

药物组合物及其用途

技术领域

本发明属于医药技术领域，具体涉及一种药物组合物及其用途。

背景技术

前列腺癌（prostate cancer, PCa）是男性中最常见的恶性肿瘤之一，在世界范围内，PCa 的发生率在男性肿瘤中位居第 2 位，在美国男性恶性肿瘤中发生率排名第 1 位，病死率仅次于肺癌。

根据前列腺癌的分期及危险程度不同，治疗方案也不尽相同。对于早期低危前列腺癌患者，以主动监控为主。由于早期前列腺癌无明显症状或受检测手段的限制等原因，大部分前列腺癌确诊时已处于晚期，其中半数以上已发生远处转移，远处转移者 5 年相对生存率仅为 30%。对于晚期、转移性前列腺癌患者，以药物去势或手术去势为主要治疗手段，即雄激素剥夺治疗（Androgen Deprivation therapy, ADT）。由于正常前列腺细胞和前列腺癌细胞的生长均依赖于雄激素，通过手术去势或药物去势可以最大程度降低患者体内雄激素的浓度，从而抑制雄激素信号通路，最终抑制肿瘤细胞的生长。目前用于 ADT 的治疗药物包括促性激素释放激素激动剂（GnRH 激动剂）、促性激素释放激素拮抗剂（GnRH 拮抗剂）、雄激素分泌抑制剂等。大部分患者在开始时治疗对 ADT 治疗敏感，为去势敏感性前列腺癌（castration sensitive prostate cancer, CSPC），但因遗传或药物诱导等原因，2 年后几乎所有患者都将进展为去势抵抗性前列腺癌（castration resistant prostate cancer, CRPC），形成耐药。一旦进展为 CRPC，患者的中位生存时间仅为 9-12 个月。

CRPC 主要分为两个独立阶段：发生远处转移的转移性去势抵抗性前列腺癌（metastatic castration resistant prostate cancer, mCRPC）和未发生远处转移的非转移性去势抵抗性前列腺癌（non metastatic castration resistant prostate cancer, nmCRPC）。当 nmCRPC 患者经新型内分泌治疗失败后发生远处转移或疾病进展时将转为 mCRPC 阶段，因此 mCRPC 可被看作是 PCa 患者的最终阶段。目前用于 mCRPC 的主要疗法包括化疗（多西他赛），新型内分泌治疗（恩杂鲁胺，也称为恩扎卢胺（Enzalutamide）、醋酸阿比特龙（Abiraterone acetate）等），免疫疗法（Sipuleucel-T）及骨转移的放射治疗（镭-223）。多西他赛（Doxetaxel）是最早通过 FDA 批准的治疗 mCRPC 的化疗药物，能够有效的

延长患者总生存期 (overall survival, OS) 约 19.2 月, 但该药物会引发一系列副作用, 如恶心、呕吐、神经疾病、贫血等。17 α -羟化酶/C17,20-裂解酶 (CYP17 酶) 在雄激素合成过程中起到关键作用, 醋酸阿比特龙是一种前体药, 在体内转化成阿比特龙, 阿比特龙是一种雄激素合成抑制剂, 可通过抑制 CYP17 酶降低雄激素水平。该药已于 2011 年被 FDA 批准用于 CRPC 患者。恩杂鲁胺 (Enzalutamide) 是第二代 AR (雄激素受体) 抑制剂, AR 与恩杂鲁胺结合后不能正常被转运至细胞核内或募集共激活因子, AR 转录活性降低。与第一代 AR 抑制剂相比, 恩杂鲁胺与 AR 的亲和力更强。虽然醋酸阿比特龙、恩杂鲁胺等的获批对治疗 mCRPC 有重要意义, 但经过一段时间的治疗后, 多数患者最终会产生耐药。

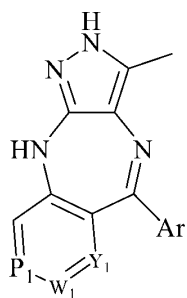
由于治疗药物的耐药性和安全性问题, 前列腺癌的治疗仍是临床上的一个难题, 探索有效的治疗方式是非常迫切需要的。

发明内容

为了解决上述问题, 本发明提供了下述方案:

在第一方面中, 本发明提供了一种药物组合物, 所述药物组合物包括组分 (a) 和组分 (b):

- (a) 通式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、异构体或晶型, 和
- (b) 新型内分泌治疗药物;



(I)

其中, Ar 为任选被 1-3 个 R⁶ 取代的苯基, 每个 R⁶ 独立地选自氢、氨基、氰基、卤素、C₁₋₄ 烷基和三氟甲基;

Y₁ 为 CR³;

P₁ 为 CR⁴;

W₁ 为 N;

R³ 为氢或 C₁₋₄ 烷基;

R^4 为 $-(CH_2)_n$ -(5-11)元杂环基, 其中, $n=0-6$ 的整数, 所述杂环基中的成环S原子(如果有的话)任选被氧化为S(O)或S(O)₂, 成环C原子(如果有的话)任选被氧化为C(O), 所述杂环基任选被一至多个独立地选自C₁₋₃烷基和C₃₋₆环烷基的取代基取代;

在一些实施方式中, Ar任选被1-3个R⁶取代的苯基, 每个R⁶独立地选自氢和卤素;

Y₁为CR³, R³为氢;

P₁为CR⁴, R⁴选自 $-(CH_2)_n$ -(5-6)元单杂环基和 $-(CH_2)_n$ -(7-11)元稠杂环基, 其中, $n=0-6$ 的整数, 所述杂环基中的成环S原子(如果有的话)任选被氧化为S(O)或S(O)₂, 成环C原子(如果有的话)任选被氧化为C(O), 所述杂环基任选被一至多个独立地选自C₁₋₃烷基和C₃₋₆环烷基的取代基取代;

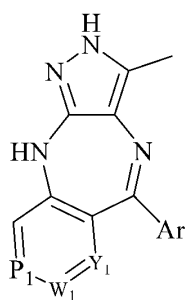
W₁为N;

优选地, 组分(a)和组分(b)的重量比是1:2000至1000:2000, 例如10:2000-1000:2000, 或者100:2000-1000:2000, 包括但不限于: 10:2000、12:2000、13.3:2000、16:2000、20:2000、21.3:2000、24:2000、26.7:2000、32:2000、40:2000、62.5:2000、75:2000、83.3:2000、100:2000、125:2000、133.3:2000、150:2000、166.7:2000、200:2000、250:2000。

在第二方面中, 本发明提供了一种药物组合, 所述药物组合包括组分(a)和组分(b), 其中所述组分(a)和组分(b)作为活性成分; 或者所述组合由组分(a)和组分(b)组成:

(a) 通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、异构体或晶型, 和

(b) 新型内分泌治疗药物;



(I)

其中, Ar为任选被1-3个R⁶取代的苯基, 每个R⁶独立地选自氢、氨基、氰基、卤素、C₁₋₄烷基和三氟甲基;

Y_1 为 CR^3 ;

P_1 为 CR^4 ;

W_1 为N;

R^3 为氢或 C_{1-4} 烷基;

R^4 为 $-(CH_2)_n-$ (5-11)元杂环基, 其中, $n=0-6$ 的整数, 所述杂环基中的成环S原子(如果有的话)任选被氧化为 $S(O)$ 或 $S(O)_2$, 成环C原子(如果有的话)任选被氧化为 $C(O)$, 所述杂环基任选被一至多个独立地选自 C_{1-3} 烷基和 C_{3-6} 环烷基的取代基取代;

在一些实施方式中, Ar任选被1-3个 R^6 取代的苯基, 每个 R^6 独立地选自氢和卤素;

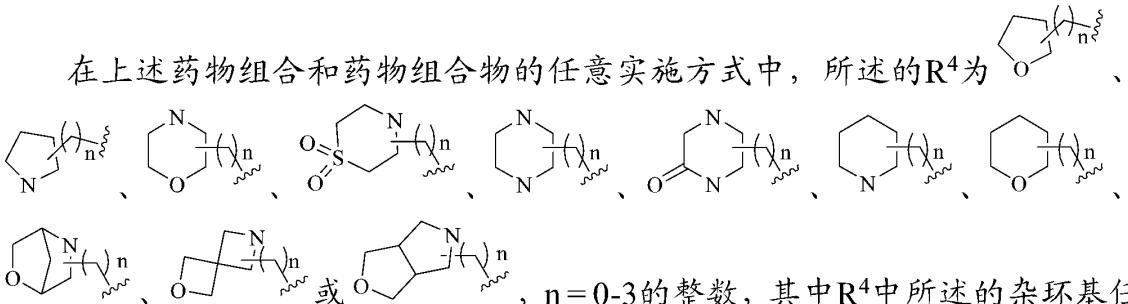
Y_1 为 CR^3 , R^3 为氢;

P_1 为 CR^4 , R^4 选自 $-(CH_2)_n-$ (5-6)元单杂环基和 $-(CH_2)_n-$ (7-11)元稠杂环基, 其中, $n=0-6$ 的整数, 所述杂环基中的成环S原子(如果有的话)任选被氧化为 $S(O)$ 或 $S(O)_2$, 成环C原子(如果有的话)任选被氧化为 $C(O)$, 所述杂环基任选被一至多个独立地选自 C_{1-3} 烷基和 C_{3-6} 环烷基的取代基取代;

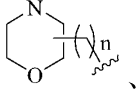
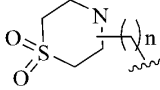
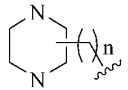
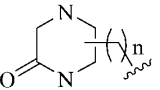
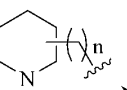
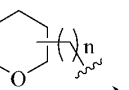
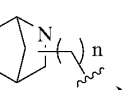
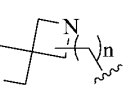
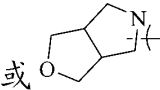
W_1 为N;

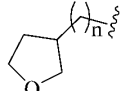
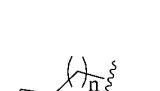
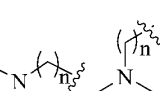
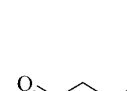
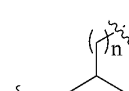
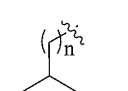
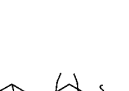
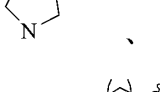
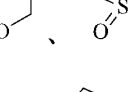
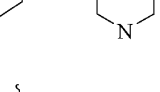
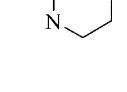
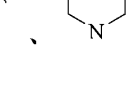
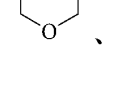
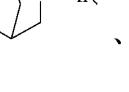
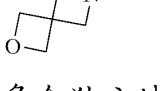
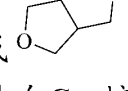
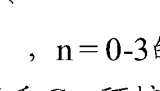
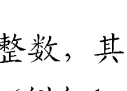
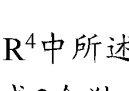
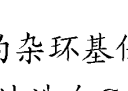
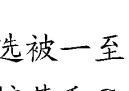
优选地, 组分(a)和组分(b)的重量比是1:2000至1000:2000, 例如10:2000-1000:2000, 或者100:2000-1000:2000, 包括但不限于: 10:2000、12:2000、13.3:2000、16:2000、20:2000、21.3:2000、24:2000、26.7:2000、32:2000、40:2000、62.5:2000、75:2000、83.3:2000、100:2000、125:2000、133.3:2000、150:2000、166.7:2000、200:2000、250:2000。

