

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2025 年 1 月 9 日 (09.01.2025)



(10) 国际公布号
WO 2025/007946 A1

(51) 国际专利分类号:

A61K 31/496 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
A61P 13/08 (2006.01)

PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(21) 国际申请号: PCT/CN2024/103772

(22) 国际申请日: 2024 年 7 月 5 日 (05.07.2024)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202310825049.X 2023年7月6日 (06.07.2023) CN

(71) 申请人: 江苏恒瑞医药股份有限公司(JIANGSU HENGRUI PHARMACEUTICALS CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。上海盛迪医药有限公司(SHANGHAI SHENGDI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江镇海科路 1288 号, Shanghai 201210 (CN)。

(72) 发明人: 王文亮 (WANG, Wenliang); 中国上海市浦东新区张江镇海科路 1288 号, Shanghai 201210 (CN)。

(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司(GE CHENG & CO., LTD.); 中国北京市东城区东长安街 1 号东方广场东三办公楼 10 层, Beijing 100738 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA,

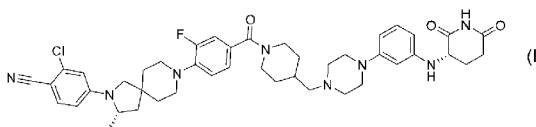
(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: METHOD FOR TREATING PROSTATE CANCER

(54) 发明名称: 治疗前列腺癌的方法



(57) Abstract: A method for treating prostate cancer; specifically, the use of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the preparation of a drug for treating metastatic castration-resistant prostate cancer.

(57) 摘要: 治疗前列腺癌的方法。具体而言, 一种式 I 所示的化合物或其可药用盐在用于制备治疗转移性去势抵抗性前列腺癌的药物中的用途。

WO 2025/007946 A1

治疗前列腺癌的方法

技术领域

本申请涉及医药领域，包含一种式 I 所示的化合物或其可药用盐在制备治疗前列腺癌药物中的用途。

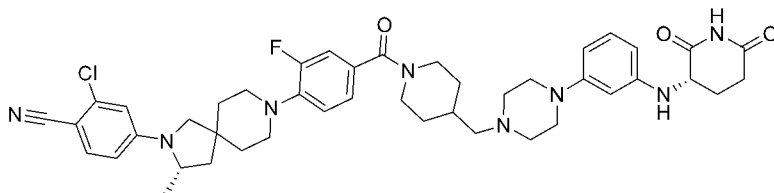
背景技术

雄激素受体 (Androgen Receptor, AR) 是一种配体依赖性的反式转录调节蛋白，属于核受体超家族成员，主要存在于细胞核内。未与配体结合的 AR 与热休克蛋白 (Heat Shock Protein, HSP) 结合；而 AR 与配体结合后，发生构象变化，与 HSP 解离，与 DNA 亲和力增高 (AR 的活化)。活化的 AR 以二聚体形式与细胞核中特定的 DNA 序列—雄激素反应原件 (Androgen Response Element, ARE) 结合，并与其它转录因子相互作用，从而调节相关基因的表达，产生生物效应。研究表明，AR 信号通路的异常与前列腺癌、良性前列腺增生、肯尼迪病 (Kennedy's Disease)、男性不育、雄激素不敏感征以及男性乳癌等疾病的发生、发展有密切的关系。

前列腺癌是最为常见的恶性肿瘤之一。据统计 2018 年全球有近 130 万新发病例和 35.9 万死亡病例，占男性恶性肿瘤发病率的 13.5%，高居第二位；占男性恶性肿瘤死亡率的 6.7%，高居第五位。目前，前列腺癌的发病率呈逐年上升趋势，是男性癌症患者死亡的重要原因之一。多个 AR 拮抗剂已经被批准上市 (如第一代 AR 抑制剂比卡鲁胺，第二代 AR 抑制剂恩扎卢胺、瑞维鲁胺等)，成功应用于激素敏感性和去势抵抗性前列腺癌治疗，已经成为前列腺癌的主要治疗手段。尽管新型 AR 靶向药物的发展和应用显著改善了前列腺癌患者的预后，特别是使 mCRPC 患者在化疗外有了其它治疗选择，但患者仍然会出现对新型 AR 靶向药物的耐药。

