

(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
2024年12月19日 (19.12.2024)



(10) 国际公布号
WO 2024/255883 A1

(51) 国际专利分类号:

A61K 31/519 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 35/04* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2024/099397

(22) 国际申请日: 2024年6月14日 (14.06.2024)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202310707237.2 2023年6月14日 (14.06.2023) CN

(71) 申请人: 南京正大天晴制药有限公司 (NANJING CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省南京市南京经济技术开发区恒广路99号, Jiangsu 210046 (CN)。

(72) 发明人: 季晓君 (JI, Xiaojun); 中国江苏省南京市南京经济技术开发区恒广路99号, Jiangsu 210046 (CN)。周雨朦 (ZHOU, Yumeng); 中国江苏省南京市南京经济技术开发区恒广路99号, Jiangsu 210046 (CN)。周秋华 (ZHOU, Qiuhua); 中国江苏省南京市南京经济技术开发区恒广路99号, Jiangsu 210046 (CN)。左锐 (ZUO, Rui); 中国江苏省南京市南京经济技术开发区恒广路99号, Jiangsu 210046 (CN)。裴俊杰 (PEI, Junjie); 中国江苏省南京市南京经济技术开发区恒广路99号, Jiangsu 210046 (CN)。谭晓云 (TAN, Xiaoyun); 中国江苏省南京市南京经济技术开发区恒广路99号, Jiangsu 210046 (CN)。苗雷 (MIAO, Lei); 中国江苏省南京市南京经济技术开发区恒广路99号, Jiangsu 210046 (CN)。代清宇 (DAI, Qingyu); 中国江苏省南京市南京经济技术开发区恒广路99号, Jiangsu 210046 (CN)。

210046 (CN)。马昌友 (MA, Changyou); 中国江苏省南京市南京经济技术开发区恒广路99号, Jiangsu 210046 (CN)。吴舰 (WU, Jian); 中国江苏省南京市南京经济技术开发区恒广路99号, Jiangsu 210046 (CN)。徐丹 (XU, Dan); 中国江苏省南京市南京经济技术开发区恒广路99号, Jiangsu 210046 (CN)。朱春霞 (ZHU, Chunxia); 中国江苏省南京市南京经济技术开发区恒广路99号, Jiangsu 210046 (CN)。

(74) 代理人: 北京植众德本知识产权代理有限公司 (MERITS IP LTD.); 中国北京市东城区东中街29号29-2南写字楼五层506, Beijing 100027 (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, 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。

(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)。

(54) Title: USE OF AKT INHIBITOR IN PREPARATION OF DRUG FOR PREVENTING OR TREATING BREAST CANCER

(54) 发明名称: AKT抑制剂在制备预防或治疗乳腺癌药物中的用途

(57) Abstract: Disclosed in the present invention is a use of an AKT inhibitor in the preparation of a drug for preventing or treating breast cancer. In particular, provided is a use of an AKT inhibitor combined with fulvestrant in the preparation of a drug for preventing or treating breast cancer. The AKT inhibitor combined with the fulvestrant can effectively inhibit the growth of breast tumor cells and cell clone formation, has a significantly better effect than using either of the two alone, achieves an additive or synergistic effect, has low toxic and side effects on normal cells and high safety, provides a more effective method for treating breast cancer, and has an important clinical value.

(57) 摘要: 本发明公开了一种AKT抑制剂在制备预防或治疗乳腺癌药物中的用途。特别地, 提供一种AKT抑制剂联合氟维司群在制备预防或者治疗乳腺癌的药物中的用途。AKT抑制剂联合氟维司群可有效抑制乳腺肿瘤细胞的生长和细胞克隆形成, 联合效果显著优于单独用药, 具有相加或协同效应, 同时对正常细胞的毒副作用低, 安全性高, 为治疗乳腺癌提供更为有效的方法, 具有重要的临床价值。

WO 2024/255883 A1

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

AKT 抑制剂在制备预防或治疗乳腺癌药物中的用途

本申请要求申请日为 2023 年 6 月 14 日的中国专利申请 2023107072372 的优先权，本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明属于生物医药领域，具体涉及 AKT 抑制剂在制备预防或者治疗乳腺癌药物中的用途。

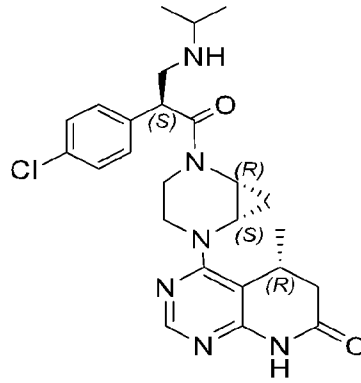
背景技术

癌症是仅次于心血管疾病的高死亡率疾病，全球癌症患者和死亡病例都在不断地增加。其中乳腺癌是全球最常见的恶性肿瘤，发病率逐年上升，是危害女性生命的“头号杀手”。根据乳腺癌的驱动基因，可以将乳腺癌分为六型，分别为：PI3K/Akt/mTOR 驱动型、生长因子受体(ERBB2、EGFR、FGFR1)驱动型、细胞周期因子(CCND1、CDK4、RB)驱动型、ER 驱动型和 BRCA1/2 驱动型。研究发现 PI3K-Akt 信号通路在 60%的乳腺癌中扮演重要的作用。由于 PI3K/Akt 的高激活率和重要作用，已有多款 PI3K/Akt 抑制剂获批乳腺癌适应症或正在多个类型的乳腺癌中开展临床试验。

靶向治疗特异性地针对肿瘤细胞改变的基因或者蛋白，具有特异性强、疗效显著、毒副作用小等优点，成为继手术、放疗、化疗三大传统治疗手段之外的一种全新的治疗手段，为广大乳腺癌患者带来了福祉。

AKT，是一类丝氨酸/苏氨酸激酶，通过下游众多效应器影响细胞存活、生长、代谢、增殖、迁移和分化。超过 50%的人类肿瘤存在 AKT 过度活化的现象。AKT 过活化可导致肿瘤发生、转移以及耐药性产生。AKT 具有三种亚型：AKT1、AKT2 和 AKT3。作为典型的蛋白激酶，每种亚型均由氨基末端的 PH 结构域 (Pleckstrin homology domain)、中部结合 ATP 的激酶结构域以及羧基末端的调节结构域组成。3 种亚型约 80%的氨基酸序列同源，仅在 PH 结构域和激酶结构域连接区变化较大。因此，抑制 AKT 活性既可避免抑制上游 PI3K 造成的严重副作用，也可避免抑制下游 mTOR 引起的负反馈机制影响药效，以 AKT 为靶点的分子靶向治疗逐渐得到人们的重视，是当前肿瘤靶向药物研发的重要方向。

WO2020156437A1 公开了一种式(A)所示的化合物，化学名为(R)-4-((1S, 6R)-5-((S)-2-(4-氯苯基)-3-(异丙基氨基)丙酰基)-2,5-二氮杂双环[4.1.0]庚-2-基)-5-甲基-5,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(6H)-酮，化学分子式见下式(A):



式 (A)

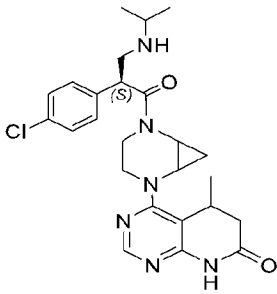
式(A)所示的化合物为 AKT 蛋白激酶抑制剂，能够有效抑制 AKT 激酶活性，用于局部晚期或转移性实体瘤的治疗。然而目前，还未有式(A)所示的化合物联合氟维司群在制备预防或者治疗乳腺癌药物中的报道。

发明内容

本发明的目的在于克服现有技术中存在的上述缺陷和不足，提供一种 AKT 抑制剂在制备预防或者治疗乳腺癌药物中的用途，尤其是提供一种 AKT 抑制剂联合氟维司群 (Fulvestrant) 在制备预防或者治疗乳腺癌药物中的用途。

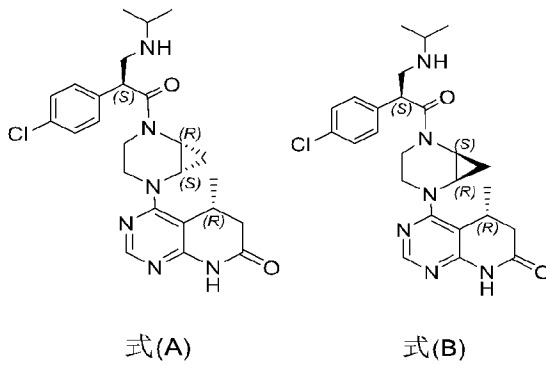
为实现上述目的，本发明提供了以下技术方案：

一种 AKT 抑制剂在制备预防或者治疗乳腺癌药物中的用途，其中，AKT 抑制剂为式(I)所示的化合物（以下统称式(I)化合物）或其药学上可接受的盐或其水合物。



式(I)

在一些实施方案中，所述式(I)化合物为式(A)化合物或式(B)化合物：



本发明还提供一种 AKT 抑制剂在制备预防或者治疗乳腺癌药物中的用途，其中，AKT 抑制剂为式(A)所示的化合物（以下统称式(A)化合物）或其药学上可接受的盐或其水合物。