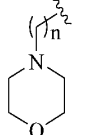
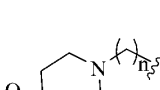
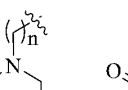
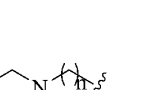
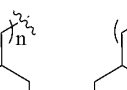
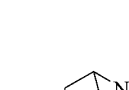
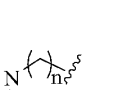
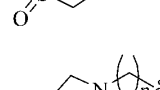
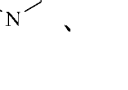
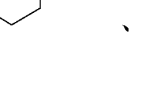
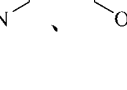
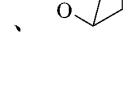
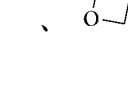
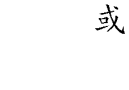
在上述药物组合和药物组合物的任意实施方式中, 所述的(5-6)元单杂环基为(5-6)元饱和单杂环基, 所述的(7-11)元稠杂环基为(7-11)元饱和稠杂环基。在一个优选的实施方式中, 所述的(7-11)元饱和稠杂环基为(7-11)元饱和并杂环基、(7-11)元饱和螺杂环基或(7-11)元饱和桥杂环基。

在上述药物组合和药物组合物的任意实施方式中, 所述的 R^4 为 , $n=0-3$ 的整数, 其中 R^4 中所述的杂环基任

选被一至多个独立地选自C₁₋₃烷基和C₃₋₆环烷基(例如1、2或3个独立地选自C₁₋₂烷基和C₃环烷基)的取代基取代;

在上述药物组合和药物组合物的任意实施方式中, 所述的R⁴为 、
、
、
、
、
、
、

 或 , n=0-3的整数, 其中R⁴中所述的杂环基任选被一至多个独立地选自C₁₋₃烷基和C₃₋₆环烷基(例如1、2或3个独立地选自C₁₋₂烷基和C₃环烷基)的取代基取代;

在上述药物组合和药物组合物的任意实施方式中, 所述的R⁴为 、
、
、
、
、
、
、

 或 、
、
、
、
、
、

 或 、
、
、
、
、
、

 , n=0-3的整数, 其中R⁴中所述的杂环基任选被一至多个独立地选自C₁₋₃烷基和C₃₋₆环烷基(例如1、2或3个独立地选自C₁₋₂烷基和C₃环烷基)的取代基取代;

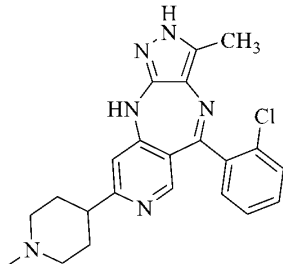
在上述药物组合和药物组合物的任意实施方式中, 所述的 R⁴ 为 、
、
、
、
、
、
、

 或 、
、
、
、
、
、

 , n=0-3 的整数, 其中 R⁴ 中所述的杂环基任选被一至多个独立地选自 C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₆ 环烷基的取代基取代。

在上述药物组合和药物组合物的任意实施方式中，通式(I)的化合物包括表1所示的化合物。

表1: 通式(I)的化合物的实例

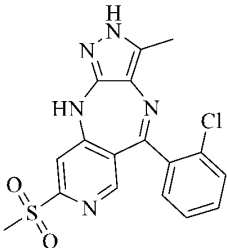
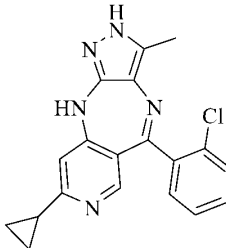
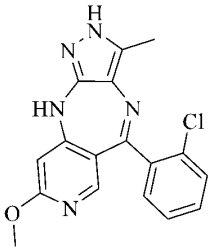
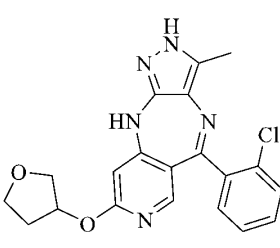
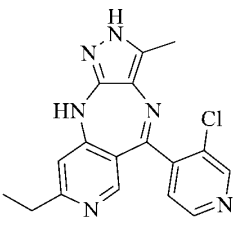
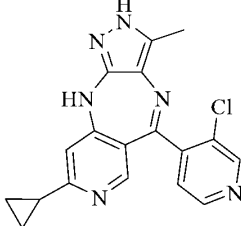
序号	结构	序号	结构
22		29	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	

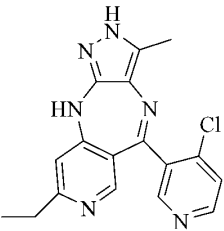
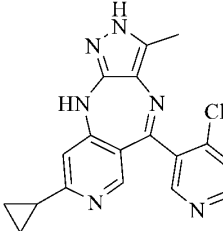
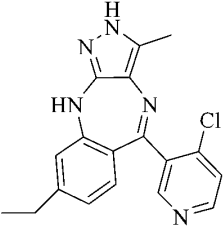
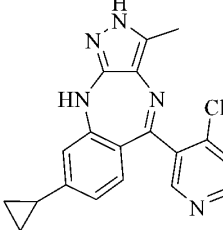
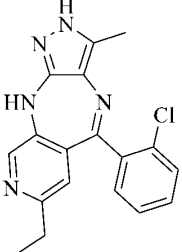
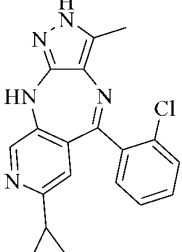
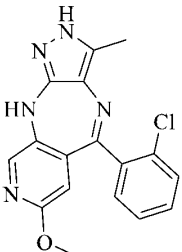
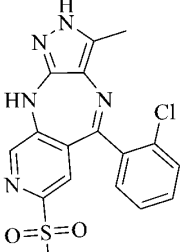
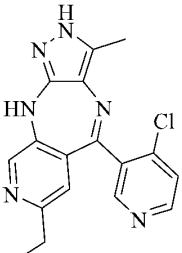
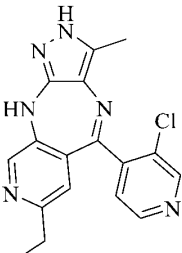
序号	结构	序号	结构
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	

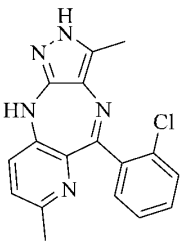
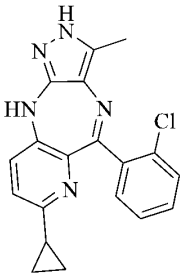
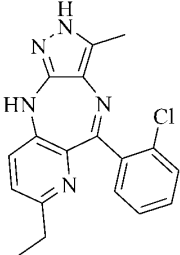
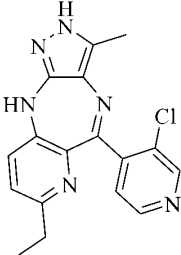
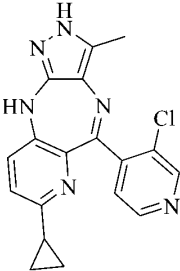
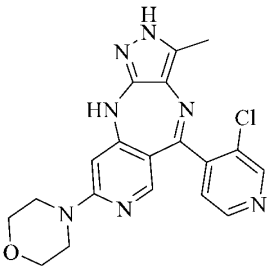
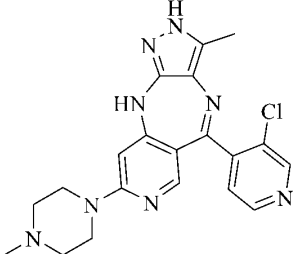
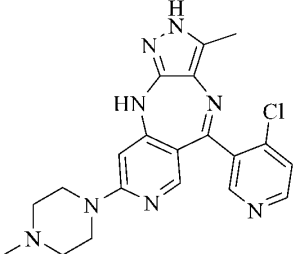
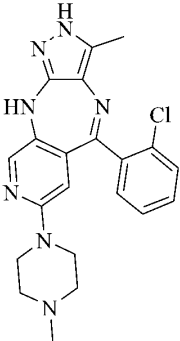
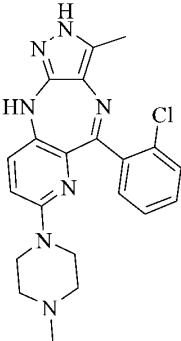
序号	结构	序号	结构
51			

上述表格中的化合物的制备例、以及验证这些化合物的生物活性的实施例可见于专利申请WO2018108079A1中，该专利的全部内容引入本文。

在上述药物组合和药物组合物的任意实施方式中，本发明的化合物还可以包括除通式 (I) 的化合物之外的化合物，例如，下表中所示的具体化合物。

序号	结构	序号	结构
1		2	
3		4	
5		6	

序号	结构	序号	结构
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	

序号	结构	序号	结构
17		18	
19		20	
21		30	
23		24	
25		26	

序号	结构	序号	结构
27		28	
31		32	

上述表格中的化合物的制备例、以及验证这些化合物的生物活性的实施例可见于专利申请WO2018108079A1中，该专利的全部内容引入本文。

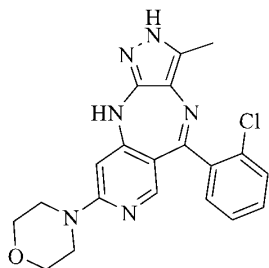
在上述药物组合和药物组合物的任意实施方式中，所述新型内分泌治疗药物为雄激素受体抑制剂。

在上述药物组合和药物组合物的任意实施方式中，所述雄激素受体抑制剂为恩杂鲁胺、阿帕鲁胺、达罗他胺、比卡鲁胺。

在上述药物组合和药物组合物的任意实施方式中，所述雄激素受体抑制剂为瑞维鲁胺。

在上述药物组合和药物组合物的任意实施方式中，所述雄激素受体抑制剂为恩杂鲁胺。

在上述药物组合和药物组合物的任意实施方式中，所述(a)为



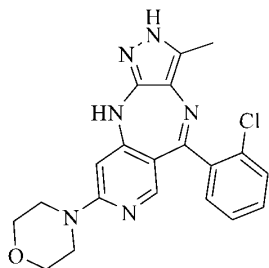
或其药学上可接受的盐、异构体或晶型；所述(b)新型内

分泌治疗药物为恩杂鲁胺。

在上述药物组合和药物组合物的任意实施方式中，所述新型内分泌治疗药物为雄激素合成抑制剂。

在上述药物组合和药物组合物的任意实施方式中，所述雄激素合成抑制剂为阿比特龙或醋酸阿比特龙。

在上述药物组合和药物组合物的任意实施方式中，所述 (a) 为



或其药学上可接受的盐、异构体或晶型；所述 (b) 新型内分泌治疗药物为阿比特龙或醋酸阿比特龙。

在药物组合和药物组合物的上述实施方案的任一个中，所述组分 (a) 和所述组分 (b) 以一个不可分割的实体的形式提供，或者所述组分 (a) 和所述组分 (b) 分别在不同的实体中提供。

