



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109999036 A

(43)申请公布日 2019.07.12

(21)申请号 201811406750.3

A61K 45/06(2006.01)

(22)申请日 2013.09.23

A61P 37/00(2006.01)

(30)优先权数据

61/705900 2012.09.26 US

(62)分案原申请数据

201380049943.7 2013.09.23

(71)申请人 阿拉贡药品公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 I.陈

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 彭昶 林毅斌

(51)Int.Cl.

A61K 31/4439(2006.01)

A61K 31/4166(2006.01)

权利要求书3页 说明书15页

(54)发明名称

用于治疗非转移性去势抵抗性前列腺癌的  
抗雄激素

(57)摘要

本文描述了用于治疗非转移性去势抵抗性  
前列腺癌的抗雄激素。

1. 以下化合物和促性腺激素释放激素 (GnRH) 激动剂在制备用于治疗患有非转移性去势抵抗性前列腺癌的男性的药物中的用途:

4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺、

4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺、或

4-[7-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺、

其中所述化合物在药物中以单位剂量形式存在,并且其中所述药物通过以约30mg至约480mg的每天剂量速度施用化合物来进行治疗,并且

(a) 单位剂量形式含有足以在每天单剂量中提供所述每天剂量速度的化合物量;或者

(b) 当同时或在一天过程中间隔给予多个的单个单位剂量形式时,单位剂量形式含有足以提供所述每天剂量速度的化合物量。

2. 权利要求1的用途,其中所述非转移性去势抵抗性前列腺癌为高风险非转移性去势抵抗性前列腺癌。

3. 权利要求2的用途,其中患有所述高风险非转移性去势抵抗性前列腺癌的男性具有少于或等于10个月的前列腺特异性抗原倍增时间(PSADT)。

4. 权利要求1的用途,化合物的给予提供了所述男性的无转移生存期的延长。

5. 权利要求1的用途,其中所述化合物为4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺。

6. 权利要求5的用途,其中将所述药物经口施用单位剂量形式给所述男性来进行治疗。

7. 权利要求5的用途,其中以连续每日给药方案将所述药物经口施用单位剂量形式给所述男性来进行治疗。

8. 权利要求5的用途,其中所述单位剂量形式是以片剂形式。

9. 权利要求5的用途,其中单位剂量形式含有足以在每天单剂量中提供所述每天剂量速度的化合物量。

10. 权利要求5的用途,其中当同时给予多个的单个单位剂量形式时,单位剂量形式含有足以提供所述每天剂量速度的化合物量。

11. 权利要求5的用途,其中当在一天过程中间隔给予多个的单个单位剂量形式时,单位剂量形式含有足以提供所述每天剂量速度的化合物量。

12. 权利要求5的用途,其中所述剂量形式含有以下剂量的化合物:

(a) 约30mg;

(b) 约60mg;

(c) 约90mg;

(d) 约120mg;

(e) 约180mg;

(f) 约240mg;

(g) 约300mg;

(h) 约390mg;或

- (i) 约480mg。
13. 权利要求5的用途,其中所述剂量形式含有60mg的化合物并且以每天2、3或4次给予。
14. 权利要求5的用途,其中所述药物用于同时给予GnRH激动剂作为单位剂量形式之一。
15. 权利要求5的用途,其中所述药物用于在不同时间给予GnRH激动剂作为单位剂量形式之一。
16. 权利要求5的用途,其中所述GnRH激动剂是亮丙瑞林、布舍瑞林、那法瑞林、组氨瑞林、戈舍瑞林或德舍瑞林。
17. 权利要求16的用途,其中所述GnRH激动剂是亮丙瑞林。
18. 权利要求16的用途,其中所述GnRH激动剂是布舍瑞林。
19. 权利要求16的用途,其中所述GnRH激动剂是那法瑞林。
20. 权利要求16的用途,其中所述GnRH激动剂是组氨瑞林。
21. 权利要求16的用途,其中所述GnRH激动剂是戈舍瑞林。
22. 权利要求16的用途,其中所述GnRH激动剂是德舍瑞林。
23. 权利要求1的用途,其中所述化合物为4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺。
24. 权利要求1的用途,其中所述化合物为4-[7-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺。
25. 权利要求23或24的用途,其中将所述药物经口施用单位剂量形式给所述男性来进行治疗。
26. 权利要求23或24的用途,其中以连续每日给药方案将所述药物经口施用单位剂量形式给男性来进行治疗。
27. 权利要求23或24的用途,其中所述单位剂量形式是以片剂形式。
28. 权利要求23或24的用途,其中单位剂量形式含有足以在每天单剂量中提供所述每天剂量速度的化合物量。
29. 权利要求23或24的用途,其中当同时给予多个的单个单位剂量形式时,单位剂量形式含有足以提供所述每天剂量速度的化合物量。
30. 权利要求23或24的用途,其中当在一天过程中间隔给予多个的单个单位剂量形式时,单位剂量形式含有足以提供所述每天剂量速度的化合物量。
31. 权利要求23或24的用途,其中所述剂量形式含有以下剂量的化合物:
- (a) 约30mg;
  - (b) 约60mg;
  - (c) 约90mg;
  - (d) 约120mg;
  - (e) 约180mg;
  - (f) 约240mg;
  - (g) 约300mg;
  - (h) 约390mg;或

