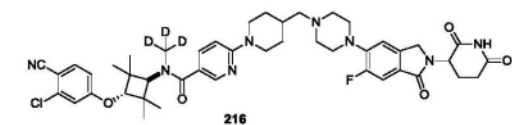
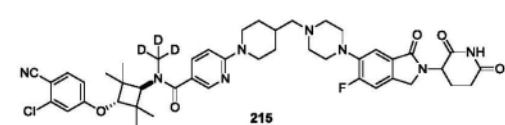
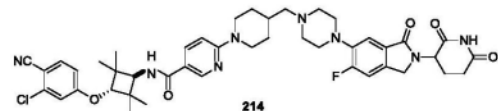
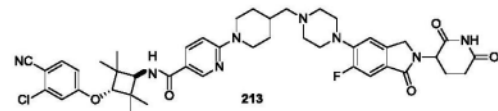
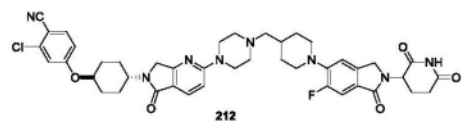
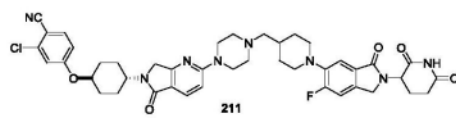
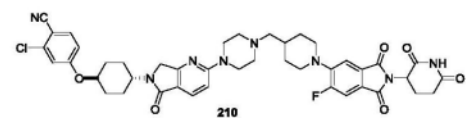
[0045]

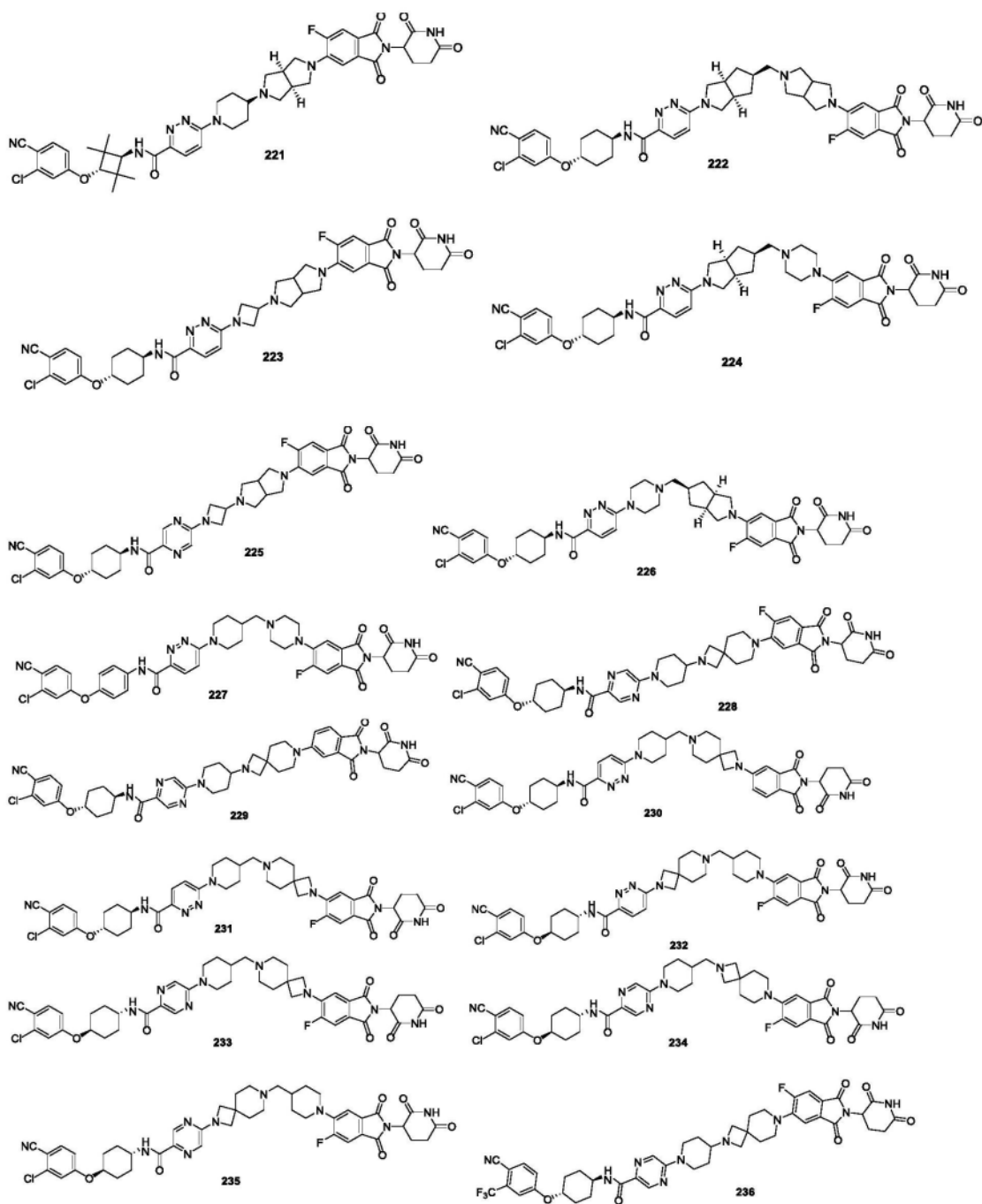




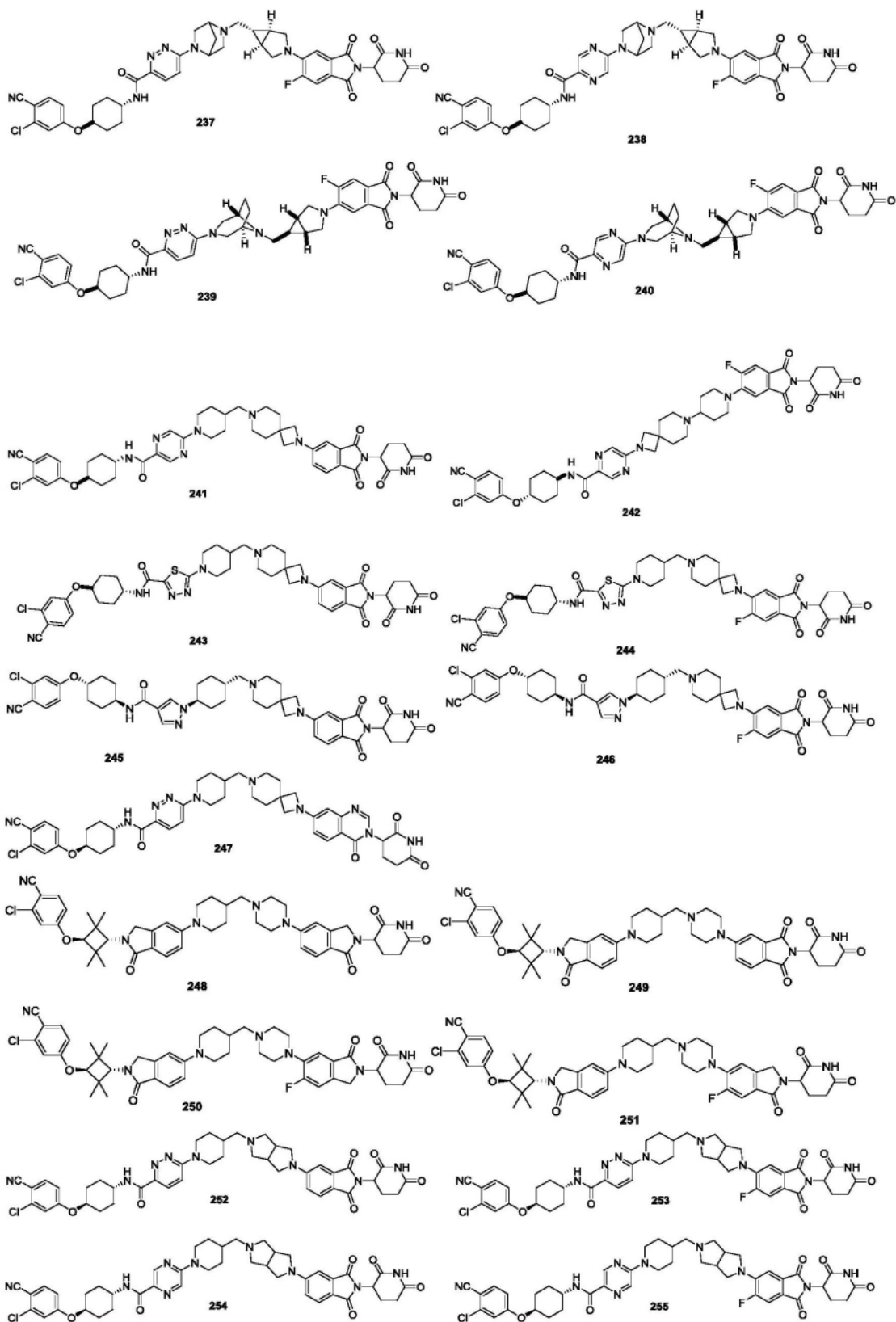


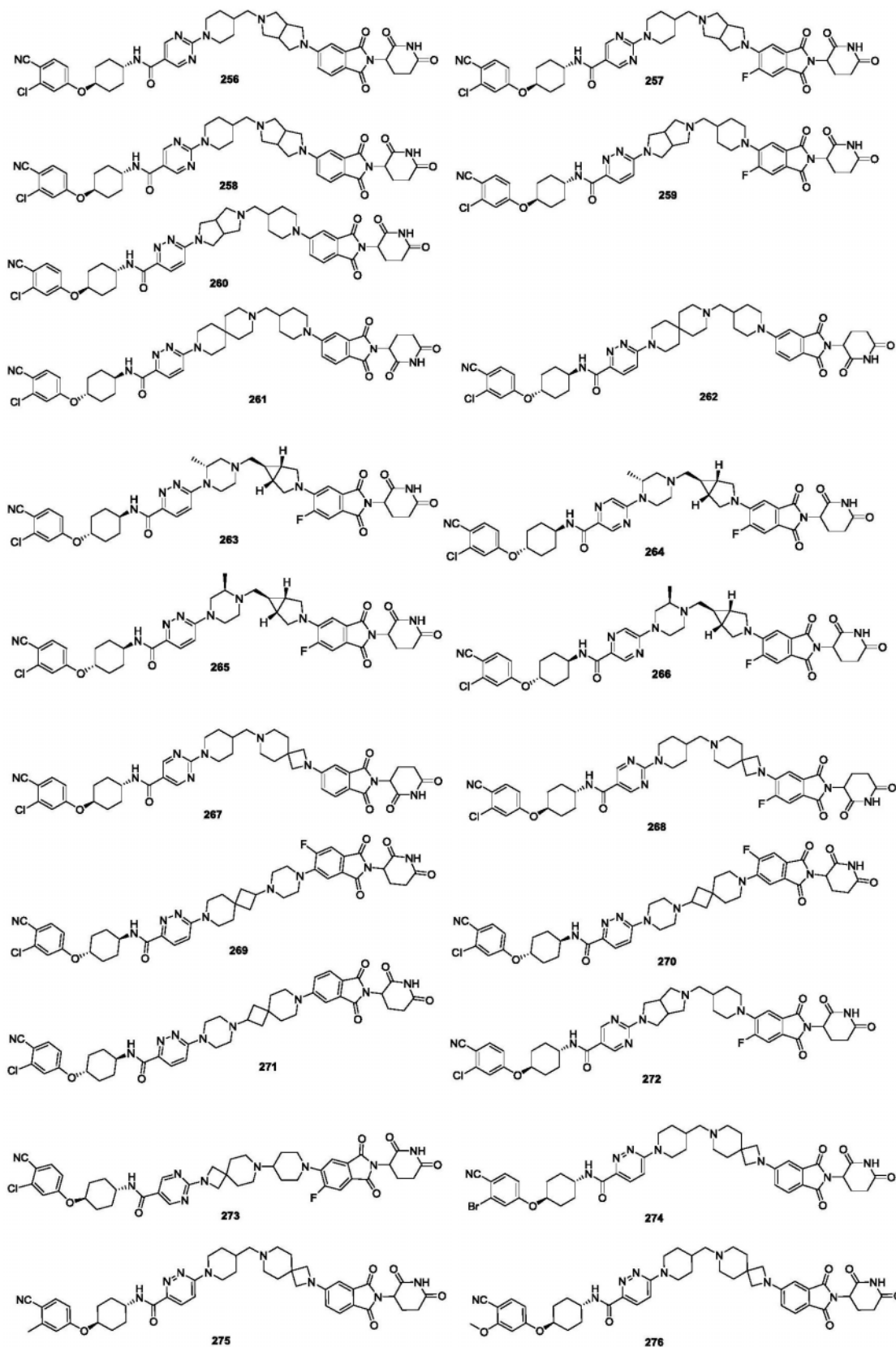
[0047]



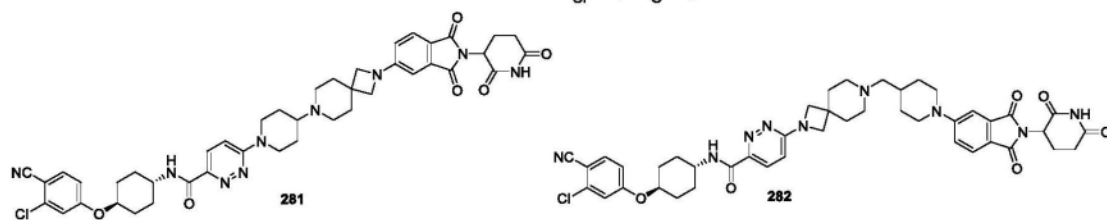
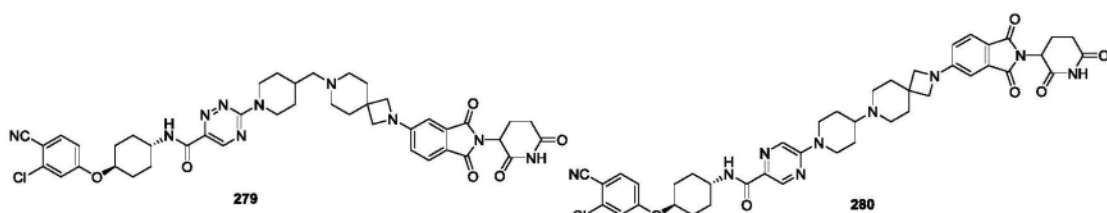
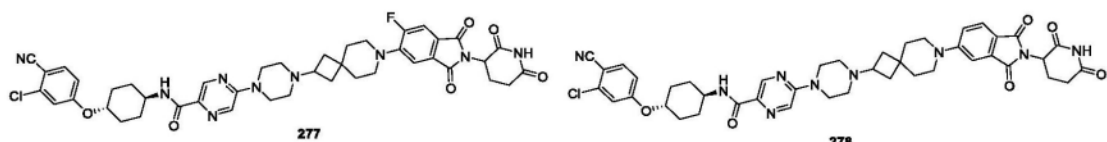


[0048]

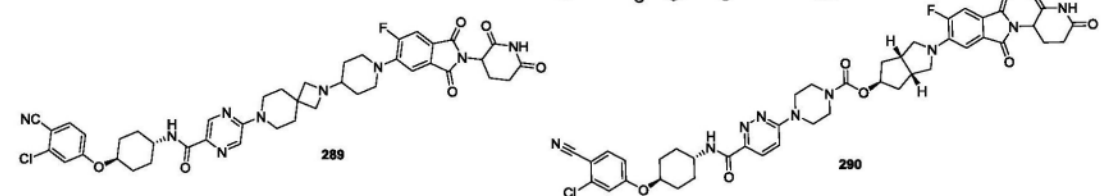
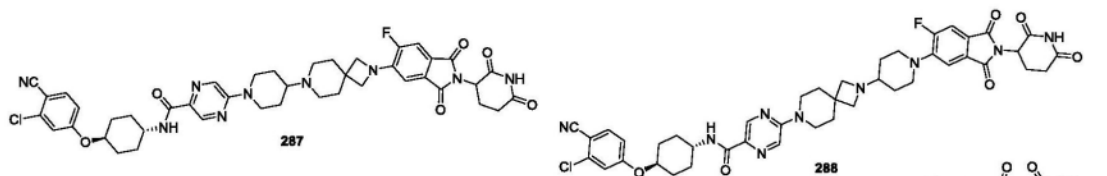
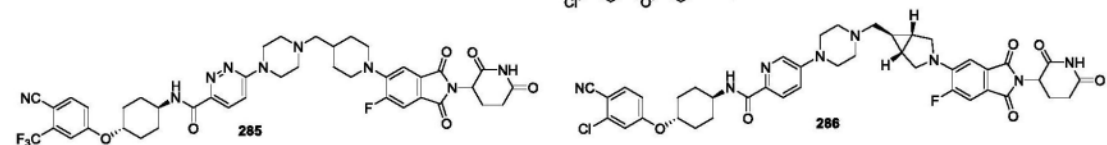
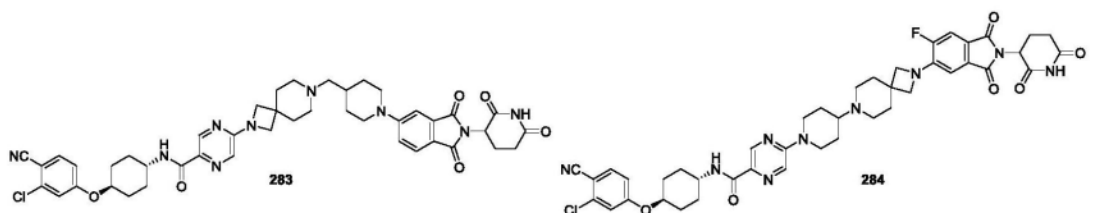