在第三方面中，本发明还提供一种药盒，包括前述实施方案中任一个所述的药物组合或药物组合物，和施用说明书。

进一步地，本发明的药盒包括：

a) 一个或多个单位制剂的本发明的第一或第二方面中所述的化合物或其药学上可接受的盐、异构体或晶型，即组分 (a)；

b) 一个或多个单位制剂的本发明的第一或第二方面中所述的新型内分泌治疗药物，即组分 (b)；和

c) 施用说明书。

优选地，所述 a) 一个或多个单位制剂的本发明的第一或第二方面中所述的化合物或其药学上可接受的盐、异构体或晶型和 b) 一个或多个单位制剂的本发明的第一或第二方面中所述的新型内分泌治疗药物以一个不可分割的实体的形式提供，或者分别在不同的实体中提供。

在第四方面中，本发明还提供联合治疗前列腺癌的方法，包括向有需要的前列腺癌患者施用有效量的包括本发明的第一或第二方面中所述的化合物或其药学上可接受的盐、异构体或晶型，和本发明的第一或第二方面中所述的新

型内分泌治疗药物的药物组合、或药物组合物、或药盒。

在第五方面中，本发明还提供包括本发明的第一或第二方面中所述的化合物或其药学上可接受的盐、异构体或晶型，和本发明的第一或第二方面中所述的新型内分泌治疗药物的药物组合、或药物组合物、或药盒，其用于预防和/或治疗前列腺癌。

在第六方面中，本发明还提供上述第一、二和三方面中任一项所述的药物组合、或药物组合物、或药盒在制备预防和/或治疗前列腺癌的药物中的用途。

在所述第六方面的任意实施方式中，所述用途还包括所述药物组合或药物组合物或药盒中的本发明的第一或第二方面中所述的化合物或其药学上可接受的盐、异构体或晶型，和本发明的第一或第二方面中所述的新型内分泌治疗药物分别在不同的实体中提供，采用联合施用的方式，以治疗有效量同时、分开或顺序施用于前列腺癌患者；或者所述药物组合或药物组合物或药盒中的本发明的第一或第二方面中所述的化合物或其药学上可接受的盐、异构体或晶型，和本发明的第一或第二方面中所述的新型内分泌治疗药物，以一个不可分割的实体的形式提供，以治疗有效量同时施用于前列腺癌患者。

在本发明的上述第四、五和六方面的任意实施方式中，所述前列腺癌为转移性前列腺癌。

在本发明的上述第四、五和六方面的任意实施方式中，所述前列腺癌为非转移性前列腺癌。

在本发明的上述第四、五和六方面的任意实施方式中，所述前列腺癌为早期前列腺癌。

在本发明的上述第四、五和六方面的任意实施方式中，所述前列腺癌为晚期前列腺癌。

在本发明的上述第四、五和六方面的任意实施方式中，所述前列腺癌包括既往经过治疗的或未接受过任何治疗的前列腺癌；该治疗包括标准治疗和/或非标准治疗。

在本发明的上述第四、五和六方面的任意实施方式中，所述前列腺癌是既往未接受过标准治疗的前列腺癌。

在本发明的上述第四、五和六方面的任意实施方式中，所述前列腺癌是既往接受过标准治疗失败的前列腺癌。

在本发明的上述第四、五和六方面的任意实施方式中，所述前列腺癌是既

往接受过化疗失败的前列腺癌。

在本发明的上述第四、五和六方面的任意实施方式中，所述前列腺癌是既往接受过内分泌治疗失败的前列腺癌。

在本发明的上述第四、五和六方面的任意实施方式中，所述前列腺癌是既往接受过雄激素剥夺治疗失败的前列腺癌。

在本发明的上述第四、五和六方面的任意实施方式中，所述前列腺癌是既往接受过雄激素合成抑制剂和/或雄激素受体抑制剂治疗失败的前列腺癌。

在本发明的上述第四、五和六方面的任意实施方式中，所述前列腺癌是既往接受过阿比特龙或醋酸阿比特龙治疗失败的前列腺癌。

在本发明的上述第四、五和六方面的任意实施方式中，所述前列腺癌是既往接受过恩杂鲁胺、阿帕鲁胺、达罗他胺和/或比卡鲁胺治疗失败的前列腺癌。

在本发明的上述第四、五和六方面的任意实施方式中，所述前列腺癌是既往接受过瑞维鲁胺治疗失败的前列腺癌。

在本发明的上述第四、五和六方面的任意实施方式中，所述前列腺癌为早期和/或非转移性前列腺癌，例如，所述早期和/或非转移性前列腺癌是既往未接受标准治疗的。

在本发明的上述第四、五和六方面的任意实施方式中，所述前列腺癌为晚期和/或转移性前列腺癌，例如，所述晚期和/或转移性前列腺癌是既往未接受过标准治疗的，或者所述晚期和/或转移性前列腺癌是既往接受过标准治疗失败的。

在本发明的上述第四、五和六方面的任意实施方式中，所述前列腺癌为去势敏感性前列腺癌。在一种实施方案中，所述去势敏感性前列腺癌是既往未接受过标准治疗的。在一种实施方案中，所述去势敏感性前列腺癌是既往接受过标准治疗失败的。在一种实施方案中，所述去势敏感性前列腺癌是既往接受过化疗失败的。在一种实施方案中，所述去势敏感性前列腺癌是既往接受过内分泌治疗失败的。在一种实施方案中，所述去势敏感性前列腺癌是既往接受过雄激素剥夺治疗失败的。在一种实施方案中，所述去势敏感性前列腺癌是既往接受过雄激素合成抑制剂和/或雄激素受体抑制剂治疗失败的。在一种实施方案中，所述去势敏感性前列腺癌是既往接受过阿比特龙或醋酸阿比特龙治疗失败的。在一种实施方案中，所述去势敏感性前列腺癌是既往接受过恩杂鲁胺、阿帕鲁胺、达罗他胺和/或比卡鲁胺治疗失败的。在一种实施方案中，所述去势

敏感性前列腺癌是既往接受过瑞维鲁胺治疗失败的。

在本发明的上述第四、五和六方面的任意实施方式中，所述前列腺癌为去势抵抗性前列腺癌。在一种实施方案中，所述去势抵抗性前列腺癌是既往接受过标准治疗失败的。在一种实施方案中，所述去势抵抗性前列腺癌是既往接受过化疗失败的。在一种实施方案中，所述去势抵抗性前列腺癌是既往接受过内分泌治疗失败的。在一种实施方案中，所述去势抵抗性前列腺癌是既往接受过雄激素剥夺治疗失败的。在一种实施方案中，所述去势抵抗性前列腺癌是既往接受过雄激素合成抑制剂和/或雄激素受体抑制剂治疗失败的。在一种实施方案中，所述去势抵抗性前列腺癌是既往接受过阿比特龙或醋酸阿比特龙治疗失败的。在一种实施方案中，所述去势抵抗性前列腺癌是既往接受过恩杂鲁胺、阿帕鲁胺、达罗他胺和/或比卡鲁胺治疗失败的。在一种实施方案中，所述去势抵抗性前列腺癌是既往接受过瑞维鲁胺治疗失败的。

在本发明的上述第四、五和六方面的任意实施方式中，所述前列腺癌为转移性去势敏感性前列腺癌，例如所述转移性去势敏感性前列腺癌是既往未接受过标准治疗的，或既往接受过标准治疗失败的。

在本发明的上述第四、五和六方面的任意实施方式中，所述前列腺癌为局限性前列腺癌，例如所述局限性前列腺癌是既往未接受过标准治疗的，或既往接受过标准治疗失败的。

在本发明的上述第四、五和六方面的任意实施方式中，所述前列腺癌为转移性去势抵抗性前列腺癌。在一种实施方案中，所述转移性去势抵抗性前列腺癌是既往接受过标准治疗失败的。在一种实施方案中，所述转移性去势抵抗性前列腺癌是既往接受过化疗失败的。在一种实施方案中，所述转移性去势抵抗性前列腺癌是既往接受过内分泌治疗失败的。在一种实施方案中，所述转移性去势抵抗性前列腺癌是既往接受过雄激素剥夺治疗失败的。在一种实施方案中，所述转移性去势抵抗性前列腺癌是既往接受过雄激素合成抑制剂和/或雄激素受体抑制剂治疗失败的。在一种实施方案中，所述转移性去势抵抗性前列腺癌是既往接受过阿比特龙或醋酸阿比特龙治疗失败的。在一种实施方案中，所述转移性去势抵抗性前列腺癌是既往接受过恩杂鲁胺、阿帕鲁胺、达罗他胺和/或比卡鲁胺治疗失败的。在一种实施方案中，所述转移性去势抵抗性前列腺癌是既往接受过瑞维鲁胺治疗失败的。在一种实施方案中，所述转移性去势抵抗性前列腺癌是经组织病理或细胞学证实的，既往经初次持续性雄激素剥夺治

疗后失败的前列腺癌，且影像学证实具有明确的骨或软组织转移病灶。在一种实施方案中，所述转移性去势抵抗性前列腺癌是经组织病理学或细胞学证实的，无标准治疗可选择的转移性去势抵抗性前列腺癌。

在本发明的上述第四、五和六方面的任意实施方式中，所述前列腺癌是非转移性去势抵抗性前列腺癌。在一种实施方案中，所述非转移性去势抵抗性前列腺癌是既往接受过标准治疗失败的。在一种实施方案中，所述非转移性去势抵抗性前列腺癌是既往接受过化疗失败的。在一种实施方案中，所述非转移性去势抵抗性前列腺癌是既往接受过内分泌治疗失败的。在一种实施方案中，所述非转移性去势抵抗性前列腺癌是既往接受过雄激素剥夺治疗治疗失败的。在一种实施方案中，所述非转移性去势抵抗性前列腺癌是既往接受过雄激素合成抑制剂和/或雄激素受体抑制剂治疗失败的。在一种实施方案中，所述非转移性去势抵抗性前列腺癌是既往接受过阿比特龙或醋酸阿比特龙治疗失败的。在一种实施方案中，所述非转移性去势抵抗性前列腺癌是既往接受过恩杂鲁胺、阿帕鲁胺、达罗他胺和/或比卡鲁胺治疗失败的。在一种实施方案中，所述非转移性去势抵抗性前列腺癌是既往接受过瑞维鲁胺治疗失败的。

在本发明的上述第四、五和六方面的任意实施方式中，所述前列腺癌是转移性高危去势敏感性前列腺癌。

在本发明的上述第四、五和六方面的任意实施方式中，所述前列腺癌是生化复发且有高转移风险的非转移性去势敏感性前列腺癌。

在本发明的上述第四、五和六方面的任意实施方式中，所述前列腺癌为高危转移性内分泌治疗敏感性前列腺癌。在一种实施方式中，所述高危转移性内分泌治疗敏感性前列腺癌是既往未接受过标准治疗的。在一种实施方式中，所述高危转移性内分泌治疗敏感性前列腺癌是既往未接受过内分泌治疗或接受内分泌治疗最长不超过3个月。在一种实施方式中，所述高危转移性内分泌治疗敏感性前列腺癌是既往接受过化疗失败的。