(i) 约480mg。

32. 权利要求23或24的用途,其中所述药物用于同时给予GnRH激动剂作为单位剂量形式之一。

33. 权利要求23或24的用途,其中所述药物用于在不同时间给予GnRH激动剂作为单位剂量形式之一。

34. 权利要求23或24的用途,其中所述GnRH激动剂是亮丙瑞林、布舍瑞林、那法瑞林、组氨瑞林、戈舍瑞林或德舍瑞林。

## 用于治疗非转移性去势抵抗性前列腺癌的抗雄激素

[0001] 本申请是申请日为2013年9月23日,申请号为201380049943.7 (PCT/US2013/061197),发明名称为“用于治疗非转移性去势抵抗性前列腺癌的抗雄激素”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本专利申请要求于2012年9月26日提交的美国专利申请序列号61/705,900的优先权,该专利申请的内容全文以引用方式并入本文用于所有目的。

### 技术领域

[0004] 本文描述了用抗雄激素治疗非转移性去势抵抗性前列腺癌的方法,所述抗雄激素包括但不限于4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺。

### 背景技术

[0005] 前列腺癌是男性第二最常被诊断出的癌症,并为男性患癌死亡的第二大原因。基于患病的程度、激素的状态以及是否存在可检测到的转移,将前列腺癌从被诊断出到死亡的过程最恰当地分类为以下一系列临床状态:原位前列腺癌,放射治疗或外科治疗后前列腺特异性抗原(PSA)的水平升高但不存在可检测到的转移,以及在非去势或去势状态下出现临床转移。

### 发明内容

[0006] 在一个方面,本文描述了治疗男性的非转移性去势抵抗性前列腺癌的方法,该方法包括向患有非转移性去势抵抗性前列腺癌的男性施用治疗有效量的抗雄激素。在一些实施例中,其中非转移性去势抵抗性前列腺癌是高风险的非转移性去势抵抗性前列腺癌。在一些实施例中,患有高风险非转移性去势抵抗性前列腺癌的男性具有少于或等于10个月的前列腺特异性抗原倍增时间(PSADT)。在一些实施例中,施用抗雄激素提供了男性患者的无癌细胞转移生存期的延长。

[0007] 在另一方面,本文描述了延长患有前列腺癌的男性的无癌细胞转移生存期的方法,该方法包括向患有前列腺癌的男性施用治疗有效量的抗雄激素。在一些实施例中,前列腺癌为非转移性去势抵抗性前列腺癌。在一些实施例中,前列腺癌为高风险的非转移性去势抵抗性前列腺癌。在一些实施例中,患有高风险非转移性去势抵抗性前列腺癌的男性具有少于或等于10个月的前列腺特异性抗原倍增时间(PSADT)。

[0008] 在一些实施例中,抗雄激素为非甾族抗雄激素。

[0009] 在一些实施例中,抗雄激素直接结合到雄激素受体的配体结合结构域。

[0010] 在一些实施例中,抗雄激素为第二代抗雄激素。

[0011] 在一些实施例中,抗雄激素为4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺;4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)

苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(恩杂鲁胺(enzalutamide));或4-[7-(4-氰基-3-三氟甲基苯基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(RD162)。

[0012] 在一些实施例中,将抗雄激素经口施用给男性。在一些实施例中,将抗雄激素以片剂、丸剂、胶囊剂、溶液剂、混悬剂或分散剂的形式施用给男性。在一些实施例中,将抗雄激素以连续每日给药方案施用给男性。