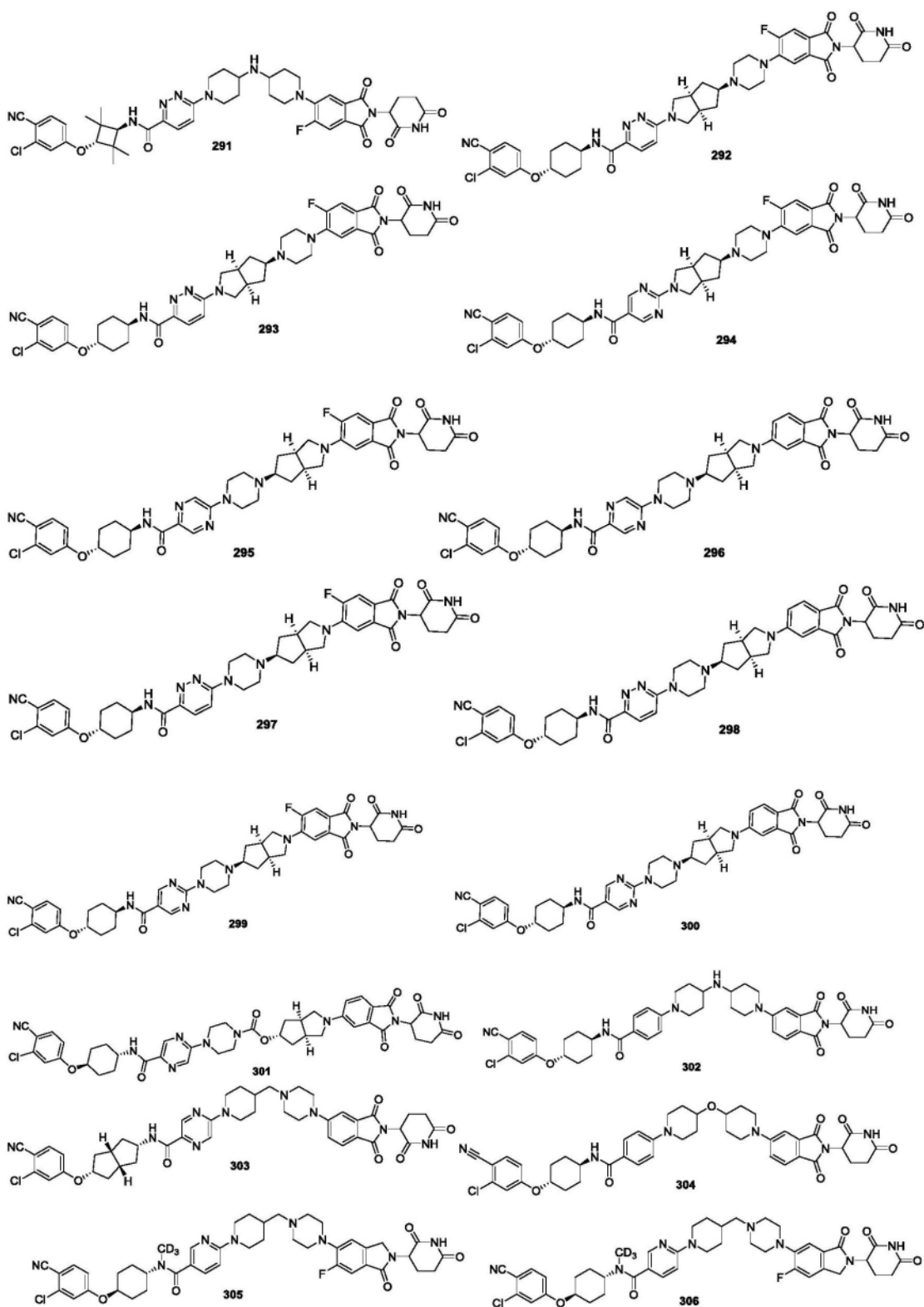


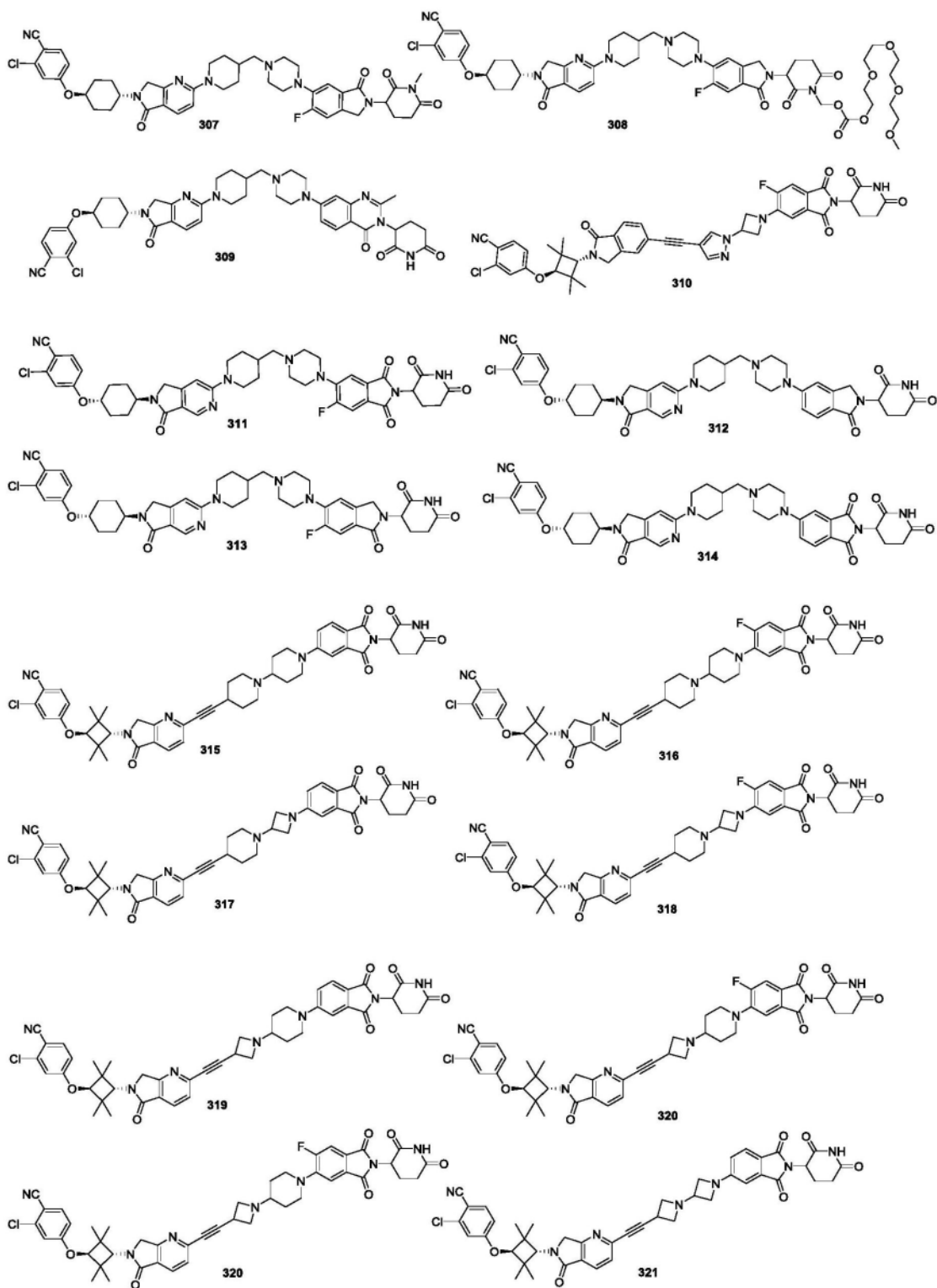
[0050]

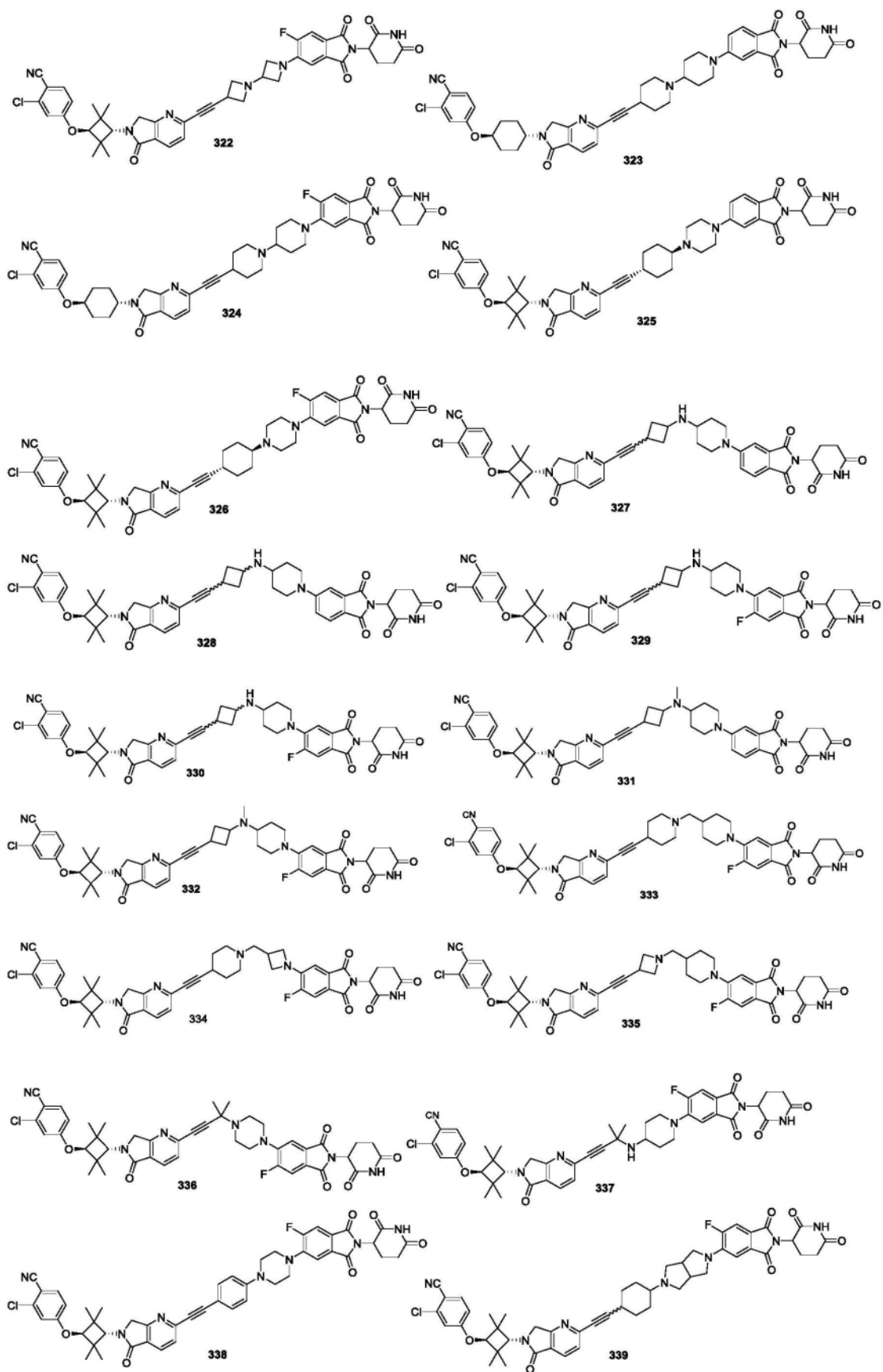


[0051]

