

激酶抑制剂的新用途

技术领域

本发明属于医药技术领域，具体涉及激酶抑制剂的新用途。

5

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。

10 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
15 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
20 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
25 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
30 型内分泌治疗 (雄激素受体抑制剂等) 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

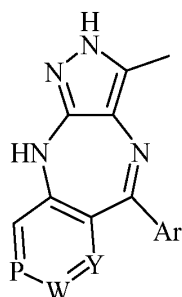
- 分泌治疗（醋酸阿比特龙(Abiraterone acetate)、恩杂鲁胺等），免疫疗法(Sipuleucel-T)及骨转移的放射治疗(镭-223)。多西他赛(Doxetaxel)是最早通过FDA批准的治疗mCRPC的化疗药物，能够有效的延长患者总生存期(overall survival, OS)约19.2月，但该药物会引发一系列副作用，如恶心、呕吐、神经疾病、贫血等。17 α -羟化酶/C17,20-裂解酶(CYP17酶)在雄激素合成过程中起到关键作用，醋酸阿比特龙是一种前体药，在体内转化成阿比特龙，阿比特龙是一种雄激素生物合成抑制剂，可抑制CYP17酶。该药已于2011年被FDA批准用于CRPC患者。恩杂鲁胺(Enzalutamide)是第二代AR(雄激素受体)拮抗剂，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拮抗剂比卡鲁胺(Bicalutamide)相比，恩杂鲁胺与AR的亲和力更强。虽然醋酸阿比特龙和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

- 本发明通式(I)化合物为激酶抑制剂，通过研究发现，通式(I)化合物对前列腺癌具有治疗作用；进一步地，对于去势抵抗性前列腺癌和去势敏感性前列腺癌以及转移性去势抵抗性前列腺癌具有显著的治疗作用。

为实现上述目的，本发明提供了下述方案：

- 本发明提供通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型在制备治疗和/或预防前列腺癌的药物中的用途；



(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 为 CR_3 ;

P 为 CR_4 ;

5 W 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, $n=0-6$, 所述杂环基中的成环 S 原子任选被氧化为 $S(O)$ 或 $S(O)_2$, 成环 C 原子任选被氧化为 $C(O)$, 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。

在一些实施方案中, 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 为 CR_3 ;

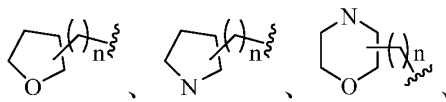
P 为 CR_4 ;

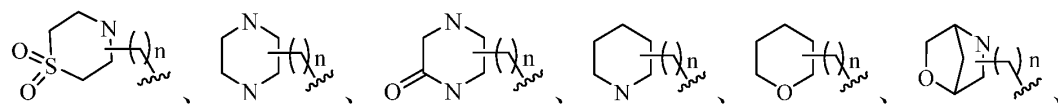
15 W 为 N;

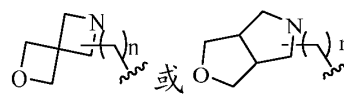
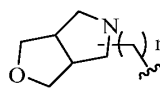
R_3 为氢;

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, $n=0-6$, 所述杂环基中的成环 S 原子任选被氧化为 $S(O)$ 或 $S(O)_2$, 成环 C 原子任选被氧化为 $C(O)$, 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。

在进一步的实施方案中, 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。

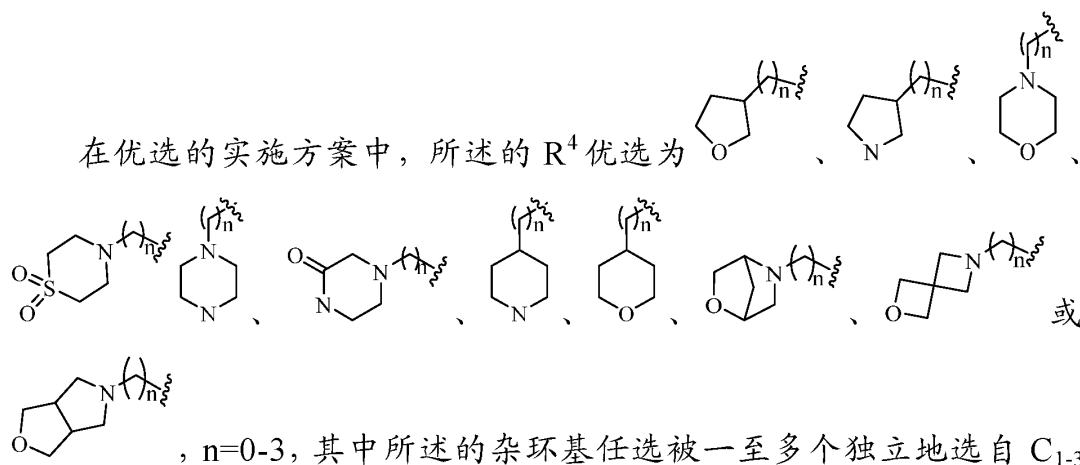
25 在一些实施方案中, 所述的 R^4 为 



 或 , $n=0-3$, 其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 环烷基取代基取代;

