(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117241797 A
(43)申请公布日 2023.12.15

(21)申请号 202280032513.3
(22)申请日 2022.03.10
(30)优先权数据
63/160,319 2021.03.12 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.11.01
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/019662 2022.03.10
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/192481 EN 2022.09.15
(71)申请人 百时美施贵宝公司
地址 美国新泽西州
(72)发明人 M·马拉泰斯塔
E·H·菲尔瓦罗夫
(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴
(51)Int.Cl.
A61K 31/437(2006.01)

权利要求书2页 说明书13页 附图8页

(54)发明名称

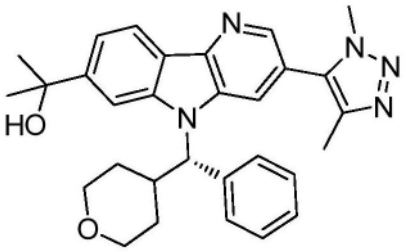
治疗前列腺癌的方法

(57)摘要

本申请总体上涉及用取代的三环衍生物2-[3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-5-[(S)-(噁烷-4-基)(苯基)甲基]-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚-7-基]丙-2-醇或其药学上可接受的盐作为布罗莫结构域抑制剂治疗前列腺癌的方法。

CN 117241797 A

1.一种治疗有需要的受试者的前列腺癌的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的具有以下结构的化合物A,



化合物A

或其药学上可接受的盐;并且

其中所述前列腺癌是去势抵抗性前列腺癌(CPRC)、神经内分泌前列腺癌(NEPC)、抗雄激素抵抗性前列腺癌或其任何组合。

2.根据权利要求1所述的方法,其中所述前列腺癌是转移性的。

3.根据权利要求1所述的方法,其中所述待治疗的前列腺癌处于晚期。

4.根据权利要求1所述的方法,其中所述待治疗的前列腺癌已转移到受试者身体中的除前列腺以外的区域。

5.根据权利要求1所述的方法,其中所述待治疗的前列腺癌已在相当长的缓解期后在所述受试者中复发。

6.根据权利要求1所述的方法,其中所述前列腺癌是去势抵抗性前列腺癌(CPRC)。

7.根据权利要求6所述的方法,其中所述去势抵抗性前列腺癌(CPRC)是一种雄激素受体(AR)非依赖性疾病,其特征是具有低或缺乏AR表达的神经内分泌表型。

8.根据权利要求1所述的方法,其中所述前列腺癌是神经内分泌前列腺癌(NEPC)。

9.根据权利要求1所述的方法,其中所述方法导致基本上诱导所述前列腺癌的细胞周期阻滞。

10.根据权利要求9所述的方法,其中"基本上"定义为所述前列腺癌的至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或至少约100%的细胞周期阻滞。

11.根据权利要求1所述的方法,其中所述方法导致完全诱导所述前列腺癌的细胞周期阻滞。

12.根据权利要求1所述的方法,其中所述方法诱导雄激素非依赖性癌细胞的凋亡。

13.根据权利要求12所述的方法,其中所述方法导致诱导雄激素非依赖性癌细胞的约20%或更多、约25%或更多、约30%或更多、约35%或更多、约40%或更多、约45%或更多、约50%或更多、约55%或更多、约60%或更多、约65%或更多、约70%或更多、约75%或更多、约80%或更多、约85%或更多、约90%或更多、约95%或更多、或约100%的凋亡。

14.根据权利要求1所述的方法,其中:

(a)所述方法导致癌细胞增殖减少至少约70%;

(b)所述方法导致癌细胞增殖减少约70%至约99%;

(c)所述方法导致癌细胞增殖减少至少约80%;

(d)所述方法导致癌细胞增殖减少约80%至约99%;和/或

(e)所述方法导致癌细胞增殖减少约70％、约75％、约80％、约85％、约90％、约95％或约99％。

15.根据权利要求1所述的方法,其中:

(a)所述方法导致肿瘤大小减小至少约40％;

(b)所述方法导致肿瘤大小减小约40％至约99％;和/或

(c)所述方法导致肿瘤大小减小约20％、约25％、约30％、约35％、约40％、约45％、约50％、约55％、约60％、约65％、约70％、约75％、约80％、约85％、约90％、约95％或约99％。

16.根据权利要求1所述的方法,其中所述化合物或其药学上可接受的盐适于口服施用。

17.根据权利要求16所述的方法,其中所述化合物或其药学上可接受的盐是片剂、丸剂、小药囊或者硬明胶或软明胶胶囊的形式。

治疗前列腺癌的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 根据35U.S.C.§119(e),本申请有权享有2021年3月12日提交的美国临时专利申请号63/160,319的优先权,将所述美国临时专利申请以其整体并入本文。

技术领域

[0003] 本申请总体上涉及用取代的杂环衍生物化合物或其药学上可接受的盐作为布罗莫结构域抑制剂治疗前列腺癌的组合物和方法。

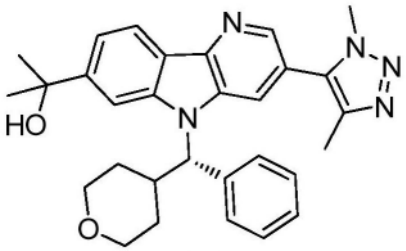
背景技术

[0004] 前列腺癌是癌症相关死亡的第二大原因,并且是男性中最常诊断的癌症。前列腺癌肿瘤主要由前列腺腔上皮细胞构成。前列腺腔上皮细胞的分化部分地由雄激素受体(AR)驱动的前列腺特异性标记物的表达控制。AR是类固醇受体,作为转录因子发挥作用,并通过尚不清楚的机制控制细胞的存活。雄激素的耗竭会导致正常前列腺腔上皮细胞的死亡,这证明AR途径在这些细胞的存活中的关键作用。前列腺癌细胞持续表达AR,并且其存活也取决于雄激素的存在,这使得雄激素剥夺成为晚期前列腺癌患者的首选治疗方法。前列腺癌的一线治疗旨在通过使用雄激素剥夺疗法(ADT)降低循环中的雄激素水平。虽然ADT最初能有效减少前列腺癌生长,但经过两到三年的治疗后,大多数患者进展为去势抵抗性前列腺癌(CRPC),即使在存在雄激素去势水平的情况下,肿瘤生长也会继续进行。在疾病进展的这个阶段,治疗选项的数量变得非常有限。

[0005] 因此,仍然需要对前列腺癌进行更有效的治疗,并且本公开文本满足了这一需求。

发明内容

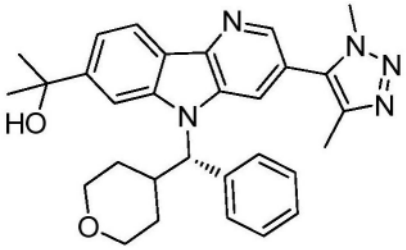
[0006] 本申请总体上涉及用于治疗前列腺癌的组合物和方法。所述方法包括施用治疗有效量的具有以下结构的布罗莫结构域抑制剂化合物(化合物A)或其药学上可接受的盐:

[0007] 

化合物A

[0008] 本公开文本的各方面和实施方案提供用于治疗患有前列腺癌的受试者的方法和药物组合物,所述前列腺癌如去势抵抗性前列腺癌(CPRC)、神经内分泌前列腺癌(NEPC)和抗雄激素抵抗性前列腺癌。

[0009] 在一个方面提供了一种治疗有需要的受试者的前列腺癌的方法,其包括向受试者施用治疗有效量的具有以下结构的化合物A,

[0010] 

[0011] 化合物A

[0012] 或其药学上可接受的盐;并且其中所述前列腺癌是去势抵抗性前列腺癌(CPRC)、神经内分泌前列腺癌(NEPC)、抗雄激素抵抗性前列腺癌或其任何组合。

[0013] 在一些实施方案中,所述前列腺癌是转移性的。在一些实施方案中,所述待治疗的前列腺癌处于晚期。在一些实施方案中,所述待治疗的前列腺癌已转移到受试者身体中的除前列腺以外的区域。在一些实施方案中,所述待治疗的前列腺癌已在相当长的缓解期后在所述受试者中复发。在一些实施方案中,所述前列腺癌是去势抵抗性前列腺癌(CPRC)。在一些实施方案中,所述去势抵抗性前列腺癌(CPRC)是一种雄激素受体(AR)非依赖性疾病,其特征是具有低或缺乏AR表达的神经内分泌表型。在一些实施方案中,所述前列腺癌是神经内分泌前列腺癌(NEPC)。