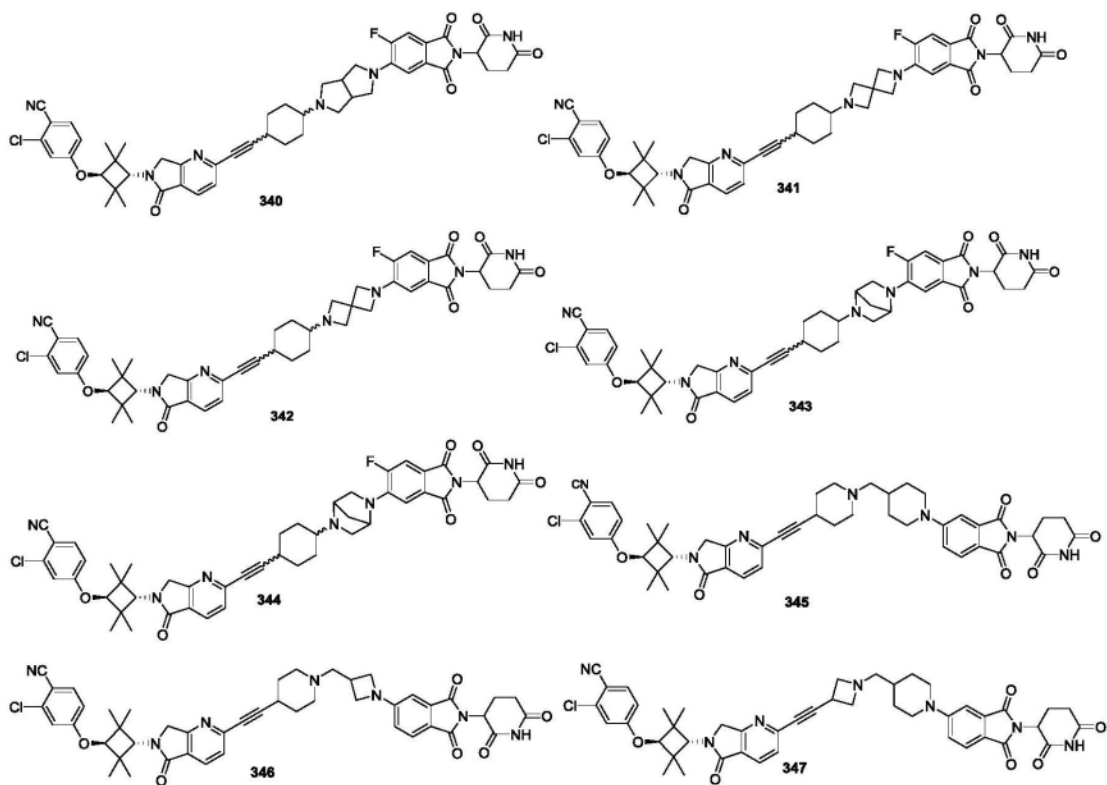




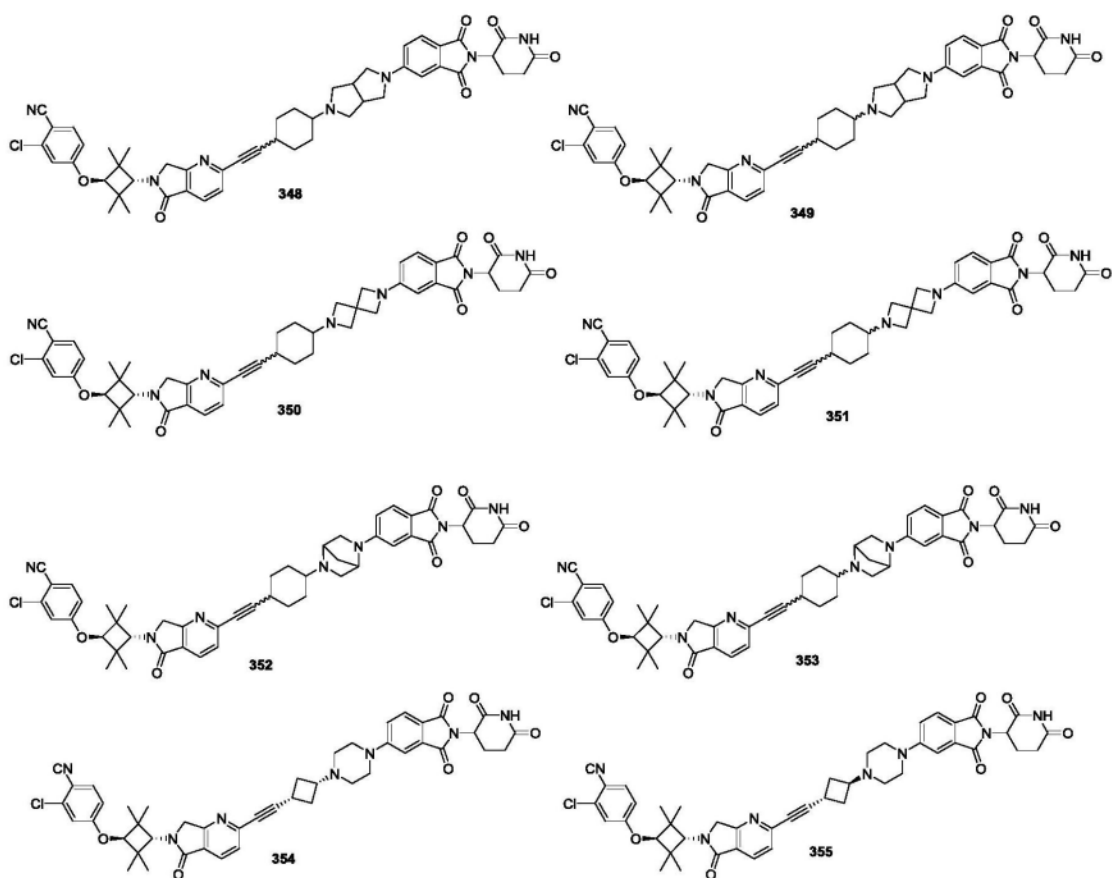


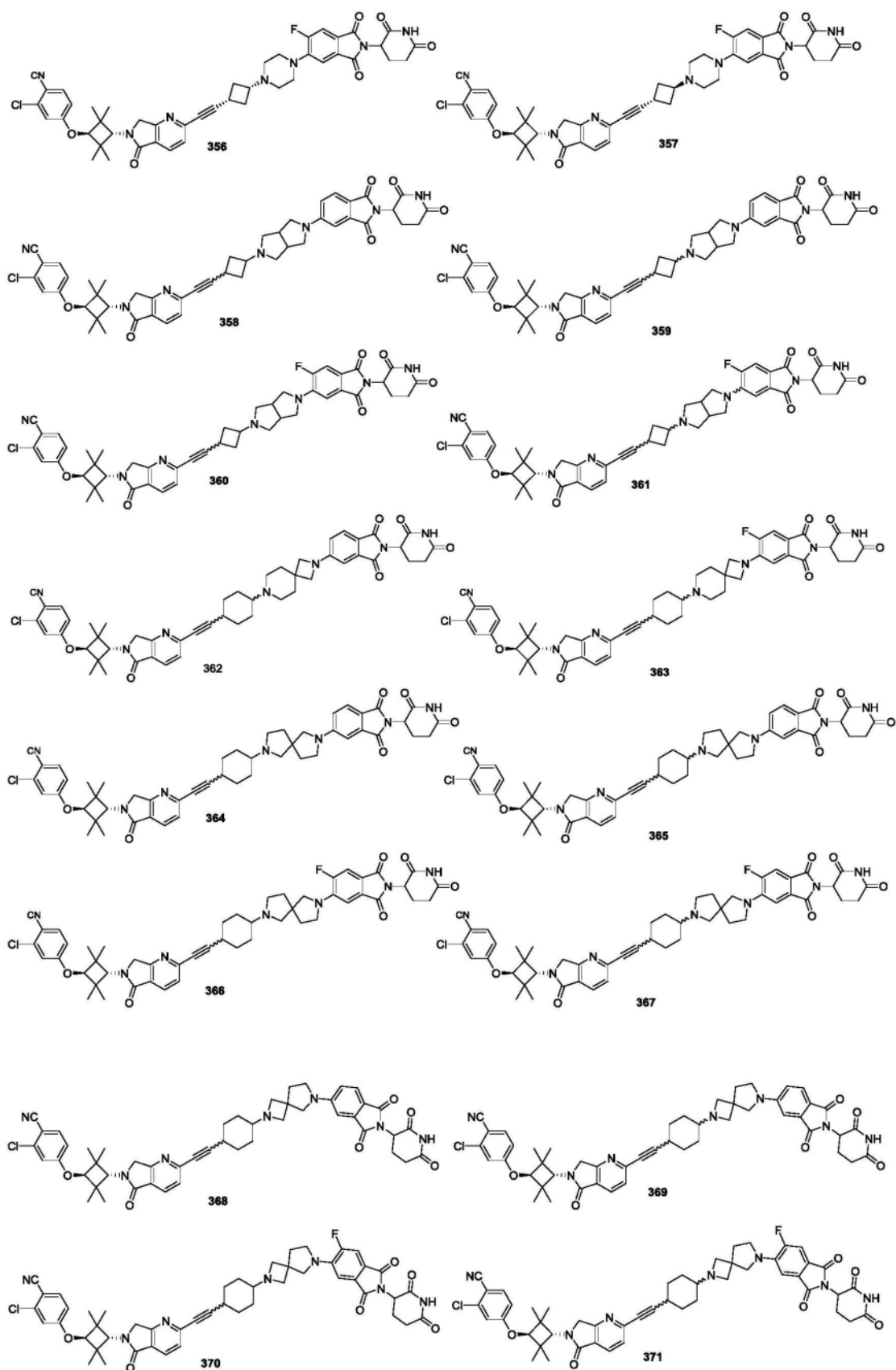


[0054]

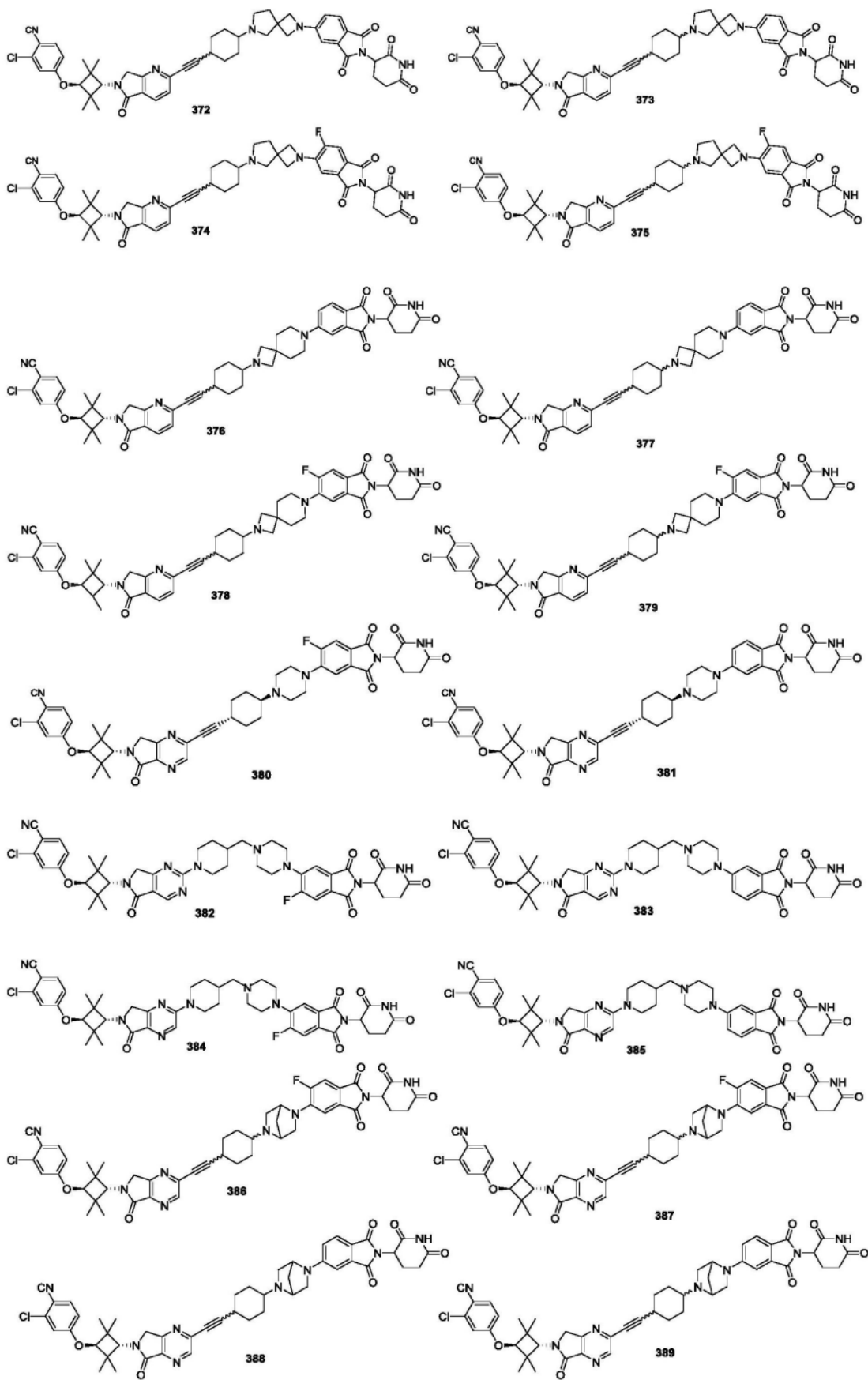


[0055]

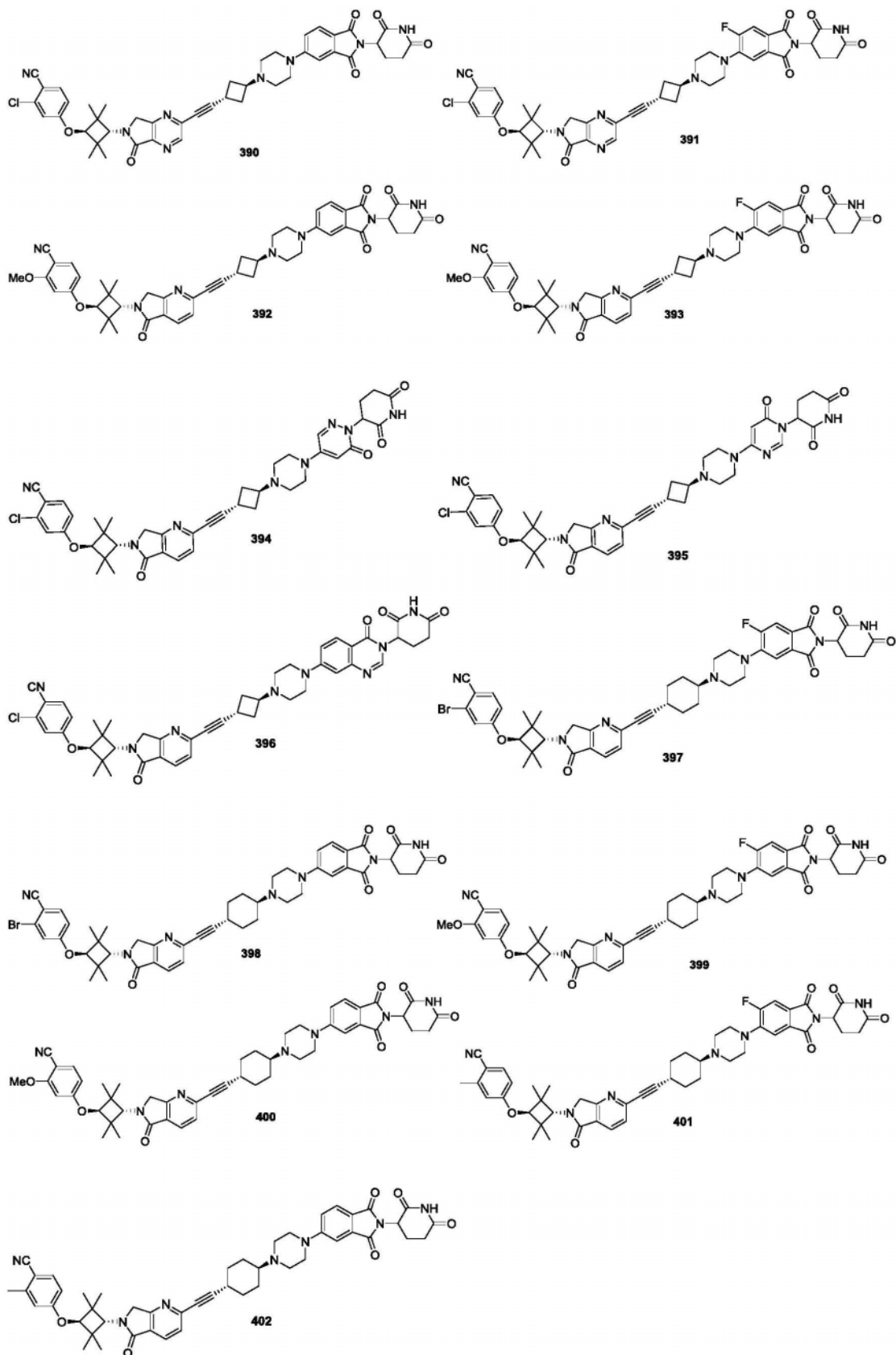


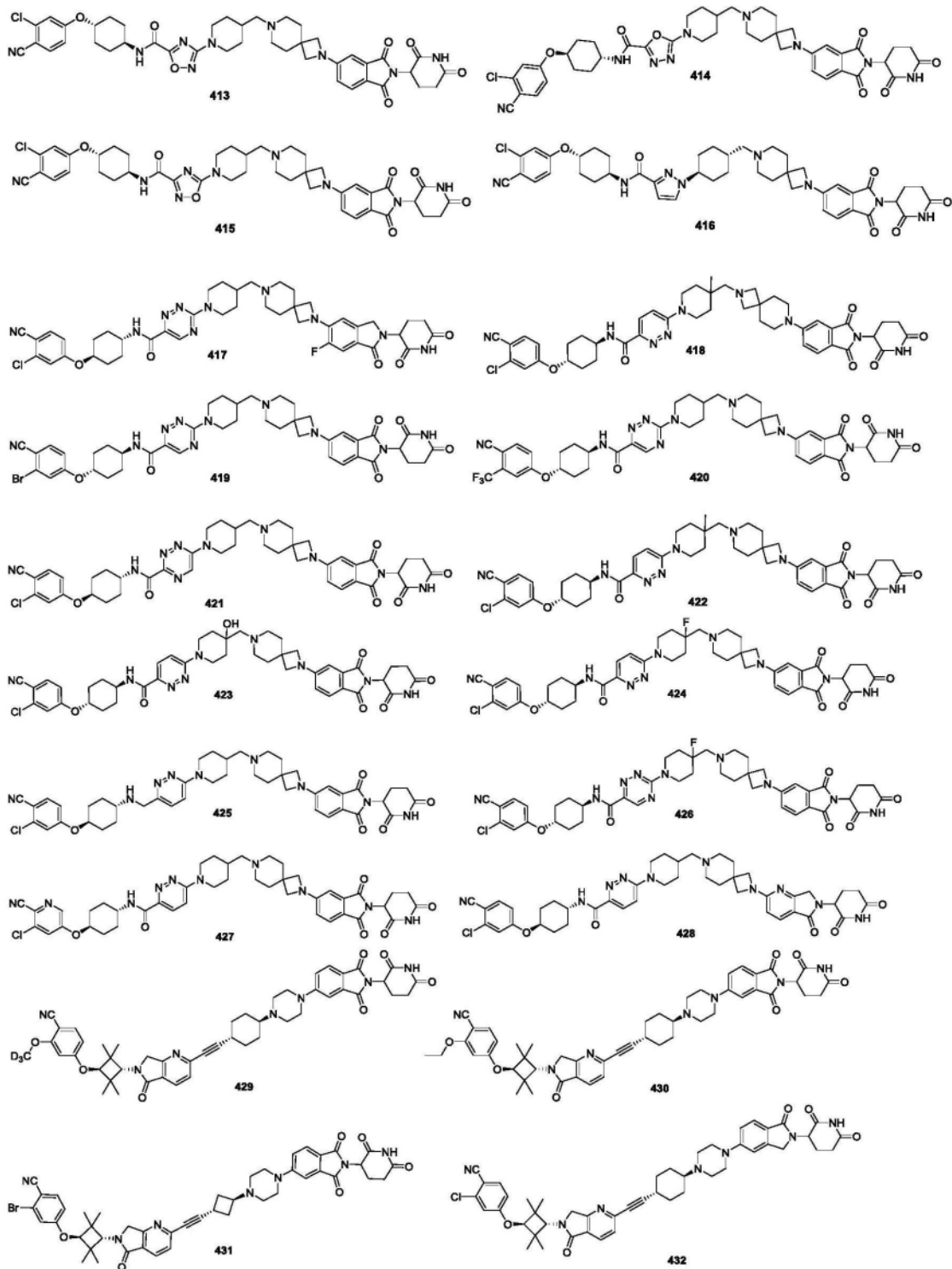


[0056]



[0057]





[0059]