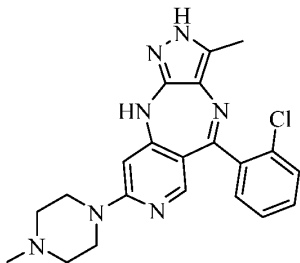
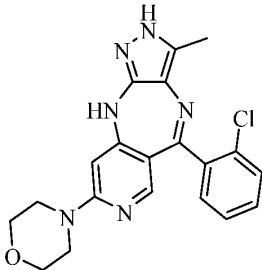
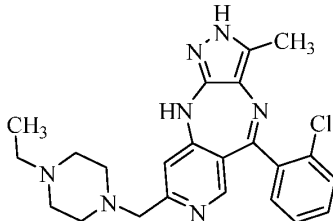
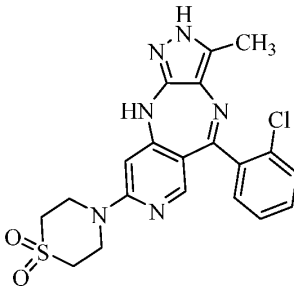
在优选的实施方案中, 所述的 R^4 优选为 、、、



5 烷基和 C₃₋₆ 环烷基的取代基取代。

在一个实施方案中，通式(I)的化合物为表1所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型。

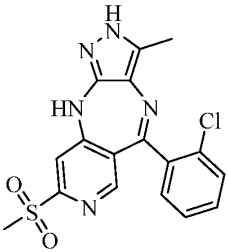
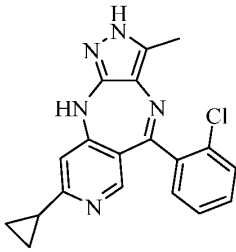
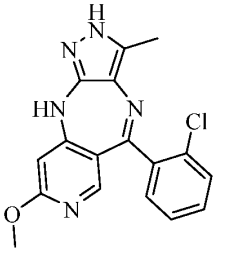
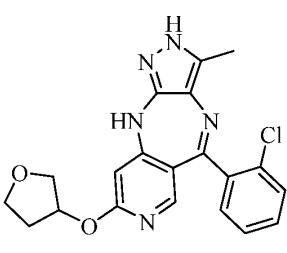
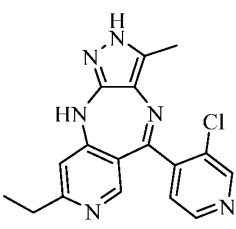
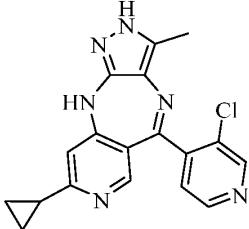
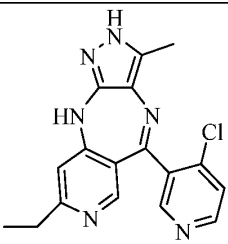
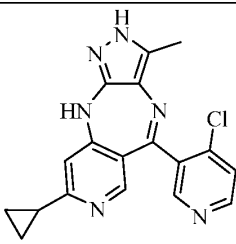
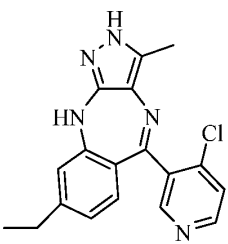
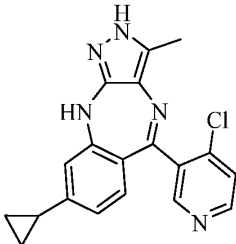
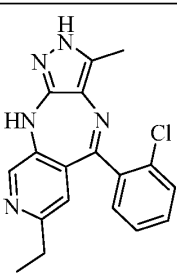
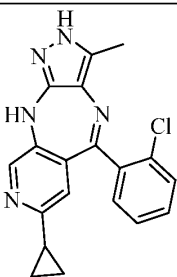
表 1 本发明的化合物

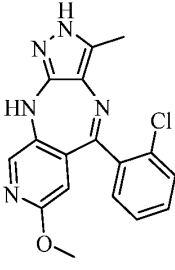
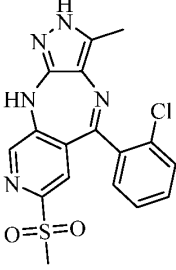
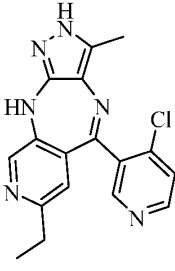
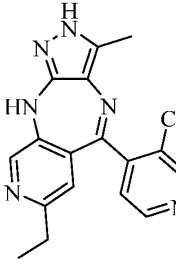
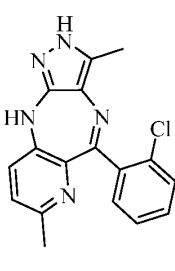
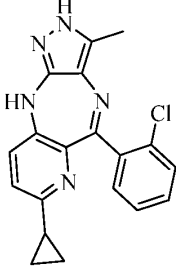
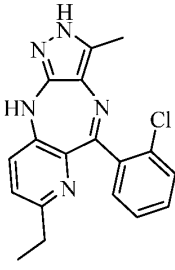
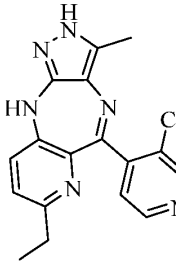
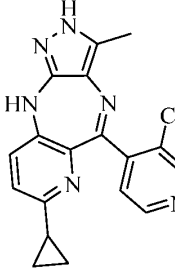
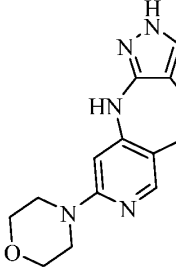
序号	结构	序号	结构
22		29	
33		34	