在本发明优选的方案中，所述乳腺癌为激素受体阳性乳腺癌。

在本发明优选的方案中，所述乳腺癌为 HR 阳性乳腺癌。

在本发明优选的方案中，所述乳腺癌为 HR 阳性且 HER-2 阴性乳腺癌。

在本发明优选的方案中，所述乳腺癌为 ER 阳性、PR 阳性且 HER-2 阴性的激素受体阳性乳腺癌。

在本发明优选的方案中，所述乳腺癌为标准治疗失败的、局部晚期的或转移性的 HR 阳性且 HER-2 阴性的乳腺癌。

在本发明优选的方案中，所述乳腺癌为有或无 PI3K/Akt/PTEN 通路改变的标准治疗失败的、局部晚期的或转移性的 HR 阳性且 HER-2 阴性的乳腺癌。

在本发明优选的方案中，所述乳腺癌为有 PI3K/Akt/PTEN 通路改变的标准治疗失败的、局部晚期的或转移性的 HR 阳性且 HER-2 阴性的乳腺癌。

在本发明优选的方案中，所述乳腺癌为无 PI3K/Akt/PTEN 通路改变的标准治疗失败的、局部晚期的或转移性的 HR 阳性且 HER-2 阴性的乳腺癌。

在本发明优选的方案中，式(A)化合物与氟维司群联合使用。

在本发明的一个实施方式中，联合使用的给药方式选自同时、并行、独立或按顺序地应用。

在本发明的一个实施方式中，联合使用的给药途径选自口服、胃肠外、直肠、经肺或局部给药等方式，所述胃肠外给药包括但不限于静脉注射、皮下注射、肌肉注射。

在本发明的一个实施方式中，式(A)化合物的给药剂量为 0.1~1000mg，具体可选 1mg、2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、12.5mg、15mg、17.5mg、20mg、22.5mg、25mg、27.5mg、30mg、32.5mg、35mg、37.5mg、40mg、42.5mg、45mg、47.5mg、50mg、52.5mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、105mg、110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、260mg、270mg、280mg、290mg、300mg、350mg、400mg、450m、500mg、550mg、

600mg、700mg、750mg、800mg、900mg 或 1000mg 以及上述任意两个数值之间的值(虽未一一列举,但视为明确指出);优选 20~500 mg;更优选 100、200、300、400 或 500mg;进一步优选 300、400 或 500mg。

在本发明的一个实施方式中,式(A)化合物的给药频次可以是一日一次、一日二次、一日三次、一周一次、二周一次、三周一次、一月一次、21+7(28 天为一个周期,前 21 天一日一次或一日二次,休息 7 天)、4+3(7 天为一个周期,前 4 天一日一次或一日二次,休息 3 天)或 5+2(7 天为一个周期,前 5 天一日一次或一日二次,休息 2 天);优选一日一次、一日二次、21+7(28 天为一个周期,前 21 天一日一次或一日二次,休息 7 天)、4+3(7 天为一个周期,前 4 天一日一次或一日二次,休息 3 天)或 5+2(7 天为一个周期,前 5 天一日一次或一日二次,休息 2 天)。

在本发明的一个实施方式中,式(A)化合物的给药频次为一日一次、一日二次、一日三次、一周一次、二周一次、三周一次或一月一次;优选一日一次或一日二次。

在本发明的一个实施方式中,所述式(A)化合物给药频次为一日一次、一日二次或一日三次,连续给药 21 天,然后是 1 周至 2 周不进行化合物的给药的间隔期;或者连续给药 5 天或 4 天,然后是 1 天至 3 天不进行化合物的给药的间隔期。

在本发明的一个实施方式中,所述式(A)化合物给药频次为一日一次或一日二次,连续给药 21 天,然后是 1 周不进行化合物的给药的间隔期;或者连续给药 5 天,然后是 2 天不进行化合物的给药的间隔期;或者连续给药 4 天,然后是 3 天不进行化合物的给药的间隔期。

在本发明的一个实施方式中,氟维司群的给药剂量为 0.1~800mg,具体可选 1mg、2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、12.5mg、15mg、17.5mg、20mg、22.5mg、25mg、27.5mg、30mg、32.5mg、35mg、37.5mg、40mg、42.5mg、45mg、47.5mg、50mg、52.5mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、105mg、110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、260mg、270mg、280mg、290mg、300mg、350mg、400mg、450m、500mg、600mg、700mg、750mg 或 800mg 以及上述任意两个数值之间的值(虽未一一列举,但视为明确指出),优选给药剂量为 20~500 mg;更优选 100、200、300mg、400mg 或 500mg 进一步优选 300、400 或 500mg。

在本发明的一个实施方式中,氟维司群的给药频次可以是一日一次、一周一次、二周一次、三周一次、四周一次、一月一次或两月一次;优选二周一次或四周一次。

在本发明的一个实施方式中,式(A)化合物的给药频次为 21+7(28 天为一个周期,前 21 天一日一次或一日二次,休息 7 天);氟维司群的给药频次为 28 天为一周期,第一周期首次给药后两周再给药一次,之后每周期第 1 天给药一次。

在本发明的一个实施方式中,28 天为一周期;式(A)化合物的给药频次为连续给药 21 天,然后是在各给药周期之间 1 周的间隔期;氟维司群的给药频次为第一周期首次给药后两周再给药一次,之后每周期第 1 天给药一次。

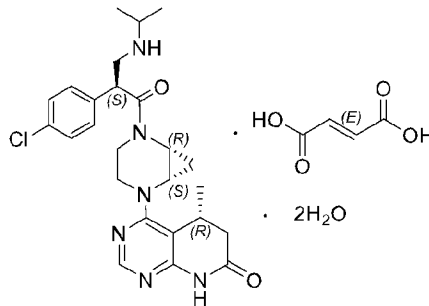
在本发明的一个实施方式中，以质量比计，式(A)化合物与氟维司群的剂量比例选自0.001-500:1，优选0.01:1、0.1:1、0.2:1、0.5:1、1:1、1.5:1、2:1、3:1、5:1、8:1、10:1、12:1、15:1、18:1、20:1、30:1、40:1、50:1、100:1、130:1、150:1、180:1、200:1、220:1、250:1、300:1、350:1、400:1或500:1以及上述任意两个数值之间的值(虽未一一列举，但视为明确指出)；优选0.001-100:1。

在本发明的一个实施方式中，式(A)化合物和氟维司群可以单独联合使用，还可与癌症治疗的其它治疗剂或治疗方法一起组合使用，例如与其它化疗、激素、抗体、靶向药物等治疗剂以及手术和/或放射治疗的组合治疗。

在本发明的一个实施方式中，式(A)化合物可以以游离碱的形式给予患者，也可以以药学上可接受的盐、水合物和前药(将在体内转化为游离碱形式)的形式给药，例如富马酸盐形式。式(A)化合物或其盐可以参考WO2022017448A1公开的制备方法制备。

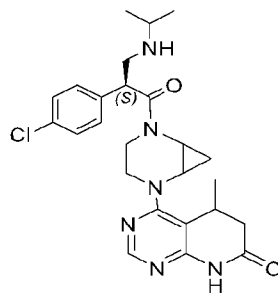
在本发明的一个实施方式中，式(A)化合物药学上可接受的盐为一富马酸盐。

在本发明的一个实施方式中，式(A)化合物药学上可接受的盐为一富马酸盐二水合物，化学名为(R)-4-((1S, 6R)-5-((S)-2-(4-氯苯基)-3-(异丙基氨基)丙酰基)-2,5-二氮杂双环[4.1.0]庚-2-基)-5-甲基-5,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(6H)-酮富马酸盐二水合物，化学分子式见下式(IA)：



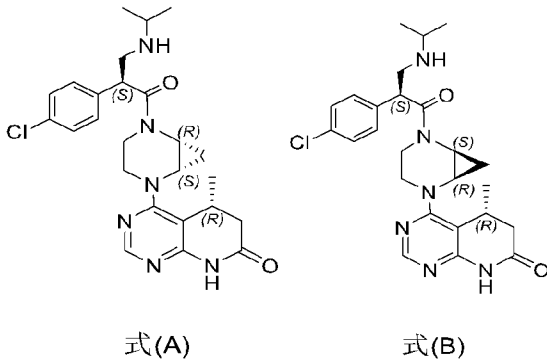
式(IA)

本发明还提供一种药物组合或药物组合物，其含有式(I)化合物或其药学上可接受的盐和氟维司群，以及一种或多种药学上可接受的载体；



式(I)

在一些实施方案中，所述式(I)化合物为式(A)化合物或式(B)化合物：



本发明还提供一种药物组合，其含有式(A)化合物或其药学上可接受的盐和氟维司群，以及一种或多种药学上可接受的载体。

所述药物组合或药物组合物中，式(A)化合物和/或氟维司群的给药方式、给药剂量、给药频次、比例与前述联合使用部分相适应。

本发明还提供一种药物组合物，其含有式(A)化合物或其药学上可接受的盐和氟维司群，以及一种或多种药学上可接受的载体。

本发明所述的式(A)化合物和氟维司群药物组合物，可以制成药学上可接受的任一剂型。例如，可以配制为片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂、注射剂(包括注射液、注射用无菌粉末与注射用浓溶液)、栓剂、吸入剂或喷雾剂。

本发明的所述的式(A)化合物和氟维司群药物组合物还可以以任何合适的给药方式，例如口服、肠胃外、直肠、经肺或局部给药等方式施用于需要这种治疗的患者或受试者。当用于口服给药时，所述药物组合物可制成口服制剂，例如口服固体制剂，如片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂等；或，口服液体制剂，如口服溶液剂、口服混悬剂、糖浆剂等。当制成口服制剂时，所述药物制剂还可包含适宜的填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等。

本发明的式(A)化合物和氟维司群药物组合物可以单独给药，或者还可与除氟维司群以外的乳腺癌治疗的其它治疗剂或治疗方法一起组合使用，例如与其它化疗、激素、抗体、靶向药物等治疗剂以及手术和/或放射治疗的组合治疗。