[0060] 进一步地,所述三阴乳腺癌为雄激素受体阳性的三阴乳腺癌。

[0061] 本发明还提供了靶向雄激素受体的降解剂与靶向药物联用在制备预防和/或治疗三阴乳腺癌的药物中的用途。

[0062] 进一步地,所述靶向药物为PI3K抑制剂。

[0063] 进一步地,所述PI3K抑制剂为PI3K α 抑制剂。

[0064] 进一步地,所述PI3K抑制剂为如下化合物,或其光学异构体、其互变异构体、其盐、其前药、其水合物、其溶剂合物:Alpelisib、GDC-0077、TAK-117、AZD-8186、IPI-549、

Idelalisib、Buparlisib、Pilaralisib、Copanlisib、PX-866、Paxalisib、Duvelisib、Umbralisib、Taselisib、Perifosine、Buparlisib、Dactolisib、CUDC-907、Voxtalisisib。

[0065] 进一步地,所述靶向药物为PARP抑制剂。

[0066] 进一步地,所述PARP抑制剂为奥拉帕尼、鲁卡帕尼、他拉唑帕尼、尼拉帕尼、帕米帕利或氟唑帕利。

[0067] 进一步地,所述靶向药物为Alpelisib,靶向雄激素受体的降解剂与Alpelisib的摩尔比为1:27-3:1;

[0068] 或,所述靶向药物为Duvelisib,靶向雄激素受体的降解剂与Duvelisib的摩尔比为1:30-1:10;

[0069] 或,所述靶向药物为Idelalisib,靶向雄激素受体的降解剂与Idelalisib的摩尔比为1:270-1:90。

[0070] 本发明还提供了靶向雄激素受体的降解剂与免疫治疗药物联用在制备预防和/或治疗三阴乳腺癌的药物中的用途。

[0071] 本发明还提供了靶向雄激素受体的降解剂与化疗药物联用在制备预防和/或治疗三阴乳腺癌的药物中的用途。

[0072] 进一步地,所述化疗药物为Paclitaxel或5-Fluorouracil。

[0073] 进一步地,所述化疗药物为Paclitaxel,靶向雄激素受体的降解剂与Paclitaxel的摩尔比为20:1-5000:1;

[0074] 或,所述化疗药物为5-Fluorouracil,靶向雄激素受体的降解剂与5-Fluorouracil的摩尔比为1.85:1 -5.54:1。

[0075] 进一步地,所述三阴乳腺癌为雄激素受体阳性的三阴乳腺癌。

[0076] 进一步地,所述雄激素受体的降解剂为上述的雄激素受体的降解剂。

[0077] 本发明首次发现,靶向雄激素受体的蛋白降解剂能够有效预防和/或治疗三阴乳腺癌(包括雄激素受体阳性的三阴乳腺癌),在制备预防和/或治疗三阴乳腺癌的药物中具有良好的前景。本发明首次发现,雄激素受体的蛋白降解剂与靶向药物(包括PI3K α 抑制剂、PARP抑制剂)、免疫治疗药物或化疗药物联合使用能够有效预防和/或治疗三阴乳腺癌,在制备预防和/或治疗三阴乳腺癌的药物中具有良好的前景。

[0078] 关于本发明的使用术语的定义:除非另有说明,本文中基团或者术语提供的初始定义适用于整篇说明书的该基团或者术语;对于本文没有具体定义的术语,应该根据公开内容和上下文,给出本领域技术人员能够给予它们的含义。

[0079] 本发明中,“芳环”指具有共轭的 π 电子体系的全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团,例如苯基和萘基。所述芳环可以稠合于其它环状基团(包括饱和和不饱和环),但不能含有杂原子如氮,氧,或硫,同时连接母体的点必须在具有共轭的 π 电子体系的环上的碳原子上。

[0080] “杂芳环”指包含一个到多个杂原子的杂芳族基团。这里所指的杂原子包括氧、硫和氮。例如呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡唑基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、四唑基等。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环。

[0081] 本发明中,靶向雄激素受体的降解剂就是指雄激素受体降解剂。

[0082] “药学上可接受的”是指某载体、运载物、稀释剂、辅料,和/或所形成的盐通常在化学上或物理上与构成某药物剂型的其它成分相兼容,并在生理上与受体相兼容。

[0083] “盐”是将化合物或其立体异构体,与无机和/或有机酸和/或碱形成的酸式和/或碱式盐,也包括两性离子盐(内盐),还包括季铵盐,例如烷基铵盐。这些盐可以是在化合物的最后分离和纯化中直接得到。也可以是通过将化合物,或其立体异构体,与一定数量的酸或碱适当(例如等当量)进行混合而得到。这些盐可能在溶液中形成沉淀而以过滤方法收集,或在溶剂蒸发后回收而得到,或在水介质中反应后冷冻干燥制得。本发明中所述盐可以是化合物的盐酸盐、硫酸盐、枸橼酸盐、苯磺酸盐、氢溴酸盐、氢氟酸盐、磷酸盐、乙酸盐、丙酸盐、丁二酸盐、草酸盐、苹果酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、马来酸盐、酒石酸盐或三氟乙酸盐。

[0084] “溶剂合物”指本发明化合物与溶剂形成溶剂合物,其中,所述溶剂包括(但并不限于):水、乙醇、甲醇、异丙醇、丙二醇、四氢呋喃、二氯甲烷。

[0085] 显然,根据本发明的上述内容,按照本领域的普通技术知识和惯用手段,在不脱离本发明上述基本技术思想前提下,还可以做出其它多种形式的修改、替换或变更。

[0086] 以下通过实施例形式的具体实施方式,对本发明的上述内容再作进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下的实例。凡基于本发明上述内容所实现的技术均属于本发明的范围。

附图说明

[0087] 图1:化合物279和Alpelisib联合用药抑制MDA-MB-453细胞生长的效果。

[0088] 图2:化合物279和Alpelisib联合用药抑制MDA-MB-453细胞生长的效果。

[0089] 图3:化合物281和Alpelisib联合用药抑制MDA-MB-453细胞生长的效果。

[0090] 图4:化合物281和Alpelisib联合用药抑制MDA-MB-453细胞生长的效果。

[0091] 图5:化合物282和Alpelisib联合用药抑制MDA-MB-453细胞生长的效果。

[0092] 图6:化合物282和Alpelisib联合用药抑制MDA-MB-453细胞生长的效果。

[0093] 图7:ARV-110和Alpelisib联合用药抑制MDA-MB-453细胞生长的效果。

[0094] 图8:ARV-110和Alpelisib联合用药抑制MDA-MB-453细胞生长的效果。

[0095] 图9:ARV-766和Alpelisib联合用药抑制MDA-MB-453细胞生长的效果。

[0096] 图10:ARV-766和Alpelisib联合用药抑制MDA-MB-453细胞生长的效果。

[0097] 图11:化合物279和Duvelisib联合用药抑制MDA-MB-453细胞生长的效果。

[0098] 图12:化合物279和Duvelisib联合用药抑制MDA-MB-453细胞生长的效果。

[0099] 图13:化合物281和Duvelisib联合用药抑制MDA-MB-453细胞生长的效果。

[0100] 图14:化合物281和Duvelisib联合用药抑制MDA-MB-453细胞生长的效果。

[0101] 图15:化合物282和Duvelisib联合用药抑制MDA-MB-453细胞生长的效果。

[0102] 图16:化合物282和Duvelisib联合用药抑制MDA-MB-453细胞生长的效果。

[0103] 图17:ARV-110和Duvelisib联合用药抑制MDA-MB-453细胞生长的效果。

[0104] 图18:ARV-110和Duvelisib联合用药抑制MDA-MB-453细胞生长的效果。

[0105] 图19:化合物279和Idelalisib联合用药抑制MDA-MB-453细胞生长的效果。

[0106] 图20:化合物279和Idelalisib联合用药抑制MDA-MB-453细胞生长的效果。

- [0107] 图21:化合物281和Idelalisib联合用药抑制MDA-MB-453细胞生长的效果。
- [0108] 图22:化合物281和Idelalisib联合用药抑制MDA-MB-453细胞生长的效果。
- [0109] 图23:化合物282和Idelalisib联合用药抑制MDA-MB-453细胞生长的效果。
- [0110] 图24:化合物282和Idelalisib联合用药抑制MDA-MB-453细胞生长的效果。
- [0111] 图25:ARV-110和Idelalisib联合用药抑制MDA-MB-453细胞生长的效果。
- [0112] 图26:ARV-110和Idelalisib联合用药抑制MDA-MB-453细胞生长的效果。
- [0113] 图27:ARV-766和Idelalisib联合用药抑制MDA-MB-453细胞生长的效果。
- [0114] 图28:ARV-766和Idelalisib联合用药抑制MDA-MB-453细胞生长的效果。
- [0115] 图29:化合物279和Paclitaxel联合用药抑制MDA-MB-453细胞生长的效果。
- [0116] 图30:化合物279和Paclitaxel联合用药抑制MDA-MB-453细胞生长的效果。
- [0117] 图31:化合物281和Paclitaxel联合用药抑制MDA-MB-453细胞生长的效果。
- [0118] 图32:化合物282和Paclitaxel联合用药抑制MDA-MB-453细胞生长的效果。
- 图33:ARV-110和Paclitaxel联合用药抑制MDA-MB-453细胞生长的效果。

具体实施方式

[0119] 本发明所用原料与设备均为已知产品,通过购买市售产品所得。

[0120] 实施例1:雄激素受体的蛋白降解剂治疗三阴乳腺癌的效果(体外实验)

[0121] 1.实验方法

[0122] 取处于对数生长期的三阴乳腺癌MDA-MB-453细胞,以 4×10^3 个/孔的浓度接种于96孔培养板中。并于37℃,5%的CO₂浓度及饱和湿度条件的培养箱中孵育24或48小时。阴性对照孔加入和药物同体积的含10%胎牛血清的RPMI 1640细胞培养液。孵育24或48小时后,将AR PROTACs化合物162、化合物177、化合物230、化合物259、化合物279、化合物281、化合物282、化合物325、化合物357、化合物400、ARV-110、ARV-766和AR抑制剂HC-1119分别加入96孔板。化合物177、化合物230、化合物259、化合物279、化合物281、化合物282、化合物325、化合物357、化合物400、ARV-110、ARV-766的浓度为:0μM、0.002μM、0.005μM、0.014μM、0.041μM、0.123μM、0.370μM、1.111μM、3.333μM或10μM;HC-1119的浓度为:0μM、1.23μM、3.70μM、11.11μM、33.33μM或100μM。

[0123] 加入药物共孵育7-10天后,每孔加入10μL CCK-8,继续培养2小时。于酶标仪中按照波长450nm进行各孔吸光度值(OD)测定。使用Prism软件进行生存率计算,相对生存率=(加药孔OD值/对照孔OD值)×100%。或每孔吸弃100μL培养基,再加入50μL CTG。避光振荡2min,静置10min使用酶标仪以Luminescence模式读数。使用Prism软件进行生存率计算,相对生存率=(加药孔RLU/对照孔RLU值)×100%。

[0124] 2.实验结果

[0125] (1)、化合物177、化合物230、化合物259、化合物279、化合物281、化合物282、化合物325、化合物357、化合物400、ARV-110、ARV-766在MDA-MB-453细胞上的IC₅₀测定

[0126] 化合物177、化合物230、化合物259、化合物279、化合物281、化合物282、化合物325、化合物357、化合物400、ARV-110、ARV-766在MDA-MB-453细胞上的IC₅₀测定结果如表1所示,判定标准如下:当IC₅₀≤2μM时,表述为A,当IC₅₀>2μM时,表述为B。由表1可知:化合物177、化合物230、化合物259、化合物279、化合物281、化合物282、化合物325、化合物357、化

合物400、ARV-110、ARV-766对于MDA-MB-453细胞生长有不同程度的抑制作用,可用于有效治疗三阴乳腺癌。

[0127] 表1

[0128]	MDA-MB-453 细胞上的 IC ₅₀ 测定结果	
	化合物名称	IC ₅₀
	化合物 162	B
	化合物 177	B
	化合物 230	B
	化合物 259	B
	化合物 279	A
	化合物 281	A
	化合物 282	A
	化合物 325	B
	化合物 357	A
	化合物 400	A
	ARV-110	A
	ARV-766	A
	HC-1119	B

[0129] (2)、HC-1119在MDA-MB-453细胞上的IC₅₀测定

[0130] HC-1119在MDA-MB-453细胞上的IC₅₀测定结果如表1所示,判定标准如下:当IC₅₀≤2μM时,表述为A,当IC₅₀>2μM时,表述为B。由表1可知:HC-1119对于MDA-MB-453细胞生长的抑制作用较差,说明AR抑制剂HC-1119治疗三阴乳腺癌的效果明显弱于AR PROTACs化合物177、化合物230、化合物259、化合物279、化合物281、化合物282、化合物325、化合物357、化合物400、ARV-110、ARV-766。

[0131] 实施例2:雄激素受体的蛋白降解剂和PI3K抑制剂Alpelisib联合使用治疗三阴乳腺癌的效果(体外实验)

[0132] 1. 实验方法

[0133] 取处于对数生长期的三阴乳腺癌MDA-MB-453细胞,以4×10³个/孔的浓度接种于96孔培养板中。并于37℃,5%的CO₂浓度及饱和湿度条件的培养箱中孵育24小时。阴性对照孔加入和药物同体积的含10%胎牛血清的RPMI 1640细胞培养液。孵育24小时后,将药物AR PROTACs化合物279、化合物281、化合物282、ARV-110、ARV-766和PI3K抑制剂Alpelisib先后加入96孔板。

[0134] 化合物279、化合物281、化合物282、ARV-110、ARV-766的浓度为:0μM、0.002μM、0.005μM、0.014μM、0.041μM、0.123μM、0.370μM、1.111μM、3.333μM或10μM;Alpelisib的浓度为:0μM、0.123μM、0.370μM、1.111μM、3.333μM或10μM。

[0135] 加入药物共孵育7天后,每孔加入10μL CCK-8,继续培养2小时。于酶标仪中按照波长450nm进行各孔吸光度值(OD)测定。使用Prism软件进行生存率计算,相对生存率=(加药孔OD值/对照孔OD值)×100%。或每孔吸弃100μL培养基,再加入50μL CTG。避光振荡2min,静置10min使用酶标仪以Luminescence模式读数。使用Prism软件进行生存率计算,相对生

存率 = (加药孔RLU/对照孔RLU值) × 100%。再按照Combination index (CI) 药物联合指数进行判定。判定标准如下: 当CI < 1时, 表示联合用药发挥了协同增效作用。

[0136] 2. 实验结果

[0137] (1)、化合物279、化合物281、化合物282、ARV-110、ARV-766和Alpelisib联合用药结果如图1至图10所示。可以看出, 当化合物279、化合物281、化合物282、ARV-110、ARV-766和Alpelisib的摩尔比为1:27~9:1时, 化合物279、化合物281、化合物282、ARV-110、ARV-766和Alpelisib联合用药对于抑制MDA-MB-453细胞生长有协同增效作用, 可用于协同增效治疗三阴乳腺癌。

[0138] 实施例3: 雄激素受体的蛋白降解剂和PI3K抑制剂Duvelisib联合使用治疗三阴乳腺癌的效果(体外实验)

[0139] 1. 实验方法

[0140] 取处于对数生长期的三阴乳腺癌MDA-MB-453细胞, 以 4×10^3 个/孔的浓度接种于96孔培养板中。并于37℃, 5%的CO₂浓度及饱和湿度条件的培养箱中孵育24小时。阴性对照孔加入和药物同体积的含10%胎牛血清的RPMI 1640细胞培养液。孵育24小时后, 将药物AR PROTACs化合物279、化合物281、化合物282、ARV-110、和PI3K抑制剂Duvelisib先后加入96孔板。

[0141] 化合物279、化合物281、化合物282、ARV-110的浓度为: 0μM、0.002μM、0.005μM、0.014μM、0.041μM、0.123μM、0.370μM、

[0142] 1.111μM、3.333μM或10μM; Duvelisib的浓度为: 0μM、1.23μM、3.70μM、11.11μM、33.33μM或100μM。

[0143] 加入药物共孵育7-10天后, 每孔加入10μL CCK-8, 继续培养2小时。于酶标仪中按照波长450nm进行各孔吸光度值(OD)测定。使用Prism软件进行生存率计算, 相对生存率 = (加药孔OD值/对照孔OD值) × 100%。或每孔吸弃100μL培养基, 再加入50μL CTG。避光振荡2min, 静置10min使用酶标仪以Luminescence模式读数。使用Prism软件进行生存率计算, 相对生存率 = (加药孔RLU/对照孔RLU值) × 100%。再按照Combination index (CI) 药物联合指数进行判定。判定标准如下: 当CI < 1时, 表示联合用药发挥了协同增效作用。

[0144] 2. 实验结果

[0145] 化合物279、化合物281、化合物282、ARV-110和Duvelisib联合用药结果如图11至图18所示。可以看出, 当化合物279、化合物281、化合物282、ARV-110和Duvelisib的摩尔比为1:30~1:1.111时, 化合物279、化合物281、化合物282、ARV-110和Duvelisib联合用药对于抑制MDA-MB-453细胞生长有协同增效作用, 可用于协同增效治疗三阴乳腺癌。