在本发明的上述第四、五和六方面的任意实施方式中，所述化疗包括多西他赛化疗、多西他赛与皮质类固醇联用、卡巴他赛化疗、铂类单药或联合化疗。

在本发明的上述第四、五和六方面的任意实施方式中，所述阿比特龙或醋酸阿比特龙治疗包括阿比特龙或醋酸阿比特龙治疗、阿比特龙或醋酸阿比特龙与皮质类固醇联用治疗。

在本发明的上述第四、五和六方面的任意实施方式中，所述内分泌治疗包

括雄激素剥夺治疗和新型内分泌治疗。例如，所述雄激素剥夺治疗包括手术去势治疗（睾丸切除等）和药物去势治疗（包括但不限于接受戈舍瑞林、亮丙瑞林、曲普瑞林、地加瑞克等）。

在本发明的上述第四、五和六方面的任意实施方式中，本发明的第一或第二方面中所述的化合物或其药学上可接受的盐、异构体或晶型，即组分（a）的单次给药剂量（以化合物为基准计）为 3mg~20mg，例如：3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8 mg、9 mg、10 mg、11 mg、12 mg、13 mg、14 mg、15 mg、16 mg、17 mg、18 mg、19 mg、20 mg。给药频次为每日一次、每天两次、或每两日一次、每三日一次。

在本发明的上述第四、五和六方面的任意实施方式中，本发明的第一或第二方面中所述的新型内分泌治疗药物，即组分（b）的给药剂量为每天 10mg~2000mg。

在本发明的上述第四、五和六方面的任意实施方式中，组分（b）为阿比特龙或醋酸阿比特龙，其的给药剂量(按阿比特龙计)为每天 500mg~1500mg，例如 500 mg、600 mg、700mg、800mg、900mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg、1500mg。

在本发明的上述第四、五和六方面的任意实施方式中，组分（b）为阿比特龙或醋酸阿比特龙，其的给药剂量(按阿比特龙计)为每天 900mg~1100mg。

在本发明的上述第四、五和六方面的任意实施方式中，组分（b）为恩杂鲁胺，其的给药剂量为每天 140mg~180mg，例如 140 mg、150 mg、160mg、170mg、180mg。

在本发明的上述第四、五和六方面的任意实施方式中，组分（b）为恩杂鲁胺，其的给药剂量为每天 150mg~170mg。

在本发明的上述第四、五和六方面的一些实施方式中，组分（a）和组分（b）可以以一个不可分割的实体的形式提供，或者分别在不同的实体中提供。当组分（a）和组分（b）以一个不可分割的实体的形式提供时，每一个实体可以包含 3mg~20mg（例如 3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8 mg、9 mg、10 mg、11 mg、12 mg、13 mg、14 mg、15 mg、16 mg、17 mg、18 mg、19 mg、20 mg）的组分（a）和 10mg~2000mg 的组分（b）（例如 500mg~1500mg、900mg~1100mg，如 500 mg、600 mg、700mg、800mg、900mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg、1500mg 的阿比特龙或醋酸阿比特龙(按阿比特龙计)，或者

140mg~180mg, 150mg~170mg, 如 140 mg、150 mg、160mg、170mg、180mg 的恩杂鲁胺), 或者每一个实体可以包含上述组分(a)的数量的 $1/n$ 或 p 倍和组分(b)的数量的 $1/m$ 或 q 倍, 其中 n 和 m 彼此独立地是整数 1-6, p 和 q 彼此独立地是整数 2-6; 当组分(a)和组分(b)分别在不同的实体中提供时, 含组分(a)的实体可以包含 3mg~20mg (例如 3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8 mg、9 mg、10 mg、11 mg、12 mg、13 mg、14 mg、15 mg、16 mg、17 mg、18 mg、19 mg、20 mg) 的组分(a)或者上述数量的 $1/n$ 或 p 倍的组分(a); 以及含组分(b)的实体可以包含 10mg~2000mg 的组分(b) (例如 500mg~1500mg, 900mg~1100mg, 如 500 mg、600 mg、700mg、800mg、900mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg、1500mg 的阿比特龙或醋酸阿比特龙(按阿比特龙计), 或者 140mg~180mg, 150mg~170mg, 如 140 mg、150 mg、160mg、170mg、180mg 的恩杂鲁胺) 或者上述数量的 $1/m$ 或 q 倍的组分(b), 其中 n 和 m 彼此独立地是整数 1-6, p 和 q 彼此独立地是整数 2-6。

在本发明的上述第四、五和六方面的任意实施方式中, 所述药物组合或药物组合物或药盒还可以联合皮质类固醇施用于前列腺癌患者。在一种实施方式中, 所述皮质类固醇为泼尼松、地塞米松。例如, 所述泼尼松的给药剂量为每天 5mg~20mg, 例如每天 5mg、每天 10mg, 所述地塞米松的给药剂量为每天 0.2mg~2mg, 例如每天 0.5mg。

在本发明的上述第四、五和六方面的任意实施方式中, 本发明的第一或第二方面中所述的化合物或其药学上可接受的盐、异构体或晶型, 即组分(a), 和/或本发明的第一或第二方面中所述的新型内分泌治疗药物, 即组分(b), 还可以与一种或多种药学上可接受的载体制成药学上可接受的任意药物制剂。所述的组分(a)和组分(b)可以以一个不可分割的实体的形式提供, 或者分别在不同的实体中提供。所述药物制剂可以包含一种或多种药学上可接受的载体, 可以以口服、肠胃外、直肠或经肺给药等方式施用于需要这种治疗的患者或受试者。本文中使用的术语“药学上可接受的载体”是指不会对生物体造成明显刺激并且不会消除所施用的化合物的生物活性和性质的载体(或称赋形剂)。可以使用任何常用的药学上可接受的载体, 其选择取决于例如特定施用模式、载体对溶解度和稳定性的影响、以及剂型的性质等因素并且在本领域技术人员的普通技能之内。药学上可接受的载体的实例包括但不限于: 填充剂(例如乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇、纤维素衍生物和/或磷酸钙); 粘合剂(例如玉米、小

麦或马铃薯淀粉、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮);崩解剂(例如淀粉、羧甲基淀粉、交联的聚乙烯吡咯烷酮、海藻酸或其盐);润滑剂(例如硅酸、滑石、硬脂酸或其盐,和/或聚乙二醇或其衍生物等);稀释剂,润湿剂,着色剂(染料或颜料如二氧化钛,漆溶液),香料,吸收促进剂,表面活性剂,吸附载体等,例如明胶,黄蓍树胶,阿拉伯树胶,卡巴浦尔凝胶,甘油,山梨糖醇,液状石蜡,液体聚乙二醇,脂肪油如芝麻油,或合成脂肪酸酯,如油酸乙酯或甘油三酯,或脂质体。

在本发明的上述第二方面的任意实施方式中,所述药物组合物中的组分(a)和组分(b)可以以一个不可分割的实体的形式提供,或者分别在不同的实体中提供。在本发明的上述第三方面的任意实施方式中,所述药盒中的a)和b)也可以以一个不可分割的实体的形式提供,或者分别在不同的实体中提供。上述各个实体可以包含约0.1重量%-99.5重量%的活性成分,例如约0.1重量%-95重量%,约0.1重量%-50重量%,或约1重量%-40重量%,例如约1重量%、约1.5重量%、约2重量%、约5重量%、约10重量%、约15重量%、约20重量%、约25重量%、约30重量%、约40重量%或约50重量%的活性成分,其余部分为药学上可接受的载体。所述实体可以包含一种、两种、三种或更多种药学上可接受的载体。用于口服给药时,所述实体可制成常规的固体制剂,如片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂等;也可制成口服液体制剂,如口服溶液剂、口服混悬剂、糖浆剂等。制成口服制剂时,可以加入适宜的填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等。用于肠胃外给药时,所述实体可制成注射剂,包括注射液、注射用无菌粉末与注射用浓溶液。制成注射剂时,可采用现有制药领域中的常规方法生产,配置注射剂时,可以不加入附加剂,也可以根据药物的性质加入适宜的附加剂(例如,生理学相容的缓冲液如汉克斯氏液,林格氏液,或生理盐水缓冲液)。用于直肠给药时,所述实体可制成栓剂等(例如,包含常规的栓剂基础材料如可可脂或其它甘油酯)。用于经肺给药时,所述实体可制成吸入剂或喷雾剂等(例如以从加压包或雾化器的气溶胶喷射呈现的形式递送,借助于合适的推进剂,例如,二氯二氟甲烷,三氯氟甲烷,二氯四氟乙烷,二氧化碳或其他适合的气体)。

本发明的有益效果

通过研究发现,本发明的通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、异构体或晶型,和新型内分泌治疗药物联合治疗前列腺癌具有协同增效作用。进一

步地，本发明化合物 29 和特定的新型内分泌治疗药物联合治疗前列腺癌具有协同增效作用。更进一步地，本发明化合物 29 和恩杂鲁胺或醋酸阿比特龙联合治疗前列腺癌，尤其是远处转移的转移性去势抵抗性前列腺癌（mCRPC）具有显著的协同增效作用。

发明详述

本发明所述的“卤素”是指氟、氯、溴和碘等，优选氟和氯。

本发明所述的“卤代”是指取代基中的任一氢原子可被一个或多个相同或不同的卤素替代。“卤素”如前文所定义。

本发明所述的“氰基”是指-CN基团。

本发明所述的“氨基”是指-NH₂基团。

本发明所述“C₁₋₄烷基”指含有1-4个碳原子的烷烃部分去除一个氢原子衍生的直链或支链的烷基，如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基等。所述“C₁₋₃烷基”指含有1-3个碳原子的上述烷基。

本发明所述的“C₃₋₆环烷基”是指含有3-6个碳原子的单环环烷基，双环环烷基系统或者多环环烷基系统。这些基团是饱和的、但不是芳族的。在不特别指明的情况下，包括所能够形成的单环和稠环结构。其实例包括但不限于：环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基。

本发明所述的“5-11元杂环基”是指具有5-11个环碳原子的非芳香性的环状基团，其中至少一个环碳原子被选自O、S、N的一个或多个杂原子替代，优选1-3个杂原子，同时包括碳原子、氮原子和硫原子在内的成环原子可以被氧化。

所述的“杂环基”是指单环杂环基、双环杂环基系统或多环杂环基系统，包括饱和、部分饱和的杂环基，但不包括芳环。本发明所述的“5-11元杂环基”在不特别指明的情况下，包括所能够形成的单环和稠环结构。