[0014] 在一些实施方案中,所述方法导致基本上诱导前列腺癌的细胞周期阻滞。在一些实施方案中,“基本上”定义为前列腺癌的至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或至少约100%的细胞周期阻滞。在一些实施方案中,所述方法导致完全诱导前列腺癌的细胞周期阻滞。

[0015] 在一些实施方案中,所述方法诱导雄激素非依赖性癌细胞的凋亡。在一些实施方案中,所述方法导致诱导雄激素非依赖性癌细胞的约20%或更多、约25%或更多、约30%或更多、约35%或更多、约40%或更多、约45%或更多、约50%或更多、约55%或更多、约60%或更多、约65%或更多、约70%或更多、约75%或更多、约80%或更多、约85%或更多、约90%或更多、约95%或更多、或约100%的凋亡。

[0016] 在一些实施方案中,(a)所述方法导致癌细胞增殖减少至少约70%;(b)所述方法导致癌细胞增殖减少约70%至约99%;(c)所述方法导致癌细胞增殖减少至少约80%;(d)所述方法导致癌细胞增殖减少约80%至约99%;和/或(e)所述方法导致癌细胞增殖减少约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约99%。

[0017] 在一些实施方案中,(a)所述方法导致肿瘤大小减小至少约40%;(b)所述方法导致肿瘤大小减小约40%至约99%;和/或(c)所述方法导致肿瘤大小减小约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约99%。

[0018] 在一些实施方案中,所述化合物或其药学上可接受的盐适于口服施用。在一些实施方案中,所述化合物或其药学上可接受的盐是片剂、丸剂、小药囊或者硬明胶或软明胶胶囊的形式。

[0019] 前述发明内容以及以下附图说明和具体实施方式两者都是示例性和说明性的。它们旨在提供本发明的进一步的细节,但不应解释为是限制性的。根据本发明的以下具体实

施方式,本领域技术人员将易于清楚其他目的、优点和新颖特征。

附图说明

[0020] 图1示出用指示浓度的化合物A处理3天的VCaP细胞。在第0天和第3天测量增殖,并使用萤光素酶测定法测定生长百分比。

[0021] 图2示出用指示浓度的化合物A处理48h的VCaP细胞。通过qPCR测定了KLK3、TMPRSS2、MYC和HEXIM1基因表达。

[0022] 图3示出用指示浓度的化合物A处理3天的LNCaP细胞。在第0天和第3天测量增殖,并使用萤光素酶测定法测定生长百分比。

[0023] 图4示出用指示浓度的化合物A处理48小时的LNCaP细胞。已通过qPCR测定了KLK3、MYC和HEXIM1基因表达。

[0024] 图5示出用指示浓度的化合物A处理3天的2-2Rv1细胞。在第0天和第3天测量增殖,并使用萤光素酶测定法测定生长百分比。

[0025] 图6示出用指示浓度的化合物A处理48小时的22Rv1细胞。已通过qPCR测定了KLK3、TMPRSS2、MYC和HEXIM1基因表达。

[0026] 图7示出用指示浓度的化合物A处理3天的DU145细胞。在第0天和第3天测量增殖,并使用萤光素酶测定法测定生长百分比。

[0027] 图8示出用指示浓度的化合物A处理3天的PC3细胞。在第0天和第3天测量增殖,并使用萤光素酶测定法测定生长百分比。

具体实施方式

[0028] I.概述

[0029] 本发明涉及用治疗有效量的具有式(I)结构的布罗莫结构域抑制剂或其药学上可接受的盐治疗前列腺癌的方法。特别地,所述前列腺癌是去势抵抗性前列腺癌(CPRC)、神经内分泌前列腺癌(NEPC)、抗雄激素抵抗性前列腺癌或其任何组合。

[0030] 本公开文本认识到,在本文所述的任何实施方案中,布罗莫结构域抑制剂以基本上和/或完全诱导前列腺癌细胞的细胞周期阻滞并诱导前列腺癌和神经内分泌前列腺癌细胞中的细胞死亡的量存在。本公开文本还涵盖预防和/或延缓前列腺癌转移所采用的方法。在另一个方面,本公开文本涵盖在短施用期(例如,少于约1个月)后观察到前列腺癌细胞生长阻滞所采用的方法。在其他方面,在少于约20天、少于约15天、少于约14天、少于约13天、少于约12天、少于约11天、少于约10天、少于约9天、少于约8天、少于约7天、少于约6天、少于约5天、少于约4天或少于约3天内观察到前列腺癌细胞生长阻滞。在这些时间段中的任何时间段之后观察到的前列腺癌细胞生长阻滞的百分比可以是例如约100%、约95%、约90%、约85%、约80%、约75%、约70%、约65%、约60%、约55%、约50%、约45%、约40%、约35%、约30%、约25%或约20%。

[0031] 特别地,实施例1详述了布罗莫和外末端结构域抑制剂(BETi)化合物A(为2-[3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-5-[(S)-(噁烷-4-基)(苯基)甲基]-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚-7-基]丙-2-醇)在前列腺癌和神经内分泌前列腺癌细胞中完全阻滞细胞增殖和诱导细胞死亡的能力。实验使用了多种临床上可接受的细胞模型,包括(i)VCaP细胞,其展现

出临床前列腺癌的特征,包括前列腺特异性抗原(PSA)和雄激素受体(AR)的表达;(ii)从人前列腺腺癌的转移性病灶建立的LNCaP细胞;(iii)表达AR剪接变体AR-V7的22Rv1细胞,该剪接变体介导对AR拮抗剂如恩扎鲁胺的抗性;(iv)DU145细胞和(v)PC3细胞,二者都是广泛接受的NEPC细胞模型。

[0032] 具体而言,VCaP细胞展现出临床前列腺癌的特征(包括PSA和AR的表达),并被用作研究前列腺癌进展和转移的模型。为了测试BET抑制在前列腺癌中的作用,用BETi化合物A处理VCaP细胞。如图1直观地所示,其以图形示出了与第0天和DMSO相关的VCaP细胞生长百分比(Y轴)与化合物A的量(X轴)的关系,化合物A在0.1uM的化合物A下对VCaP增殖提供了完全(100%)的生长阻滞。此外,化合物A在最高浓度下展现出细胞毒性作用(图1)。

[0033] 此外,BET蛋白通过调节AR靶基因来调节AR信号传导。为了测试BETi是否调节AR靶基因,用化合物A处理VCaP细胞并测量基因表达。在用化合物A处理后,两个AR靶基因激肽释放酶相关肽酶3(KLK3)和跨膜丝氨酸蛋白酶2(TMPRSS2)均下调。当用4nM化合物A处理细胞时,观察到与DMSO相比KLK3下调96.9%,而在用40nM化合物A处理的细胞中测得与DMSO相比KLK3下调99.4%(图2顶部)。当分别向细胞施用4nM或40nM化合物A时,还观察到TMPRSS2的表达降低,下调32.8%和51.9%(图2顶部)。BET靶基因,如MYC和六亚甲基双乙酰胺诱导蛋白1(HEXIM1),也受到化合物A的调节。在用4nM化合物A处理的细胞中,观察到MYC表达降低91.4%,而在用40nM化合物A处理的细胞中,测得MYC下调95.7%。当向VCaP细胞施用4nM或40nM化合物A时,与DMSO相比,HEXIM1上调968.0%和1257.5%(图2底部)。

[0034] 此外,为了进一步证实BETi在前列腺癌中的作用,用BETi化合物A处理LNCaP细胞。用化合物A处理仅在处理3天后就提供了完全(100%)的生长阻滞(图3)。图3以图形示出了与第0天和DMSO相关的LNCaP细胞生长的百分比(Y轴)与化合物A的量(X轴)的关系。这些结果显示VCaP和LNCaP细胞中的细胞生长都减少了100%。

[0035] 此外,在用化合物A处理后,在LNCaP细胞中监测AR信号传导,并且当分别向细胞施用4nM或40nM时,观察到KLK3的下调,下调了58.8%和92.0%(图4)。BETi靶基因也被调节。当向细胞施用4nM化合物A时观察到MYC的84.1%的下调,并且当向LNCaP细胞施用40nM化合物A时测得93.6%的下调。最后,当分别用4nM和40nM的化合物A处理细胞时,测得HEXIM1的446.8%和533.3%的上调(图4)