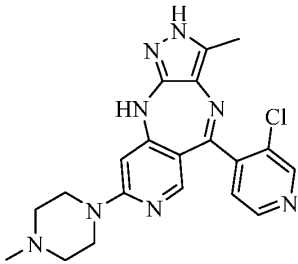
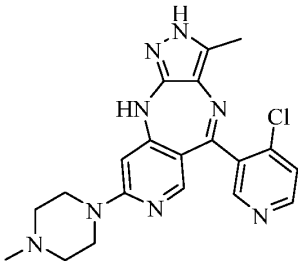
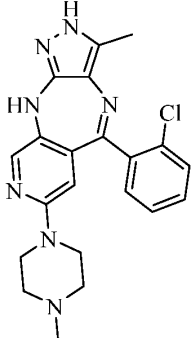
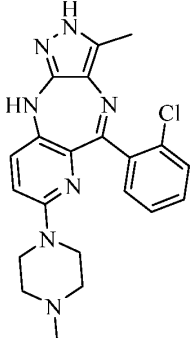
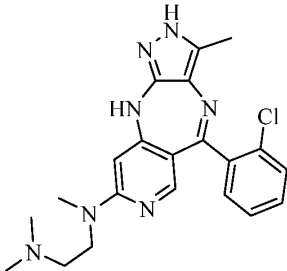
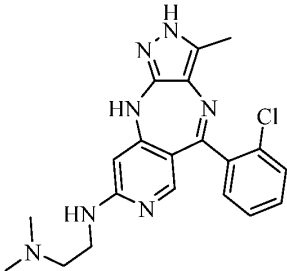
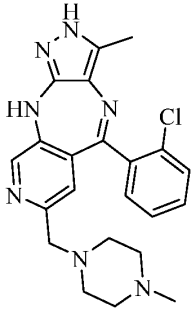
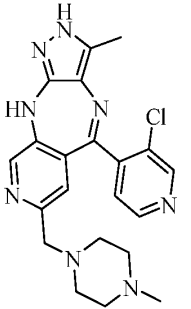
序号	结构	序号	结构
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	

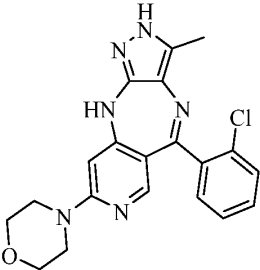
序号	结构	序号	结构
45		46	
47		48	
49		50	
51			

在一些实施方案中，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。

1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	

13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		30	

23		24	
25		26	
27		28	
31		32	


 在一些实施方案中，所述化合物为
 或其药学上可

接受的盐、立体异构体、晶型。

本发明还提供药物组合物或药物组合产品，本发明所述的药物组合物或药物组合产品包含治疗有效量的通式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型以及一种或多种药学上可接受的载体、
5 稀释剂或赋形剂。任选地，所述药物组合物或药物组合产品还包含一种或多种其它活性剂。其中对通式 (I) 化合物的定义如前文所述。

本发明还提供治疗前列腺癌的方法，所述方法包括向有需要的前列腺癌症患者施用治疗有效量的通式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型或本发明所述的药物组合物或药物组合产品，
10 其中对通式 (I) 化合物的定义如前文所述。

本发明还提供通式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型或本发明所述的药物组合物或药物组合产品在预防和/或治疗前列腺癌的用途，其中对通式 (I) 化合物的定义如前文所述。

本发明还提供通式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型或本发明所述的药物组合物或药物组合产品在制备用于预防和/或治疗前列腺癌的药物中的用途，其中对通式 (I) 化合物的定义如前文所述。
15

本发明还提供用于预防和/或治疗前列腺癌的通式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型或本发明所述的药物组合物或药物组合产品，其中对通式 (I) 化合物的定义如前文所述。
20