[0146] 实施例4: 雄激素受体的蛋白降解剂和PI3K抑制剂Idelalisib联合使用治疗三阴乳腺癌的效果(体外实验)

[0147] 1. 实验方法

[0148] 取处于对数生长期的三阴乳腺癌MDA-MB-453细胞, 以 4×10^3 个/孔的浓度接种于96孔培养板中。并于37℃, 5%的CO₂浓度及饱和湿度条件的培养箱中孵育24小时。阴性对照孔加入和药物同体积的含10%胎牛血清的RPMI 1640细胞培养液。孵育24小时后, 将药物AR PROTACs化合物279、化合物281、化合物282、ARV-110、ARV-766和PI3K抑制剂Idelalisib先后加入96孔板。

[0149] 化合物279、化合物281、化合物282、ARV-110、ARV-766的浓度为:0 μ M、0.002 μ M、0.005 μ M、0.014 μ M、0.041 μ M、0.123 μ M、0.370 μ M、1.111 μ M、3.333 μ M或10 μ M;Idelalisib的浓度为:0 μ M、1.23 μ M、3.70 μ M、11.11 μ M、33.33 μ M或100 μ M。

[0150] 加入药物共孵育7-10天后,每孔加入10 μ L CCK-8,继续培养2小时。于酶标仪中按照波长450nm进行各孔吸光度值(OD)测定。使用Prism软件进行生存率计算,相对生存率=(加药孔OD值/对照孔OD值) $\times$ 100%。或每孔吸弃100 μ L培养基,再加入50 μ L CTG。避光振荡2min,静置10min使用酶标仪以Luminescence模式读数。使用Prism软件进行生存率计算,相对生存率=(加药孔RLU/对照孔RLU值) $\times$ 100%。再按照Combination index(CI)药物联合指数进行判定。判定标准如下:当CI<1时,表示联合用药发挥了协同增效作用。

[0151] 2. 实验结果

[0152] 化合物279、化合物281、化合物282、ARV-110、ARV-766和Idelalisib联合用药结果如图19至图28所示。可以看出,当化合物279、化合物281、化合物282、ARV-110、ARV-766和Idelalisib的摩尔比为1:270~1:3.333时,化合物279、化合物281、化合物282、ARV-110、ARV-766和Idelalisib联合用药对于抑制MDA-MB-453细胞生长有协同增效作用,可用于协同增效治疗三阴乳腺癌。

[0153] 实施例5:雄激素受体的蛋白降解剂和化疗药物Paclitaxel联合使用治疗三阴乳腺癌的效果(体外实验)

[0154] 1. 实验方法

[0155] 取处于对数生长期的三阴乳腺癌MDA-MB-453细胞,以 4×10^3 个/孔的浓度接种于96孔培养板中。并于37 $^{\circ}$ C,5%的CO₂浓度及饱和湿度条件的培养箱中孵育24小时。阴性对照孔加入和药物同体积的含10%胎牛血清的RPMI 1640细胞培养液。孵育24小时后,将药物AR PROTACs化合物279、化合物281、化合物282、ARV-110和化疗药物Paclitaxel先后加入96孔板。

[0156] 化合物279、化合物281、化合物282、ARV-110的浓度为:0 μ M、0.002 μ M、0.005 μ M、0.014 μ M、0.041 μ M、0.123 μ M、0.370 μ M、

[0157] 1.111 μ M、3.333 μ M或10 μ M;Paclitaxel的浓度为:0nM、0.025nM、0.074nM、0.222nM、0.667nM或2nM。

[0158] 加入药物共孵育7天后,每孔加入10 μ L CCK-8,继续培养2小时。于酶标仪中按照波长450nm进行各孔吸光度值(OD)测定。使用Prism软件进行生存率计算,相对生存率=(加药孔OD值/对照孔OD值) $\times$ 100%。或每孔吸弃100 μ L培养基,再加入50 μ L CTG。避光振荡2min,静置10min使用酶标仪以Luminescence模式读数。使用Prism软件进行生存率计算,相对生存率=(加药孔RLU/对照孔RLU值) $\times$ 100%。再按照Combination index(CI)药物联合指数进行判定。判定标准如下:当CI<1时,表示联合用药发挥了协同增效作用。

[0159] 2. 实验结果

[0160] 化合物279、化合物281、化合物282、ARV-110和Paclitaxel联合用药结果如图19至图33所示。可以看出,当化合物279、化合物281、化合物282、ARV-110和Paclitaxel的摩尔比为20:1~5000:1时,化合物279、化合物281、化合物282、ARV-110和Paclitaxel联合用药对于抑制MDA-MB-453细胞生长有协同增效作用,可用于协同增效治疗三阴乳腺癌。

[0161] 综上,本发明首次发现,靶向雄激素受体的蛋白降解剂能够有效预防和/或治疗三

阴乳腺癌(包括雄激素受体阳性的三阴乳腺癌),在制备预防和/或治疗三阴乳腺癌的药物中具有良好的前景。本发明首次发现,雄激素受体的蛋白降解剂与靶向药物(包括PI3K α 抑制剂、PARP抑制剂)、免疫治疗药物或化疗药物联合使用能够有效预防和/或治疗三阴乳腺癌,在制备预防和/或治疗三阴乳腺癌的药物中具有良好的前景。