[0036] 目前前列腺癌的护理标准包括雄激素耗竭疗法(ADT),但经过快速缓解后,癌细胞最终获得耐药性,去势抵抗性前列腺癌(CRPC)随之发展。22Rv.1前列腺癌细胞表达AR剪接变体AR-V7,其介导对AR拮抗剂如恩扎鲁胺的耐药性。该细胞系被用作CRPC的模型。为了测试BETi在CRPC中的作用,用化合物A处理22Rv.1细胞。BETi对22Rv.1的增殖有负面影响,IC50=0.0017(图5)。图5以图形示出了与第0天和DMSO相关的22RV.1细胞生长的百分比(Y轴)与化合物A的量(X轴)的关系。

[0037] 为了确定化合物A对AR靶基因的影响,用两种不同浓度(4nM和40nM)的化合物A处理22Rv.1细胞。当向细胞中添加4nM或40nM的化合物A时,AR靶基因均被强烈下调,观察到KLK3下调99.9%或99.8%。当分别用4nM或40nM化合物A处理细胞时,测得与DMSO相比TMPRSS2减少了97.0%或97.8%(图6顶部)。当添加4nM化合物A时,BET靶基因MYC下调了98.5%,而当用40nM化合物A处理细胞时,MYC下调了99.3%。当用4nM化合物A处理细胞时,观察到HEXIM1的31%的诱导,而当用40nM化合物A处理细胞时,测得HEXIM1上调了91.5%

(图6底部)。与对于VCaP和LNCaP所观察到的相似,在用BETi处理的细胞中,CRPC 22Rv.1的细胞增殖受损并且AR信号传导被错误调节。

[0038] 一部分CRPC患者会发展为AR非依赖性疾病,其特征是具有低或缺乏AR表达的神经内分泌(NE)表型。导致耐药性和NE表型发展的机制尚不完全清楚。前列腺癌细胞DU145是对雄激素没有反应的AR阴性细胞系。为了测试BETi在AR阴性细胞中的作用,已用化合物A处理DU145,并观察到DU145增殖减少61.9%(图7)。图7直观地示出了与第0天和DMSO相关的DU145细胞的细胞生长百分比(Y轴)与化合物A的量(X轴)的关系图。

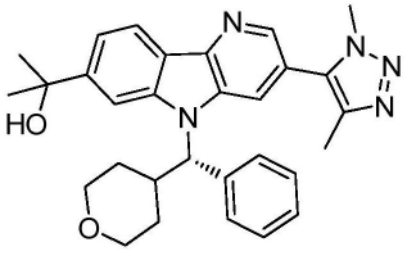
[0039] 前列腺癌细胞PC3是一种被广泛接受的NEPC细胞模型。为了进一步证实BETi对NEPC的作用,用化合物A处理PC3细胞。化合物A显示PC3增殖减少67%(IC_{50}化合物A=0.0041)(图8)。图8直观地示出了与第0天和DMSO相关的PC3细胞的细胞生长百分比(Y轴)与化合物A的量(X轴)的关系图。

[0040] 这些数据表明,在测试的所有神经内分泌前列腺癌模型中,BETi化合物A导致细胞增殖减少>61.9%。

[0041] 总之,数据示出了BETi化合物A在前列腺癌细胞中基本上和/或完全阻滞细胞增殖和诱导细胞死亡的能力,并支持化合物A和结构相关化合物作为实体瘤的新的靶向疗法的用途。

[0042] 可用作布罗莫结构域抑制剂的三环化合物披露于美国专利申请序列号14/580,355(美国专利号9,458,155)中。

[0043] 在本文所述的任何实施方案中,化合物A为具有以下结构的2-[3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-5-[(S)-(噁烷-4-基)(苯基)甲基]-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚-7-基]丙-2-醇:

[0044] 

化合物A

[0045] 或其药学上可接受的盐。上述化合物的化学式为$C_{30}H_{33}N_5O_2$,分子量为495.62。该化合物的合成披露于美国专利申请序列号14/580,355(美国专利号9,458,155)中。

[0046] 药学上可接受的盐包括但不限于:由化合物与药学上可接受的无机酸反应形成的酸加成盐,例如由化合物与药学上可接受的无机酸反应形成的酸加成盐,该无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、偏磷酸等;或由化合物与药学上可接受的有机酸反应形成的酸加成盐,该有机酸例如乙酸、丙酸、己酸、环戊丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、三氟乙酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、2-萘磺酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸、丁酸、苯乙酸、苯丁酸、丙戊酸等。

[0047] II.药物组合物

[0048] 在本文所述的任何实施方案中,所述布罗莫结构域抑制剂或其药学上可接受的盐

被配制成药物组合物。

[0049] 使用一种或多种药学上可接受的非活性成分以常规方式配制药物组合物,所述非活性成分有助于将活性化合物加工成药学上使用的制剂。合适的配制品取决于所选择的施用途径。在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含一种或多种药学上可接受的载体,如水性载体、缓冲液和/或稀释剂。

[0050] 本文所述的化合物和组合物的施用可以通过任何能够将化合物递送到作用位点的方法来实现。

[0051] 这些方法包括但不限于通过以下递送:肠内途径(包括口服、胃或十二指肠饲管、直肠栓剂和直肠灌肠剂)、肠胃外途径(注射或输注,包括动脉内、心内、皮内、十二指肠内、髓内、肌内、骨内、腹膜内、鞘内、血管内、静脉内、玻璃体内、硬膜外和皮下)、吸入、透皮、透粘膜、舌下、颊和局部(包括表皮、真皮、灌肠剂、滴眼液、滴耳液、鼻内)施用,但最合适的途径可能取决于例如接受者的状况和障碍。仅作为示例,可以将本文所述的化合物通过例如手术期间的局部输注、局部应用(如乳膏或软膏)、注射、导管或植入物而局部施用到需要治疗的区域。施用也可以通过在患病组织或器官的部位直接注射。

[0052] 在一些实施方案中,适用于口服施用的药物组合物呈现为离散单元(如胶囊剂、扁囊剂或片剂),每个单元均含有预定量的活性成分;呈现为散剂或颗粒剂;呈现为在水性液体或非水性液体中的溶液或混悬剂;或呈现为水包油液体乳剂或油包水液体乳剂。在一些实施方案中,活性成分呈现为推注剂、药糖剂或糊剂。

[0053] 可口服使用的药物组合物包括片剂、由明胶制成的推入配合胶囊、以及由明胶和增塑剂(如甘油或山梨糖醇)制成的软密封胶囊。片剂可以通过压缩或模制(任选与一种或多种辅助成分一起)来制造。压制片剂可以通过在合适的机器中压制处于自由流动形式(如粉末或颗粒)的活性成分来制备,该活性成分任选地与粘合剂、惰性稀释剂或润滑剂、表面活性剂或分散剂混合。模制片剂可以通过在合适的机器中将用惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物模制来制备。在一些实施方案中,片剂被包衣或刻痕,并且被配制成以便提供其中的活性成分的缓慢或控制释放。所有用于口服施用的配制品都应该是适用于这种施用的剂量。推入配合胶囊可含有与填充剂(如乳糖)、粘合剂(如淀粉)和/或润滑剂(如滑石或硬脂酸镁)以及任选的稳定剂混合的活性成分。在软胶囊中,活性化合物可以溶解或悬浮于合适的液体如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇中。合适的无毒固体载体还包括药用级别的甘露糖醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石、纤维素、葡萄糖、蔗糖、碳酸镁等。

[0054] 根据施用途径,本文所述的化合物可以与合适的载体或媒介物组合或配合施用。如本文所用,术语“载体”是指药学上可接受的固体或液体填充剂、稀释剂或包封材料。含水液体载体可包含药学上可接受的添加剂,如酸化剂、碱化剂、抗微生物防腐剂、抗氧化剂、缓冲剂、螯合剂、络合剂、增溶剂、保湿剂、溶剂、助悬剂和/或增粘剂、张度剂、润湿剂或其他生物相容性材料。上述类别列出的成分列表可在美国药典国家处方集(1857-1859)和(1990)中找到。可用作药学上可接受的载体的材料的一些例子是:糖,如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素;粉末黄芪胶;麦芽;明胶;滑石;赋形剂,如可可脂和栓剂蜡;油,如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇,如丙二醇;多元醇,如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇和聚乙二醇;酯,如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,如氢氧化镁和氢氧化铝;海