发明内容

本公开提供一种式 I 所示的化合物或其可药用盐用于治疗转移性去势抵抗性前列腺癌，



I

在某些实施方案中，本公开提供一种治疗转移性去势抵抗性前列腺癌的方法，包括给予患者治疗有效量的式 I 所示的化合物或其可药用盐。

在某些实施方案中，本公开提供一种治疗转移性去势抵抗性前列腺癌的方法，包括在餐后给予患者治疗有效量的式 I 所示的化合物或其可药用盐。

本公开还提供一种治疗治疗转移性去势抵抗性前列腺癌的方法，包括给予患者治疗有效量的式 I 所示的化合物或其可药用盐和治疗有效量的 CYP3A4 酶底物。

5 在某些实施方案中，本公开所述的一种治疗治疗转移性去势抵抗性前列腺癌的方法，包括给予患者治疗有效量的式 I 所示的化合物或其可药用盐和治疗有效量的 CYP3A4 酶底物，不需要调整式 I 所示化合物或其可药用盐的给药剂量。

在某些实施方案中，本公开所述的 CYP3A4 酶底物为咪达唑仑。

在某些实施方案中，本公开所述的转移性去势抵抗性前列腺癌为经药物去势、
10 或手术去势的转移性去势抵抗性前列腺癌。

在某些实施方案中，本公开所述的转移性去势抵抗性前列腺癌选自经持续的黄体生成素释放激素类似物（LHRHA）治疗（药物去势）、或既往接受过双侧睾丸切除术（手术去势）、或未接受双侧睾丸切除术的后维持有效的 LHRHA 治疗的转移性去势抵抗性前列腺癌。

15 在某些实施方案中，本公开所述的患有转移性去势抵抗性前列腺癌的患者睾酮处于去势水平（ ≤ 50 ng/dL 或 1.73 nmol/L）。

在某些实施方案中，本公开所述的转移性去势抵抗性前列腺癌为既往至少一种新型内分泌药物治疗失败的转移性去势抵抗性前列腺癌。

在某些实施方案中，本公开所述的转移性去势抵抗性前列腺癌为既往至少一
20 种内分泌药物治疗失败的转移性去势抵抗性前列腺癌。

在某些实施方案中，本公开所述的新型内分泌药物选自如阿比特龙、恩扎卢胺、阿帕他胺、瑞维鲁胺、达罗他胺。

在某些实施方案中，本公开所述的内分泌药物选自如阿比特龙、恩扎卢胺、阿帕他胺、瑞维鲁胺、达罗他胺。

25 本公开所述的治疗失败是指治疗过程中发生疾病进展。

在某些实施方案中，本公开所述的转移性去势抵抗性前列腺癌为既往使用过至少一种化疗药物并在化疗过程中或化疗结束后 6 个月内进展，或不适合、不耐受化疗药物的转移性去势抵抗性前列腺癌。

在某些实施方案中，本公开所述的化疗药物选自紫杉醇类化疗药物，优选所述
30 紫杉醇类化疗药物选自多西他赛。

本公开所述的疾病进展定义为受试者在接受去势治疗的同时，发生了下列3项中的1项或1项以上：

①PSA 进展，包括HSPC 治疗阶段进展为CRPC（定义为去势水平下，PSA 值 >1 ng/mL，间隔至少1 周，连续2 次 PSA 水平较基础值升高>50%），和CRPC 治疗阶段出现的PSA 进展（依据PCWG3 标准）；氟他胺或比卡鲁胺治疗的患者，停药（分别 ≥ 4 周和 ≥ 6 周）后的PSA 也必须进展；

②RECIST 1.1 中定义的疾病进展；

③PCWG3 标准定义的骨骼疾病进展，即在骨扫描发现有 ≥ 2 个以上新发病灶。

在某些实施方案中，本公开所述的式I所示化合物或其可药用盐的给药剂量为10mg-1000mg，优选给药剂量为20 mg -500mg，更优选给药剂量为20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、260mg、270mg、280mg、290mg、300mg、310mg、320mg、330mg、340mg、350mg、360mg、370mg、380mg、390mg、400mg、410mg、420mg、430mg、440mg、450mg、460mg、470mg、480mg、490mg、500mg。

在某些实施方案中，本公开所述的式I所示化合物或其可药用盐的给药剂量为30 mg 或90 mg 或180 mg或360 mg 或540 mg 或 720 mg。

在某些实施方案中，本公开所述的式I所示化合物或其可药用盐的给药剂量选自10mg-300mg；优选10mg-200mg；更优选为10mg-100mg；更优选为10mg-50mg