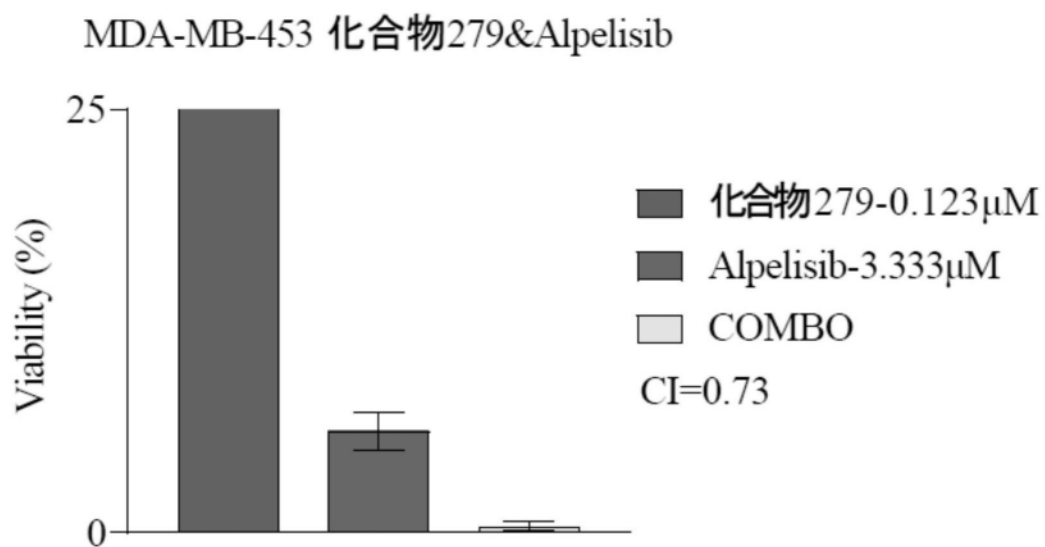


图1

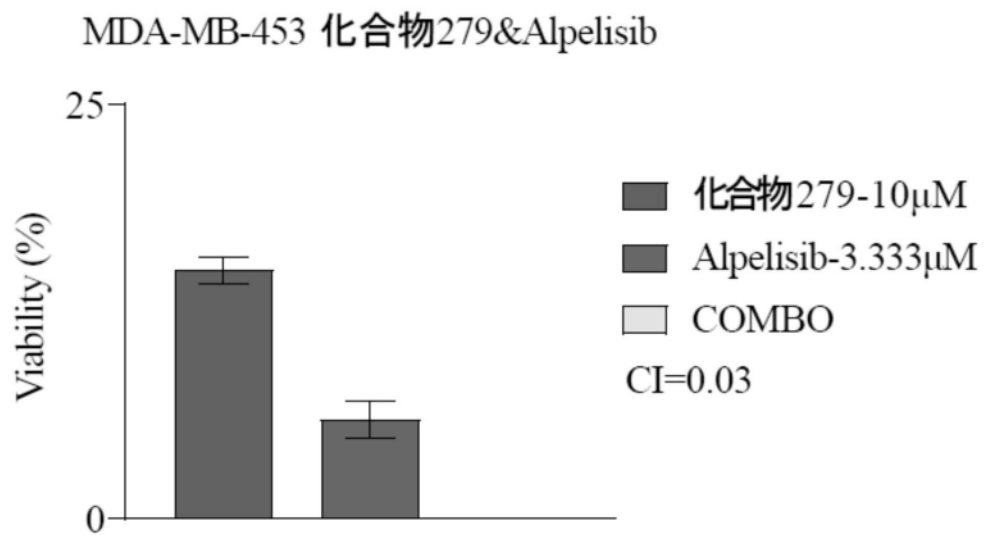


图2

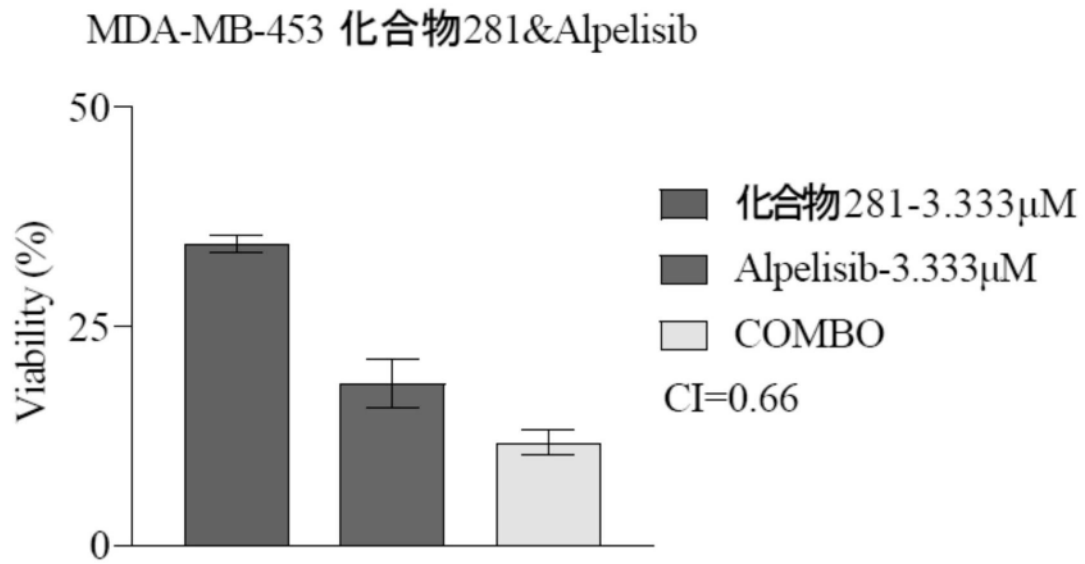


图3

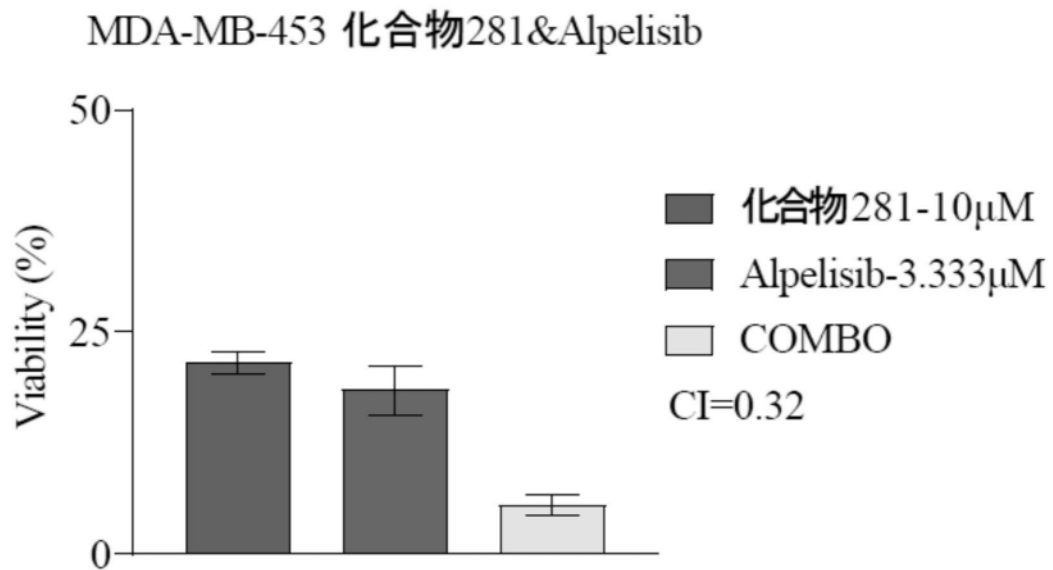


图4

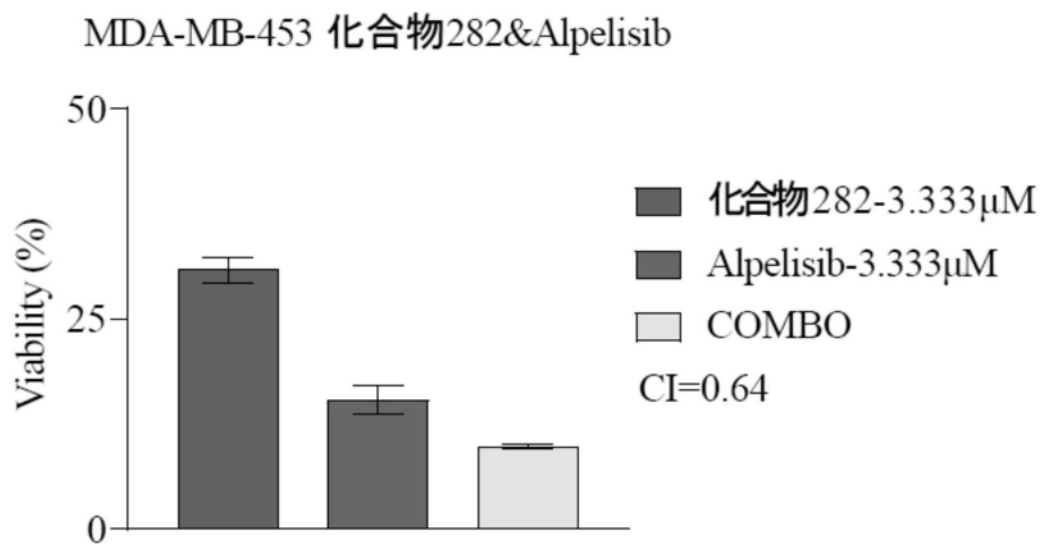


图5

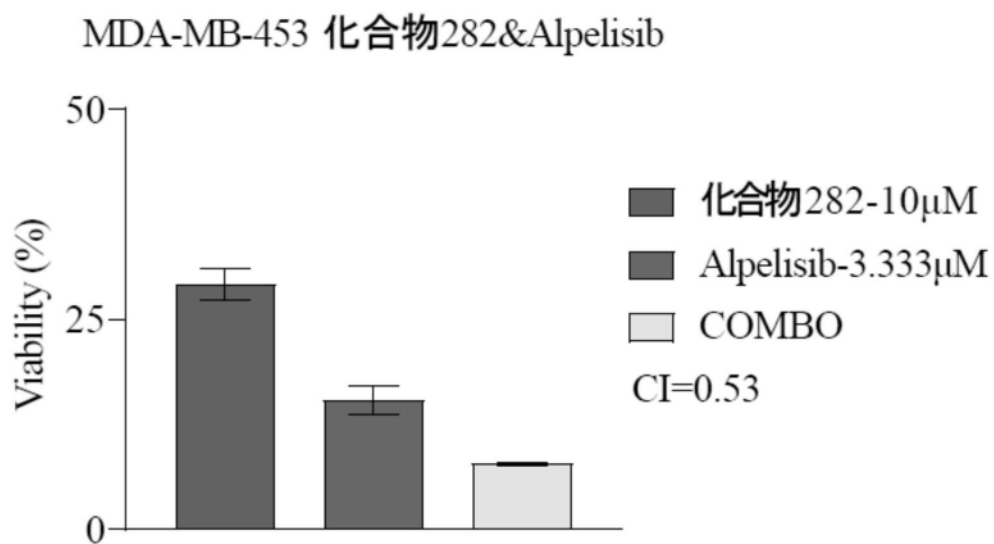


图6

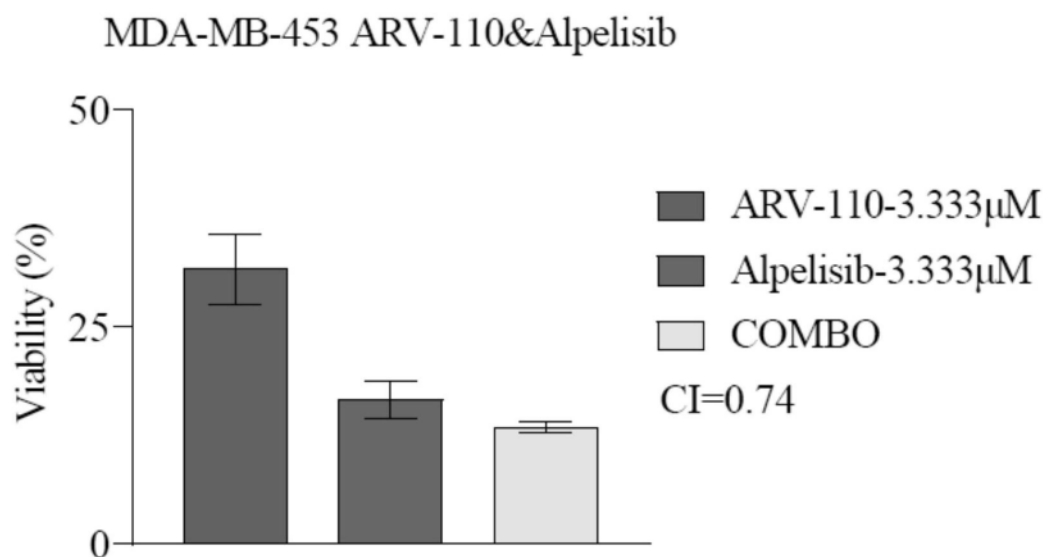


图7

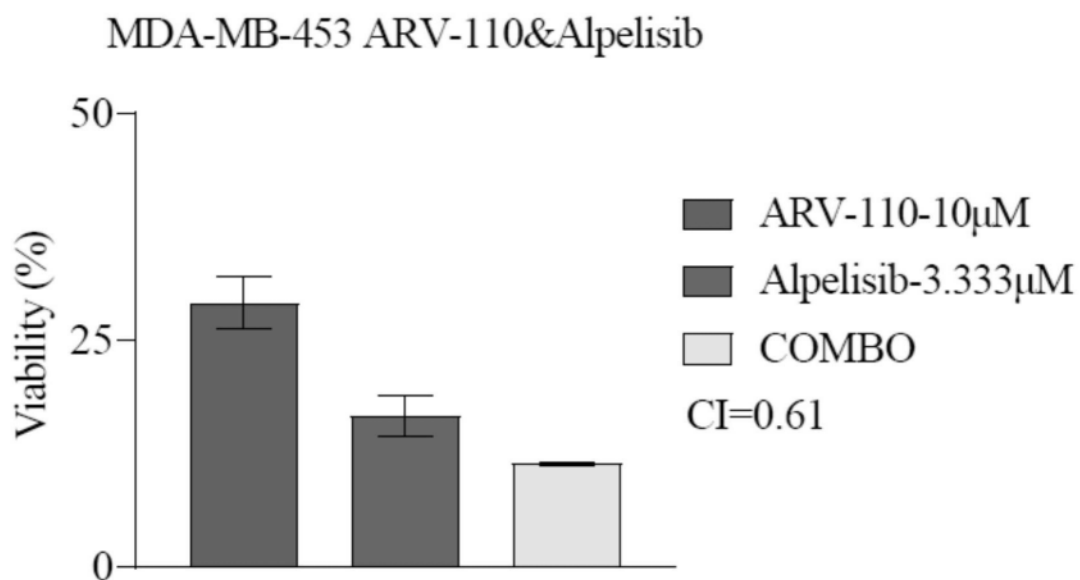


图8

MDA-MB-453 ARV-766&Alpelisib

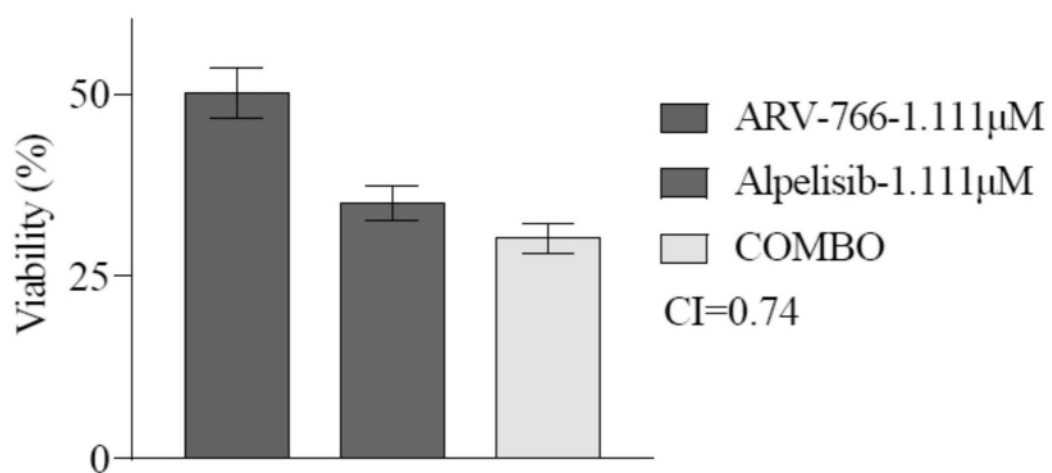


图9

MDA-MB-453 ARV-766&Alpelisib

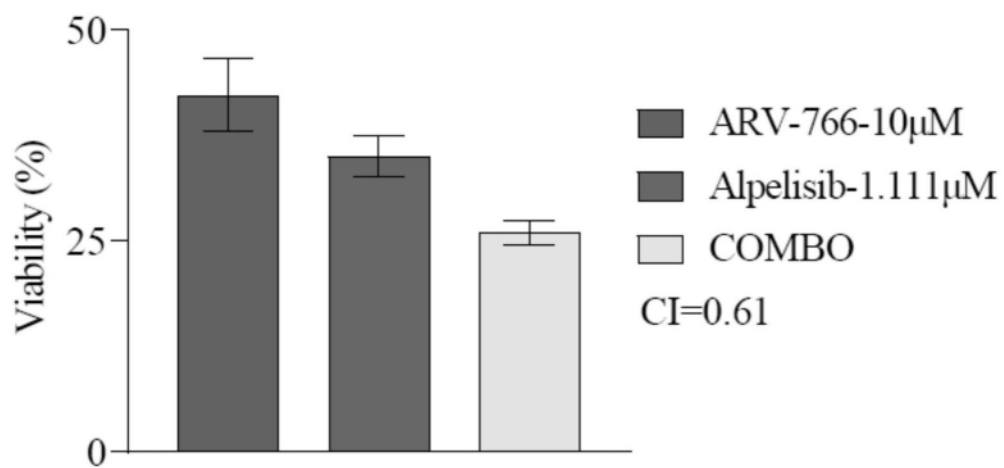


图10

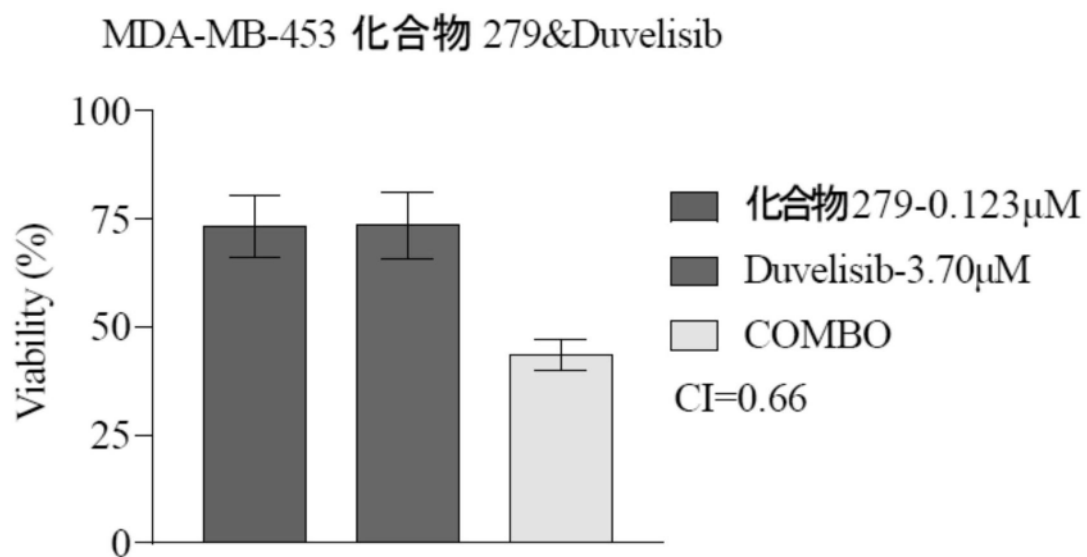