在一些实施方案中，所述前列腺癌为转移性前列腺癌。

在一些实施方案中，所述前列腺癌为非转移性前列腺癌。

在一些实施方案中，所述前列腺癌为早期前列腺癌。

在一些实施方案中，所述前列腺癌为晚期前列腺癌。

25 在一些实施方案中，所述前列腺癌是未接受标准治疗的。

在一些实施方案中，所述前列腺癌是接受标准治疗失败的。

在一些实施方案中，所述前列腺癌是接受化疗失败的。

在一些实施方案中，所述前列腺癌是接受内分泌治疗失败的。

在一些实施方案中，所述前列腺癌是接受雄激素剥夺治疗失败的。

30 在一些实施方案中，所述前列腺癌是接受雄激素合成抑制剂和/或雄激素受体抑制剂治疗失败的。

在一些实施方案中，所述前列腺癌是接受阿比特龙治疗失败的。

在一些实施方案中，所述前列腺癌是接受恩杂鲁胺、阿帕鲁胺、达洛鲁胺和/或比卡鲁胺治疗失败的。

在一些实施方案中，所述前列腺癌为早期和/或非转移性前列腺癌。

5 在一些实施方案中，所述早期和/或非转移性前列腺癌是未接受标准治疗的。

在一些实施方案中，所述前列腺癌为晚期和/或转移性前列腺癌。

在一些实施方案中，所述晚期和/或转移性前列腺癌是未接受标准治疗的。

10 在一些实施方案中，所述晚期和/或转移性前列腺癌是接受标准治疗失败的。

在一些实施方案中，所述前列腺癌为去势敏感性前列腺癌。

在一些实施方案中，所述前列腺癌为去势抵抗性前列腺癌。

15 在一些实施方案中，所述去势敏感性前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌是未接受标准治疗的。

在一些实施方案中，所述去势敏感性前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌是接受标准治疗失败的。

在一些实施方案中，所述去势敏感性前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌是接受化疗失败的。

20 在一些实施方案中，所述去势敏感性前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌是接受内分泌治疗失败的。

在一些实施方案中，所述去势敏感性前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌是接受雄激素剥夺治疗治疗失败的。

25 在一些实施方案中，所述去势敏感性前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌是接受雄激素合成抑制剂和/或雄激素受体抑制剂治疗失败的。

在一些实施方案中，所述去势敏感性前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌是接受阿比特龙治疗失败的。

在一些实施方案中，所述去势敏感性前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌是接受恩杂鲁胺、阿帕鲁胺、达洛鲁胺和/或比卡鲁胺治疗失败的。

30 在一些实施方案中，所述前列腺癌为转移性去势敏感性前列腺癌。

在一些实施方案中，所述前列腺癌为非转移性去势敏感性前列腺癌。

在一些实施方案中，所述非转移性或转移性去势敏感性前列腺癌是未接受标准治疗的。

在一些实施方案中，所述非转移性或转移性去势敏感性前列腺癌是接受标准治疗失败的。

5 在一些实施方案中，所述前列腺癌为转移性去势抵抗性前列腺癌。

在一些实施方案中，所述前列腺癌是非转移性去势抵抗性前列腺癌。

在一些实施方案中，所述非转移性或转移性去势抵抗性前列腺癌是未接受标准治疗的。

10 在一些实施方案中，所述非转移性或转移性去势抵抗性前列腺癌是接受标准治疗失败的。

在一些实施方案中，所述非转移性或转移性去势抵抗性前列腺癌是接受化疗失败的。

15 在一些实施方案中，所述非转移性或转移性去势抵抗性前列腺癌是接受内分泌治疗失败的。

在一些实施方案中，所述非转移性或转移性去势抵抗性前列腺癌是接受雄激素剥夺治疗治疗失败的。

在一些实施方案中，所述非转移性或转移性去势抵抗性前列腺癌是接受雄激素合成抑制剂和/或雄激素受体抑制剂治疗失败的。

20 在一些实施方案中，所述非转移性或转移性去势抵抗性前列腺癌是接受阿比特龙治疗失败的。

在一些实施方案中，所述非转移性或转移性去势抵抗性前列腺癌是接受恩杂鲁胺、阿帕鲁胺、达洛鲁胺和/或比卡鲁胺治疗失败的。

25 在一些实施方案中，所述转移性去势前列腺癌是经组织病理学或细胞学证实的，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。

在一些实施方案中，所述转移性去势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。

30 在一些实施方案中，本发明还提供通式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型治疗前列腺癌患者的给药剂量和给药方案，具体如下：

在一些实施方案中，所述通式 (I) 的化合物或其药学上可接受的

盐、立体异构体、晶型的单次给药剂量为 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。优选给药频次为每日一次。

- 5 在一些实施方案中, 所述通式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型, 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。

- 10 在一些实施方案中, 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。用于口服给药时, 所述药物组合物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, 所述药物组合物可制成注射剂, 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。用于直肠给药时, 所述药物组合物可制成栓剂等。用于经肺给药时, 所述药物组合物可制成吸入剂或喷雾剂等。

- 20 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。

- 25 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”是指在确定性手术(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“失败的”、“治疗失败的”或“化疗失败的”是指治疗过程中或末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“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、新型内分泌治疗。