在某些实施方案中，本公开所述的式I所示化合物或其可药用盐的单位剂量为10mg-300mg；优选10mg-200mg；更优选为10mg-100mg；更优选为10mg-50mg。

在某些实施方案中，本公开所述的式I所示化合物或其可药用盐的单位剂量为10mg-1000mg，优选单位剂量为20 mg -500mg，优选单位剂量为15mg、30 mg、60mg 或90 mg 或180 mg或360 mg 或540 mg 或 720 mg。

在某些实施方案中，本公开所述的给药剂量或单位剂量以式I化合物的重量计。

在某些实施方案中，本公开所述的式 I 所示化合物或其可药用盐的的给药频次选自每日三次、每日两次、每日一次、每两日一次、每三日一次、每四日一次、每五日一次、每周一次。

在某些实施方案中，本公开所述的式 I 所示化合物或其可药用盐的施用对象为人。

在某些实施方案中，本公开所述的式 I 所示化合物或其可药用盐以药物组合物的形式给药，所述药物组合物包含式 I 所示化合物或其可药用盐以及一种或多种药用载体、赋形剂、稀释剂。

本公开中所述的“给予患者治疗有效量的式 I 所示的化合物或其可药用盐和治
5 疗有效量的 CYP3A4 酶底物，”是指在一定时间期限内给予式 I 或其可药用盐和至少一种 CYP3A4 酶底物，所述的时间期限可以是一个给药周期内，可选 72 小时以内、36 小时以内、48 小时以内、24 小时以内、20 小时以内、18 小时以内、16 小时以内、12 小时以内、10 小时以内、8 小时以内、6 小时以内、4 小时以内、2 小时以内、1 小时以内、0.5 小时以内或一并服用。优选 24 小时以内、20 小时以内、
10 18 小时以内、16 小时以内、12 小时以内、10 小时以内、8 小时以内、6 小时以内、4 小时以内、2 小时以内、1 小时以内、0.5 小时以内或一并服用。

具体实施方式

实施例 1 式 I 所示化合物在晚期转移性去势抵抗性前列腺癌受试者中的安全
15 性、耐受性、药代动力学及疗效的 I 期临床研究

1、研究药物

试验药 1：式 I 所示化合物，15 mg/片、60 mg/片，参照 WO2023093845A 制备获得，由江苏恒瑞医药股份有限公司生产并提供。

试验药 2：咪达唑仑注射液，1ml：5mg，江苏恩华药业股份有限公司

20

2、研究目的

主要研究目的：

评价式 I 所示化合物在晚期转移性去势抵抗性前列腺癌（mCRPC）受试者中的安全性和耐受性。

25

次要研究目的：

评价式 I 所示化合物及其主要代谢产物在晚期 mCRPC 受试者中的药代动力学（PK）特征；

评价式 I 所示化合物多次给药后对 CYP3A4 酶底物咪达唑仑的药代动力学的影响；
30

评价式 I 所示化合物在晚期 mCRPC 受试者中的初步疗效。

3、研究终点

主要研究终点

- 剂量限制毒性 (DLT) 发生率
- MTD (如能达到) 和RP2D;

5 次要研究终点

- 不良事件 (AE) 及严重不良事件 (SAE) 的发生率、严重程度 (依据CTCAE v5.0进行评级) 以及与研究药物的相关性, 还包括生命体征、心电图和实验室检查异常;
- 单次/多次给药后式I所示化合物的PK 参数, 包括但不限于:

10 单次给药参数: 血药峰浓度 (C_{max})、达峰时间 (T_{max})、从0时至最后一个可测浓度时间点t 药时曲线下面积 (AUC_{0-t})、从0 时至无穷大时间药时曲线下面积 (AUC_{0-inf}) (如适用)、半衰期 ($t_{1/2}$) (如适用)、表观分布容积 (V_z/F) (如适用)、表观清除率 (CL/F) (如适用);

15 多次给药参数: 稳态峰浓度 ($C_{max, ss}$)、达峰时间 ($T_{max, ss}$)、稳态谷浓度 ($C_{min, ss}$)、稳态血药浓度—时间曲线下面积 (AUC_{ss})、药物蓄积比 (Rac)。