本发明还提供一种预防和/或治疗乳腺癌的方法，包括向患者施用治疗有效量的式(A)化合物和氟维司群。

本发明还提供一种预防和/或治疗乳腺癌的方法，包括向患者施用治疗有效量的式(A)化合物和氟维司群的药物组合物。

有益效果：

本发明提供一种 AKT 抑制剂联合氟维司群在制备预防或者治疗乳腺癌药物中的用途，可有效抑制乳腺肿瘤细胞的生长和细胞克隆形成，联合效果显著优于单独用药，具有相加或协同效应，同时对正常细胞的毒副作用低，安全性高，为治疗乳腺癌提供更为有效的方法，具有重要的临床价值。

相关定义

除非有特定说明，下列用在说明书和权利要求书中的术语具有下述含义：

本文中所述的“联合”是一种给药方式，其包括两种药物先后，或同时给药的各种情况，是指在一定时间期限内以任何方式给予至少一种剂量的式(A)化合物和至少一种剂量的氟维司群。所述的时间期限可以是一个给药周期内，可以同时或依次给予式(A)化合物抑制剂和氟维司群，所述的任何方式包括通过相同给药途径或不同给药途径给予式(A)化合物和氟维司群。例如，在一个实施方式中，一个或多个剂量的式(A)化合物与一个或多个剂量的氟维司群同时或分开施用；在一个实施方式中，多剂量的式(A)化合物与多剂量氟维司群同时或分开施用；在一个实施方式中，多剂量的式(A)化合物与一个剂量的氟维司群同时或分开施用；在一个实施方式中，一个剂量的式(A)化合物与多剂量氟维司群同时或分开施用；在一个实施方式中，一个剂量的式(A)化合物与一个剂量的氟维司群同时或分开施用；在所有实施方式中，式(A)化合物可首先施用或氟维司群可首先施用。术语“同时给药”指的是指两种或两种以上的药物在同一时间或在非常接近的时间内给予患者。术语“并行给药”指的是两种或两种以上的药物在相同的一段时间段内给药，例如在同一天，但不一定在同一时间；术语“独立给药”指的是在一段时间内独立给药一种药物，例如在几天或一周的过程中独立给药一种药物，然后在随后的一段时间内独立给药其它药物；术语“按顺序给药”是指药物按照特定的顺序给予患者，每种药物在前一种药物之后给予，形成一个有序的序列。

本文中所述的“口服给药”指通过口服的方式将药物摄入体内，药物通过胃肠道吸收进入血液循环，然后分布到全身或作用于特定的器官。

本文中所述的“胃肠外给药”指不通过胃肠道的给药方式，包括皮下注射、肌肉注射、静脉注射等。

本文中所述的“直肠给药”指通过肛门将药物送入直肠，药物通过直肠黏膜吸收进入血液循环的方式。

本文中所述的“经肺给药”指通过吸入的方式将药物直接送入肺部，药物通过肺泡吸收进入血液循环。

本文中所述的“局部给药”指通过将药物直接涂层或涂抹在表皮组织上的给药方式，包括口腔或阴道的皮肤或粘膜。

本文中所述的“组合使用”或“与.....组合使用”并不旨在暗示必须物理混合或同时给予疗法或治疗剂和/或配制这些治疗剂用于一起递送，尽管这些递送方法在本文所述的范围内。这些组合中的治疗剂可以与一种或多种其他另外的疗法或治疗剂同时、在其之前或之后给予。可以按任何顺序给予治疗剂。一般而言，每种治疗剂将以针对该治疗剂所确定的剂量和/或时间排程给予。还应理解，该组合中使用的另外的治疗剂可以按单一组合物一起给予或按不同组合物单独给予。一般而言，预期组合中使用的另外的治疗剂以不超过它们单独使用时的水平使用。在一个实施方式中，组合中使用的水平将低于单一药剂疗法中使用的水平。

本文中所述的“联合使用”、“组合使用”，可以一起使用具有式(A)化合物或其药学上可接受的盐和氟维司群。取决于预期的给药剂量和频率，两种化合物能一起给予或单独给予。给药的剂量和频率可以根据所使用的化合物和待治疗的具体病症而变化。通常，优选使用足以提供有效治疗的最小剂量，并且其可以通过以下标准来确定，例如患者的年龄、体重和性别；待治疗的癌症的程度和严重性；以及治疗医师的判断。通常可以使用适合于正在治疗的病症的测定法来监测患者的治疗效果，也可以使用本领域熟知的常规测试和程序来确定最佳剂量。例如，如由治疗情况的紧急状态所指示的，可以给予单次推注，可以随着时间的推移给予若干个分次剂量，或可以按比例地减少或增加剂量。这些测定法为本领域的普通技术人员所熟知的。另外，还应当理解可以通过任何合适的途径给予本发明的组合的治疗剂，给药途径可以根据例如该组合的接受者的健康状况和待治疗的癌症而变化。

本文中所述的“药物组合物”指含至少一种治疗剂和至少一种药学上可接受的载体的混合物，所述的“药学上可接受的载体”包括但不限于稀释剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂。

本文中所述的“给药剂量”，提及的量是指治疗剂的量。例如，当给予 2mg 剂量的式(A)化合物并且将式(A)化合物以含有式(A)化合物富马酸盐的片剂给予时，该片剂将含有相当于 2mg 式(A)化合物的式(A)化合物富马酸盐。

本文中所述的“盐”可以单独存在或以与本发明游离化合物的混合物存在，并且优选地是药学上可接受的盐。所述的“药学上可接受的盐”指药学上常用的有机酸盐或无机酸盐，其中有机酸盐包括但不限于富马酸盐、甲磺酸盐、羟基乙磺酸盐、 α -萘磺酸盐、对甲苯磺酸盐、1,2-乙二磺酸盐、草酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、L-(+)-酒石酸盐、马尿酸盐、L-抗坏血酸盐、L-苹果酸盐、苯甲酸盐或龙胆酸盐，所述无机酸盐包括但不限于盐酸盐、硫酸盐或磷酸盐。在一个实施方式中，“药学上可接受的盐”为富马酸盐；优选一富马酸盐；更优选一富马酸盐水合物；更进一步优选一富马酸盐二水合物。

本文中所述“HR 阳性(Hormone Receptor)乳腺癌”，其中“HR”即激素受体。激素受体包括雌激素受体(Estrogen Receptor, ER)和孕激素受体(Progesterone Receptor, PR)。

本文中所述“HER-2 阴性乳腺癌”指的是人表皮生长因子受体 2(Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, 简称 HER2)阴性的乳腺癌。

本文中所述“标准治疗失败的”指的是既往接受过内分泌治疗，且：(a) 有(新)辅助内分泌治疗期间或结束后 12 个月内乳腺癌复发或进展的放射学证据，或 (b) 有接受内分泌治疗局部晚期或转移性乳腺癌，治疗期间或治疗结束后出现进展的放射学证据。

本文中所述“局部晚期”指的是肿瘤局限于原发器官或者邻近的组织器官，但是可能发病时间较长，瘤体比较大，然而还没有发生远处器官的转移。根据 NCCN(美国国家综合癌症网络)指南，局部晚期乳腺癌即 III 期乳腺癌，局部晚期乳腺癌分为可手术的局部晚期乳腺癌(cT3N1M0)和不可手术的局部晚期乳腺癌(c 任何 TN2M0, 及 IIIB 期, IIIC 期)。在一个实施方式中，局部晚期乳腺癌是不可手术的局部晚期乳腺癌(c 任何 TN2M0, 及 IIIB 期, IIIC 期)。

本文中所述的“治疗有效量”包含足以改善或预防病症的症状或病症的量。在癌症的情况下，治疗有效剂量的药物可减少癌细胞的数目；缩小肿瘤的尺寸；抑制(即一定程度的减缓和优选阻止)癌细胞浸润到周围器官中；抑制(即一定程度的减缓和优选阻止)肿瘤转移；一定程度的抑制肿瘤生长；和/或一定程度的减轻一种或多种与该病症有关的症状。根据药物可阻止现有癌细胞生长和/或杀死现有癌细胞的程度，它可以是细胞抑制性的和/或细胞毒性的。对于癌症治疗，可通过评估存活持续时间、无进展存活(PFS)持续时间、响应率(RR)、响应持续时间和/或生活质量来测量体内功效。

本文中所述“MTD”为最大耐受剂量。

本文中所述“DLT”定义为每个剂量组受试者给药开始至第一个疗程给药结束(共 28 天)出现的与研究药物有相关性(包括肯定有关、很可能有关或可能有关)的以下毒性反应：(1)血液学毒性：4 级中性粒细胞减少持续 >3 天；≥3 级发热性中性粒细胞减少；4 级血小板减少；伴有出血的 3 级血小板减少；4 级贫血；(2)非血液学毒性：4 级非血液学毒性；3 级非血液学毒性，经治疗后 3 天内仍不能恢复至 ≤2 级(除外经研究者判断无临床症状且无需干预的单纯性实验室检查异常，除外高血糖)；4 级高血糖症，血糖 >27.8 mmol/L 或 500 mg/dL；3 级高血糖症，血糖 >13.9 mmol/L 或 250 mg/dL，经治疗后仍然持续 ≥7 天；(3)其他经研究者判断须永久停用研究药物或导致 DLT 观察期内接受研究药物总剂量小于计划给药量的 75% 的毒性反应。