藻酸;无热原水;等渗盐水;林格氏溶液,乙醇和磷酸盐缓冲溶液,以及用于药物配制品中的其他无毒相容性物质。润湿剂、乳化剂和润滑剂(例如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁)以及着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂也可以根据配方师的需要存在于组合物中。药学上可接受的抗氧化剂的例子包括:水溶性抗氧化剂,如抗坏血酸、盐酸半胱氨酸、亚硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠、亚硫酸钠等;油溶性抗氧化剂,如抗坏血酸棕榈酸酯、丁羟茴醚(BHA)、丁羟甲苯(BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、α-生育酚等;和金属螯合剂,如柠檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨糖醇、酒石酸、磷酸等。

[0055] 根据本发明的药物组合物还可包含一种或多种结合剂、填充剂、润滑剂、助悬剂、甜味剂、调味剂、防腐剂、缓冲液、润湿剂、崩解剂、泡腾剂和其他赋形剂。此类赋形剂在本领域中是已知的。填充剂的例子包括乳糖一水合物、无水乳糖和各种淀粉;结合剂的例子包括各种纤维素和交联聚乙烯吡咯烷酮、微晶纤维素,®如Avicel PH101和®Avicel PH102、微晶纤维素和硅化微晶纤维素(ProSolv SMCC™)。包括作用于待压缩粉末的流动性的试剂在内的合适的润滑剂可以包括胶体二氧化硅(如Aerosil®200)、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙和硅胶。甜味剂的例子可包括任何天然或人工甜味剂,如蔗糖、木糖醇、糖精钠、甜蜜素、阿斯巴甜和安赛蜜。调味剂的例子是Magnasweet®(MAFCO的商标)、泡泡糖调味料和水果调味料等。防腐剂的例子包括山梨酸钾、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸及其盐、对羟基苯甲酸的其他酯(如对羟基苯甲酸丁酯)、醇(如乙醇或苄醇)、酚类化合物(如苯酚)、或季化合物(如苯扎氯铵)。

[0056] 任何用于治疗性施用的药物可以是无菌的。无菌通过例如通过无菌过滤膜(例如0.2微米的膜)进行过滤而容易实现。任何药学上可接受的无菌方法可用于本发明的组合物中。

[0057] 包含本文所述的化合物或其盐的药物组合物将以符合良好医学实践的方式,同时考虑到个体患者的临床状况、施用方法、施用时间安排以及从业者已知的其他因素来配制和给药。

[0058] III.治疗方法

[0059] 本申请提供了使用本文所述的布罗莫结构域抑制剂中的任何一种或其药学上可接受的盐治疗前列腺癌的方法。

[0060] 在本文所述的任何实施方案中,可以使用治疗有效量的布罗莫结构域抑制剂。在一些实施方案中,布罗莫结构域抑制剂或其药学上可接受的盐的治疗有效量为基本上诱导前列腺癌细胞的细胞周期阻滞的量。在一些实施方案中,布罗莫结构域1抑制剂或其药学上可接受的盐的治疗有效量为完全诱导前列腺癌细胞的细胞周期阻滞的量。在一些实施方案中,布罗莫结构域抑制剂或其药学上可接受的盐的治疗有效量为诱导雄激素非依赖性癌细胞凋亡的量。

[0061] 在本文所述方法的一个方面中,所述方法导致基本上诱导前列腺癌细胞的细胞周期阻滞,其中“基本上”定义为前列腺癌细胞的至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或至少约100%的细胞周期阻滞。前列腺癌细胞的细胞周期阻滞百分比可以使用任何临床上可接受的技术来测量。

[0062] 在本文所述方法的另一方面,所述方法导致完全诱导前列腺癌细胞的细胞周期阻

滞。前列腺癌细胞的细胞周期阻滞可以使用任何临床上可接受的技术来测量。

[0063] 最后,在本文所述方法的另一方面,所述方法导致诱导雄激素非依赖性癌细胞的凋亡。例如,所述方法可以导致诱导雄激素非依赖性癌细胞的约20%或更多、约25%或更多、约30%或更多、约35%或更多、约40%或更多、约45%或更多、约50%或更多、约55%或更多、约60%或更多、约65%或更多、约70%或更多、约75%或更多、约80%或更多、约85%或更多、约90%或更多、约95%或更多或约100%的凋亡。雄激素非依赖性癌细胞的凋亡可以使用任何临床上可接受的技术来测量。

[0064] 在一个方面提供了一种治疗有需要的受试者的前列腺癌的方法,其包括向受试者施用包含布罗莫结构域抑制剂或其药学上可接受的盐的组合物。

[0065] 在本文所述的任何实施方案中,所述前列腺癌可以是去势抵抗性前列腺癌(CPRC)、神经内分泌前列腺癌(NEPC)、抗雄激素抵抗性前列腺癌或其任何组合。在一些实施方案中,所述前列腺癌是去势抵抗性前列腺癌(CPRC)。在一些实施方案中,所述前列腺癌是神经内分泌前列腺癌(NEPC)。在一些实施方案中,所述前列腺癌是抗雄激素抵抗性前列腺癌。

[0066] 在本文所述的任何实施方案中,所述待治疗的前列腺癌可以处于晚期。在本文所述的任何实施方案中,所述待治疗的前列腺癌可以是转移性的。在本文所述的任何实施方案中,所述待治疗的前列腺癌可已转移到患者身体中的除前列腺以外的区域。在本文所述的任何实施方案中,所述待治疗的前列腺癌可已在相当长的缓解期后在患者中复发。

[0067] 在本文所述的任何实施方案中,所述方法可导致(a)癌细胞增殖减少至少约40%;(b)癌细胞增殖减少约40%至约99%;和/或(c)癌细胞增殖减少约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约99%。在一些实施方案中,所述方法导致癌细胞增殖减少至少约40%。在一些实施方案中,所述方法导致癌细胞增殖减少约40%至约99%。在一些实施方案中,所述方法导致癌细胞增殖减少约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约99%。

[0068] 在本文所述的任何实施方案中,所述方法导致(a)肿瘤大小减小至少约40%;(b)肿瘤大小减小约40%至约99%;和/或(c)肿瘤大小减小约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约99%。在一些实施方案中,所述方法导致肿瘤大小减小至少约40%。在一些实施方案中,所述方法导致肿瘤大小减小约40%至约99%。在一些实施方案中,所述方法导致肿瘤大小减小约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约99%。

[0069] A.施用途径

[0070] 施用可以通过任何施用途径。非限制性例子包括鼻、舌下、颊、直肠、静脉内、动脉内、皮内、腹膜内、鞘内、肌内、硬膜外、脑内、脑室内、透皮或其任何组合。

[0071] 将本文所述的化合物或药物组合物以适合于待治疗和/或预防的疾病的方式施用。适当的剂量和合适的施用持续时间和频率将由诸如患者的状况、患者疾病的类型和严重程度、活性成分的特定形式和施用方法等因素决定。通常,适当的剂量和治疗方案以足以提供治疗和/或预防益处(例如改善的临床结局,如更频繁的完全或部分缓解,或更长的无

病和/或总存活期,或症状严重程度减轻)的量提供一种或多种组合物。通常使用实验模型和/或临床试验来确定最佳剂量。最佳剂量取决于患者的身体质量、体重或血容量。

[0072] 在本文所述的任何实施方案中,布罗莫结构域抑制剂或其药学上可接受的盐适于口服施用。口服施用的合适形式包括但不限于片剂、丸剂、小药囊或者硬明胶或软明胶胶囊。

[0073] B.试剂盒

[0074] 可以将本发明的本文所述的化合物或组合物与说明书或包装插页一起包装,或连同说明书或包装插页包含在试剂盒中。此类说明书或包装插页可说明考虑到布罗莫结构域抑制剂或其盐的保质期而建议的储存条件,如时间、温度和光照。此类说明或包装插页还可说明本文所述的化合物或其衍生物或盐的特定优点,如对于可能需要在受控的医院、诊所或办公室条件之外的现场使用的配制品而言易于储存。

[0075] 本发明还提供了一种药物包或试剂盒,其包括一个或多个填充有本文公开的一种或多种药物组合物的容器。试剂盒可以包括,例如,填充有适当量的药物组合物的容器,所述药物组合物为待溶解的粉末、片剂或无菌溶液。与这样一个或多个容器相关的可以是呈由管理药品或生物制品的制造、使用或销售的政府机构规定的形式的公告,所述公告反映了所述机构对用于人施用的制造、使用或销售的批准。此外,布罗莫结构域抑制剂或其盐可以与其他治疗化合物结合使用。