图11

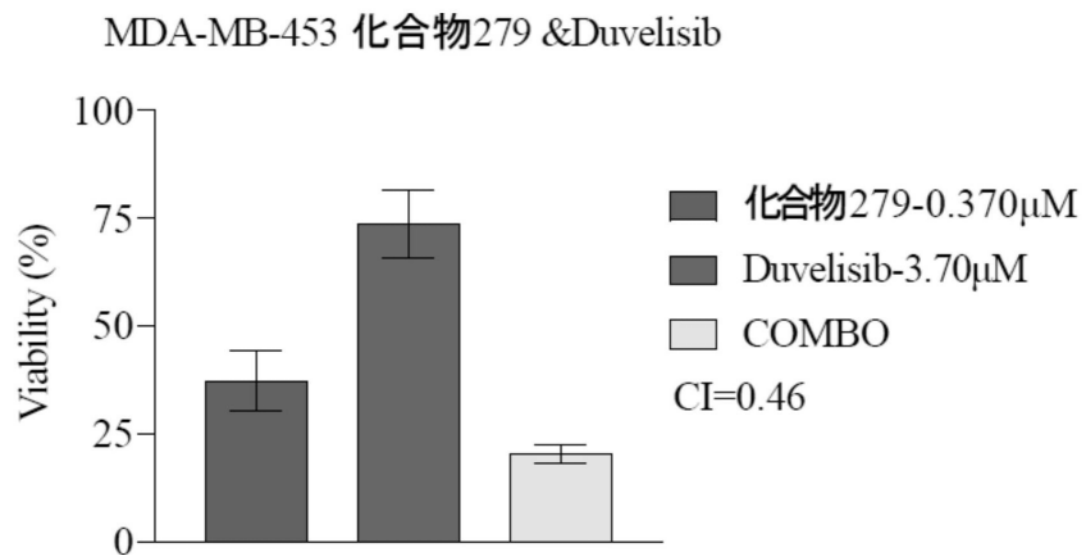


图12

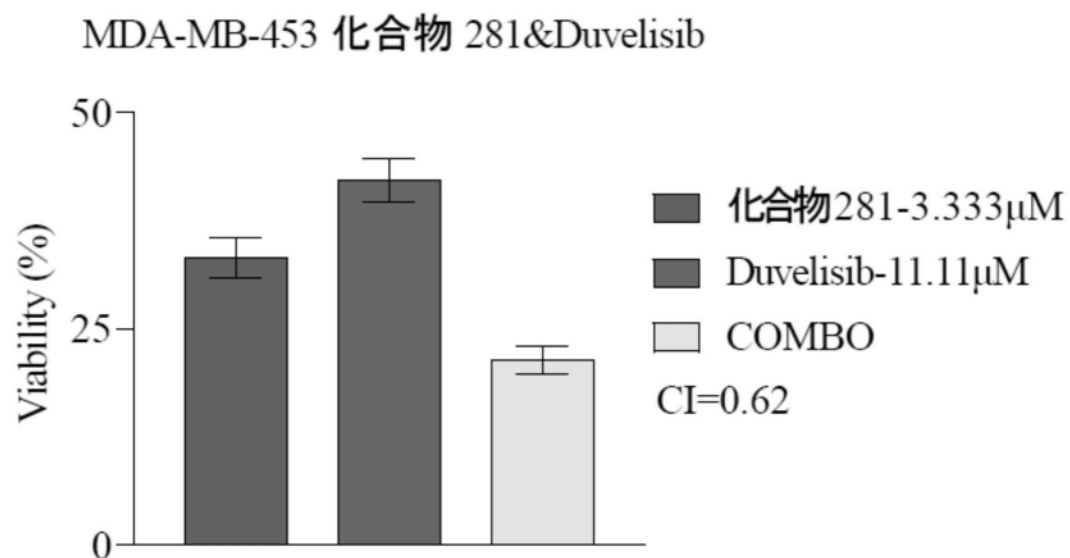


图13

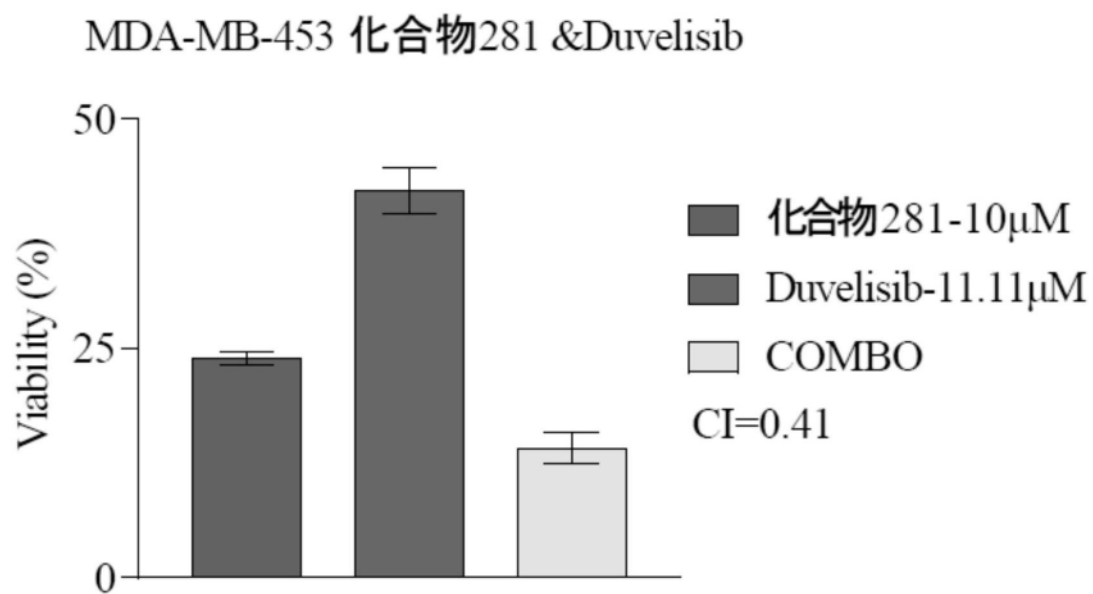


图14

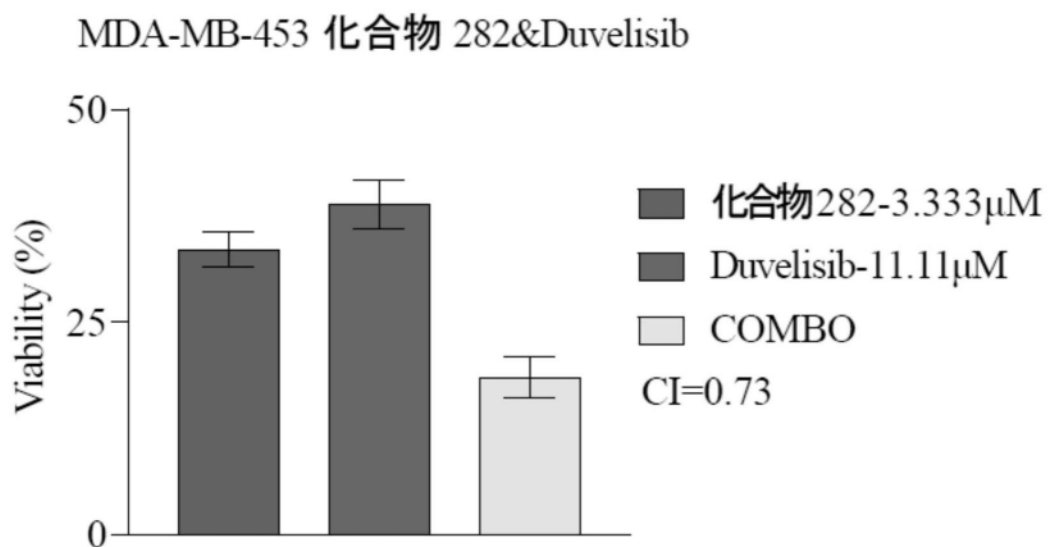


图15

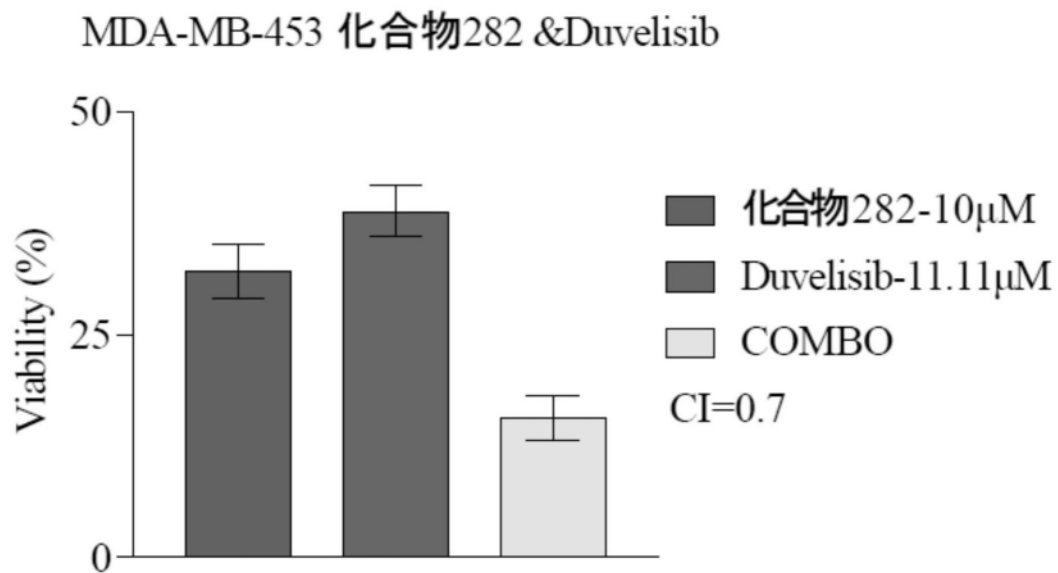


图16

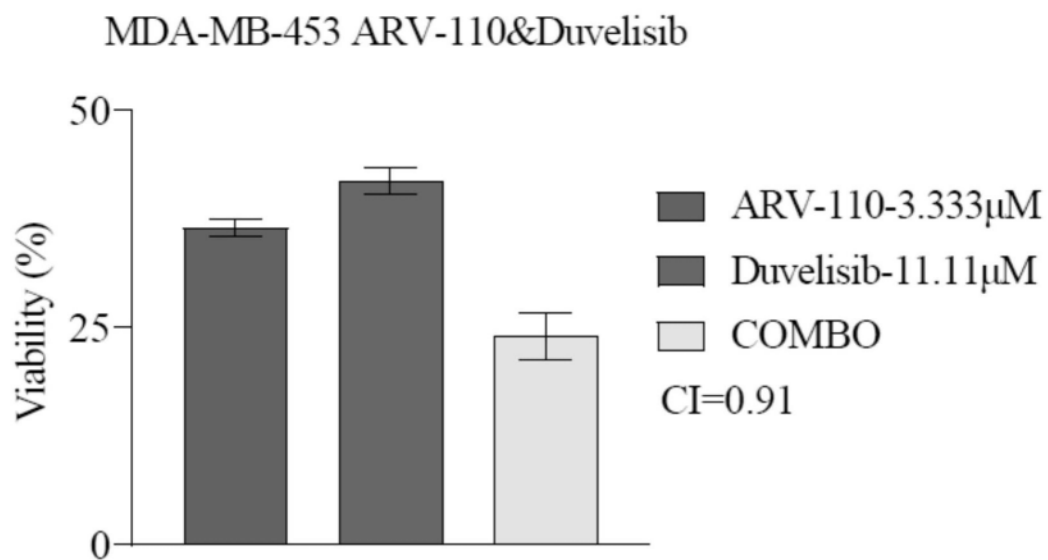


图17

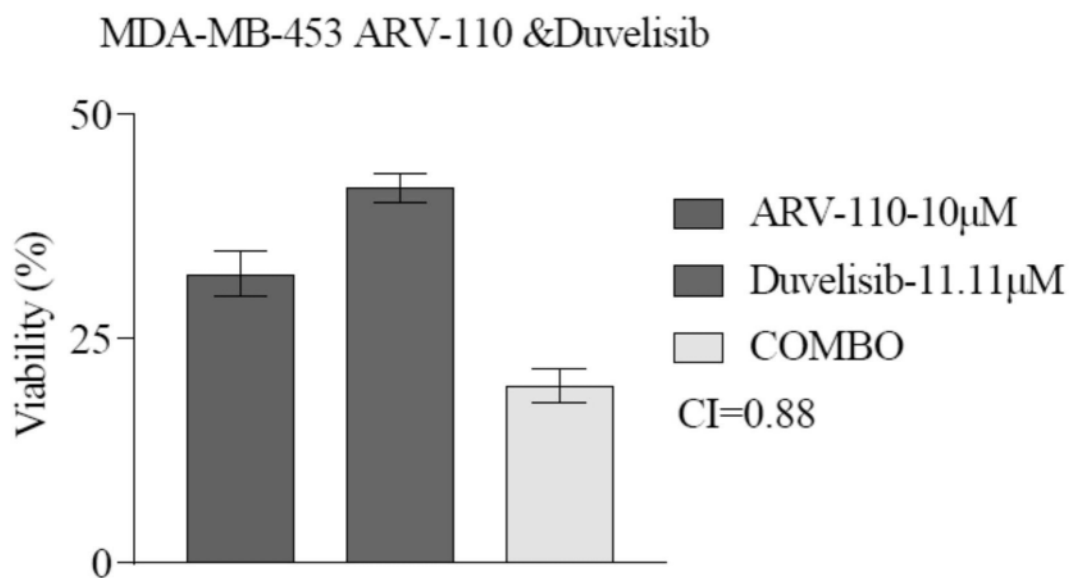


图18

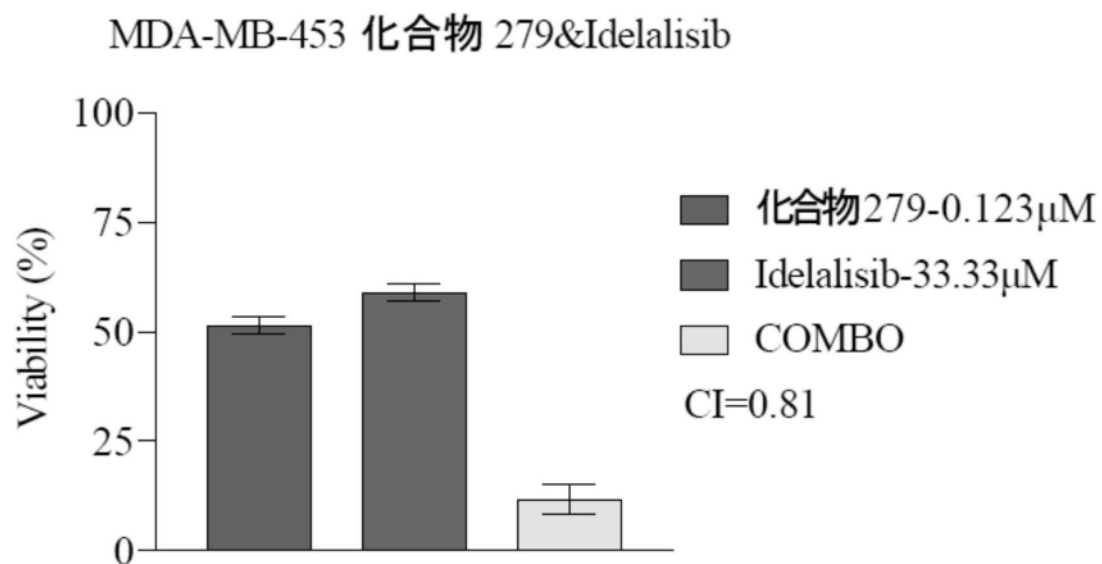


图19

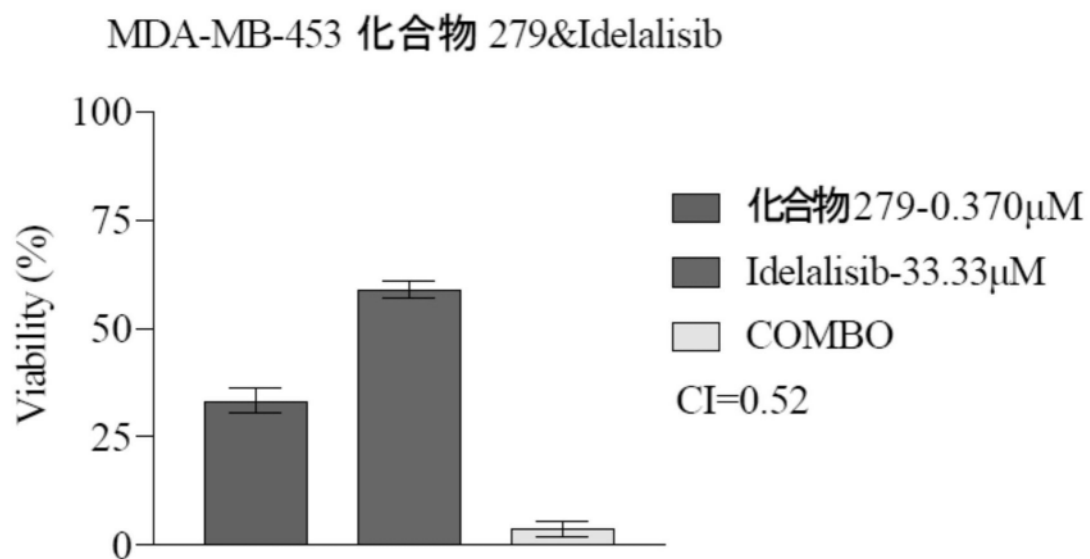


图20

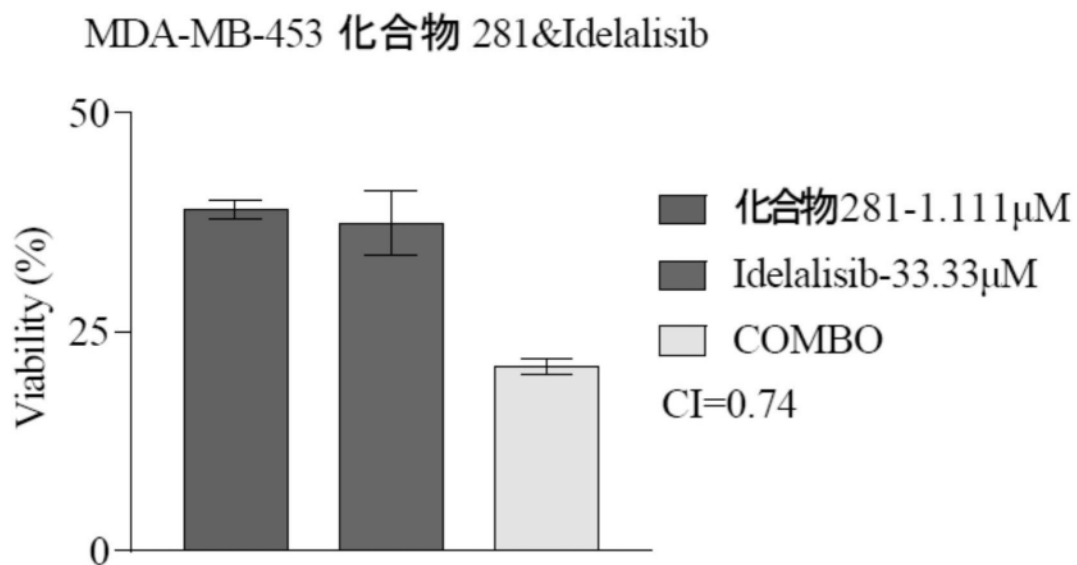


图21

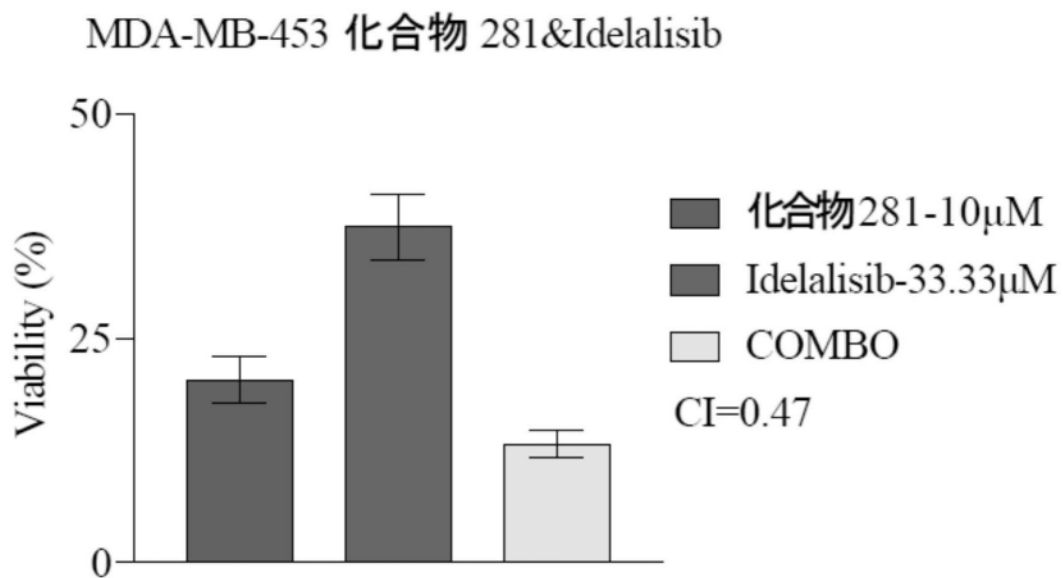


图22

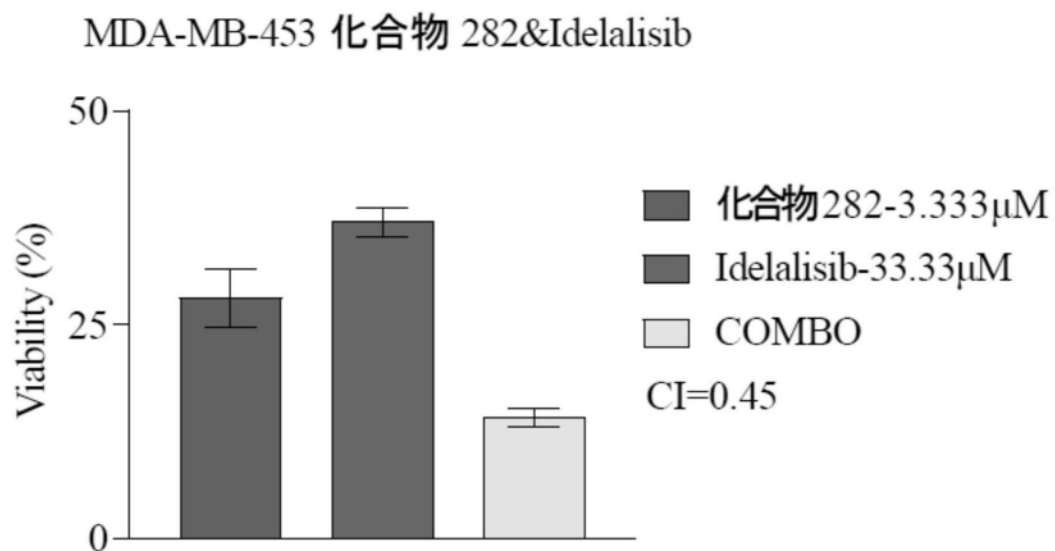