本发明所述的“化疗”包括但不限于多西他赛、多西他赛与泼尼松联用等。

本发明所述的“阿比特龙治疗”包括但不限于阿比特龙、阿比特龙与泼尼松联用等。

本发明所述的“内分泌治疗”是通过抑制或减少雄激素(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。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)。新型内分泌治疗包括雄激素合成抑制剂(如阿比特龙等等)，雄激素受体抑制剂(如恩杂鲁胺，阿帕鲁胺，达洛鲁胺，比卡鲁胺等等)。

无进展生存期(PFS): 在有效性分析集中从第一次使用研究药物的时间到出现疾病进展或因任何原因死亡的时间。

总生存期(OS): 从开始研究药物治疗的时间到因任何原因死亡的时间。对于在分析时尚未死亡的患者，将使用最后一次获知其生存的日期进行审查。

客观缓解率(ORR): 每例患者停用试验药物时，最佳响应为 CR 或

PR 的患者所占的比例。

缓解持续时间(DOR): 首次 PR 或者 CR 至首次 PD 或者死亡的时间。

疾病控制率(DCR): 为最佳响应为 CR、PR 或 SD 的患者所占的比例。

疗效评定标准根据 RECIST1.1 标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD)。

完全缓解(CR): 所有靶病灶消失 (全部病理淋巴结短直径必须减少至 < 10mm), 非靶病灶均消失, 无新病灶出现。

10 部分缓解(PR): 靶病灶直径之和比基线水平减少至少 30%, 非靶病灶消失或稳定, 无新病灶出现。

疾病进展(PD): 靶病灶直径之和相对增加至少 20%, 或非靶病灶恶化, 或新病灶出现 (三者发生一项即 PD)。

15 疾病稳定(SD): 靶病灶增加/减少介于 PR 和 PD 之间, 且非靶病灶稳定或消失, 无新病灶。

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、立体异构体、晶型的量。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。

25 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。

30 定义

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、双环[2.2.2]己烷、双环[3.2.1]己烷。

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。

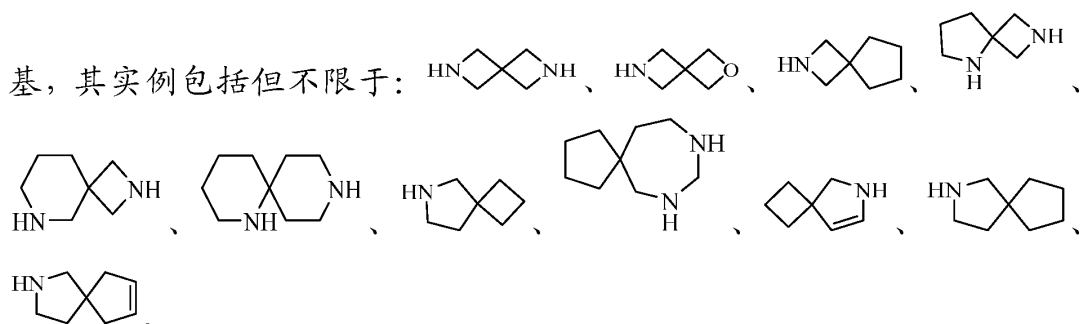
所述的单杂环基可以为 5-7 元杂环基、5-6 元杂环基、5-6 元含氧杂环基、5-6 元含氮杂环基、5-6 元饱和杂环基等。本发明所述的 5-6 元单杂环基的实例包括但不限于四氢呋喃基、四氢吡咯基、四氢噻吩基、咪唑烷基、吡唑烷基、1,2-噁唑烷基、1,3-噁唑烷基、1,2-噻唑烷基、1,3-噻唑烷基、四氢-2H-吡喃基、四氢-2H-噻喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、1,4-二氧杂环己烷基、1,4-氧硫杂环己烷基、4,5-二氢异噁唑基、4,5-二氢噁唑基、2,5-二氢噁唑基、2,3-二氢噁唑基、3,4-二氢-2H-吡咯基、2,3-二氢-1H-吡咯基、2,5-二氢-1H-咪唑基、4,5-二氢-1H-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

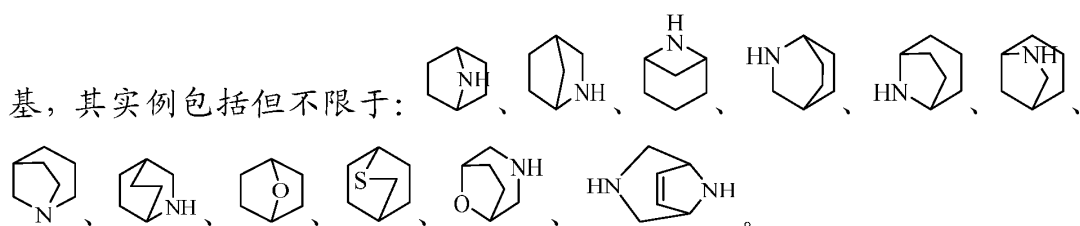
的、部分饱和的或不饱和的，但不是芳香性的。本发明所述的 7-11 元稠杂环基，在不特别指明的情况下，包括所能够形成的并、螺、桥结构。

- 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，
 5 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
 10 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