[0076] 在一个方面,试剂盒可包括一个或多个装置,其中装置可密封在第一保护包装、或第二保护包装、或第三保护包装内,以保护产品的物理完整性。第一、第二或第三保护包装中的一个或多个可以包括箔袋。试剂盒可以进一步包括用于使用装置的说明书。在一个方面,试剂盒包含两个或更多个装置。

[0077] 在一个方面,试剂盒可以包含装置,并且可以进一步包含使用说明书。在一个方面,说明书可以包括对装置施用者的视觉辅助/图示和/或书面指示。

[0078] IV.定义

[0079] 提供以下定义是为了便于理解整个说明书中使用的某些术语。

[0080] 除非另外定义,否则本文使用的技术和科学术语具有本领域普通技术人员通常理解的含义。本领域普通技术人员已知的任何合适的材料和/或方法均可以用于实施本文所述的方法。

[0081] 如在本发明说明书和所附权利要求中所用,单数形式“一个/一种(a)”、“一个/一种(an)”和“所述(the)”可互换使用,并且旨在也包括复数形式并落入每个含义内,除非上下文清楚地另有指示。同样如本文所用,“和/或”是指并且涵盖一个或多个列示项目的任何和所有可能组合,以及在替代方案(“或”)中解释时组合的缺少。

[0082] 如本文所用,“约”将为本领域普通技术人员所理解,并且将根据其使用的上下文而在某种程度上变化。如果本领域的普通技术人员考虑到使用所述术语的上下文时对所述术语的使用不清楚,则“约”将意味着达到特定术语的加或减10%。

[0083] 如本文所用的术语“施用”包括开出施用的处方以及实际施用,并且包括由被治疗的受试者或由另一个受试者实际施用。

[0084] 如本文所用,“受试者”、“患者”或“个体”是指任何受试者、患者或个体,并且这些术语在本文中可互换使用。在这方面,术语“受试者”、“患者”和“个体”包括哺乳动物,并且

特别是人。当结合“有需要”使用时,术语“受试者”、“患者”或“个体”意指具有指定症状或障碍或处于指定症状或障碍的风险中的任何受试者、患者或个体。

[0085] 如本文所用,在“剂量”或“量”的上下文中,短语“治疗有效”或“有效”是指提供施用一种或多种化合物的特定药理效应的剂量或量。要强调的是,治疗有效量在给定的受试者中并不总是有效实现预期的效果,即使本领域技术人员认为这样的剂量是治疗有效量。仅为了方便起见,本文提供了示例性剂量。本领域技术人员可以根据本文公开的方法调整这样的量以治疗患有指定症状或障碍的特定受试者。治疗有效量可以基于施用途径和剂型而变化。

[0086] 术语“治疗(treatment)”、“治疗(treating)”或其任何变型包括减少、改善或消除(i)一种或多种指定症状和/或(ii)指定障碍的一种或多种症状或影响。术语“预防(prevention)”、“预防(preventing)”或其任何变型包括减少、改善或消除发展(i)一种或多种指定症状和/或(ii)指定障碍的一种或多种症状或影响的风险。

[0087] “药学上可接受的盐”包括酸加成盐和碱加成盐两种。本文所述的任何一种取代的杂环衍生化合物的药学上可接受的盐旨在涵盖任何和所有药学上合适的盐形式。优选的本文所述化合物的药学上可接受的盐是药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐。

[0088] “药学上可接受的酸加成盐”是指保留游离碱的生物有效性和特性(其不是生物学上或其他方面不希望的)并且是与无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氢碘酸、氢氟酸、亚磷酸等形成的那些盐。还包括与有机酸形成的盐,所述有机酸如脂族单羧酸和二羧酸、苯基取代的链烷酸、羟基链烷酸、链烷二酸、芳族酸、脂族和芳族磺酸等,并且包括例如乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对-甲苯磺酸、水杨酸等。因此,示例性盐包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、辛酸盐、异丁酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、苯基乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐等。还考虑了氨基酸的盐,如精氨酸盐、葡糖酸盐和半乳糖醛酸盐(参见例如Berge S.M.等人,Pharmaceutical Salts,J.Pharma.Sci.66:1-19(1997))。在一些实施方案中,根据技术人员熟悉的方法和技术,通过使游离碱形式与足量的所需酸接触以产生盐来制备碱性化合物的酸加成盐。

[0089] “药学上可接受的碱加成盐”是指保留游离酸的生物有效性和特性(其不是生物学上或其他方面不希望的)的盐。这些盐是通过将无机碱或有机碱加成到游离酸上来制备的。在一些实施方案中,药学上可接受的碱加成盐是用金属或胺如碱金属和碱土金属或有机胺形成的。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。衍生自有机碱的盐包括但不限于以下的盐:伯胺、仲胺和叔胺;取代的胺,包括天然存在的取代的胺;环状胺和碱性离子交换树脂,例如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己基胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、N,N-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、海巴明、胆碱、甜菜碱、乙二胺、亚乙基二苯胺、N-甲基葡糖胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、

N-乙基哌啶、聚胺树脂等。参见Berge等人,同上。

[0090] 实施例

[0091] 如在以下实施例中所用,化合物A是指2-[3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-5-[(S)-(噁烷-4-基)(苯基)甲基]-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚-7-基]丙-2-醇。

[0092] 下表列出了以下实施例中使用的缩写。

[0093]

缩写	全称
BET	布罗莫和外末端结构域
PSA	前列腺特异性抗原
AR	雄激素受体
BETi	BET抑制剂
KLK3	激肽释放酶相关肽酶3
TPRSS2	跨膜丝氨酸蛋白酶2
HEXIM1	六亚甲基双乙酰胺诱导蛋白1
ADT	雄激素耗竭疗法
CRPC	去势抵抗性前列腺癌
NE	神经内分泌
NEPC	神经内分泌前列腺癌

[0094]

[0095] 实施例1

[0096] 以下实施例评价了BETi化合物A在前列腺癌和神经内分泌前列腺癌细胞中完全阻滞细胞增殖和诱导细胞死亡的能力。

[0097] 材料和方法

[0098] 细胞培养

[0099] VCaP、LNCaP、22Rv.1、DU145和PC3癌细胞系获自ATCC。将VCaP在补充有8%FBS的DMEM培养基中培养,将LNCaP、22Rv.1和DU145在补充有10%FBS的RPMI1640培养基中培养,将PC3在补充有10%FBS的F12K培养基中培养。

[0100] 增殖测定

[0101] 将细胞以96孔形式铺板,并在处理前使细胞粘附24h。将药物以1:3的比例从1μM滴定至0.1nM,共9个剂量,一式三份。在治疗当天(第0天)和第3天,使用Cell Titer Glo试剂(Promega)根据制造商的说明书测量细胞增殖。使用GraphPad Prism 7.03(GraphPad Software,Inc.),通过非线性回归拟合相对于DMSO媒介物对照和第0天归一化的细胞生长。

[0102] 基因表达分析

[0103] 将细胞以6孔形式铺板,并在处理前使细胞粘附24h。将细胞处理48h,之后收集细胞。使用RNeasy试剂盒(Qiagen)根据制造商的说明书从细胞中纯化RNA。使用TaqMan测定(Thermo Fisher Scientific)在ABIQuantStudio 7Flex实时PCR系统上进行定量RTPCR。

[0104] 结果

[0105] 化合物A引起前列腺癌细胞的完全生长阻滞并诱导细胞死亡。

[0106] VCaP细胞展现出临床前列腺癌的特征(包括前列腺特异性抗原(PSA)和雄激素受体(AR)的表达),并被用作研究前列腺癌进展和转移的模型。为了测试布罗莫和外末端结构

域(BET)抑制在前列腺癌中的作用,用BET抑制剂(BETi)化合物A处理VCaP细胞。化合物A影响VCaP增殖,在0.1uM下导致完全(100%)生长阻滞。此外,在最高浓度下,化合物A展现出细胞毒性作用(图1)。

[0107] BET蛋白通过调节AR靶基因来调节AR信号传导。为了测试BETi是否调节AR靶基因,已经用化合物A处理VCaP细胞并测量基因表达。在用化合物A处理后,两个AR靶基因激肽释放酶相关肽酶3(KLK3)和跨膜丝氨酸蛋白酶2(TMPRSS2)均下调。当用4nM化合物A处理细胞时,观察到KLK3下调96.9%,而在用40nM化合物A处理细胞时测得KLK3下调99.4%(图2顶部)。当分别向细胞施用4nM或40nM化合物A时,还观察到TMPRSS2的下调,下调了32.8%和51.9%(图2顶部)。BET靶基因,如MYC和六亚甲基双乙酰胺诱导蛋白1(HEXIM1),也受到化合物A的调节。在用4nM化合物A处理的细胞中,观察到MYC表达降低91.4%,而在用40nM化合物A处理的细胞中,测得MYC下调95.7%。当向VCaP细胞施用4nM或40nM化合物A时,与DMSO相比,HEXIM1上调968.0%和1257.5%(图2底部)。