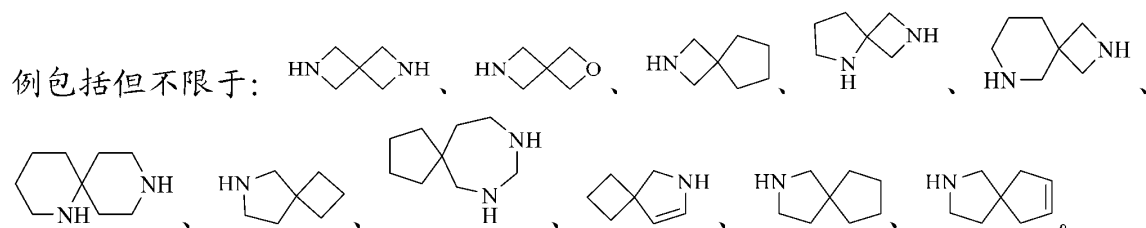
所述的单杂环基可以为5-7元杂环基、5-6元杂环基、5-6元含氧杂环基、5-6元含氮杂环基、5-6元饱和杂环基等。本发明所述的5-6元单杂环基的实例包括但不限于四氢呋喃基、四氢吡咯基、四氢噻吩基、咪唑烷基、吡唑烷基、1,2-噁唑烷基、1,3-噁唑烷基、1,2-噻唑烷基、1,3-噻唑烷基、四氢-2H-吡喃基、四氢-2H-噻喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、1,4-二氧杂环己烷基、1,4-氧硫杂环己烷基、4,5-二氢异噁唑基、4,5-二氢噁唑基、2,5-二氢噁唑基、2,3-二氢噁唑基、3,4-二氢-2H-吡咯基、2,3-二氢-1H-吡咯基、2,5-二氢-1H-咪唑基、4,5-二氢-1H-

咪唑基、4,5-二氢-1H-吡唑基、4,5-二氢-3H-吡唑基、4,5-二氢噻唑基、2,5-二氢噻唑基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、2H-噻喃基、4H-噻喃基、2,3,4,5-四氢吡啶基、1,2-异噁嗪基、1,4-异噁嗪基或6H-1,3-噁嗪基等。

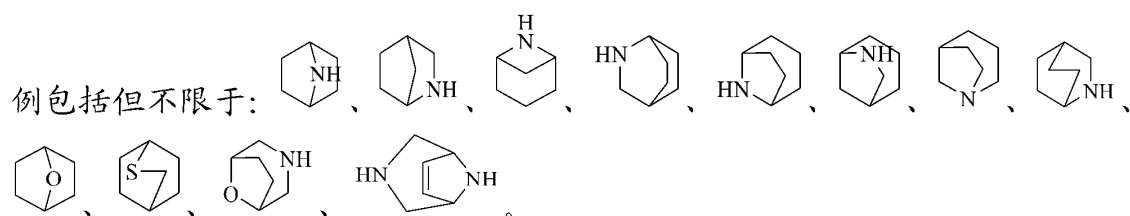
所述的稠杂环包括并杂环基、螺杂环基、桥杂环基，可以是饱和的、部分饱和的或不饱和的，但不是芳香性的。本发明所述的7-11元稠杂环基，在不特别指明的情况下，包括所能够形成的并、螺、桥结构。

所述的并杂环基可以为7-11元并环基，优选7-11元饱和并环基，其实例包括但不限于：3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚烷、3,8-二氮杂双环[4.2.0]辛烷基、3,7-二氮杂双环[4.2.0]辛烷基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯、八氢吡咯并[3,4-b]吡咯、八氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪基、八氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶、2,3-二氢苯并呋喃-2-基、2,3-二氢苯并呋喃基-3-基、二氢吲哚-1-基、二氢吲哚-2-基、二氢吲哚3-基、2,3-二氢苯并噻吩-2基、八氢-1H-吲哚基、八氢苯并呋喃基。

所述的螺杂环基可以为7-11元螺杂环基，优选7-11元饱和螺杂环基，其实



所述的桥杂环基可以为7-11元桥杂环基，优选7-11元饱和桥杂环基，其实



本发明所述的“药学上可接受的盐”是指可药用的酸和碱的加成盐和溶剂化物。这样的可药用盐包括诸如以下的酸的盐：盐酸、磷酸、氢溴酸、硫酸、亚硫酸、甲酸、甲苯磺酸、甲磺酸、硝酸、苯甲酸、柠檬酸、酒石酸、马来酸、氢碘酸、链烷酸(诸如乙酸、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ (其中 $n=0-4$ 的整数))等。这样的可药用盐还包括诸如以下的碱的盐：钠、钾、钙、铵等。本领域技术人员知晓多种无毒的可药用加成盐。

本发明所述的所有数值范围，均表示包括该范围的两个端点、该范围之内

的所有整数以及由这些整数形成的子范围。例如“5-11元”包括5、6、7、8、9、10、11元，“5-6元”包括5、6元，“7-11元”包括7、8、9、10、11元等等。

本发明关于取代基所述的“一至多个”是指取代基的数量可以为所取代基团所有化学上可以被取代的位置，优选1-6个，更优选1-5个，更优选1-3个，更优选1-2个。

本发明所述的“晶型”可以通过本领域用于制备晶型的常规方法由通式(I)的化合物制备。

本发明所述的通式(I)化合物的“异构体”包括立体异构体和互变异构体。

术语“立体异构体”是指由分子中的原子因空间排列方式不同而产生的异构体。当化合物存在不对称碳原子时，会产生对映异构体；当化合物存在碳碳双键或环状结构时，会产生顺反异构体。

术语“互变异构体”是不同官能团异构体处于动态平衡，能很快地相互转变，是一种特殊的官能团异构。例如存在酮或肟时，会产生互变异构体，代表性实例例如：酮-烯醇互变异构体、苯酚-酮互变异构体、亚硝基-肟互变异构体、亚胺-烯胺互变异构体等。

所有化合物的对映异构体、非对映异构体、消旋异构体、顺反异构体、互变异构体、几何异构体、差向异构体及其混合物，均包括在本发明范围中。

本发明所述的通式(I)化合物的制备可参见 WO2018108079A1 具体实施方式部分。

本发明所述的“治疗”是指给予患者有效量的药物，减缓或者治愈患者不想要的生理学变化或病症，诸如过度增殖性状况，诸如癌症的生长、形成或扩散，以获得有利或期望的临床结果，包括但不限于：缓解症状、削弱疾病的程度、疾病状态稳定(即不恶化)、延迟或减缓疾病进展、改善或减轻疾病状态、及消退(无论是部分的还是完全的)，无论是可检测的还是不可检测的。

本发明所述的“治疗”可以包括新辅助治疗和辅助治疗。

“新辅助治疗”是指对于初始肿瘤患者，在计划中的手术治疗或者手术加放疗的局部治疗前进行的全身系统性治疗，根据不同的肿瘤类型，新辅助治疗手段可能是化疗、内分泌、靶向、免疫或者放疗。新辅助治疗的目的是提供即刻系统性治疗，从而潜在根治微转移，所述微转移在其它情况中在遵循手术，继之以系统性疗法的标准顺序时会增殖。新辅助治疗也可以帮助缩小肿瘤大小，从而容许最初不能切除的肿瘤的完全切除或者保留器官及其功能的部分。此外，

新辅助治疗允许药物效力的体内评估，其可以指导随后治疗的选择。

“辅助治疗”是指在根治性手术（其中不能检出残余疾病的证据）之后给予的疗法，以消灭体内任何残留的癌细胞，用于降低肿瘤复发或者向其他部位散播的可能性。治疗手段与新辅助治疗大致相同。辅助疗法的目标是预防癌症复发，及因此降低癌症相关死亡的机会。辅助疗法在本文中明确排除新辅助治疗。

本发明所述的“联用”、“联合使用”、“联合施用”或“联合治疗”是指在一定时间期限内给予至少一种剂量的前述通式（I）的化合物或其药学上可接受的盐、异构体或晶型和前述新型内分泌治疗药物，其可以共同制成复方制剂、各自独立制成制剂以同时、分开或顺序施用于患者；或者在上述联用的基础上再以同时、分开或顺序给患者施用皮质类固醇。

本发明所述的“失败的”、“治疗失败的”或“化疗失败的”是指治疗过程中或未次治疗后出现疾病进展（根据肿瘤组织评估 RECIST 1.1 疗效评定标准为疾病进展(PD)或根据前列腺癌的骨病灶评价标准 PCWG3 为疾病进展(PD)）、或治疗过程中因为毒副作用不可耐受。

本发明所述的“耐药”是指病原体、肿瘤细胞或个体对药物的敏感性降低，导致药物不能发挥预期的治疗效果，符合本发明所述“治疗失败的”情形。

本发明所述的“毒副作用不可耐受”是指因药物引起的不良反应不能继续接受治疗。

本发明所述的“标准治疗”包括雄激素剥夺治疗（手术去势以及包括但不限于戈舍瑞林、亮丙瑞林、曲普瑞林、地加瑞克的药物去势治疗等）、化疗、全身放射性治疗和/或新型内分泌治疗。当然，“标准治疗”不限于此，随着标准治疗方案的更新，本发明的所述的“标准治疗”也都将包含在内。

本发明所述的“非标准治疗”是指通过标准治疗以外的方式进行治疗。

本发明所述的“化疗”包括但不限于多西他赛、多西他赛与皮质类固醇（如泼尼松）联用、卡巴他赛、铂类单药或联合化疗方案等。

本发明所述的“醋酸阿比特龙治疗”包括但不限于醋酸阿比特龙、醋酸阿比特龙与皮质类固醇（如泼尼松）联用等。

本发明所述的“内分泌治疗”是通过降低雄激素水平、抑制或减少雄激素受体活性从而达到治疗前列腺癌的方法，它包含传统的雄激素剥夺治疗（ADT）和新型内分泌治疗（Novel hormone therapy, NHT）。其中，ADT 治疗包括手术去势治疗（睾丸切除等）和药物去势治疗（包括但不限于接受戈舍瑞林、亮丙

瑞林、曲普瑞林、地加瑞克等)。

本发明所述的“治疗有效量”是指当给药到患者时至少能够减轻患者病症的症状的前述化合物或其药学上可接受的盐、异构体或晶型与前述新型内分泌治疗药物的量。包含“治疗有效量”的实际量会根据多种情况而变化，多种情况包括但不限于所治疗的特定病症、病症的严重程度、患者的体格和健康状况以及给药途径。例如，可给药单次推注，可随时间给药数个分剂量，或可如治疗情况的急需所表明而按比例减少或增加剂量。要注意，剂量值可随要减轻的病况的类型及严重性而变化，且可包括单次或多次剂量。对于任何特定个体，具体的给药方案应根据个体需要及给药组合物或监督组合物的给药的人员的专业判断来随时间调整。

本发明所述的“单位制剂”是指适于作为用于人类受试者和其他哺乳动物的单位剂量的物理离散单位，每个单位含有经计算产生所需治疗效果的预定量的活性物质以及合适的药物赋形剂。典型的单位制剂包括液体组合物的预填充的、预测量的安瓿或注射器，或在固体组合物的情况下，丸剂、片剂、胶囊、锭剂等。在这样的组合物中，活性物质通常是少量组分(例如：按重量计约 0.1% 至约 50% 或优选按重量计约 1% 至约 40%)，其余为有助于形成所需剂型的各种媒介物 (vehicle) 或载体和加工助剂。单位剂量制剂优选为每单位约 3 mg、4 mg、5 mg、6 mg、7 mg、8 mg、9 mg、10 mg、25 mg、50 mg、100 mg、250 mg、500 mg 或 1000mg 等等。在一个具体的实施方式中，单位剂型包装在用于相继使用的合装包中，例如包含至少 6、9 或 12 个单位剂型片的泡罩包装 (blisterpack)。

用于预防和/或治疗前列腺癌的“对象”或“个体”指分类为哺乳动物的任意动物，包括人类，驯养动物和农场动物，及动物园动物、运动动物或宠物动物，如狗、马、猫、牛等。优选地，该哺乳动物是人。对象或个体可以是患者。