- 咪达唑仑的药代动力学(PK): 患者在多次口服式I化合物前(D-1)后(D15)服用微剂量咪达唑仑后咪达唑仑的药代动力学参数, 包括: T_{max} 、 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2}$ 、 CL/F 、 V_z/F 。
- 疗效终点: 客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)、缓解持续时间(DoR)、影像学无进展生存期 (rPFS)、12 周末PSA 应答率、整个研究治疗期间 PSA 较基线降低 $\geq 50\%$ 以及 $\geq 30\%$ 的受试者比例、至PSA 进展时间、总生存期 (OS);

4、入组标准

25 受试者必须满足以下所有入选标准才可进入本研究:

- 1) 自愿参加本项临床研究, 理解研究程序且能够书面签署知情同意书;
- 2) 年龄18-80 岁 (含18 和80 岁), 男性;
- 3) 东部肿瘤协作组 (ECOG) 体力状况评分为0 -1 分;
- 4) 预计生存时间 ≥ 12 周;
- 30 5) 组织学或细胞学检查证实的前列腺腺癌, 且未诊断为神经内分泌癌或小细

胞癌；

6) 持续的黄体生成素释放激素类似物 (LHRHA) 治疗 (药物去势) 或既往接受过双侧睾丸切除术 (手术去势)；未接受双侧睾丸切除术的受试者必须计划在整个研究期间维持有效的LHRHA 治疗；

5 7) 筛选时睾酮处于去势水平 (≤ 50 ng/dL 或 1.73 nmol/L)；

8) 既往至少一种新型内分泌药物 (如阿比特龙、恩扎卢胺) 治疗失败 (指治疗过程中发生疾病进展；疾病进展定义同入组标准第10 条)；

9) 既往使用过至少一种紫杉醇类化疗药物 (如多西他赛) 并在化疗过程中或化疗结束后6 个月内进展 (疾病进展定义同入组标准第10条)，或不适合、不耐受
10 化疗药物的患者；

10) 疾病进展定义为受试者在接受去势治疗的同时，发生了下列3 项中的1 项或1 项以上：①PSA 进展，包括HSPC 治疗阶段进展为CRPC (定义为去势水平下，PSA 值 > 1 ng/mL，间隔至少1 周，连续2 次 PSA 水平较基础值升高 $> 50\%$)，和CRPC 治疗阶段出现的PSA 进展 (依据PCWG3 标准)；氟他胺或比卡鲁胺治
15 疗的患者，停药 (分别 ≥ 4 周和 ≥ 6 周) 后的PSA 也必须进展；②RECIST 1.1 中定义的疾病进展；③PCWG3 标准定义的骨骼疾病进展，即在骨扫描发现有 ≥ 2 个以上新发病灶；

11) 经CT/MRI 或放射性骨扫描 (^{99m}Tc) 影像学检查证实具有转移性病灶；

12) 筛选期需提供足够的血液样本用于基因突变检测；建议同时提供肿瘤组织
20 样本 (存档或新鲜活检样本均可；优先新鲜样本或1 年内的存档样本)

13) 按下述实验室检查定义，有充足的器官功能水平，定义如下：

- 血常规检查 (首次给药前14 天内未输血及血制品，未使用G-CSF或其他造血刺激因子纠正)：中性粒细胞绝对计数 (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ ；血小板计数 (PLT) $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ ；血红蛋白 (Hb) ≥ 90 g/L；
- 25 • 肝功能检查：总胆红素 (TBIL) $\leq 1.5 \times$ 正常值上限 (ULN) (如肝转移则 $\leq 2 \times$ ULN)；血清转氨酶ALT 和/或AST $\leq 3 \times$ ULN (如肝转移则 $\leq 5 \times$ ULN)；
- 肾功能检查：血肌酐 (Cr) $\leq 1.5 \times$ ULN；尿常规提示尿蛋白 $\geq ++$ 需证实24 小时尿蛋白量 $\leq 1.0\text{g}$ ；
- 心电图检查：Fridericia 公式校正QT 间期 (QTcF) 正常 (男性 $\leq 470\text{ms}$)；
- 30 • 心脏彩超检查：左室射血分数 (LVEF) $\geq 50\%$ ；

- 凝血功能检查：APTT $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ ，同时INR 或PT $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ 。