[0108] 为了进一步证实BETi在前列腺癌中的作用,用化合物A处理从人前列腺腺癌的转移性病灶建立的LNCaP细胞。用化合物A处理导致1uM下的完全(100%)生长阻滞(图3)。

[0109] 在用化合物A处理后,在LNCaP细胞中监测AR信号传导,并且当分别向细胞施用4nM或40nM时,观察到KLK3的下调,下调了58.8%和92.0%(图4)。BETi靶基因也被调节。当向细胞施用4nM化合物A时观察到MYC的84.1%的下调,并且当向LNCaP细胞施用40nM化合物A时测得93.6%的下调。最后,当分别用4nM和40nM的化合物A处理细胞时,测得HEXIM1的446.8%和533.3%的上调(图4)

[0110] 化合物A削弱去势抵抗性前列腺癌细胞的增殖。

[0111] 目前前列腺癌的护理标准在于雄激素耗竭疗法(ADT),但经过快速缓解后,癌细胞最终获得耐药性,去势抵抗性前列腺癌(CRPC)随之发展。

[0112] 22Rv.1前列腺癌细胞表达AR剪接变体AR-V7,其介导对AR拮抗剂如恩扎鲁胺的耐药性。该细胞系已被用作CRPC的模型。为了测试BETi在CRPC中的作用,用化合物A处理22Rv.1细胞。BETi对22Rv.1的增殖有负面影响,IC50=0.0017(图5)。

[0113] 为了确定化合物A对AR靶基因的影响,用两种不同浓度(4nM和40nM)的化合物A处理22Rv.1细胞。当向细胞中添加4nM或40nM的化合物A时,AR靶基因均被强烈下调,观察到KLK3下调99.9%或99.8%。当分别用4nM或40nM化合物A处理细胞时,测得与DMSO相比TMPRSS2减少了97.0%或97.8%(图6顶部)。当添加4nM化合物A时,BET靶基因MYC下调了98.5%,而当用40nM化合物A处理细胞时,MYC下调了99.3%。当用4nM化合物A处理细胞时,HEXIM1上调并观察到31%的诱导,而当用40nM化合物A处理细胞时,测得HEXIM1上调了91.5%(图6底部)。

[0114] 与对于VCaP和LNCaP所观察到的相似,在用BETi处理的细胞中,CRPC 22Rv.1的细胞增殖受损并且AR信号传导被错误调节。

[0115] 化合物A强烈减少神经内分泌前列腺癌细胞的增殖。

[0116] 一部分CRPC患者会发展为AR非依赖性疾病,其特征是具有低或缺乏AR表达的神经内分泌(NE)表型。

[0117] 前列腺癌细胞DU145是对雄激素没有反应的AR阴性细胞系。为了测试BETi在AR阴性细胞中的作用,用化合物A处理DU145,观察到DU145增殖减少61.9%(图7)。

[0118] 前列腺癌细胞PC3是另一种被广泛接受作为NEPC细胞模型的AR阴性细胞系。为了测试BETi对NEPC的作用,用化合物A处理PC3细胞。化合物A显示PC3增殖减少67％,IC50＝0.0041(图8)。

[0119] 总之,我们的数据示出化合物A阻滞前列腺癌细胞的细胞增殖并影响AR信号传导的能力,支持其作为针对这些实体瘤的新靶向疗法的潜力。

[0120] 虽然已经说明和描述了某些实施方案,但是应理解,在不脱离如所附权利要求中限定的本技术的更广泛方面的情况下,可以根据本领域的普通技术在其中进行改变和修改。

[0121] 本文说明性描述的实施方案可以在不存在本文未具体公开的任何一个或多个要素、一个或多个限制的情况下进行合适的实践。因此,例如,术语“包含”、“包括”、“含有”等应当广阔且无限制地来理解。另外,本文采用的术语和表达已经被用作具有描述性而没有限制性的术语,并且在使用此类术语和表达时并非意图排除所示和所述特征或其部分的任何等效物,而是认为在所要求保护的技术的范围内可以进行各种修改。另外,短语“基本上由……组成”将被理解为包括那些具体叙述的要素和那些实质上不影响所要求保护的技术的基本和新颖特征的另外要素。短语“由……组成”排除未指定的任何要素。

[0122] 本公开文本不受限于本申请中描述的特定实施方案。如本领域技术人员所清楚地,可以在不脱离其精神和范围的情况下进行许多修改和变化。本领域技术人员从前面的描述中将清楚除了本文列举的那些方法和组合物外的在本公开文本的范围内的功能上等同的方法和组合物。这样的修改和变化旨在落入所附权利要求的范围内。本公开文本仅由所附权利要求的权项以及这样的权利要求有权要求的等同物的全部范围来限制。应理解,本公开文本不限于特定的方法、试剂、化合物或组合物,其当然可以变化。还应理解,本文使用的术语仅是用于描述特定实施方案的目的,并且不意图具有限制性。

[0123] 另外,在本公开文本的特征或方面按马库什群组(Markush group)来描述的情况下,本领域技术人员应认识到,本公开文本因此也按马库什群组的任何单独成员或成员亚组来描述。

[0124] 如本领域技术人员将理解的,出于任何和所有目的,特别是在提供书面描述方面,本文公开的所有范围还涵盖其任何和所有可能的子范围(包含端点)及子范围的组合。任何列出的范围都可以被容易地识别为充分描述相同的范围并使相同的范围能够分解成至少相等的两等份、三等份、四等份、五等份、十等份等。作为非限制性例子,本文讨论的每个范围都可以容易地分解成下三分之一、中三分之一和上三分之一等。如本领域技术人员还将理解的,诸如“至多”、“至少”、“大于”、“小于”等所有语言包括所列举的数字,并且是指可以随后分解成如上讨论的子范围的范围。最后,如本领域技术人员应理解,范围包括每个单独的成员。

[0125] 将本说明书中提及的所有出版物、专利申请、授权专利和其他文件均通过引用并入本文,如同具体且单独地指示将每个单独的出版物、专利申请、授权专利或其他文件通过引用以其整体并入一样。在通过引用并入的文本中包含的定义与本公开文本中的定义相抵触的程度上,将其排除。