本发明所述的“协同增效的作用”是指两种活性成分(例如通式 (I) 的化合物和所述新型内分泌治疗药物)产生的作用，它的积极效果包括：大于加和的效果、额外有利效果(如任一成分未曾发现的其它治疗作用)、副作用减少、第一种和第二种活性成分的一种或两种处于非有效剂量时可以获得联合治疗作用，以及两种活性成分具有更强的协同作用。协同作用的积极效果不限于此，还可以包括其他的积极效果。

在本领域中有时也将“醋酸阿比特龙”称为“阿比特龙”。

具体实施方式

为使本发明的目的、技术方案、及优点更加清楚明白，以下对本发明进一步详细说明。显然，所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例，而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例，本领域普通技术人员在没有作出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例，都属于本发明保护的范围。

在本发明中所使用的缩写和英文表述具有以下含义：

缩写/英文	含义
DMSO	二甲基亚砷
MC	甲基纤维素
Qd	每日一次
mCRPC	转移性去势抵抗性前列腺癌
PEG300	聚乙二醇 300
PR	部分缓解
CR	完全缓解
SD	病情稳定
PD	病情进展

实施例

实施例中使用的 DMSO、MC 和 PEG300 都是市售获得的。

实验例 1 本发明化合物联合恩杂鲁胺对人前列腺癌细胞系皮下异种移植肿瘤模型的体内药效学研究

测试物：本发明中的化合物 29，其结构见前文所示，制备方法可参考 WO2018108079A1 具体实施方式部分。恩杂鲁胺来源于市售。

动物、细胞系来源信息等材料：

本实验用人源前列腺癌模型所使用细胞系为 22Rv1，购自 ATCC。

雄性 BALB/c 裸小鼠，6-8 周，来源于斯贝福（北京）生物技术有限公司。

试验方法：

1、荷瘤小鼠构建与分组

肿瘤细胞接种前 14 天，通过阴囊切除睾丸对所有小鼠进行阉割。22Rv1 肿瘤细胞与 0.1 毫升无血清的 RPMI-1640 培养基和基质胶（Matrigel，供应商：Corning）的 1:1 混合液一起皮下注射到每只小鼠的右侧肋部皮下，以培养肿

瘤。给药前称重动物，测量瘤体积，根据瘤体积采用区组设计分组。

2、给药方案

按照如下表格进行给药。

组 别	剂量(mg/kg)	动物只数	给药途径	给药频率	给药周期
溶媒对照	0	5	口服灌胃	Qd*7 天/周	28 天
恩杂鲁胺	30	5	口服灌胃	Qd*7 天/周	28 天
化合物 29	15	5	口服灌胃	Qd*7 天/周	28 天
化合物 29+ 恩杂鲁胺	15 +30	5	口服灌胃 口服灌胃	Qd*7 天/周 Qd*7 天/周	28 天

注：

溶媒对照：DMSO/PEG300/吐温 80/生理盐水（%）：5/40/5/50；

化合物 29 处方：0.5%MC；

恩杂鲁胺处方：DMSO/PEG300/吐温 80/生理盐水（%）：5/40/5/50。

3、实验观察指标

每天监测动物的健康状况及死亡情况，每周测量两次体重以及瘤体积，末次给药后收集样本。疗效评估依据实体肿瘤临床疗效评价指标(RECIST1.1)，经过连续两次测量肿瘤体积后，肿瘤缩小体积大于或等于第 0 天测量值的 30% 的小鼠个体将被视为部分缓解（PR）。没有可触及肿瘤（连续两次测量结果均为 0.00 mm³）的小鼠个体将被归类为完全缓解（CR）；肿瘤增大体积若小于第 0 天体积的 20%或缩小体积小于第 0 天体积的 30%的个体则被归类为病情稳定（SD）；肿瘤增大者若其肿瘤增大体积大于第 0 天测量值的 20%则被归类为病情进展（PD）。结果如表 2 所示：

表 2 本发明的化合物 29 联合恩杂鲁胺对人前列腺癌 22Rv1 CDX 皮下异种移植肿瘤模型肿瘤生长的影响

组别	动物数	疗效评估（动物只数/每组动物数）	
		CR	PR
溶媒对照	5	0/5	0/5
恩杂鲁胺	5	0/5	0/5
化合物 29	5	0/5	0/5
化合物 29+恩杂鲁胺	5	1/5	1/5

由表 2 实验结果可见，该细胞系对恩杂鲁胺的治疗不敏感，而化合物 29

与恩杂鲁胺联合使用对人前列腺癌 22Rv1 去势皮下异种移植肿瘤模型具有显著的抑制作用，说明本发明化合物联合恩杂鲁胺对前列腺癌，并对恩杂鲁胺治疗不敏感的前列腺癌治疗具有较好的临床应用潜力。

实验例 2 本发明化合物联合恩杂鲁胺对人前列腺癌细胞系去势皮下异种移植肿瘤模型的体内药效学研究

测试物：本发明中的化合物 29，其结构见前文所示，制备方法可参考 WO2018108079A1 具体实施方式部分。恩杂鲁胺来源于市售。

动物、细胞系来源信息等材料：

本实验用人源前列腺癌模型所使用细胞系为恩杂鲁胺耐药株（来源于实验室内部对市售人源前列腺癌细胞系长期给药恩杂鲁胺后获得）

雄性 BALB/c 裸小鼠，6-8 周，来源于北京维通利华实验动物技术有限公司。

试验方法：

1、荷瘤小鼠构建与分组

肿瘤细胞接种前 14 天，通过阴囊切除睾丸对所有小鼠进行阉割。恩杂鲁胺耐药株肿瘤细胞与 0.1 毫升无血清的 RPMI-1640 培养基和基质胶的 1:1 混合液一起皮下注射到每只小鼠的右侧肋部皮下，以培养肿瘤。给药前称重动物，测量瘤体积，根据瘤体积采用区组设计分组。

2、给药方案

按照如下表格进行给药。

组 别	剂量(mg/kg)	动物只数	给药途径	给药频率	给药周期
溶媒对照	0	5	口服灌胃	Qd*7 天/周	28 天
恩杂鲁胺	30	5	口服灌胃	Qd*7 天/周	28 天
化合物 29	15	5	口服灌胃	Qd*7 天/周	28 天
化合物 29+ 恩杂鲁胺	15 +30	5	口服灌胃 口服灌胃	Qd*7 天/周 Qd*7 天/周	28 天

注：溶媒对照：DMSO/PEG300/吐温 80/生理盐水（%）：5/40/5/50；化合物 29 处方：0.5%MC；恩杂鲁胺处方：DMSO/PEG300/吐温 80/生理盐水（%）：5/40/5/50。

3、实验观察指标

每天监测动物的健康状况及死亡情况，每周测量两次体重以及肿瘤体积

(TV)，末次给药后收集样本。研究结束时，根据肿瘤体积计算各组的肿瘤生长抑制率(TGI%)： $TGI\%=(1-T/C)\times 100\%$ ； $T/C\%=TRTV/CRTV\times 100\%$ 。TRTV：治疗组的平均 RTV；CRTV：对照组的平均 RTV； $RTV=Vf/Vi$ ，Vi：初始治疗时的 TV；Vf：治疗后的 TV；结果如表 3 所示：

表 3 本发明的化合物 29 联合恩杂鲁胺对人前列腺癌恩杂鲁胺耐药株 CDX 皮下异种移植肿瘤模型肿瘤生长的影响

组别	动物数	疗效评估	
		肿瘤体积 (mm ³)	TGI%
溶媒对照	5	2066.8±328.5	-
恩杂鲁胺	5	1467.8±213.1	27.69
化合物 29	5	775.0±91.6 ^{#, ##}	60.85
化合物 29+恩杂鲁胺	5	343.2±83.7 ^{*, **, ***}	83.14

[#]化合物 29 单用时，肿瘤体积与溶媒对照组相比有统计学显著差异， $P<0.01$

^{##}化合物 29 单用时，肿瘤体积与恩杂鲁胺组相比有统计学显著差异， $P=0.028$

^{*}化合物 29 与恩杂鲁胺联用时，肿瘤体积与溶媒对照组相比有统计学显著差异， $P<0.01$

^{**}化合物 29 与恩杂鲁胺联用时，肿瘤体积与恩杂鲁胺组相比有统计学显著差异， $P<0.01$

^{***}化合物 29 与恩杂鲁胺联用时，肿瘤体积与化合物 29 单用组相比有统计学显著差异， $P=0.01$

由表 3 实验结果可见，化合物 29 与恩杂鲁胺联合使用对人前列腺癌恩杂鲁胺耐药株的去势皮下异种移植肿瘤模型具有显著的抑制作用，具有显著的统计学差异(^{**}， $P<0.01$)，说明本发明化合物联合恩杂鲁胺对恩杂鲁胺耐药的前列腺癌治疗具有较好的临床应用潜力。

实验例 3 本发明化合物联合醋酸阿比特龙或恩杂鲁胺治疗前列腺癌患者的临床研究

受试药物：

化合物 29，其结构见前文所示，制备方法可参考 WO2018108079A1 具

体实施方式部分;

醋酸阿比特龙和恩杂鲁胺来自市售。

入组标准: 经组织学或细胞学证实的前列腺癌患者(包括无标准治疗可选择的转移性去势抵抗性前列腺癌患者)。

给药方案:

治疗组 A: 化合物 29 按照规定剂量(如 5mg、6mg、8mg、10mg)口服, 每日 1 次; 醋酸阿比特龙按照规定剂量(如 500mg、750mg、1000mg)口服, 每日一次。

治疗组 B: 化合物 29 按照规定剂量(如 5mg、6mg、8mg、10mg)口服, 每日 1 次; 恩杂鲁胺按照规定剂量(如 80mg、120mg、160 mg)口服, 每日一次。

疗效预期评估: 预期化合物 29 联合醋酸阿比特龙或恩杂鲁胺在临床上对于治疗前列腺癌具有治疗效果。

实验例 4: 本发明化合物对人源去势抵抗性前列腺癌皮下异种移植 PDX (patient-derived xenograft, 患者来源异种移植)肿瘤模型的体内药效学研究

测试物: 本发明中的化合物 29, 其结构见前文所示, 制备方法可参 WO2018108079A1 具体实施方式部分。阿比特龙来源于市售。

动物、瘤块来源患者信息等材料: 人源前列腺癌肿瘤样本 LD1-0034-361929 来源于一名男性患者。临床诊断: 去势抵抗性前列腺癌, 伴有膀胱转移灶; 病理诊断: 前列腺癌-低分化腺癌;

雄性 Nu/Nu 裸小鼠, 6-8 周。

试验方法:

1、荷瘤小鼠构建与分组

瘤块接种于小鼠右后背, 给药前称重动物, 测量瘤体积, 根据瘤体积采用区组设计分组。

2、给药方案

按照如下表格进行给药。

组 别	剂量(mg/kg)	动物只数	给药途径	给药频率	给药周期
溶媒对照	0	5	口服灌胃	Qd*7 天/周	39 天
阿比特龙	200	5	口服灌胃	Qd*7 天/周	39 天