- 15 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



- 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、
 20 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、HOOC-(CH₂)_n-COOH(其中 n=0~4)) 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。

- 5 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。

- 10 本发明所述的通式 (I) 化合物的“立体异构体”是指当通式 (I) 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；当化合物存在酮或肟时，会产生互变异构体。所有通式 (I) 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内。

15 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。

本发明的有益效果

- 20 本发明通式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型对前列腺癌具有治疗作用；进一步地，对于去势抵抗性前列腺癌和去势敏感性前列腺癌具有显著的治疗作用；更进一步地，对于转移性去势抵抗性前列腺癌也具有显著的治疗作用，具有良好的临床应用潜力。

- 25 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，所描述的实施方案仅仅是本发明一部分实施方案，而不是全部的实施方案。基于本发明中的实施方案，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方案，都属于本发明保护的范围。

- 30 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

实验例 1 本发明化合物的细胞活性测试

5 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。

前列腺癌细胞材料：DU145、PC-3、VCaP、LNCaP clone FGC。

测试仪器：使用 PE Envision 多功能酶标仪。

试验方法：

10 各株细胞接种于 384 孔板中贴壁培养过夜后，加入不同浓度的化合物（10 个剂量组，4 倍 DMSO 系列稀释）使最高终浓度为 10000 nM，其中 DMSO 终含量均为 0.33%，使用终浓度为 10uM 的星胞菌素作为系统阳对（100%抑制）。阴性对照孔为等含量 DMSO 的培养基（0%抑制）。37℃, 5% CO2, 95%湿度孵育 72h 后待测。每孔加入 30μL Cell
15 titer-Glo 试剂，室温孵育 30min 后，使用酶标仪读取终数据。

数据计算如下：

抑制率(%) =100%-(化合物信号-系统阳对信号)/(阴性对照信号-系统阳对信号)×100%。

测试结果如表 2 所示，B:0-1000 nM；C:1000-10000 nM；D:>10000
20 nM。

表 2 本发明的化合物 29 对前列腺癌细胞增殖的抑制活性

细胞	化合物 IC ₅₀ /nM
DU145	B
PC-3	B
VCaP	B
LNCaP clone FGC	C

由表 2 实验结果可见，本发明的化合物 29 对前列腺癌细胞系显示良好的抗肿瘤增殖活性，具有良好的临床上治疗前列腺癌的潜力。

实验例 2 本发明化合物对人源去势抵抗性前列腺癌 PDX 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 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，对阿比特龙耐药。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
化合物 29	15	5	口服灌胃	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 % = $T_{RTV} / C_{RTV} \times 100\%$ (T_{RTV} ：治疗组平均 RTV； C_{RTV} ：溶媒对照组平均 RTV； $RTV=V_t/V_0$ ， V_0 为分组时该动物的瘤体

积， V_t 为治疗后该动物的瘤体积。

结果如表 3 所示：

表 3 本发明的化合物 29 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

5

由表 3 实验结果可见，化合物 29 对阿比特龙耐药的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 治疗对阿比特龙耐药的 mCRPC 肿瘤具有较好的临床应用潜力。

10

实验例 3 本发明化合物治疗转移性去势抵抗性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 WO2018108079A1 具体实施方式部分。

15

入组标准：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患者。

给药方案：化合物 29 按照规定剂量（如 8 mg、10 mg 或 12 mg）口服，每日 1 次，连续给药，28 天/周期。

20

疗效评估：在 11 例有疗效评估数据的患者中（10 例患者单次给药剂量为 12mg，1 例患者单次给药剂量为 10mg），7 例患者达到部分缓解（PR），2 例患者报告病情稳定（SD）。

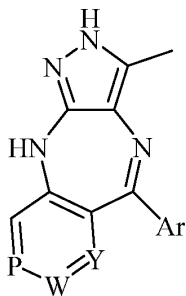
该研究表明，化合物 29 在临床上对于转移性去势抵抗性前列腺癌具有非常好的治疗效果。

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。

25

权 利 要 求

1. 通式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型在制备治疗和/或预防前列腺癌的药物中的用途;



5

(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 为 CR_3 ;

10

P 为 CR_4 ;

W 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, $n=0-6$, 所述杂环基中的成环 S 原子任选被氧化为 $S(O)$ 或 $S(O)_2$, 成环 C 原子任选被氧化为 $C(O)$, 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。

15

2. 如权利要求 1 所述的用途,

其中, 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;

20

Y 为 CR_3 ;

P 为 CR_4 ;