[0126] 在以下权利要求中列出了其他具体实施方案。

BETi化合物A引起前列腺癌细胞的完全生长阻滞并诱导细胞死亡。

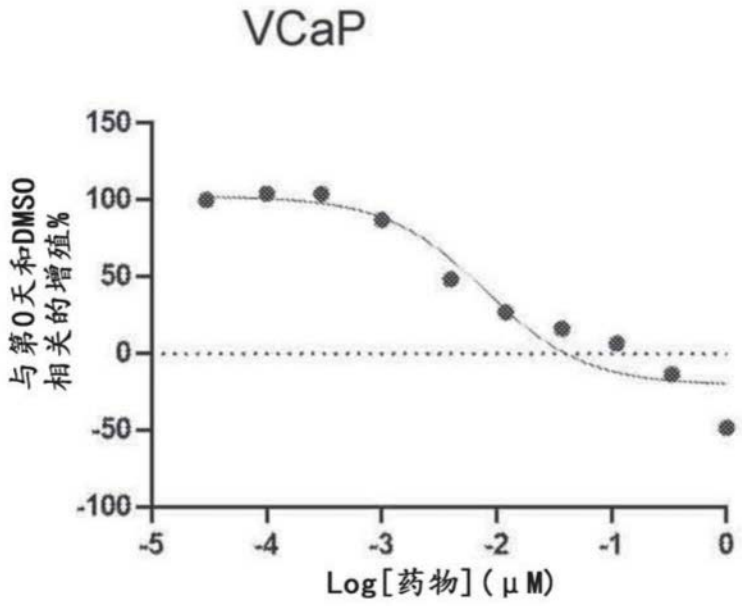


图1 已用指示浓度的化合物A处理VCaP细胞3天。已在第0天和第3天测量增殖，并已使用萤光素酶测定法测定生长百分比。

图1

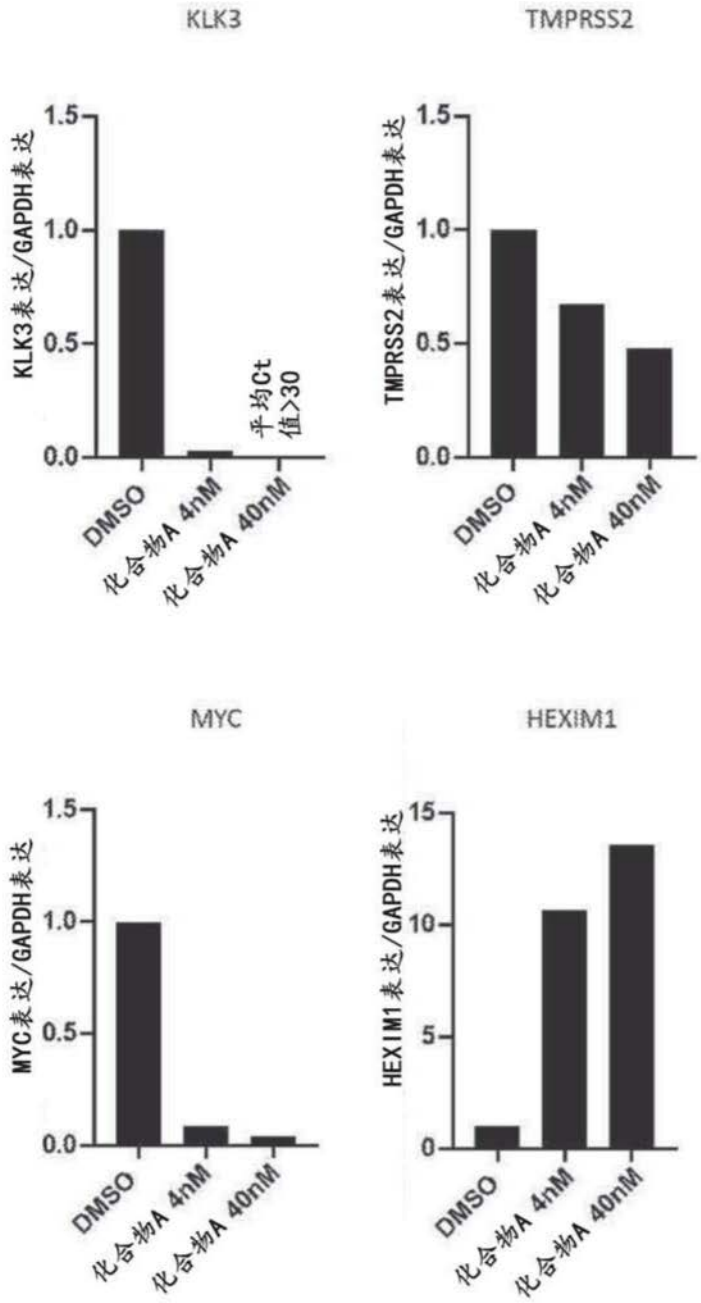


图2 已用指示浓度的化合物A处理VCaP细胞48小时。已通过qPCR测定了KLK3、TMPRSS2、MYC和HEXIM1基因表达。

图2

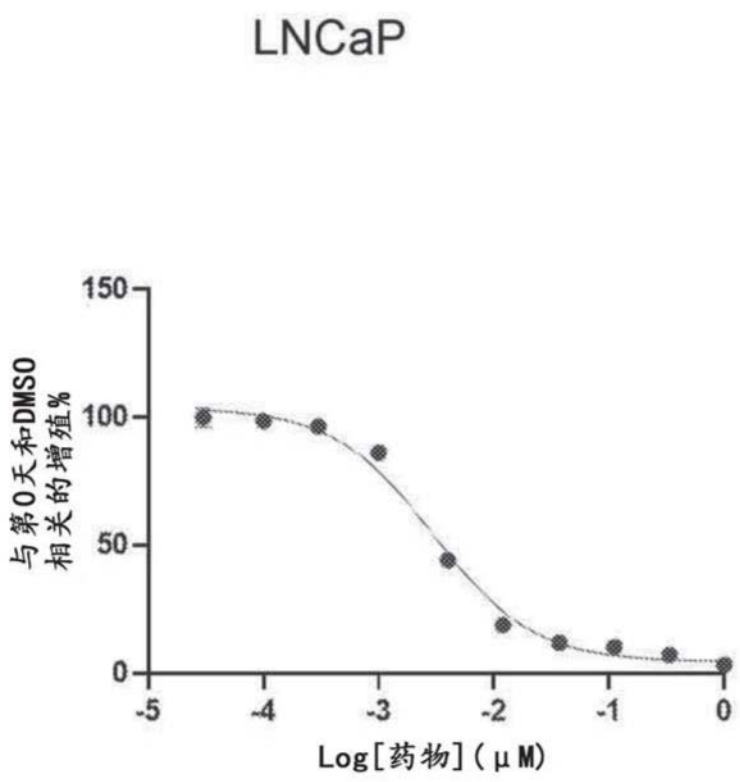


图3 已用指示浓度的化合物A处理LNCaP细胞3天。在第0天和第3天已测量增殖，并已使用萤光素酶测定法测定生长百分比。

图3

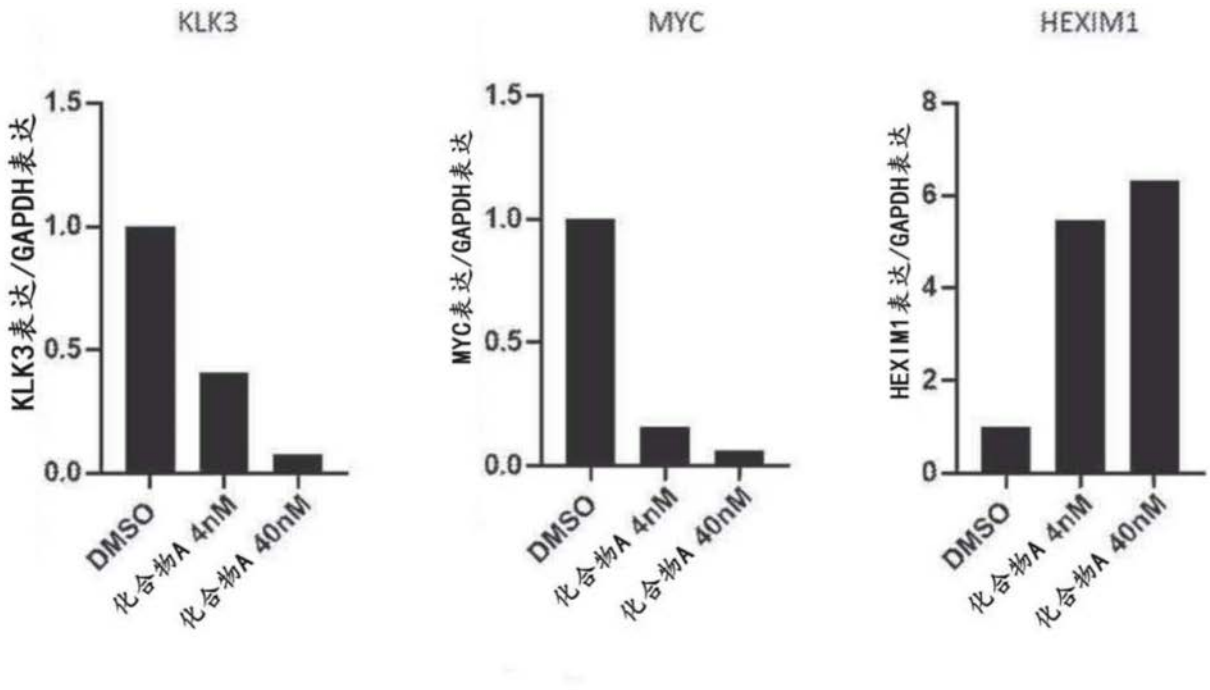


图4 已用指示浓度的化合物A处理LNCaP细胞48小时。已通过qPCR测定了KLK3、MYC和HEXIM1基因表达。