14) 伴侣为育龄妇女的男性受试者，需同意从签署知情同意书开始直到试验药物末次给药后3 个月内，须避免捐献精子，且采用相应的避孕措施进行避孕。

5 4、排除标准

受试者若符合下列标准中的任意一条，将不能进入本研究：

- 1) 既往接受过任何AR 降解剂的治疗；
- 2) 计划本研究期间接受其他任何抗肿瘤治疗；
- 3) 开始研究治疗前接受化疗、靶向治疗、免疫治疗、减毒活性疫苗接种、放疗或手术治疗等不足4 周（若是小分子靶向药物，为首次研究用药前7 天或5 倍药物半衰期，以较长者为准；比卡鲁胺洗脱期为6 周）；开始研究治疗前4 周（以末次使用试验性药物或器械时间计算）正在参加其他临床研究；
- 4) 既往任何抗肿瘤治疗造成的损害尚未恢复至 ≤ 1 级或本研究规定的标准（根据NCI-CTCAE 5.0 分级；除外脱发与其他经研究者判断可耐受的不良事件）；
- 5) 既往使用过影响代谢酶CYP3A 活性的药物，且结束时间至本研究首次给药的洗脱期短于该药物的5 个半衰期；
- 6) 参加QT/QTc 研究的患者首次用药前4 周内使用过任何具有延长QT/QTc 间期或引起尖端扭转性室性心动过速（TdP）风险的药物、既往患有先天性QT 间期延长综合症或有QT 间期延长家族史、带有植入型起搏器或自动的植入型心律转复除颤器、无法纠正的电解质紊乱等影响QT/QTc 研究的因素；
- 7) 控制不良的高血压（在规律抗高血压治疗的情况下，收缩压 $>150\text{mmHg}$ 和/或舒张压 $>100\text{mmHg}$ ），以及既往具有高血压危象或高血压脑病史的受试者；
- 8) 已知存在肿瘤中枢神经系统转移或脑膜转移或受试者有中枢神经系统原发性肿瘤病史；
- 9) 研究者判断的肿瘤骨转移所导致的严重骨损伤，包括控制不佳的严重骨疼痛，最近6 个月内发生的或预计近期很可能发生的重要部位病理性骨折和脊髓压迫等；
- 10) 具有影响口服药物的多种因素之一（比如无法吞咽、慢性腹泻和肠梗阻等）或具有活动性胃肠道疾病或其他疾病可能导致明显影响药物吸收分布，代谢或排泄的因素；

11) 已知对式 I 所示化合物或其辅料过敏或不耐受;

12) 研究首次给药前6 个月内存在活动性的心脏疾病, 包括: 重度/不稳定性心绞痛、心肌梗死、有症状的充血性心力衰竭和需药物治疗的室性心律失常;

13) 研究首次给药前5 年内曾患其他恶性肿瘤(已完全缓解的原位癌及研究者判定进展缓慢的恶性肿瘤除外);

14) 存在活动性乙型肝炎(HBsAg 阳性且HBV DNA $\geq$ 500 IU/ml)、丙型肝炎(丙肝抗体阳性且HCV RNA 高于分析方法检测下限); 或需要抗生素、抗病毒药或抗真菌药控制的严重感染者;

15) 有免疫缺陷病史(包括HIV 检测阳性, 其他获得性、先天性免疫缺陷疾病)或器官移植史;

16) 经研究者判断, 受试者有其他可能影响研究结果或导致本研究被迫中途终止的因素, 如酗酒、药物滥用、患有其他严重疾病(含精神疾病)需要合并治疗、实验室检查值严重异常、家庭或社会因素及其他可能影响到受试者安全或试验资料收集的情况等。

5、给药方式

片剂, 口服给药, 预设剂量组30 mg 或90 mg 或180 mg或360 mg 或540 mg 或720 mg, 每28 天一个治疗周期。连续给药直至疾病进展或发生不可接受的毒性。每天早上餐后30 min 内口服, 每日1 次, 连续服药。如当天有PK 密集采血, 服药前后1 h 禁水, 4 h 禁食。

药物相互作用(DDI)评估阶段: 片剂, 口服给药, 每天早上餐后30 min 内口服, 每日1 次, 连续服药。第-1 天和第15 天早上餐后30 min 内分别给100 μ g 咪达唑仑各一次。在第15 天咪达唑仑和试验药物同时服用($\pm$ 2min)。