本文中所述“RP2D”意为 II 期临床试验推荐剂量。

本文中所述“客观缓解率(ORR)”，定义为经治疗后，肿瘤得到完全缓解(CR)和部分缓解(PR)受试者所占比例。

本文中所述“疾病控制率(DCR)”，定义为经治疗后，肿瘤得到完全缓解(CR)、部分缓解(PR)和疾病稳定(SD)的受试者所占比例。

本文中所述“缓解持续时间(DOR)”，定义为从开始记录客观缓解至首次出现肿瘤进展、或因任何原因引起死亡的时间。

本文中所述“无进展生存期(PFS)”，定义为从开始接受治疗至出现肿瘤进展或因任何原因引起死亡的时间。

本文中所述“OS”，总生存期，定义为从随机化开始到因各种原因导致病人死亡之间的时间。

本文中所述“ECOG 体能状态评分”是指美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 体能状态评分 (Zubrod-ECOG-WHO, ZPS, 5 分法) 是评估肿瘤患者一般状况的重要指标，可以帮助预判患者预后，也可以估计患者对各种治疗的耐受程度，是多种预后评价体系中的重要参数。

本文中所述“AE 发生率”是指在医学领域指不良事件,病人或临床试验受试者接受一种药品后出现的不良医学事件。

本文中所述“协同效应”指的是联合应用的两种药物的作用比它们单独作用更为有效的现象，相对于拮抗作用。

本文中公开的式(D)化合物或式(A)化合物是一种有效的 AKT 抑制剂，其制备方法公布于国际申请 WO2020156437A1 中，本文所述的“化合物”包括所有的立体异构体和互变异构体。

本发明化合物可以是不对称的，例如，具有一个或多个立体异构体。除非另有说明，所有立体异构体都包括，如对映异构体和非对映异构体。本发明的含有不对称碳原子的化合物可以以光学活性纯的形式或外消旋形式被分离出来。光学活性纯的形式可以从外消旋混合物拆分，或通过使用手性原料或手性试剂合成。外消旋体、非对映异构体、对映异构体都包括在本发明的范围之内。

本文中所述“氟维司群”包括其立体异构体、溶剂化物或其药学上可接受的盐。

本文中，除非特别说明，当提及式(A)化合物或氟维司群的用量时，指的是活性化合物（游离碱）的用量。可以理解，当其应用形式为药学上可接受的盐或水合物时，其用量或二者的比例，仍然可以活性化合物计。

具体实施方式

以下典型实例用来举例说明本发明，以显示本发明组合物的有利活性或有益技术效果。但是应当理解，下述试验方案仅仅是对本发明内容的示例，而不是对本发明范围的限制。在本领域内的技术人员对本发明所做的简单替换或改进等均属于本发明所保护的技术方案。

实施例 1：式(A)化合物单独或者联合氟维司群对乳腺癌的细胞增殖抑制实验

1.实验目的：评估式(A)化合物单独/联合使用氟维司群对 5 种细胞系增殖的影响。

2.实验方法

2.1 细胞培养

a)、BT-474 细胞培养于 Hybri-Care 培养基中，加 1%双抗和 10% FBS，置于 37℃、5% CO₂ 条件下培养； b)、MCF-7 细胞培养于 EMEM 培养基中，加 1%双抗，0.01 mg/mL 胰岛素和 10% FBS，置于 37℃、5% CO₂ 条件下培养； c)、ZR-75-1 细胞培养于 RPMI-1640 培养基中，加 1%双抗和 10% FBS，置于 37℃、5% CO₂ 条件下培养； d)、T47D 细胞培养于 RPMI-1640 培养基中，加 1%双抗，0.2U/mL 胰岛素和 10% FBS，置于 37℃、5% CO₂ 条件下培养； e)、CAMA-1 细胞培养于 EMEM 培养基中，加 1%双抗和 10% FBS，置于 37℃、5% CO₂ 条件下培养。

2.2 细胞铺板

a)、细胞常规培养至细胞饱和度为 80%-90%，数量到达要求时，收取细胞； b)、用相应的培养基重悬，计数，配制成合适密度的细胞悬液； c)、将细胞悬液加入 384 孔板，每孔 40 μ L。

表 1、不同细胞系铺板密度

编号	细胞	密度（每孔）
1	BT-474	1000

2	MCF-7	500
3	ZR-75-1	500
4	T47D	500
5	CAMA-1	1000

d)、细胞在 37℃, 5%CO₂ 培养箱中培养过夜。

2.3 化合物的准备

a)、式(A)化合物从原液 60 mM 开始 3 倍稀释 10 个浓度 (使用式(A)化合物的一富马酸盐二水合物, 浓度以式(A)化合物游离碱计; 参考 WO2022017448A1 公开的制备方法制备式(A)化合物或其盐); b)、氟维司群用 DMSO 从 10 mM 稀释到 2 mM, 然后开始 3 倍稀释 10 个浓度; c)、氟维司群用 DMSO 从 2 mM 稀释到 0.2 mM, 然后开始 3 倍稀释 10 个浓度; d)、氟维司群用 DMSO 从 0.2 mM 稀释到 2 μM; e)、氟维司群用 DMSO 从 2 μM 稀释到 0.8 μM; f)、氟维司群用 DMSO 从 2 μM 稀释到 0.3 μM; g)、氟维司群用 DMSO 从 0.8 μM 稀释到 0.08 μM; h)、DMSO 的终浓度为 0.1%; i)、细胞加 DMSO 作为高读值对照孔; j)、无细胞培养基作为低读值对照孔。

2.4 化合物处理细胞

a)、单独用药:

BT474, ZR-75-1 细胞铺板 24 小时以后, 化合物单独作用, 对于式(A)化合物: 加入 20 nL 步骤 2.3 a)准备的化合物+20 nL DMSO。对于化合物氟维司群: 加入 20 nL 步骤 2.3 b)准备的化合物+20 nL DMSO。

MCF-7, T47D, CAMA-1 细胞铺板 24 小时以后, 化合物单独作用, 对于式(A)化合物: 加入 20 nL 步骤 2.3 a)准备的化合物+20 nL DMSO。对于化合物氟维司群: 加入 20 nL 步骤 2.3 c)准备的化合物+20 nL DMSO。

b)、联合用药:

BT474, ZR-75-1 细胞铺板 24 小时以后, 式(A)化合物与氟维司群联合作用: 20 nL 步骤 2.3 a)准备的化合物+20 nL 步骤 2.3 b), d)准备的化合物。

MCF-7 细胞铺板 24 小时以后, 式(A)化合物与氟维司群联合作用: 20 nL 步骤 2.3 a)准备的化合物+20 nL 步骤 2.3 c), e), f)准备的化合物。

T47D 细胞铺板 24 小时以后, 式(A)化合物与氟维司群联合作用: 20 nL 步骤 2.3 a)准备的化合物+20 nL 步骤 2.3 c), e), g)准备的化合物。

CAMA-1 细胞铺板 24 小时以后, 式(A)化合物与氟维司群联合作用: 20 nL 步骤 2.3 a)准备的化合物+20 nL 步骤 2.3 c)准备的化合物。

c)、检测化合物终浓度:

1) BT474, ZR-75-1 细胞:

梯度浓度式(A)化合物 (nM): 30000, 10000, 3333, 1111, 370, 123, 41.2, 13.7, 4.57, 1.52 nM

点对点联用氟维司群 (nM): 1000, 333, 111, 37, 12.3, 4.1, 1.37, 0.46, 0.15, 0.05, 分别与梯度浓度的式(A)化合物联用;

单浓度联用氟维司群 (nM): 1000, 1, 分别与梯度浓度的式(A)化合物联用。

2) MCF-7 细胞:

式(A)化合物 (nM): 30000, 10000, 3333, 1111, 370, 123, 41.2, 13.7, 4.57, 1.52;

点对点联用氟维司群 (nM): 100, 33.3, 11.1, 3.7, 1.23, 0.41, 0.14, 0.046, 0.015, 0.005, 分别与梯度浓度的式(A)化合物联用;

单浓度联用氟维司群 (nM): 0.4, 0.15, 分别与梯度浓度的式(A)化合物联用。

3) T47D 细胞:

式(A)化合物 (nM): 30000, 10000, 3333, 1111, 370, 123, 41.2, 13.7, 4.57, 1.52;

点对点联用氟维司群 (nM): 100, 33.3, 11.1, 3.7, 1.23, 0.41, 0.14, 0.046, 0.015, 0.005, 分别与梯度浓度的式(A)化合物联用;

单浓度联用氟维司群 (nM): 0.4, 0.04, 分别与梯度浓度的式(A)化合物联用。

4) CAMA-1 细胞:

式(A)化合物 (nM): 30000, 10000, 3333, 1111, 370, 123, 41.2, 13.7, 4.57, 1.52;

点对点联用氟维司群 (nM): 100, 33.3, 11.1, 3.7, 1.23, 0.41, 0.14, 0.046, 0.015, 0.005, 分别与梯度浓度的式(A)化合物联用;

单浓度联用氟维司群 (nM): 1.2, 0.14, 分别与梯度浓度的式(A)化合物联用。

d)、细胞培养板 1000 rpm 离心 1 min, 放置于 37°C, 5%CO₂ 培养箱 7 天。

2.5 CTG 方法检测

a)、每孔加 40 μL CTG 试剂(CelltiterGlo 试剂盒), 放置快速振荡器振荡 2 分钟, 1000 rpm 离心 1 min 室温避光放置 30 分钟; b)、用 Envision 仪器读取化学发光信号值。

2.6 数据分析

采用 2.4 部分单药或单浓度联用测得的抑制率数据, 用 GraphPad Prism 8 software 计算 IC₅₀, 利用以下非线性拟合公式来得到化合物的 IC₅₀ (半数抑制浓度): $Y = \text{最小值} + (\text{最大值} - \text{最小值}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{斜率})})$