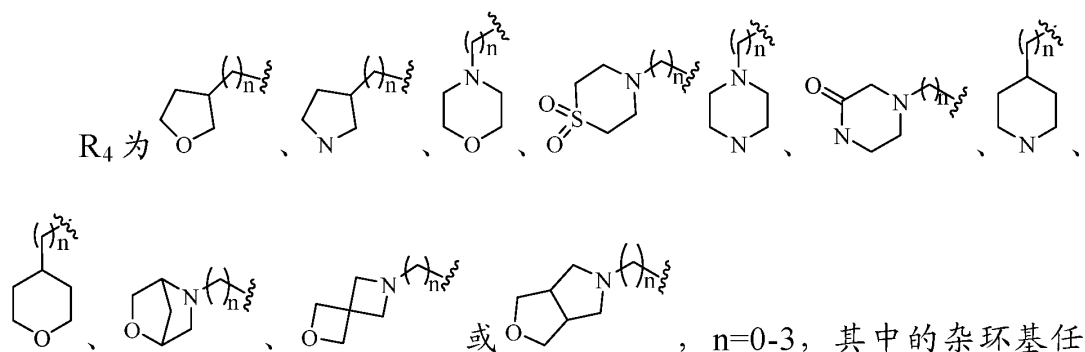
W 为 N;

R_3 为氢;

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, $n=0-6$, 所述杂环基中的成环 S 原子任选被氧化为 $S(O)$ 或 $S(O)_2$, 成环 C 原子任选被氧化为 $C(O)$, 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。