6、初步结果

6.1 临床药理

食物影响研究共9例患者, 空腹给药180mg的半衰期均值($\pm$ 标准差) 40.8 $\pm$ 4.37 h, 表观分布容积的几何均值(几何变异系数%)为1260(90.7)L, 清除率几何均值(几何变异系数%)为21.5(83.4) L/h, 达峰时间中位数3 h。

餐后相较于空腹的吸收程度更高, AUC高2.54倍, C_{max}高3.06倍, 达峰时间延

后3小时（约6 h）。

6.2 临床安全性

本次研究共入组了26例肿瘤受试者，剂量递增阶段13例，其中30 mg、90 mg、180 mg、360 mg、540mg分别有1例、4例、4 例、3例和1 例，均已完成DLT观察，5 未观察到剂量限制性毒性（DLT）；540 mg剂量组入组1例受试者，尚未结束DLT观察，未观察到剂量限制性毒性（DLT）。剂量扩展阶段13例受试者，均为180 mg剂量组。

研究期间共9例（34.6%）受试者发生了TEAE，其中至少有2例受试者发生的有：贫血、高胆固醇血症、血肌酐升高、皮疹（各两例）。3例（11.5%）受试者发生了3级的TEAE，包括淋巴细胞计数降低、血压升高，中性粒细胞计数降低、白细胞计数降低，各1例受试者发生。10

研究期间共8例（30.8%）受试者发生了与式 I 相关的AE，其中至少有2例受试者发生的有：贫血、高胆固醇血症、血肌酐升高（各两例）。1例（3.8%）受试者发生了3级的TRAE，为中性粒细胞计数降低、白细胞计数降低。

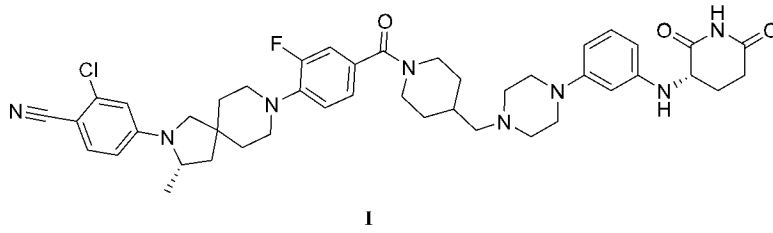
15 研究期间未发生4/5级AE。

6.3 临床有效性

研究中接受过至少1次基线后PSA检查的受试者共17例，其中30 mg、90 mg、180 mg、360 mg分别有1例、4例、9例和3例。17例PSA反应率可评估受试者中，8例受试者出现了PSA下降。特别是180 mg剂量组9例受试者中，有6例（66.7%）受试者出现了PSA下降，其中3例受试者达到PSA30（治疗期间血清PSA 水平较基线降低 $\geq 30\%$ ），包括1例受试者达到PSA90（治疗期间血清PSA 水平较基线降低 $\geq 90\%$ ）。20

权利要求书:

1. 一种式 I 所示化合物或其可药用盐在制备治疗转移性去势抵抗性前列腺癌的药物中的用途,



2. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中所述的转移性去势抵抗性前列腺癌为经药物去势、或手术去势、或未接受双侧睾丸切除术的后维持有效的 LHRHA 治疗的转移性去势抵抗性前列腺癌。

3. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中所述的转移性去势抵抗性前列腺癌为既往至少一种内分泌药物治疗失败的转移性去势抵抗性前列腺癌; 所述内分泌药物优选为阿比特龙、恩扎卢胺、阿帕他胺、瑞维鲁胺、达罗他胺。

4. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中所述的转移性去势抵抗性前列腺癌为既往使用过至少一种化疗药物并在化疗过程中或化疗结束后 6 个月内进展, 或不适合、不耐受化疗药物的转移性去势抵抗性前列腺癌; 所述化疗药物优选为紫杉醇类化疗药物; 更优选为多西他赛。

5. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中所述式 I 所示化合物或其可药用盐施用对象为人。

6. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中所述的式 I 所示化合物或其可药用盐的给药剂量为 10mg-1000mg 。

7. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中所述的式 I 所示化合物或其可药用盐的给药剂量为 30 mg 或 90 mg 或 180 mg 或 360 mg 或 540 mg 或 720 mg。

8. 根据权利要求1所述的用途，其中所述的式I所示化合物或其可药用盐的单位剂量为10mg-300mg。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/103772