X: 化合物浓度 log 值, Y: 抑制率 (%inhibition)

抑制率 (%inhibition) = $100 - (\text{化合物孔读值} - \text{低读值对照读数}) / (\text{高读值对照读数} - \text{低读值对照读数}) * 100$

2.7 细胞增殖活性 IC₅₀

细胞增殖活性 IC₅₀ 测定结果见下表 2~5。

表 2、式(A)化合物联合氟维司群对 BT-474、ZR-75-1 细胞增殖抑制作用的研究结果

化合物	BT-474 细胞 /IC ₅₀ (nM)	对 BT-474 细胞 的最大抑制率 (%)*	ZR-75-1 细胞 /IC ₅₀ (nM)	对 ZR-75-1 细胞 的最大抑制率 (%)*
式(A)化合物	668.38	84.62	2169.53	92.45
氟维司群	>1000	43.33	>1000	43.96
式(A)化合物+1 μM 氟 维司群	10.60	88.33	<1.52	95.60
式(A)化合物+1 nM 氟 维司群	153.20	86.45	33.90	94.13

注：*最大抑制率为用 GraphPad Prism 8 software 计算 IC₅₀ 时自动拟合获得的最大值。

表 3、式(A)化合物联合氟维司群对 MCF-7 细胞增殖抑制作用的研究结果

化合物	MCF-7 细胞/IC ₅₀ (nM)	对 BT-474 细胞的最大抑制率 (%)*
式(A)化合物	758.57	98.92
氟维司群	0.19	54.67
式(A)化合物+0.4 nM 氟维 司群	≤1.5	98.13
式(A)化合物+0.15 nM 氟维 司群	6.91	98.77

注：*最大抑制率为用 GraphPad Prism 8 software 计算 IC₅₀ 时自动拟合获得的最大值。

表 4、式(A)化合物联合氟维司群对 T47D 细胞增殖抑制作用的研究结果

化合物	T47D 细胞/IC ₅₀ (nM)	对 T47D 细胞的最大抑制率 (%)*
式(A)化合物	358.23	91.47
氟维司群	0.09	62.71
式(A)化合物+0.4 nM 氟维司 群	<1.52	94.43
式(A)化合物+0.04 nM 氟维司	64.03	92.19

群		
---	--	--

注：*最大抑制率为用 GraphPad Prism 8 software 计算 IC₅₀ 时自动拟合获得的最大值。

表 5、式(A)化合物联合氟维司群对 CAMA-1 细胞增殖抑制作用的研究结果

化合物	CAMA-1 细胞/IC ₅₀ (nM)	对 CAMA-1 细胞的最大抑制率(%)*
式(A)化合物	1131.45	95.43
氟维司群	>100	/
式(A)化合物+1.2 nM 氟维司群	80.65	98.74
式(A)化合物+0.14nM 氟维司群	129.13	98.42

注：*最大抑制率为用 GraphPad Prism 8 software 计算 IC₅₀ 时自动拟合获得的最大值。

结论：式(A)化合物单独及分别与氟维司群联合使用，在 5 个细胞（BT-474，MCF-7，ZR-75-1，T47D，CAMA-1）上均具有良好的体外抗细胞增殖作用。

2.8 化合物联用评价指数（Synergy.score）

检测方法：将 2.4 部分点对点联用测得的抑制率数据导入 SynergyFinder 网站（<https://tangsoftwarelab.shinyapps.io/synergyfinder/#!/dashboard>。）特定的计算模板中并上传，进行联用指数的分析。

评价标准：Synergy.score <-10，两种化合物之间的相互作用为拮抗；

-10<Synergy.score <10，两种化合物之间的相互作用为加和；

Synergy.score >10，两种化合物之间的相互作用为协同。

具体化合物联用评价指数如下表所示：

表 6、不同细胞系的化合物联用指数

细胞系	药物联用	Synergy.score
BT-474	式(A)化合物+氟维司群	7.055
MCF-7	式(A)化合物+氟维司群	10.249
ZR-75-1	式(A)化合物+氟维司群	10.412
T47D	式(A)化合物+氟维司群	11.299
CAMA-1	式(A)化合物+氟维司群	16.837

结论：式(A)化合物与氟维司群联合使用，对抑制 MCF-7、ZR-75-1、T47D、CAMA-1 等

乳腺癌细胞的增殖具有协同作用。

实施例 2：式(A)化合物与氟维司群联合治疗 MCF-7 人源乳腺癌皮下异种移植模型的抑瘤率研究

1.实验目的：该研究目的是评估式(A)化合物联合氟维司群在雌性 BALB/c nude 小鼠 MCF-7 人源乳腺癌皮下异种移植模型中的疗效。

2.实验材料及仪器设备

2.1 实验动物：BALB/c 裸鼠，6-8 周，雌性，体重 18-20 g，购买自北京安凯毅博生物技术股份有限公司，饲养环境为 SPF 级、温度为(23±3)℃、湿度为 40 - 70%。

2.2 供试品

2.2.1 溶媒选择：

式(A)化合物溶媒：1,2-丙二醇（PG）：50% Solutol HS-15：0.5% 羟丙基甲基纤维素（HPMC）=2：1：7

2.2.3 配制方法见下表：

表 7、化合物配制方法

药物	配制方法	浓度 (mg/mL)	贮存
溶媒	<p>50% Solutol HS-15：称取适量 Solutol HS-15 固体加热至溶解，然后准确称取 250 g Solutol HS-15 液体，加超纯水至 500 mL 涡旋混匀，得 50% Solutol HS-15 水溶液，室温保存备用。</p> <p>0.5% HPMC（羟丙基甲基纤维素）：称取 2.5 g HPMC，加超纯水至 500 mL 涡旋混匀，得 0.5% HPMC 水溶液，室温保存备用。</p> <p>1,2-PG & 50% Solutol HS-15 & 0.5% HPMC：分别吸取适量体积丙二醇（1,2-PG）、50% Solutol HS-15 水溶液和 0.5% HPMC 水溶液，混合均匀。混合液中 1,2-PG、50% Solutol HS-15 水溶液和 0.5% HPMC 水溶液的比例为 20:10:70（v:v:v），作为空白溶媒，室温保存。</p>	-	室温保存
式(A)化合物	称取 20.1 mg 式(A)化合物粉末（使用式(A)化合物的一富马酸盐二水合物，参考 WO2022017448A1 公开的制备方法，制备式(A)化合物或其盐，折算系数：	2.5	现用现配

药物	配制方法	浓度 (mg/mL)	贮存
	74.28%)，加入1.194 mL的PG涡旋超声混匀后加入0.597 mL的50% Solutol HS-15水溶液涡旋超声混匀最后加入4.180 mL的0.5% HPMC溶液，涡旋超声混匀成均一溶液。		
氟维司群	吸取2.8 mL的 50 mg/mL的的氟维司群 注射液，直接使用即可	50	现用现取

3.实验方法与步骤

3.1 细胞培养

用含有灭活的 15%胎牛血清，100 U/mL 的青霉素和 100 $\mu\text{g/mL}$ 的链霉素的 DMEM 培养基在 37°C、5% CO₂ 的培养箱中培养 MCF-7 肿瘤细胞。将处于对数生长期的肿瘤细胞用于体内肿瘤的接种。

3.2 肿瘤细胞的接种与分组

MCF-7 肿瘤细胞接种前一天，小鼠需要进行左侧皮下埋植雌激素片（0.5 mg，释放期 90 天）。将无血清的 DMEM 培养液重悬的 MCF-7 肿瘤细胞以 1.5×10^7 （0.2 mL+ Matrigel）接种于实验动物的右侧肋部皮下，共接种 72 只动物。肿瘤长至 204 mm³ 左右选出 48 只肿瘤体积较均一的动物分组给药，共 4 组，按照给药方案给药。

表 8、化合物给药方案

组别	例数	治疗	剂量 (mg/kg)	给药体积(μL)	药物浓度 (mg/mL)	给药途径	治疗周期
1	12	空白对照	--	10	--	p.o.	QD x 4 周
2	12	式(A)化合物	25	10	2.5	p.o.	QD x 4 周
3	12	氟维司群	5 mg/mouse	100 μL /mouse	50	s.c.	QW x 4 周
4	12	式(A)化合物	25	10	2.5	p.o.	QD x 4 周
		氟维司群	5 mg/mouse	100 μL /mouse	50	s.c.	QW x 4 周

注：p.o.表示口服给药；s.c.表示皮下注射给药；QD x 4 周表示每天给药一次，连续给药

四周；QW x 4 周表示每周给药一次，连续给药四周。

3.3 检测指标

3.3.1 肿瘤体积：每周使用游标卡尺对肿瘤体积进行 2 次的测量，测量肿瘤的长径和短径，其体积计算公式为：体积 = $0.5 \times \text{长径} \times \text{短径}^2$ 。

3.3.2 动物给药后的反应：在进行肿瘤体积测量的同时，称量小鼠体重。记录小鼠体重的变化与给药时间的关系。同时观察小鼠的存活情况和健康状况如给药期间动物活动、进食等一般状态。

3.4 药物评价指标

3.4.1 相对肿瘤体积增比值 T/C (%)

$T/C (\%) = \text{治疗组相对肿瘤体积的均值} / \text{对照组相对肿瘤体积的均值} \times 100$

3.4.2 肿瘤生长抑制率(TGI, %)

肿瘤生长抑制率(TGI, %)= $(1 - T/C) \times 100$

3.5 统计学分析

3.5.1 数据采集：按实验方案的要求进行测量和观察、手工记录或直接记录在计算机数据库。

3.5.2 统计分析：应用统计学软件 SPSS 16.0 和 One-Way ANOVA 检验对肿瘤体积进行组间统计学分析， $p < 0.05$ 认为有显著性差异。