组 别	剂量(mg/kg)	动物只数	给药途径	给药频率	给药周期
化合物 29	15	5	口服灌胃	Qd*7 天/周	39 天
化合物 29+ 阿比特龙	15+ 200	5	口服灌胃 口服灌胃	Qd*7 天/周 Qd*7 天/周	39 天

注：溶媒对照：0.5%MC；化合物 29 处方：0.5%MC；阿比特龙处方：10%DMSO+90%植物油

3、实验观察指标

每天监测动物的健康状况及死亡情况，每周测量两次体重以及瘤体积，末次给药后收集样本。肿瘤体积大小的疗效用 TGI%评价，相对肿瘤抑制率 TGI (%)：TGI=1-T/C (%)。T/C % 为相对肿瘤增值率，即在某一时间点，治疗组和对照组相对肿瘤体积的百分比值。T 和 C 分别为治疗组和对照组在某一特定时间点的相对肿瘤体积 (RTV)。计算公式为：T/C % = TRTV / CRTV×100% (TRTV：治疗组平均 RTV；CRTV：溶媒对照组平均 RTV；RTV=Vt/V0，V0 为分组时该动物的瘤体积，Vt 为治疗后该动物的瘤体积。

结果如下表所示：

表：本发明的化合物 29 联合阿比特龙对人前列腺癌 LD1-0034-361929 皮下异种移植肿瘤模型肿瘤生长的影响

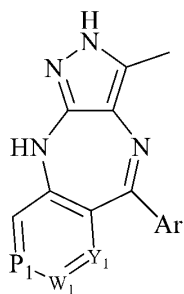
组别	动物数	肿瘤体积(mm ³)	TGI(%)
溶媒对照	5	1404.87±483.33	--
阿比特龙	5	1549.43±533.15	-8.97
化合物 29	5	622.23±247.3	58.07
化合物 29+阿比特龙	5	203.85±66.15	85.15

由上表的实验结果可见，相对于单药（单独的化合物 29 或单独的阿比特龙），化合物 29 与阿比特龙联合使用对人源去势抵抗性前列腺癌 PDX 皮下异种移植肿瘤模型 LD1-0034-361929 具有显著的抑制作用，说明本发明化合物 29 与阿比特龙联合治疗 mCRPC 具有较好的临床应用潜力。

以上所述仅为本发明的较佳实施例而已，并不用以限制本发明，凡在本发明的精神和原则之内，所做的任何修改、等同替换、改进等，均应包含在本发明保护的范围之内。

权 利 要 求 书

1. 一种药物组合，其特征在于，包括 (a) 通式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、异构体或晶型，和 (b) 新型内分泌治疗药物；



(I)

其中，Ar为任选被1-3个 R^6 取代的苯基，每个 R^6 独立地选自氢、氨基、氰基、卤素、 C_{1-4} 烷基和三氟甲基；

Y_1 为 CR^3 ；

P_1 为 CR^4 ；

W_1 为N；

R^3 为氢或 C_{1-4} 烷基；

R^4 为 $-(CH_2)_n-(5-11)$ 元杂环基，其中， $n=0-6$ 的整数，所述杂环基中的成环S原子（如果有的话）任选被氧化为 $S(O)$ 或 $S(O)_2$ ，成环C原子（如果有的话）任选被氧化为 $C(O)$ ，所述杂环基任选被一至多个独立地选自 C_{1-3} 烷基和 C_{3-6} 环烷基的取代基取代；

进一步地，

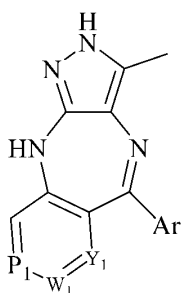
Ar任选被1-3个 R^6 取代的苯基，每个 R^6 独立地选自氢和卤素；

Y_1 为 CR^3 ， R^3 为氢；

P_1 为 CR^4 ， R^4 选自 $-(CH_2)_n-(5-6)$ 元单杂环基和 $-(CH_2)_n-(7-11)$ 元稠杂环基，其中， $n=0-6$ 的整数，所述杂环基中的成环S原子（如果有的话）任选被氧化为 $S(O)$ 或 $S(O)_2$ ，成环C原子（如果有的话）任选被氧化为 $C(O)$ ，所述杂环基任选被一至多个独立地选自 C_{1-3} 烷基和 C_{3-6} 环烷基的取代基取代；

W_1 为N。

2. 一种药物组合物，其特征在于，包括 (a) 通式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、异构体或晶型，和 (b) 新型内分泌治疗药物；



(I)

其中, Ar为任选被1-3个 R^6 取代的苯基, 每个 R^6 独立地选自氢、氨基、氰基、卤素、 C_{1-4} 烷基和三氟甲基;

Y_1 为 CR^3 ;

P_1 为 CR^4 ;

W_1 为N;

R^3 为氢或 C_{1-4} 烷基;

R^4 为 $-(CH_2)_n-(5-11)$ 元杂环基, 其中, $n=0-6$ 的整数, 所述杂环基中的成环S原子(如果有的话)任选被氧化为 $S(O)$ 或 $S(O)_2$, 成环C原子(如果有的话)任选被氧化为 $C(O)$, 所述杂环基任选被一至多个独立地选自 C_{1-3} 烷基和 C_{3-6} 环烷基的取代基取代;

进一步地,

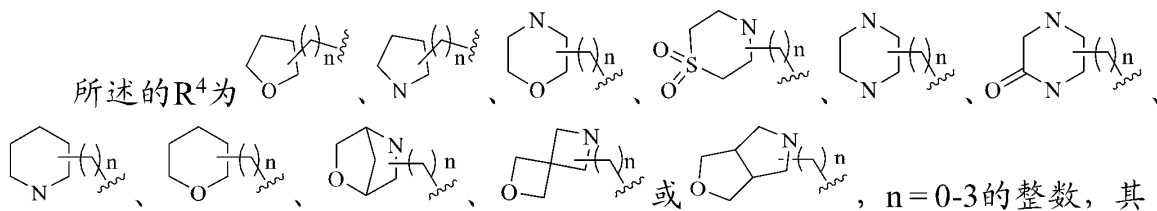
Ar任选被1-3个 R^6 取代的苯基, 每个 R^6 独立地选自氢和卤素;

Y_1 为 CR^3 , R^3 为氢;

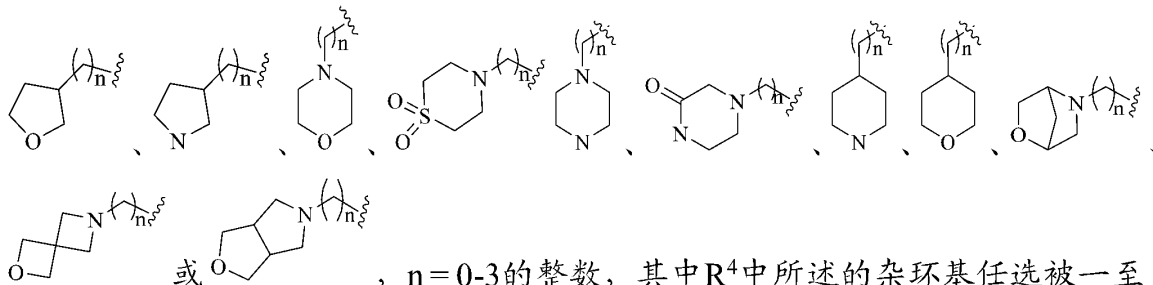
P_1 为 CR^4 , R^4 选自 $-(CH_2)_n-(5-6)$ 元单杂环基和 $-(CH_2)_n-(7-11)$ 元稠杂环基, 其中, $n=0-6$ 的整数, 所述杂环基中的成环S原子(如果有的话)任选被氧化为 $S(O)$ 或 $S(O)_2$, 成环C原子(如果有的话)任选被氧化为 $C(O)$, 所述杂环基任选被一至多个独立地选自 C_{1-3} 烷基和 C_{3-6} 环烷基的取代基取代;

W_1 为N。

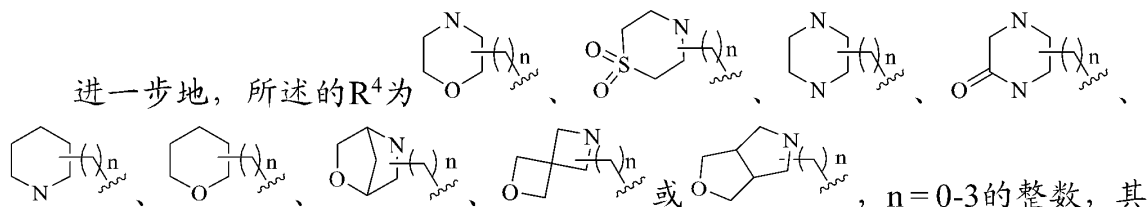
3. 根据权利要求1所述的药物组合或根据权利要求2所述的药物组合物, 其特征在于,



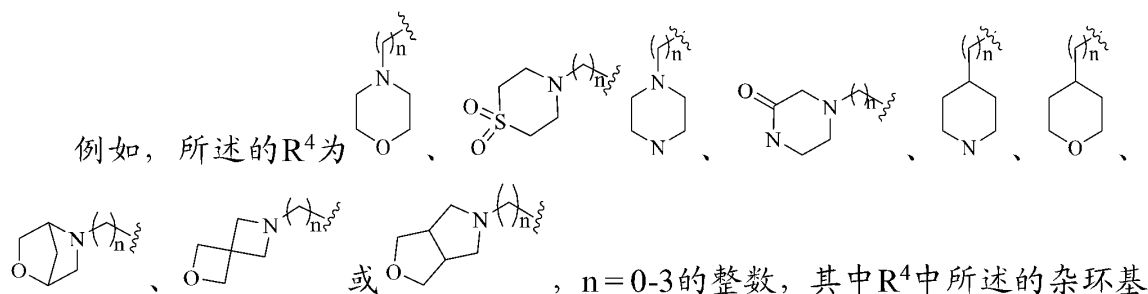
中R⁴中所述的杂环基任选被一至多个独立地选自C₁₋₃烷基和C₃₋₆环烷基(例如1、2或3个独立地选自C₁₋₂烷基和C₃环烷基)的取代基取代; 例如, 所述的R⁴为




 或 
 , n=0-3的整数, 其中R⁴中所述的杂环基任选被一至多个独立地选自C₁₋₃烷基和C₃₋₆环烷基(例如1、2或3个独立地选自C₁₋₂烷基和C₃环烷基)的取代基取代,