图23

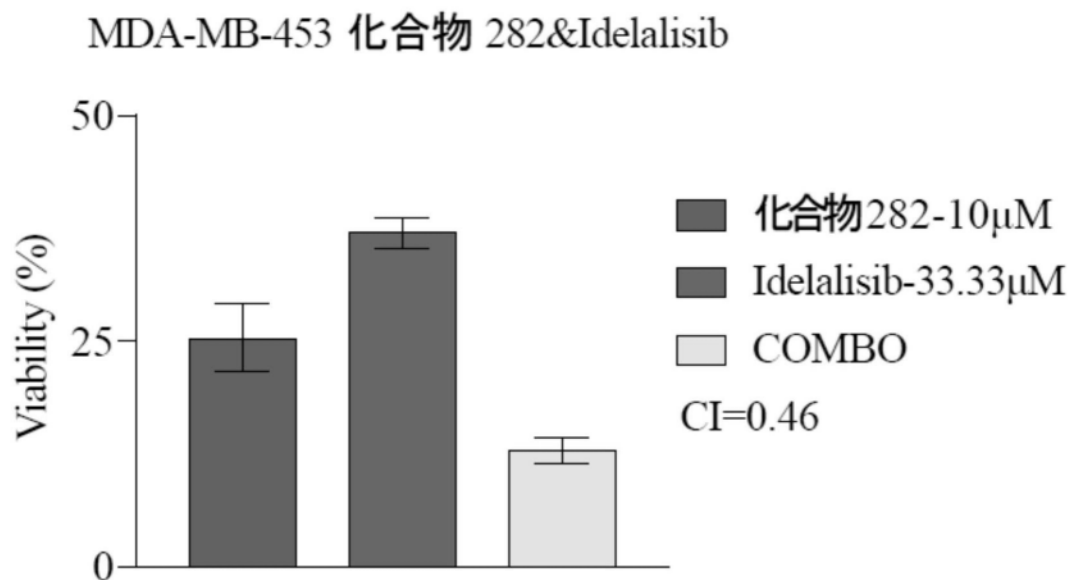


图24

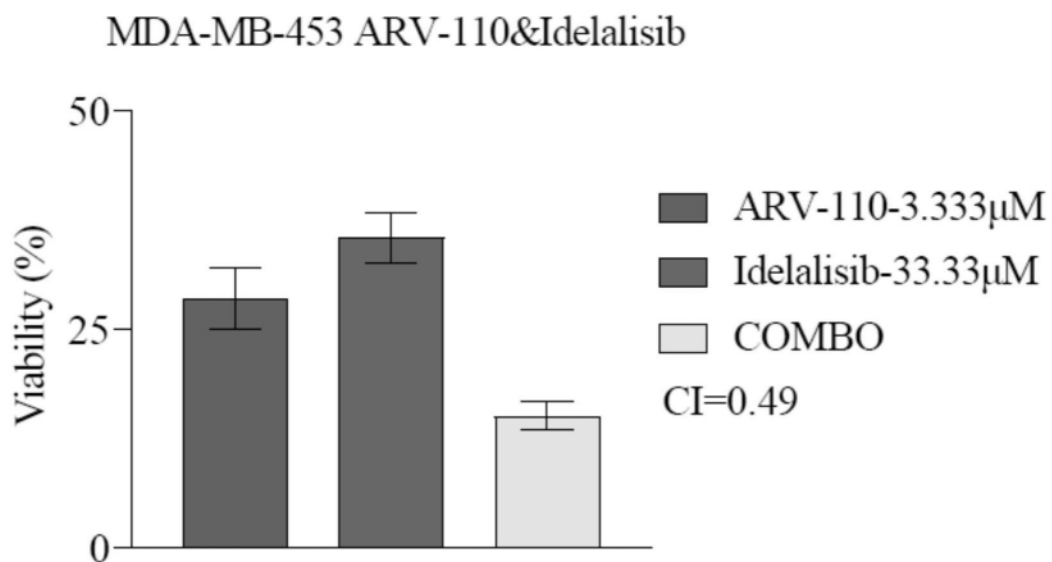


图25

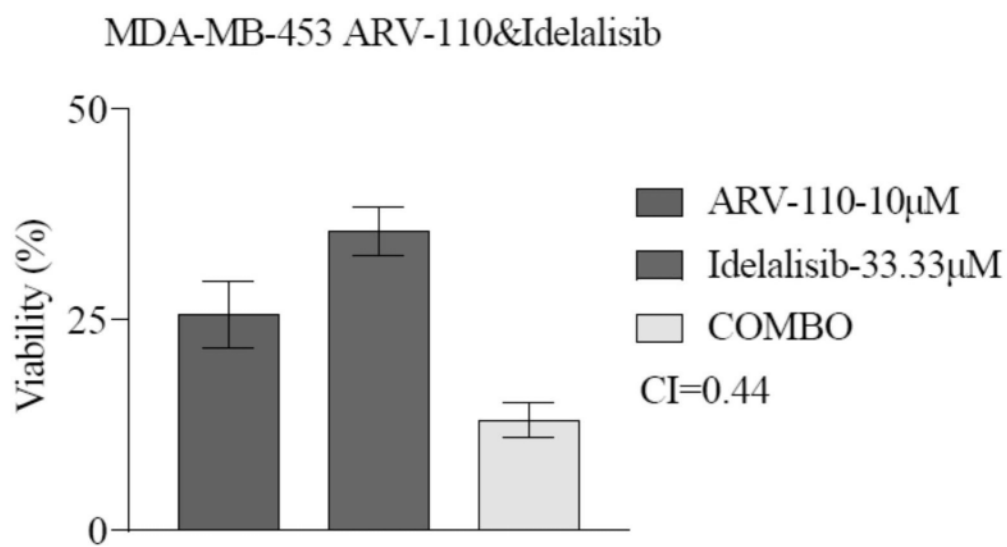


图26

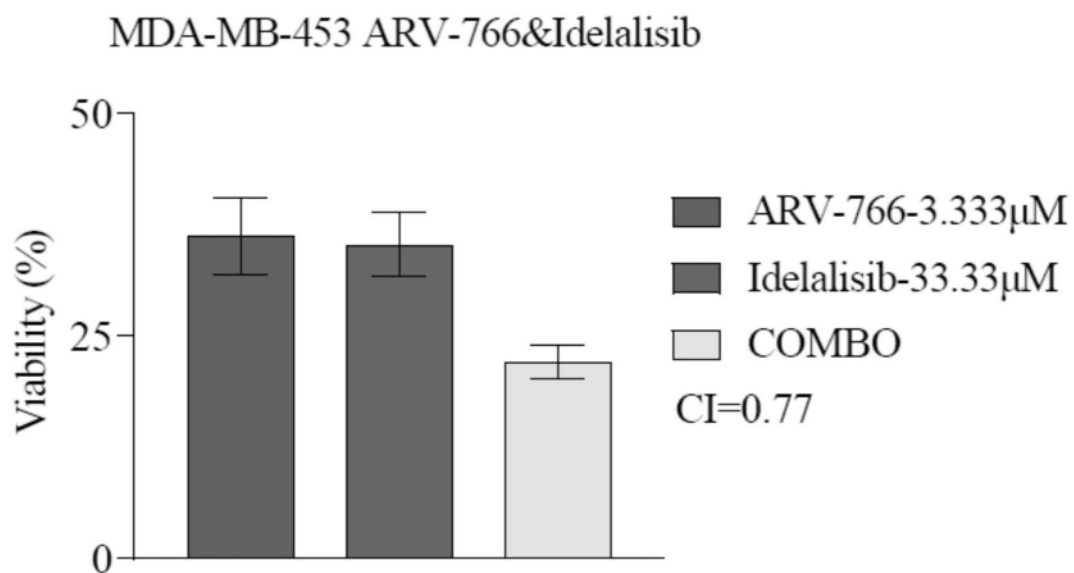


图27

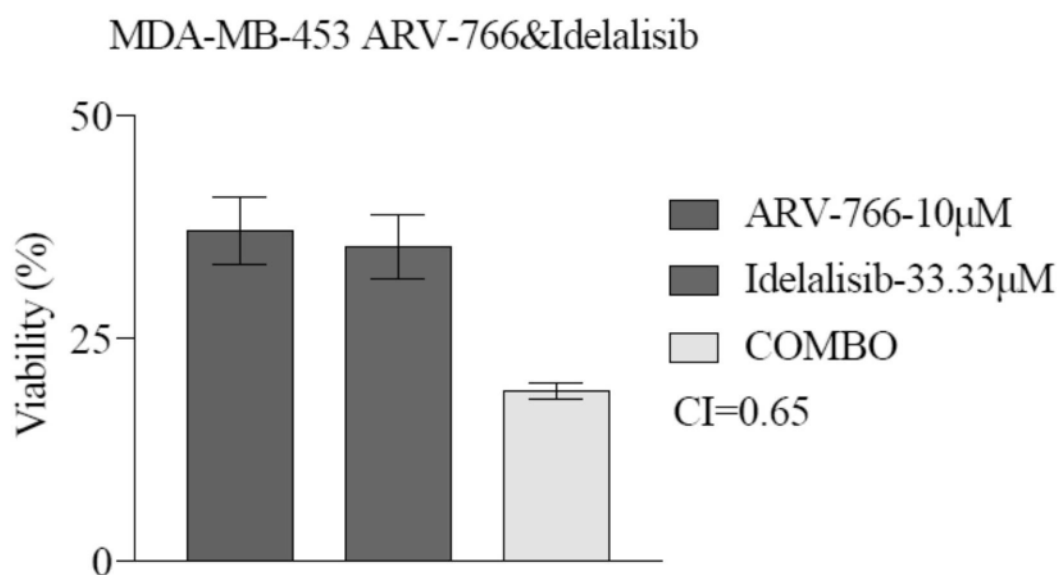


图28

MDA-MB-453 化合物279&Paclitaxel

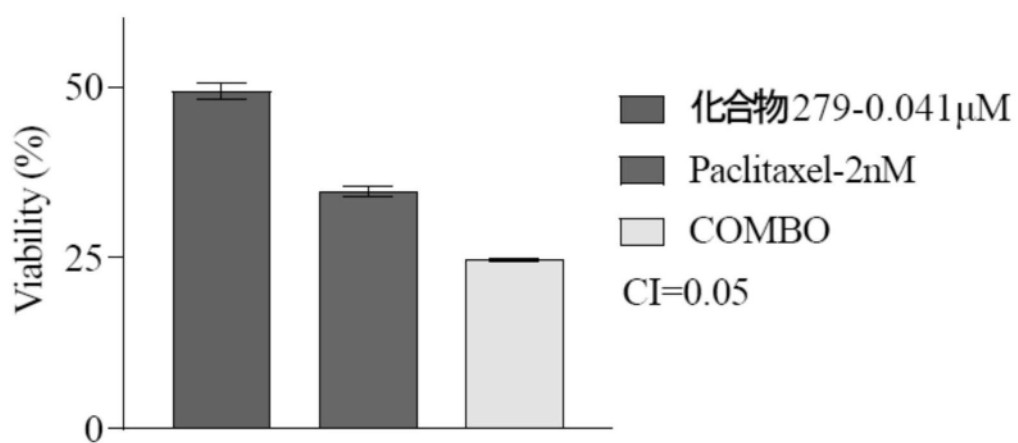


图29

MDA-MB-453 化合物279&Paclitaxel

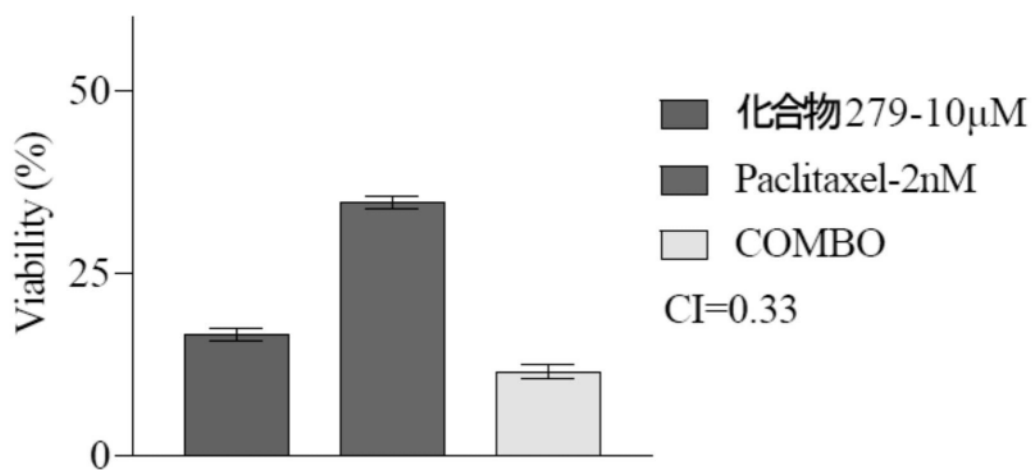


图30

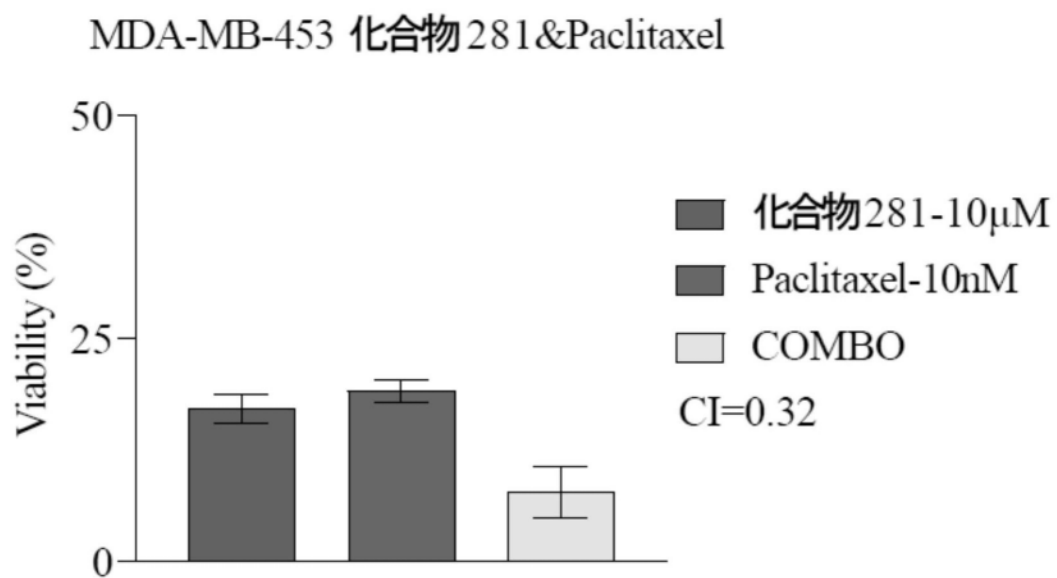


图31

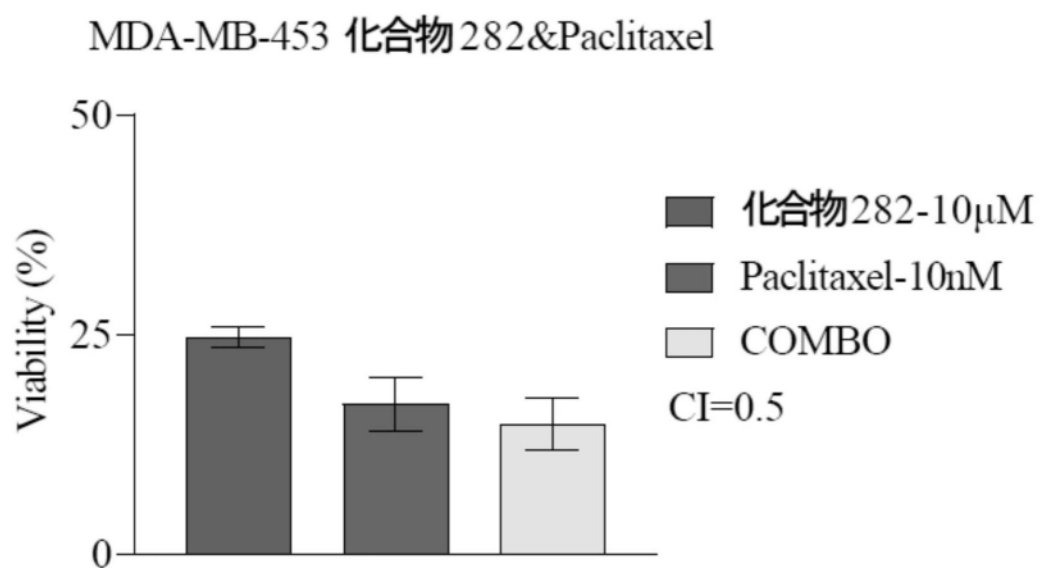


图32

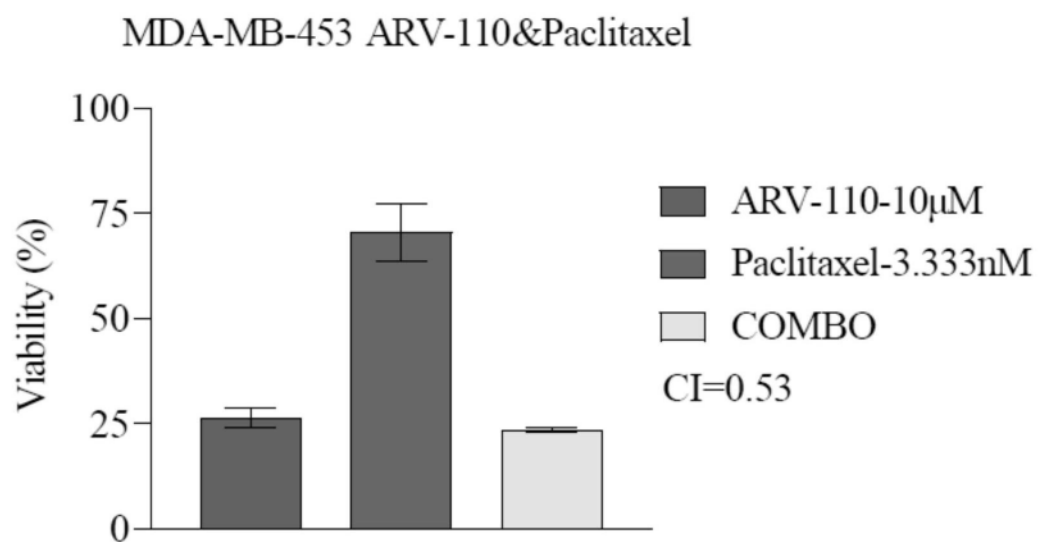


图33