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K31/496(2006.01)i; A61P13/08(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC: A61K; A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNABS, CNTXT, DWPI, VEN, USTXT, WOTXT, EPTXT, STN, CNKI: 江苏恒瑞医药股份有限公司, 上海盛迪医药有限公司, 王文亮, 转移性去势抵抗性前列腺癌, 晚期, 雄激素受体, AR抑制剂, CYP3A4, 咪达唑仑, 泛素连接酶E3配体, 靶蛋白, 二氮杂螺[4.5]癸, 二氧化碳哌啶, mCRPC, advanced, androgen receptor, inhibitor, midazolam, PROTAC, dioxo-3-piperidiny1, diazaspiro[4.5]dec, 2929999-93-7, 2929999-91-5, 2929999-88-0		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2023093845 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. et al.) 01 June 2023 (2023-06-01) description, page 2, lines 16-18, embodiment 15-1, and test example 4	1-8
Y	CN 115023267 A (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MICHIGAN) 06 September 2022 (2022-09-06) description, paragraphs [0004] and [0014], and embodiment 20	1-8
Y	WO 2023066363 A1 (HAISCO PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) 27 April 2023 (2023-04-27) description, page 2, lines 1-6, and page 9, lines 2-4	1-8
A	WO 2023044366 A1 (LI XIANG et al.) 23 March 2023 (2023-03-23) description, page 6, lines 5-7	1-8
A	CN 115175901 A (ARVINAS OPERATIONS, INC.) 11 October 2022 (2022-10-11) claims 1-69	1-8
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: “A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance “D” document cited by the applicant in the international application “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed “T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art “&” document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 10 October 2024		Date of mailing of the international search report 15 October 2024
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088		Authorized officer Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HAN, Xin et al. "Discovery of ARD-2051 as a Potent and Orally Efficacious Proteolysis Targeting Chimera (PROTAC) Degradar of Androgen Receptor for the Treatment of Advanced Prostate Cancer" <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> , Vol. 66, 29 June 2023 (2023-06-29), pages 8822-8843	1-8
A	PETRYLAK, Daniel P. et al. "A phase 2 expansion study of ARV-766, a PROTAC androgen receptor (AR) degrader, in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC)." <i>Journal of Clinical Oncology</i> , Vol. 41, No. 6_suppl, 21 February 2023 (2023-02-21), abstract	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2024/103772

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2023093845	A1	01 June 2023	AU	2022397695	A1	06 June 2024
				MX	2024006251	A	05 June 2024
				TW	202329950	A	01 August 2023
				CA	3239071	A1	01 June 2023
				KR	20240110864	A	16 July 2024
CN	115023267	A	06 September 2022	EP	4031241	A1	27 July 2022
				JP	2022548775	A	21 November 2022
				WO	2021055756	A1	25 March 2021
				AU	2020348849	A1	07 April 2022
				CA	3155010	A1	25 March 2021
				US	2022380368	A1	01 December 2022
WO	2023066363	A1	27 April 2023	CA	3235698	A1	27 April 2023
				TW	202322811	A	16 June 2023
				EP	4421074	A1	28 August 2024
				AU	2022373697	A1	30 May 2024
WO	2023044366	A1	23 March 2023	WO	2023039803	A1	23 March 2023
CN	115175901	A	11 October 2022	US	2024131023	A1	25 April 2024
				KR	20220119094	A	26 August 2022
				WO	2021127443	A1	24 June 2021
				IL	293961	A	01 August 2022
				ECSP	22055515	A	30 September 2022
				AU	2020405129	A1	23 June 2022
				JP	2023507570	A	24 February 2023
				CL	2022001662	A1	10 February 2023
				EP	4077309	A1	26 October 2022
				BR	112022012110	A2	13 December 2022
				MX	2022007678	A	19 September 2022
				US	2021196710	A1	01 July 2021
				US	11883393	B2	30 January 2024
				PE	20221582	A1	06 October 2022
				CO	2022008728	A2	19 July 2022
				DOP	2022000128	A	31 August 2022
				CA	3165168	A1	24 June 2021
				TW	202136240	A	01 October 2021
				CR	20220353	A	20 October 2022