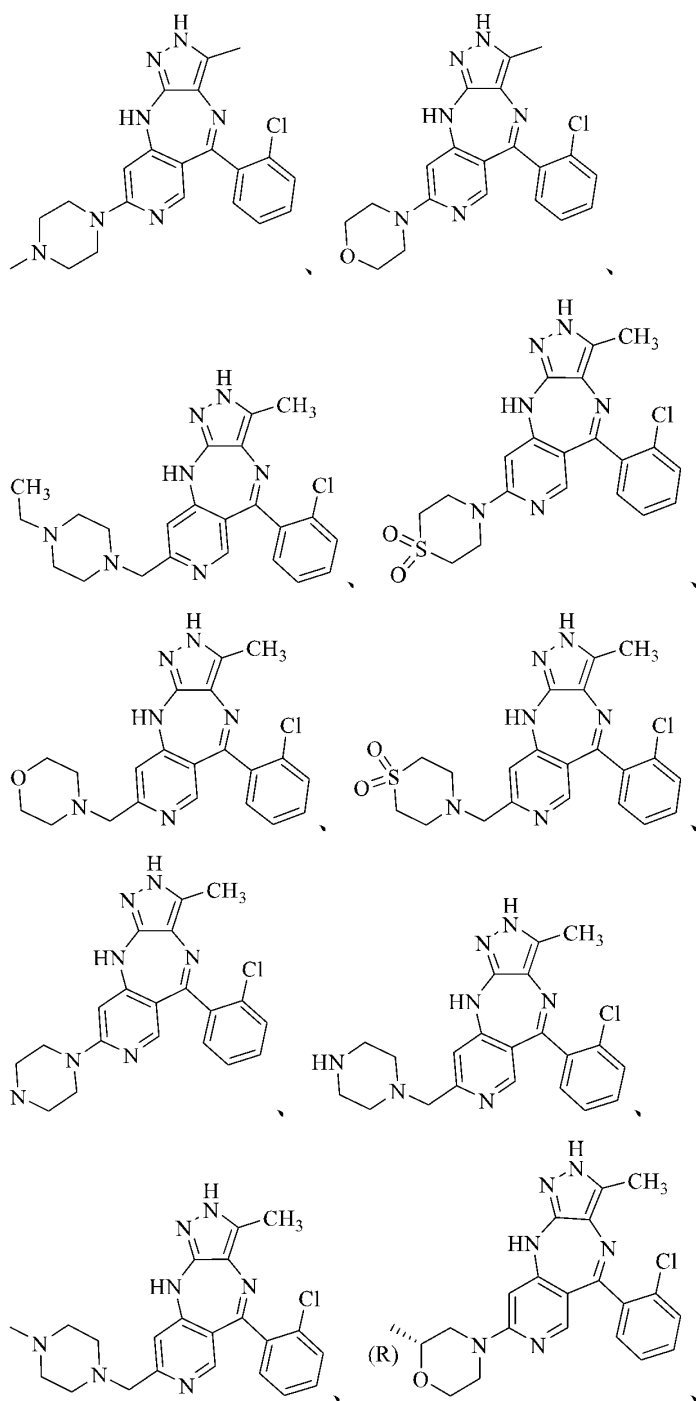
中R⁴中所述的杂环基任选被一至多个独立地选自C₁₋₃烷基和C₃₋₆环烷基(例如1、2或3个独立地选自C₁₋₂烷基和C₃环烷基)的取代基取代;

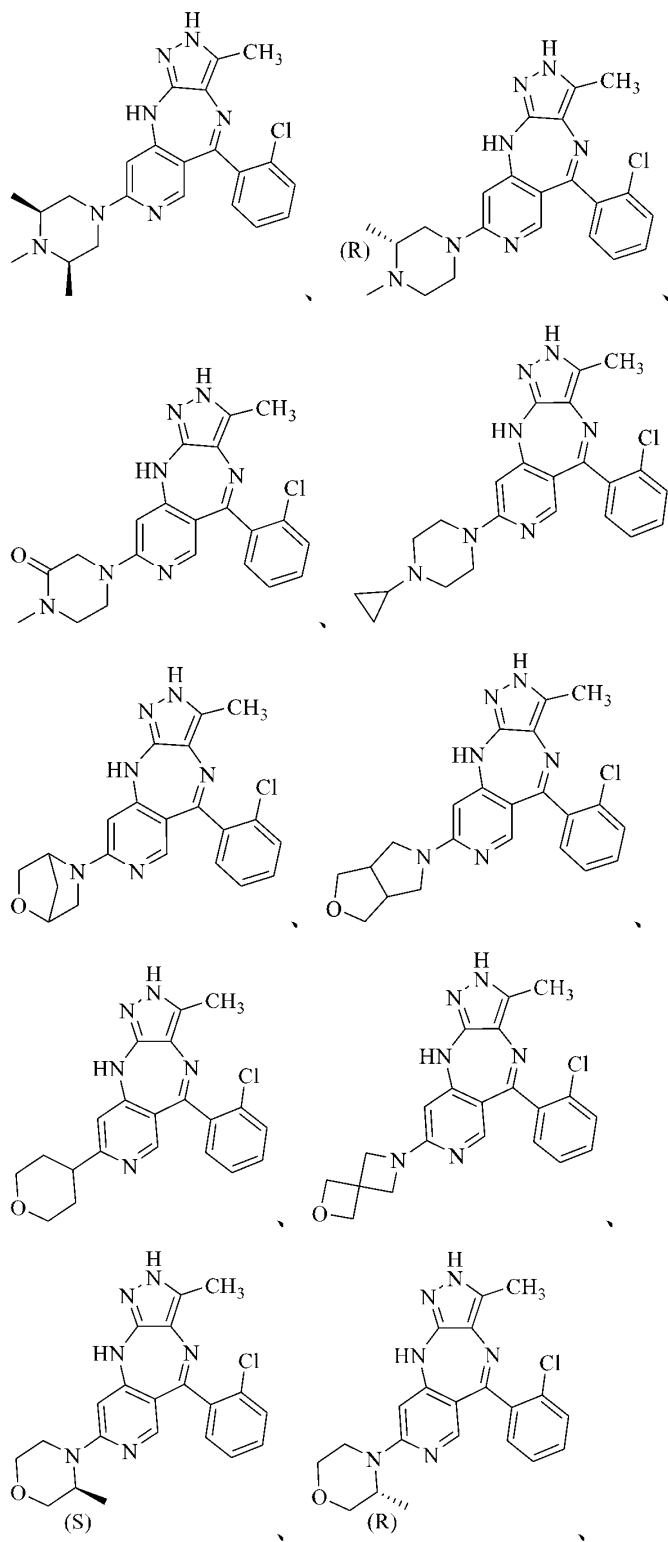


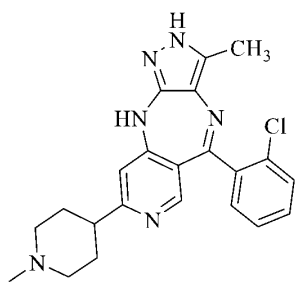


 或 
 , n=0-3的整数, 其中R⁴中所述的杂环基
 任选被一至多个独立地选自C₁₋₃烷基和C₃₋₆环烷基的取代基取代。

4. 根据权利要求1所述的药物组合或根据权利要求2所述的药物组合物, 其特征在于, 其中组分(a)为如下化合物中的一种或多种, 或其药学上可接受的盐、异构体或晶型:

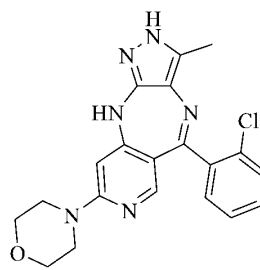






5. 根据权利要求1和3-4任一项所述的药物组合或根据权利要求2-4任一项所述的药物组合物,其特征在于,所述新型内分泌治疗药物为雄激素合成抑制剂和/或雄激素受体抑制剂;优选地,所述雄激素受体抑制剂为恩杂鲁胺、阿帕鲁胺、达罗他胺、比卡鲁胺、瑞维鲁胺,雄激素合成抑制剂为阿比特龙或醋酸阿比特龙。

6. 根据权利要求1和3-4任一项所述的药物组合或根据权利要求2-4任



一项所述的药物组合物,其特征在于,所述(a)为或其药学上可接受的盐、异构体或晶型;所述(b)新型内分泌治疗药物为恩杂鲁胺、阿帕鲁胺、达罗他胺、比卡鲁胺、瑞维鲁胺、阿比特龙或醋酸阿比特龙;例如,所述(b)新型内分泌治疗药物为恩杂鲁胺、或者阿比特龙或醋酸阿比特龙。

7. 一种药盒,其特征在于,包括根据权利要求2-6任一项所述的药物组合物,和施用说明书。

8. 如权利要求1和3-6任一项所述的药物组合、或权利要求2-6任一项的药物组合物、或权利要求7所述的药盒在制备预防和/或治疗前列腺癌的药物中的用途。

9. 如权利要求8所述的用途,其特征在于,所述前列腺癌为

去势抵抗性前列腺癌或去势敏感性前列腺癌;优选地,转移性去势抵抗性前列腺癌、非转移性去势抵抗性前列腺癌、或转移性去势敏感性前列腺癌、高危转移性内分泌治疗敏感性前列腺癌、生化复发且有高转移风险的非转移性去势敏感性前列腺癌、或者

既往接受过标准治疗失败的前列腺癌、或既往未接受过标准治疗的前列腺癌；优选地，既往接受过雄激素合成抑制剂和/或雄激素受体抑制剂治疗失败的前列腺癌；优选地，既往接受过恩杂鲁胺、阿帕鲁胺、达罗他胺、比卡鲁胺、瑞维鲁胺和/或醋酸阿比特龙治疗失败的前列腺癌。

10. 如权利要求 1 和 3-6 任一项所述的药物组合、或权利要求 2-6 任一项的药物组合物、或权利要求 7 所述的药盒，用于药物。

11. 如权利要求 1 和 3-6 任一项所述的药物组合、或权利要求 2-6 任一项的药物组合物、或权利要求 7 所述的药盒，用于预防和/或治疗前列腺癌，优选地所述前列腺癌为：

去势抵抗性前列腺癌或去势敏感性前列腺癌；优选地，转移性去势抵抗性前列腺癌、非转移性去势抵抗性前列腺癌、或转移性去势敏感性前列腺癌、高危转移性内分泌治疗敏感性前列腺癌、生化复发且有高转移风险的非转移性去势敏感性前列腺癌、或者

既往接受过标准治疗失败的前列腺癌、或既往未接受过标准治疗的前列腺癌；优选地，既往接受过雄激素合成抑制剂和/或雄激素受体抑制剂治疗失败的前列腺癌；优选地，既往接受过恩杂鲁胺、阿帕鲁胺、达罗他胺、比卡鲁胺、瑞维鲁胺和/或醋酸阿比特龙治疗失败的前列腺癌。

12. 一种预防和/或治疗前列腺癌的方法，所述方法包括将治疗有效量的如权利要求 1 和 3-6 任一项所述的药物组合、或权利要求 2-6 任一项的药物组合物、或权利要求 7 所述的药盒施用于需要其的患者，

优选地所述前列腺癌为：

去势抵抗性前列腺癌或去势敏感性前列腺癌；优选地，转移性去势抵抗性前列腺癌、非转移性去势抵抗性前列腺癌、或转移性去势敏感性前列腺癌、高危转移性内分泌治疗敏感性前列腺癌、生化复发且有高转移风险的非转移性去势敏感性前列腺癌、或者

既往接受过标准治疗失败的前列腺癌、或既往未接受过标准治疗的前列腺癌；优选地，既往接受过雄激素合成抑制剂和/或雄激素受体抑制剂治疗失败的前列腺癌；优选地，既往接受过恩杂鲁胺、阿帕鲁胺、达罗他胺、比卡鲁胺、瑞维鲁胺和/或阿比特龙或醋酸阿比特龙治疗失败的前列腺癌。