图4

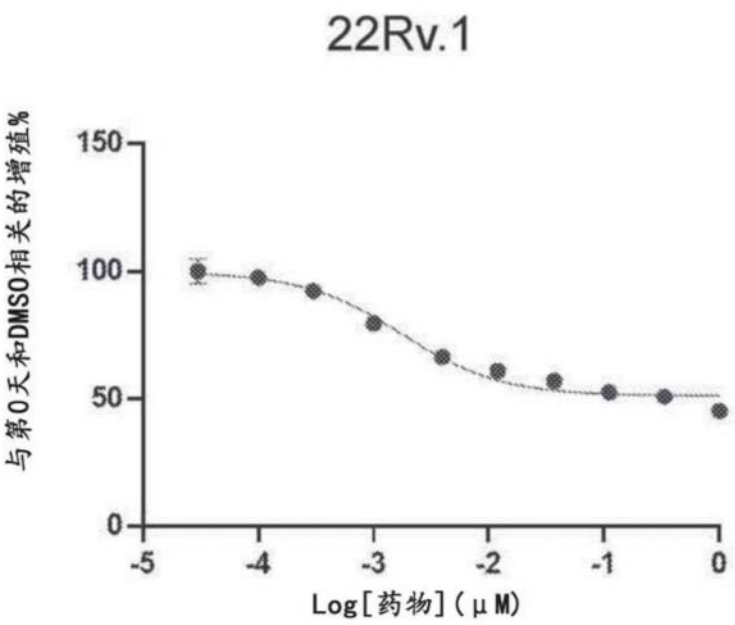


图5 已用指示浓度的化合物A处理22Rv.1细胞3天。已在第0天和第3天测量增殖，并已使用萤光素酶测定法测定生长百分比。

图5

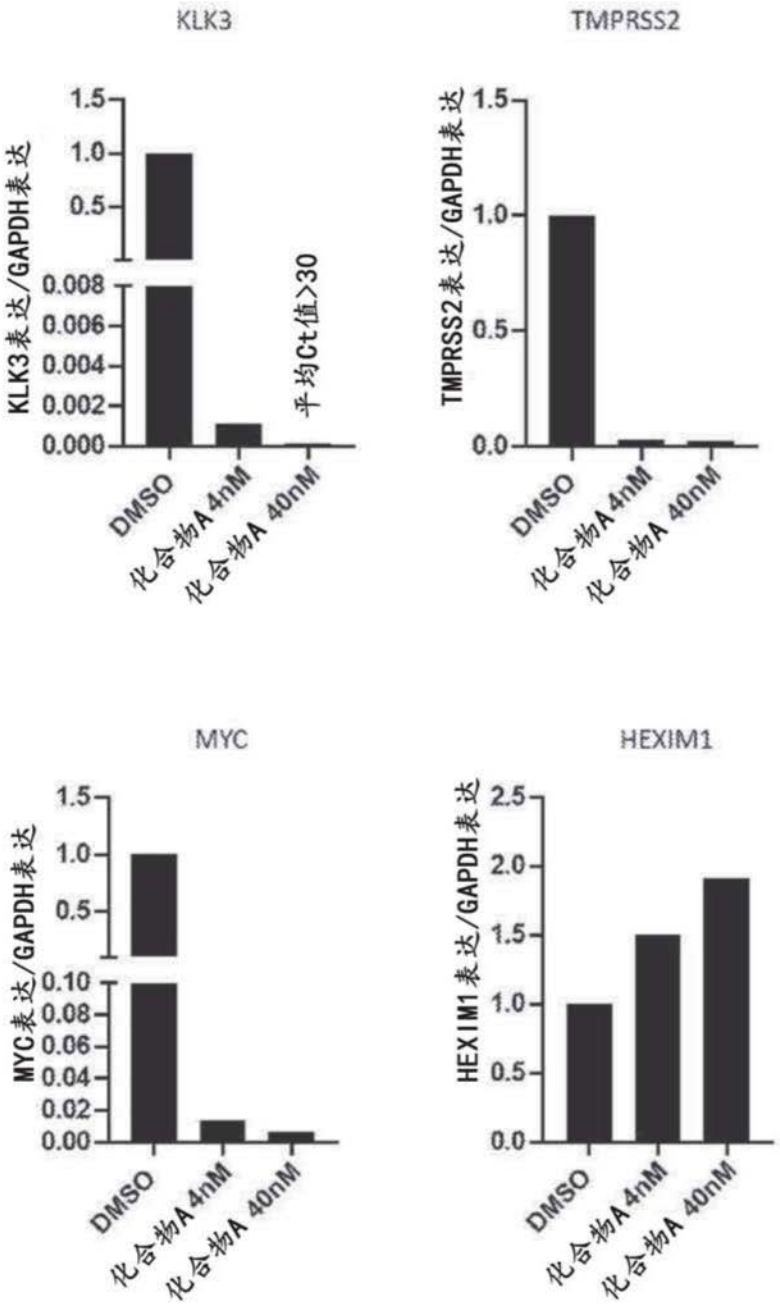


图6 已用指示浓度的化合物A处理22Rv.1细胞48小时。已通过qPCR测定了KLK3、TMPRSS2、MYC和HEXIM1基因表达。

图6

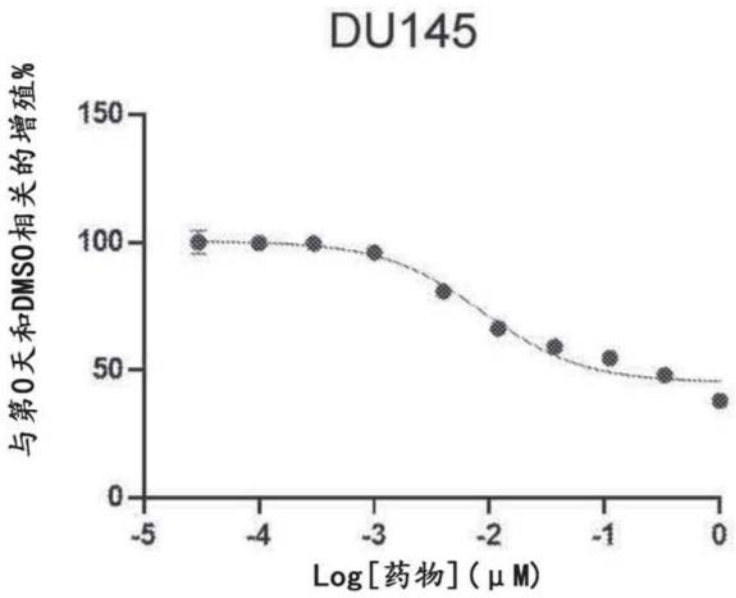


图7 已用指示浓度的化合物A处理DU145细胞3天。已在第0天和第3天测量增殖，并已使用萤光素酶测定法测定生长百分比。

图7

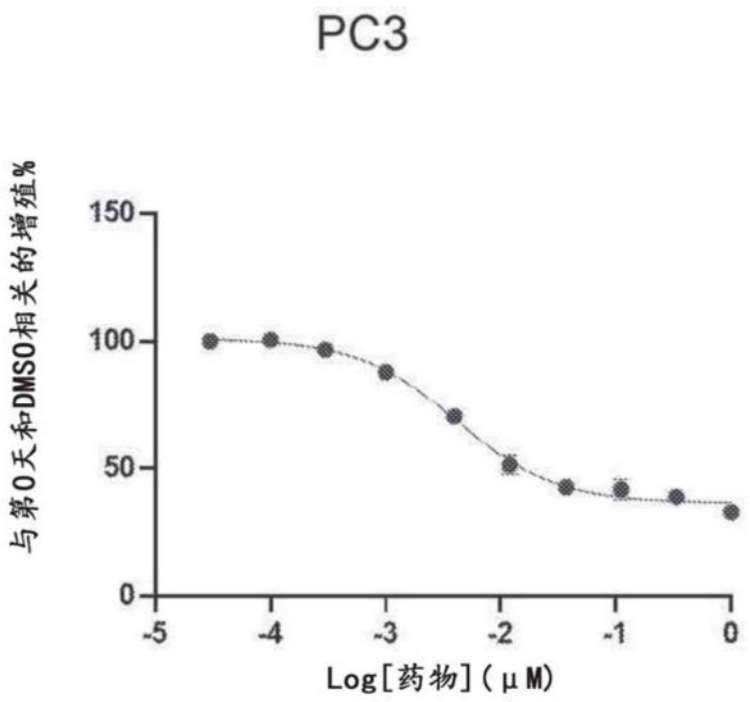


图8 已用指示浓度的化合物A处理PC3细胞3天。已在第0天和第3天测量增殖，并已使用萤光素酶测定法测定生长百分比。

图8