A. 主题的分类

A61K31/496(2006.01)i; A61P13/08(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: A61K; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNABS, CNTXT, DWPI, VEN, USTXT, WOTXT, EPTXT, STN, CNKI, 江苏恒瑞医药股份有限公司, 上海盛迪医药有限公司, 王文亮, 转移性去势抵抗性前列腺癌, 晚期, 雄激素受体, AR抑制剂, CYP3A4, 咪达唑仑, 泛素连接酶E3配体, 靶蛋白, 二氮杂螺[4.5]癸, 二氧代哌啶, mCRPC, advanced, androgen receptor, inhibitor, mizolam, PROTAC, dioxo-3-piperidinyl, diazaspiro[4.5]dec, 2929999-93-7, 2929999-91-5, 2929999-88-0

C. 相关文件

类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
Y	WO 2023093845 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2023年6月1日 (2023 - 06 - 01) 说明书第2页第16-18行、实施例15-1、测试例4	1-8
Y	CN 115023267 A (密歇根大学董事会) 2022年9月6日 (2022 - 09 - 06) 说明书第[0004], [0014]段、实施例20	1-8
Y	WO 2023066363 A1 (海思科医药集团股份有限公司) 2023年4月27日 (2023 - 04 - 27) 说明书第2页第1-6行、第9页第2-4行	1-8
A	WO 2023044366 A1 (LI,Xiang等) 2023年3月23日 (2023 - 03 - 23) 说明书第6页第5-7行	1-8
A	CN 115175901 A (阿尔维纳斯运营股份有限公司) 2022年10月11日 (2022 - 10 - 11) 权利要求1-69	1-8

☒ 其余文件在C栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“D” 申请人在国际申请中引证的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2024年10月10日

国际检索报告邮寄日期

2024年10月15日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

授权官员

韩松

电话号码 (+86) 010-53961906

PCT/ISA/210 表(第2页) (2022年7月)

C. 相关文件		
类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	HAN, Xin等. "Discovery of ARD-2051 as a Potent and Orally Efficacious Proteolysis Tar- geting Chimera (PROTAC) Degradar of Androgen Receptor for the Treatment of Advanced Prostate Cancer" 《Journal of Medicinal Chemistry》, 第66卷, 2023年6月29日 (2023 - 06 - 29), 第8822-8843页	1-8
A	PETRYLAK, Daniel P.等. "A phase 2 expansion study of ARV-766, a PROTAC androgen receptor (AR) degrader, in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC)." 《Journal of Clinical Oncology》, 第41卷, 第6_su- pp1期, 2023年2月21日 (2023 - 02 - 21), 摘要	1-8

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/103772

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2023093845	A1	2023年6月1日	AU	2022397695	A1	2024年6月6日
				MX	2024006251	A	2024年6月5日
				TW	202329950	A	2023年8月1日
				CA	3239071	A1	2023年6月1日
				KR	20240110864	A	2024年7月16日
CN	115023267	A	2022年9月6日	EP	4031241	A1	2022年7月27日
				JP	2022548775	A	2022年11月21日
				WO	2021055756	A1	2021年3月25日
				AU	2020348849	A1	2022年4月7日
				CA	3155010	A1	2021年3月25日
				US	2022380368	A1	2022年12月1日
WO	2023066363	A1	2023年4月27日	CA	3235698	A1	2023年4月27日
				TW	202322811	A	2023年6月16日
				EP	4421074	A1	2024年8月28日
				AU	2022373697	A1	2024年5月30日
WO	2023044366	A1	2023年3月23日	WO	2023039803	A1	2023年3月23日
CN	115175901	A	2022年10月11日	US	2024131023	A1	2024年4月25日
				KR	20220119094	A	2022年8月26日
				WO	2021127443	A1	2021年6月24日
				IL	293961	A	2022年8月1日
				ECSP	22055515	A	2022年9月30日
				AU	2020405129	A1	2022年6月23日
				JP	2023507570	A	2023年2月24日
				CL	2022001662	A1	2023年2月10日
				EP	4077309	A1	2022年10月26日
				BR	112022012110	A2	2022年12月13日
				MX	2022007678	A	2022年9月19日
				US	2021196710	A1	2021年7月1日
				US	11883393	B2	2024年1月30日
				PE	20221582	A1	2022年10月6日
				CO	2022008728	A2	2022年7月19日
				DOP	2022000128	A	2022年8月31日
				CA	3165168	A1	2021年6月24日
				TW	202136240	A	2021年10月1日
				CR	20220353	A	2022年10月20日