4. 实验结果

表 9、式(A)化合物联合氟维司群在 MCF-7 人源乳腺癌皮下异种移植模型的药效数据

组别	动物数 (只)	体重 (g) ^a		分组时 肿瘤体 积 (mm ³) ^a	给药 28 天 后肿瘤体 积(mm ³)	T/C (%)	TGI (%)	P 值 ^{b,c}
		给药前	治疗 28 天后					
G1: 溶剂对照	12	24.4 ± 0.4	24.8 ± 0.8	204 ± 6	1,160 ± 76	--	--	--
G2: 式(A)化合物 25 mg/kg	12	24.6 ± 0.3	23.8 ± 0.5	204 ± 6	684 ± 65	58.4	41.6	<0.001
G3: 氟维司群 5mg/mouse	12	24.7 ± 0.2	25.9 ± 0.3	204 ± 6	546 ± 54	46.9	53.1	<0.001
G4: 式(A)化合物 (25mg/kg)+氟维 司群(5 mg/mouse)	12	24.7 ± 0.3	23.5 ± 0.4	204 ± 6	455 ± 45	39.0	61.0	<0.001

注：a 均数±标准误；b 与对照组比较；c 采用单因素方差分析结合 LSD 检验， $P < 0.05$ 有显著差异

5.实验结论：25 mg/kg 式(A)化合物单药治疗组、5 mg/mouse 氟维司群单药治疗组及二者联合治疗组均表现出显著地抑制肿瘤生长的作用。与各单药治疗组相比，二者联合治疗组抑制肿瘤生长的增效果更好。

实施例 3：式(A)化合物与氟维司群联合治疗 MCF-7 人源乳腺癌皮下异种移植模型的药效学研究

1.实验目的

该研究目的是评估式(A)化合物联合氟维司群治疗在雌性 BALB/c nude 小鼠 MCF-7 人源乳腺癌皮下异种移植模型中的疗效。

2.实验方案：

实验 2 的小鼠治疗第 28 天分别连续采集动物血浆并进行 PK 检测,共计 112 个血浆样本,16 个肿瘤样本。详细取材方案见下表：

表 10、PK 样品取样方案

组别	例数	治疗	剂量 (mg/kg)	样本数量	样本收集
1	8	对照	--	4	4h 收集血浆和肿瘤
2	8	式(A)化合物	25	4	0h, 0.5h, 1h, 2h, 4h, 8h, 24h , 48h, 72h 收集血浆
				4	4h 收集肿瘤
3	8	氟维司群	5 mg/mouse	4	0h, 0.5h, 1h, 2h, 4h, 8h, 24h , 48h, 72h 收集血浆
				4	4h 收集肿瘤
4	8	式(A)化合物	25	4	0h, 0.5h, 1h, 2h, 4h, 8h, 24h , 48h, 72h 收集血浆
		氟维司群	5 mg/mouse	4	4h 收集肿瘤
血浆样本数量 (PK 检测)				112	
肿瘤样本数量				16	

3.实验结果

表 11、式(A)化合物在血浆中药物代谢动力学参数

PK parameters	Unit	G2: 式(A)化合物 25 mg/kg	G4: 式(A)化合物 25 mg/kg + 氟维司群 5 mg/mouse
---------------	------	----------------------	--

$T_{1/2}$	h	7.93	8.3
T_{max}	h	2.75	5.00
C_{max}	ng/mL	1336	1120
AUC_{last}	h*ng/mL	18525	20319
AUC_{Inf}	h*ng/mL	18778	20736
$AUC_{\%Extrap_obs}$	%	1.48	2.37
MRT_{Inf_obs}	h	10.5	12.6
$AUC_{last/D}$	h*mg/mL	741	813

表 12、氟维司群在血浆中药物代谢动力学参数

PK parameters	Unit	G3: 氟维司群 5 mg/mouse	G4: 式(A)化合物 25 mg/kg + 氟维司群 5 mg/mouse
$T_{1/2}$	h	23.6	24.0
T_{max}	h	0.375	0.250
C_{max}	ng/mL	268	231
AUC_{last}	h*ng/mL	5784	4831
AUC_{Inf}	h*ng/mL	6610	5626
$AUC_{\%Extrap_obs}$	%	12.6	14.1
MRT_{Inf_obs}	h	37.7	42.0
$AUC_{last/D}$	h*mg/mL	145	121

25 mg/kg 式(A)化合物单药治疗组、5 mg/mouse 氟维司群单药治疗组及二者联合治疗组均表现出显著地抑制肿瘤生长的作用。与各单药治疗组相比，二者联合治疗组表现出一定的抑制肿瘤生长的增强作用。伴随 PK 研究结果显示，式(A)化合物在 MCF-7 人源乳腺癌皮下异种移植模型中与氟维司群联合治疗后，式(A)化合物以及氟维司群对各自的血浆药代动力学参数均未产生明显影响，提示式(A)化合物以及氟维司群在此模型中未发生明显的血浆药代动力学相互作用。

实施例 4: 式(A)化合物片剂在晚期恶性实体瘤患者中的安全性、耐受性、药代动力学特性和初步疗效评估

中国药物临床试验登记与信息公示平台登记号为 CTR20211999 的试验方案及其结果全部内容都通过引用并入本文。

研究目的：评价式(A)化合物治疗标准治疗失败的晚期恶性实体瘤患者（含乳腺癌、卵巢癌）的安全性和耐受性，并探索式(A)化合物的最大耐受剂量(MTD)，确定 II 期临床试验推荐剂量(RP2D)；评价式(A)化合物在晚期实体瘤患者中单次给药及连续给药 21 天的药代动力学

(PK)特征；评价式(A)化合物治疗晚期实体瘤的初步疗效。

试验设计：本研究为开放、单臂、非随机、安全性和有效性及药代动力学试验的临床试验。第一部分为剂量探索阶段，第二部分为剂量扩展阶段。

第一部分剂量探索阶段：选择 20mg 作为式 (A) 化合物的起始剂量，依次设置递增剂量组 20 mg、50 mg、100 mg、200 mg、300 mg、400 mg。每日 1 次，单次给药（清洗期 7 天）及多次给药（连续给药 21 天，28 天为一个周期，治疗到不可耐受或疾病进展或受试者退出）。

第二部分为剂量扩展阶段：剂量探索阶段结束后进入剂量扩展阶段。根据剂量递增的结果，确定剂量扩展组试验的用药剂量，每天口服一次。连续给药 21 天，28 天为一个周期，治疗到不可耐受或疾病进展或受试者退出）。

终点指标：1) 安全性和耐受性：最大耐受剂量(MTD)和剂量限制性毒性(DLT)；

2) PK 指标，见下表 13、表 14；

3) 有效性指标：客观缓解率 (ORR)、疾病控制率 (DCR)、缓解持续时间 (DOR)、无进展生存期 (PFS)。

表 13、式(A)化合物单药剂量探索阶段 PK 指标

单次给药	400mg 单药 (n=10)
$t_{1/2}$ (h)	7.216±1.91
T_{max} (h)	3 [1.00,4.00]
C_{max} (ng/ml)	392.3±78.4
AUC_{0-t} (h*ng/ml)	2377.372±155.555
V_z/F (L)	1919.972±1004.745
CL/F (L/h)	186.378±99.471

表 14、式(A)化合物单药剂量扩展阶段 PK 指标

多次给药	400mg 单药(n=8)
$t_{1/2}$ (h)	12.95±4.19
$T_{max,ss}$ (h)	3.00 [0,6.00]
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	462.24±244.69
$C_{min,ss}$ (ng/mL)	33.76±4.66
$C_{av,ss}$ (ng/mL)	131.73±64.21
$AUC_{0-\tau}$ (h ng/mL)	3161.62±1540.95
$AUC_{0-t,ss}$ (h ng/mL)	3534.6±1774.59
CL_{ss}/F (L/h)	155.88±81.87

V_{ss}/F (L)	2884.97±1671.38
----------------	-----------------

实施例 5: 式(A)化合物片剂联合氟维司群在标准治疗失败的局部晚期或转移性 HR 阳性且 HER-2 阴性的乳腺癌患者中的安全性、耐受性、药代动力学特性和初步疗效评估

研究目的: 评价式(A)化合物联合氟维司群在局部晚期或转移性 HR 阳性/HER-2 阴性乳腺癌患者中的安全性和耐受性, 确定后续临床试验推荐剂量以及联合用药的初步疗效。

研究设计: 研究分为两个阶段, 第一部分为剂量探索阶段, 第二部分为剂量扩展阶段。

剂量探索阶段选择 400mg 作为式(A)化合物联合氟维司群的起始剂量, 根据 400mg 剂量组的安全性和耐受性结果, 继续进行了 500mg 剂量组的剂量递增。式(A)化合物给药方案为每日 1 次, 连续给药 21 天, 休息 7 天, 28 天为一个给药周期。联合药物氟维司群按标准治疗给药, 肌肉注射, 每周期第 1 天给药一次, 每次 500mg (分两次肌肉注射给药, 每个臀部注射一次 250mg), 首次给药后两周再给予 500mg 剂量, 28 天为一个给药周期。剂量探索阶段对受试者进行剂量限制性毒性 (DLT) 观察, DLT 观察期为开始给药至第一周期结束。