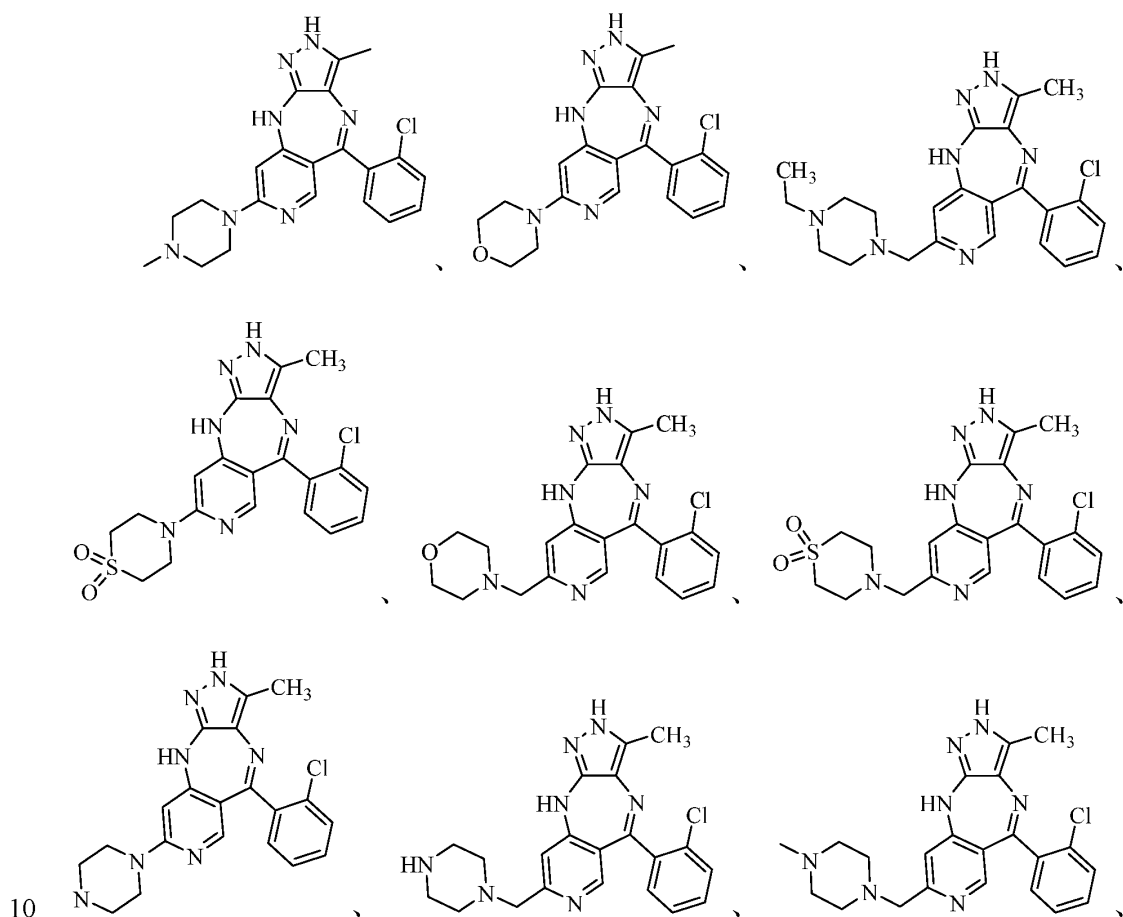
25

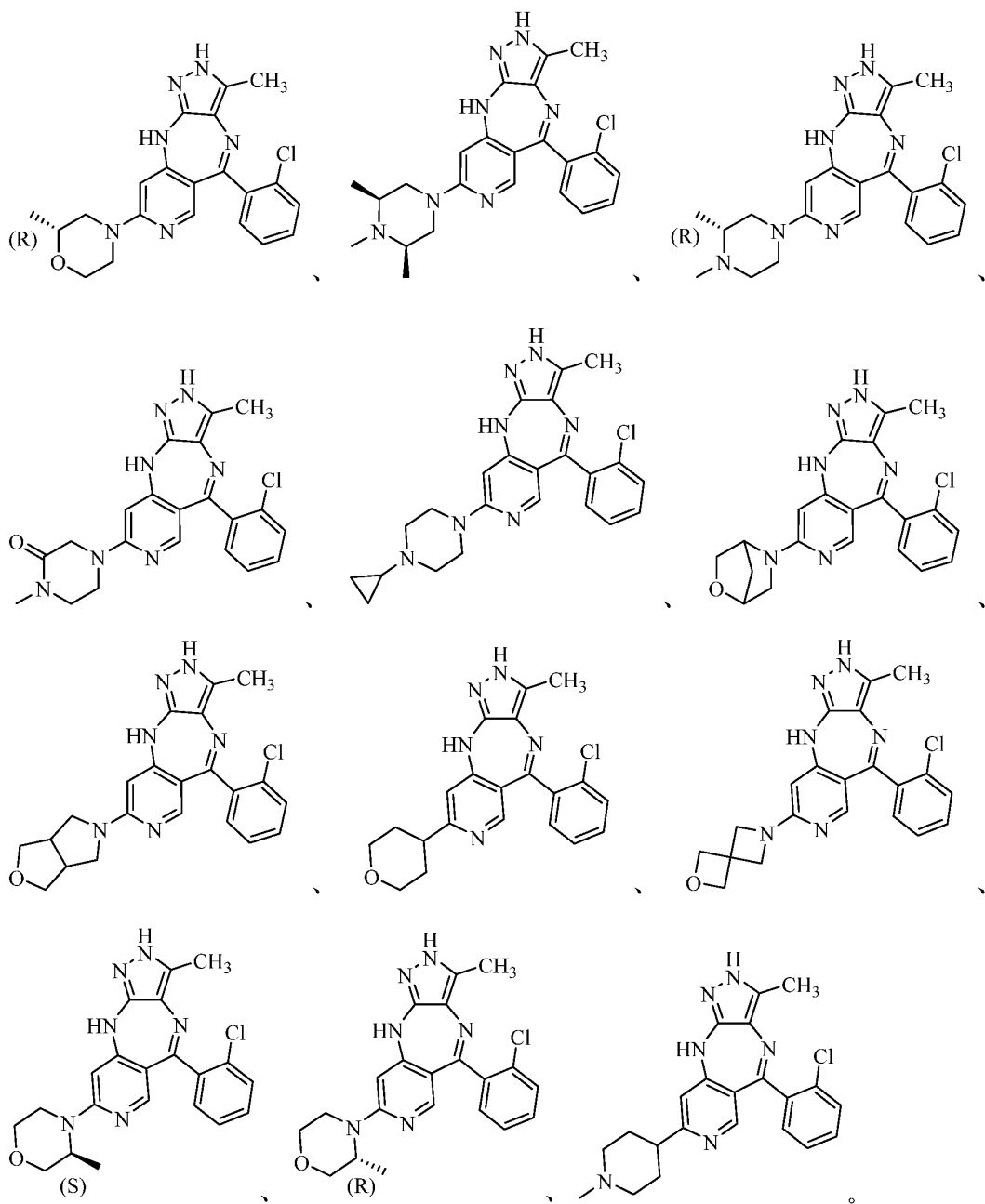
3. 如权利要求 2 所述的用途，
其中，



- 5 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。

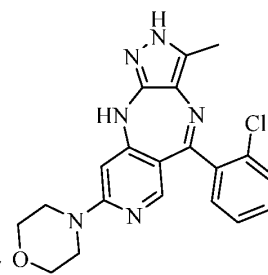
4. 如权利要求 3 所述的用途，其中所述化合物选自如下结构的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型：





5

5. 如权利要求 4 所述的用途,其中所述化合物为



或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型。

6. 包含如权利要求 1~5 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型的组合物或组合产品在制备治疗和/或预防前列腺癌的药物中的用途。

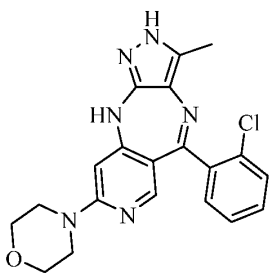
5 7. 如权利要求 1~6 任一项所述的用途，其中所述前列腺癌为早期或晚期前列腺癌。

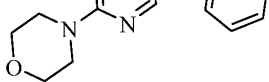
8. 如权利要求 1~6 任一项所述的用途，其中所述前列腺癌为转移性或非转移性前列腺癌。

9. 如权利要求 1~6 任一项所述的用途，其中所述前列腺癌为去势敏感性前列腺癌或去势抵抗性前列腺癌。

10. 如权利要求 1~6 任一项所述的用途，其中所述前列腺癌为非转移性去势抵抗性前列腺癌或转移性去势抵抗性前列腺癌。

11. 如权利要求 1~6 任一项所述的用途，其中所述前列腺癌是接受标准治疗失败的或未接受标准治疗的前列腺癌。



15 12. 化合物  或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型，在制备治疗和/或预防转移性去势抵抗性前列腺癌的药物中的用途。