第二部分为剂量扩展阶段, 在初步确认剂量探索阶段 400mg 和 500mg 剂量水平的安全性后, 即进入剂量扩展阶段, 进一步评估式(A)化合物联合氟维司群的安全性和耐受性以及初步评价抗肿瘤疗效。受试者给药方案同剂量探索阶段, 每日口服 400mg 或 500mg 式(A)化合物, 续给药 21 天, 休息 7 天, 28 天为一个给药周期。联合药物氟维司群肌肉注射, 每周期第 1 天给药一次, 每次 500mg (分两次肌肉注射给药, 每个臀部注射一次 250mg), 首次给药后两周再给予 500mg 剂量, 28 天为一个给药周期。所有受试者可持续给药至疾病进展、或产生不可耐受的毒性、或受试者自愿退出、或受试者死亡、或失访(以最早发生的为准)。

研究结果: 剂量探索阶段 6 例联合用药受试者均完成了剂量限制性毒性 (DLT) 观察, 无 DLT 事件发生。

(1) 联合治疗安全性数据: 对已给药受试者进行了安全性分析, 显示联合给药整体安全性良好可控, 不良事件类型与同靶点药物相似。与药物治疗相关的不良事件 (TRAE) 发生率为 100%, 大多数为 1-2 级不良事件, 无 ≥ 3 级的不良事件以及严重不良事件报告。常见 TRAE 主要为腹泻 (100%)、呕吐 (75.0%)、高胆固醇血症 (62.5%)、高血糖 (50.0%)、恶心 (50.0%)、糖化血红蛋白升高 (37.5%)、AST/ALT 升高 (37.5%)、蛋白尿 (37.5%)、脂肪酶升高 (37.5%)、低白蛋白血症 (25.0%) 等。

(2) 联合治疗初步疗效: 对剂量扩展阶段受试者中的 5 例受试者进行了用药后的肿瘤评估, 其中, 1 例无可测量靶病灶, 总体疗效评估为疾病稳定 (SD); 1 例已确认部分缓解 (PR), 肿瘤病灶从基线的 32.9mm 缩小到 16mm; 3 例 SD, 其中 1 例肿瘤病灶从基线 100mm 缩小到 83mm。疾病控制率 (DCR) 为 100% (5/5), 客观缓解率 (ORR) 为 20% (1/5)。目前所有入组受试者均在组治疗中, 暂无退出病例。

(3) 药代动力学 (PK) 数据: 在剂量探索和剂量扩展阶段, 给药结束后采集血液对相

应的指标进行检测，目前已完成 400mg 组共计 6 例受试者的 PK 数据统计。对比现有数据显示，400mg 剂量组单药与联合氟维司群后的式(A)化合物药代动力学数据。详细 PK 数据汇总见下表 15、表 16。

表 15、式(A)化合物与氟维司群联用剂量探索阶段 PK 指标

单次给药	400mg 联合 (n=6)
$t_{1/2}$ (h)	6.141±1.423
T_{max} (h)	1.50[0.5, 2.0]
C_{max} (ng/ml)	447.167±335.515
AUC_{0-t} (h*ng/ml)	1959.285±1298.071
V_z/F (L)	2035.032±890.409
CL/F (L/h)	237.932±100.327

表 16、式(A)化合物与氟维司群联用剂量拓展阶段 PK 指标

多次给药	400mg 联合 (n=6)
$t_{1/2}$ (h)	7.353±0.4
$T_{max,ss}$ (h)	2.5[0.5, 3]
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	513.667±265.483
$C_{min,ss}$ (ng/mL)	33.650±21.623
$C_{av,ss}$ (ng/mL)	134.188±75.036
$AUC_{0-\tau}$ (h ng/mL)	3220.504±1800.872
$AUC_{0-t,ss}$ (h ng/mL)	3220.504±1800.872
CL_{ss}/F (L/h)	154.668±73.112
V_{ss}/F (L)	1625.806±746.244

实施例 6：式(A)化合物片剂联合氟维司群在标准治疗失败的局部晚期或转移性 HR 阳性且 HER-2 阴性乳腺癌患者中的有效性和安全性的研究

研究目的：评价式(A)化合物联合氟维司群对比安慰剂联合氟维司群治疗局部晚期或转移性 HR 阳性且 HER-2 阴性乳腺癌患者的全人群以及 PIK3CA /AKT1 /PTEN 改变的亚组人群中的抗肿瘤疗效与安全性。

研究设计：本研究为随机、对照、双盲、多中心研究设计，入组人群为既往接受过一线至二线全身系统性治疗（其中至少一线为内分泌治疗）的复发性局部晚期或转移性 HR 阳性且 HER-2 阴性乳腺癌。入组受试者按照 1：1 的比例随机分配至(A)化合物联合氟维司群组

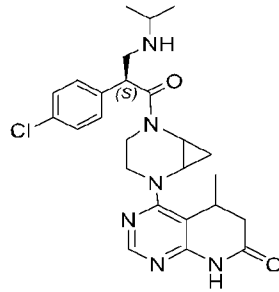
或者安慰剂联合氟维司群组。拟定式(A)化合物给药方案为每日1次,每次400mg或500mg,连续给药21天,休息7天,28天为一个给药周期,实际给药剂量与给药频率可能根据探索研究结果及定量药理模型分析进行调整。

联合药物氟维司群按标准治疗给药,肌肉注射,每周期第1天给药一次,每次500mg(分两次肌肉注射给药,每个臀部注射一次250mg),首次给药后两周再给予500mg剂量,28天为一个给药周期。

终点指标:主要评价终点为研究者根据RECIST 1.1标准评估的全人群和PIK3CA/AKT1/PTEN改变的亚组人群的无进展生存时间(PFS),关键次要终点为全人群和PIK3CA/AKT1/PTEN改变的亚组人群的总生存时间(OS)。所有受试者可持续给药至疾病进展、或产生不可耐受的毒性、或受试者自愿退出、或受试者死亡、或失访(以最早发生的为准)。

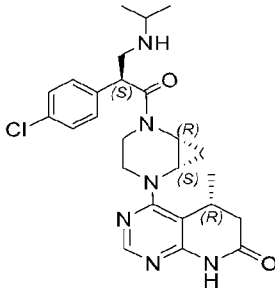
权利要求书

1. 式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐或其水合物在制备预防或者治疗乳腺癌的药物中的用途，其中，所述乳腺癌为激素受体阳性乳腺癌，

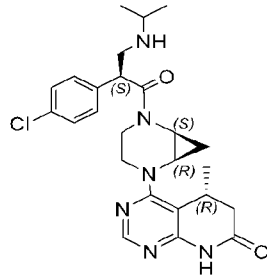


式(I)

2. 根据权利要求 1 所述的用途，其中，所述式(I)化合物为式(A)化合物或式(B)化合物：



式(A)



式(B)

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的用途，其中，式(A)化合物或其药学上可接受的盐或其水合物与氟维司群联合使用。

4. 根据权利要求 1-3 任一项所述的用途，其特征在于，所述乳腺癌为 HR 阳性乳腺癌；

优选为 HR 阳性且 HER-2 阴性的乳腺癌；更优选为 ER 阳性、PR 阳性且 HER2 阴性的激素受体阳性乳腺癌；进一步优选为标准治疗失败的、局部晚期的或转移性的 HR 阳性且 HER-2 阴性的乳腺癌；更进一步优选为有或无 PI3K/Akt/PTEN 通路改变的标准治疗失败的、局部晚期的或转移性的 HR 阳性且 HER-2 阴性的乳腺癌。

5. 根据权利要求 3 或 4 所述的用途，其中，联合使用的给药方式选自同时、并行、独立或按顺序地应用；联合使用的给药途径选自口服、胃肠外、直肠、经肺或局部给药等方式。

6. 根据权利要求 3-5 任一项所述的用途，其中，式(A)化合物的给药剂量为 0.1~1000mg；优选 20~500 mg；更优选 100、200、300、400 或 500mg；进一步优选 300、400 或 500mg；

式(A)化合物的给药频次为一日一次、一日二次、一日三次、一周一次、二周一次、三周一次或一月一次；优选一日一次或一日二次；

优选地，所述式(A)化合物给药频次为一日一次、一日二次或一日三次，连续给药 21 天，然后是 1 周至 2 周不进行化合物的给药的间隔期；或者连续给药 5 天或 4 天，然后是 1 天至 3 天不进行化合物的给药的间隔期；

进一步优选地，所述式(A)化合物给药频次为一日一次或一日二次，连续给药 21 天，然后是 1 周不进行化合物的给药的间隔期；或者连续给药 5 天，然后是 2 天不进行化合物的给药的间隔期；或者连续给药 4 天，然后是 3 天不进行化合物的给药的间隔期。

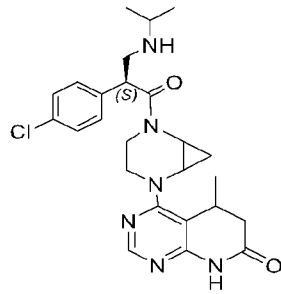
7. 根据权利要求 3-6 任一项所述的用途，其中，氟维司群的给药剂量为 0.1~800mg；优选 20~500 mg；更优选 100、200、300、400 或 500mg；进一步优选 300、400 或 500mg；氟维司群的给药频次为一日一次、一周一次、二周一次、三周一次、四周一次、一月一次或两月一次；优选二周一次或四周一次。

8. 根据权利要求 3-7 任一项所述的用途，其中，28 天为一周期；式(A)化合物的给药频次为连续给药 21 天，然后是在各给药周期之间 1 周的间隔期；氟维司群的给药频次为第一周期首次给药后两周再给药一次，之后每周期第 1 天给药一次。

9. 根据权利要求 3-8 任一项所述的用途，其中，式(A)化合物与氟维司群的剂量比例选自 0.001-500: 1，优选 0.001-100: 1。

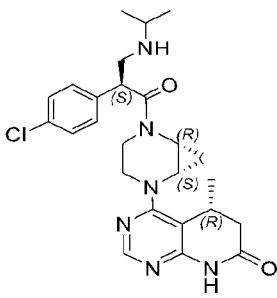
10. 根据权利要求 1-9 任一项所述的用途，其中，式(A)化合物的药学上可接受的盐为有机酸盐或无机酸盐；其中，所述有机酸盐包括富马酸盐、甲磺酸盐、羟基乙磺酸盐、 α -萘磺酸盐、对甲苯磺酸盐、1,2-乙二磺酸盐、草酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、L-(+)-酒石酸盐、马尿酸盐、L-抗坏血酸盐、L-苹果酸盐、苯甲酸盐或龙胆酸盐中的一种或多种；所述无机酸盐包括盐酸盐、硫酸盐或磷酸盐中的一种或多种；优选富马酸盐；更优选一富马酸盐；进一步优选一富马酸盐二水合物。

11. 一种药物组合物或药物组合，其含有式(I)化合物或其药学上可接受的盐和氟维司群，以及一种或多种药学上可接受的载体；

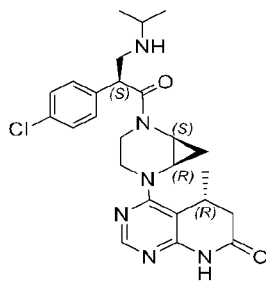


式(I) ;

优选地, 所述式(I)化合物为式(A)化合物或式(B)化合物:



式(A)



式(B) ;

优选地, 所述式(A)化合物的药学上可接受的盐为有机酸盐或无机酸盐; 其中, 所述有机酸盐包括富马酸盐、甲磺酸盐、羟基乙磺酸盐、 α -萘磺酸盐、对甲苯磺酸盐、1,2-乙二磺酸盐、草酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、L-(+)-酒石酸盐、马尿酸盐、L-抗坏血酸盐、L-苹果酸盐、苯甲酸盐或龙胆酸盐中的一种或多种; 所述无机酸盐包括盐酸盐、硫酸盐或磷酸盐中的一种或多种; 优选富马酸盐; 更优选一富马酸盐; 进一步优选一富马酸盐二水合物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/099397

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61K 31/519(2006.01)i; A61K 45/06(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/04(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) CNTXT; DWPI; ENTXTC; PUBMED; ELSEVIER; NCBI; VCN; Web of Science; STNext; CJFD; CNKI; 万方; WANFANG; 读秀; DUXIU; 正大天晴, 乳腺癌, 氟维司群, 激素受体, fulvestrant, Hormone Receptor, Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, breast cancer, AKT, HER2, HER-2, HR, ER, PR, BT-474, MCF-7, ZR-75-1, T47D, CAMA-1, 2459489-66-6, 2741909-58-8, 2459489-67-7, 权利要求中的结构式检索, structural formula search in the claims		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020156437 A1 (NANJING CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 06 August 2020 (2020-08-06) claims 11-16, and description, embodiment 15	1-10
X	WO 2022017449 A1 (NANJING CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 27 January 2022 (2022-01-27) claims 1-17	1-10
X	WO 2022017446 A1 (NANJING CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 27 January 2022 (2022-01-27) claims 1-15	1-10
A	CN 114206345 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 18 March 2022 (2022-03-18) claim 1	1-11
A	WO 2020156437 A1 (NANJING CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 06 August 2020 (2020-08-06) claims 11-16, and description, embodiment 15	11
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 13 September 2024		Date of mailing of the international search report 23 September 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2024/099397

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2020156437	A1	06 August 2020	CA	3127884	A1	06 August 2020
				KR	20210120054	A	06 October 2021
				JP	2022517866	A	10 March 2022
				EP	3919491	A1	08 December 2021
				EP	3919491	A4	19 October 2022
				US	2022144821	A1	12 May 2022
				AU	2020214258	A1	16 September 2021
WO	2022017449	A1	27 January 2022	JP	2023535702	A	21 August 2023
				JP	7499942	B2	14 June 2024
				EP	4186902	A1	31 May 2023
				EP	4186902	A4	05 June 2024
				CA	3186568	A1	27 January 2022
				AU	2021314419	A1	23 March 2023
				AU	2021314419	A8	30 March 2023
				AU	2021314419	B2	07 December 2023
				US	2023286979	A1	14 September 2023
WO	2022017446	A1	27 January 2022	JP	2023534551	A	09 August 2023
				CA	3186565	A1	27 January 2022
				US	2023321108	A1	12 October 2023
CN	114206345	A	18 March 2022	EP	4013419	A1	22 June 2022
				JP	2022544485	A	19 October 2022
				WO	2021030248	A1	18 February 2021
				US	2023330106	A1	19 October 2023
				US	2021046086	A1	18 February 2021
				US	11576919	B2	14 February 2023
				TW	202120096	A	01 June 2021

<p>A. 主题的分类</p> <p>A61K 31/519(2006.01)i; A61K 45/06(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/04(2006.01)i</p> <p>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</p>																				
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>IPC: A61K A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>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))</p> <p>CNXTX;DWPI;ENTXTC;PUBMED;ELSEVIER;NCBI;VCN;Web of Science;STNext;CJFD;CNKI;万方;读秀;正大天晴, 乳腺癌, 氟维司群, 激素受体, fulvestrant, Hormone Receptor, Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, breast cancer, AKT, HER2, HER-2, HR, ER, PR, BT-474, MCF-7, ZR-75-1, T47D, CAMA-1, 2459489-66-6, 2741909-58-8, 2459489-67-7, 权利要求中的结构式检索</p>																				
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2020156437 A1 (NANJING CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL CO LTD) 2020年8月6日 (2020 - 08 - 06) 权利要求11-16, 说明书实施例15</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2022017449 A1 (NANJING CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL CO LTD) 2022年1月27日 (2022 - 01 - 27) 权利要求1-17</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2022017446 A1 (NANJING CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL CO LTD) 2022年1月27日 (2022 - 01 - 27) 权利要求1-15</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 114206345 A (豪夫迈·罗氏有限公司) 2022年3月18日 (2022 - 03 - 18) 权利要求1</td> <td>1-11</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2020156437 A1 (NANJING CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL CO LTD) 2020年8月6日 (2020 - 08 - 06) 权利要求11-16, 说明书实施例15</td> <td>11</td> </tr> </tbody> </table> <p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <p>* 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因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</p>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	WO 2020156437 A1 (NANJING CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL CO LTD) 2020年8月6日 (2020 - 08 - 06) 权利要求11-16, 说明书实施例15	1-10	X	WO 2022017449 A1 (NANJING CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL CO LTD) 2022年1月27日 (2022 - 01 - 27) 权利要求1-17	1-10	X	WO 2022017446 A1 (NANJING CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL CO LTD) 2022年1月27日 (2022 - 01 - 27) 权利要求1-15	1-10	A	CN 114206345 A (豪夫迈·罗氏有限公司) 2022年3月18日 (2022 - 03 - 18) 权利要求1	1-11	A	WO 2020156437 A1 (NANJING CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL CO LTD) 2020年8月6日 (2020 - 08 - 06) 权利要求11-16, 说明书实施例15	11
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
X	WO 2020156437 A1 (NANJING CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL CO LTD) 2020年8月6日 (2020 - 08 - 06) 权利要求11-16, 说明书实施例15	1-10																		
X	WO 2022017449 A1 (NANJING CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL CO LTD) 2022年1月27日 (2022 - 01 - 27) 权利要求1-17	1-10																		
X	WO 2022017446 A1 (NANJING CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL CO LTD) 2022年1月27日 (2022 - 01 - 27) 权利要求1-15	1-10																		
A	CN 114206345 A (豪夫迈·罗氏有限公司) 2022年3月18日 (2022 - 03 - 18) 权利要求1	1-11																		
A	WO 2020156437 A1 (NANJING CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL CO LTD) 2020年8月6日 (2020 - 08 - 06) 权利要求11-16, 说明书实施例15	11																		
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2024年9月13日</p>	<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2024年9月23日</p>																			
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>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</p>	<p>授权官员</p> <p>陈典</p> <p>电话号码 (+86) 0512-88996499</p>																			

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/099397

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	2020156437	A1	2020年8月6日	CA	3127884	A1	2020年8月6日
				KR	20210120054	A	2021年10月6日
				JP	2022517866	A	2022年3月10日
				EP	3919491	A1	2021年12月8日
				EP	3919491	A4	2022年10月19日
				US	2022144821	A1	2022年5月12日
				AU	2020214258	A1	2021年9月16日
WO	2022017449	A1	2022年1月27日	JP	2023535702	A	2023年8月21日
				JP	7499942	B2	2024年6月14日
				EP	4186902	A1	2023年5月31日
				EP	4186902	A4	2024年6月5日
				CA	3186568	A1	2022年1月27日
				AU	2021314419	A1	2023年3月23日
				AU	2021314419	A8	2023年3月30日
				AU	2021314419	B2	2023年12月7日
				US	2023286979	A1	2023年9月14日
WO	2022017446	A1	2022年1月27日	JP	2023534551	A	2023年8月9日
				CA	3186565	A1	2022年1月27日
				US	2023321108	A1	2023年10月12日
CN	114206345	A	2022年3月18日	EP	4013419	A1	2022年6月22日
				JP	2022544485	A	2022年10月19日
				WO	2021030248	A1	2021年2月18日
				US	2023330106	A1	2023年10月19日
				US	2021046086	A1	2021年2月18日
				US	11576919	B2	2023年2月14日
				TW	202120096	A	2021年6月1日