[0013] 在一些实施例中,抗雄激素为4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺。在一些实施例中,将4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺每日施用给男性。在一些实施例中,将4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺经口施用给男性。在一些实施例中,将4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺以每天约30mg至每天约480mg的剂量经口施用给男性。在一些实施例中,将4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺以每天约180mg至每天约480mg的剂量经口施用给男性。在一些实施例中,将4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺以每天约30mg、每天约60mg、每天约90mg、每天约120mg、每天约180mg、每天约240mg、每天约300mg、每天约390mg、或每天约480mg的剂量经口施用给男性。在一些实施例中,将4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺以每天约240mg的剂量经口施用给男性。在一些实施例中,将4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺以连续每日给药方案经口施用给男性。

[0014] 在本文所述的任何实施例中,治疗方法还包括施用促性腺激素释放激素(GnRH)激动剂。在一些实施例中,GnRH激动剂为醋酸亮丙瑞林、布舍瑞林、那法瑞林、组氨瑞林、戈舍瑞林或德舍瑞林。

[0015] 在任何上述方面,将有效量的抗雄激素:(a)全身性施用给男性;和/或(b)经口施用给男性;和/或(c)经静脉内施用给男性;和/或(d)经注射施用给男性。

[0016] 在任何上述方面,将有效量的抗雄激素(i)每日施用一次;或者(ii)在一天内施用多次。在一些实施例中,将有效量的抗雄激素每日施用一次、每日施用两次、每日施用三次或每日施用四次。

[0017] 在任何上述方面,将有效量的抗雄激素连续地或间歇地施用。在一些实施例中,将有效量的抗雄激素连续施用。在一些实施例中,将有效量的抗雄激素每日施用。

[0018] 在一些实施例中,将本文提供的化合物经口施用。

[0019] 根据以下具体实施方式,本文所述的方法、用途和组合物的其他目标、特征和优点将变得显而易见。然而,应当理解,虽然具体实施方式和具体实例给出了具体的实施例,但仅以举例说明的方式给出,因为根据以下具体实施方式,在本公开的实质和范围内的各种变化和修改对本领域的技术人员将变得显而易见。

## 具体实施方式

[0020] 应当认识到,为清楚起见,本文在独立实施例的上下文中描述的本发明的某些特征也可以组合形式提供在单个实施例中。也就是说,除非显然不相容或明确地被排除在外,否则每个单独的实施例均被视为可与任何其他实施例组合,并且这种组合被认为是另一个实施例。相反地,为简明起见,在单个实施例的上下文中描述的本发明的各种特征也可以分开提供或以任何子组合的形式提供。最后,虽然实施例可作为一系列步骤的一部分或更一般结构的一部分进行描述,但每个所述步骤本身也可被视为可与其他实施例组合的独立实施例。

[0021] 连接术语“包括”、“基本上由…组成”和“由…组成”旨在表示专利用语中它们普遍被人们接受的含义;也就是说,(i)与“包含”、“具有”或“特征在于”同义的“包括”是包括性或开放性的,且不排除另外的、未列举的要素或方法步骤;(ii)“由…组成”将权利要求中未指定的任何要素、步骤或成分排除在外;并且(iii)“基本上由…组成”将权利要求的范围限制到指定的材料或步骤,以及不会实质性影响受权利要求书保护的本发明的基本和新颖特性的那些材料或步骤。以短语“包括”(或其等同形式)描述的实施例也提供了以“由…组成”和“基本上由…组成”独立描述的那些实施例。

[0022] 当呈现列表时,除非另有指明,否则应当理解,该列表的每个单独的要素以及该列表的每种组合是单独的实施例。例如,以“A、B或C”呈现的实施例列表应被解释为包括实施例“A”、“B”、“C”、“A或B”、“A或C”、“B或C”、或者“A、B或C”。

[0023] 雄激素受体(AR)是甾族化合物和核受体超家族的成员。在这一蛋白质大家族中,仅有五种脊椎动物甾族化合物受体是已知的,包括雄激素受体、雌激素受体、孕酮受体、糖皮质激素受体和盐皮质激素受体。AR是具有胞内转录因子功能的可溶性蛋白质。AR的功能由雄激素的结合来调节,雄激素启动了受体的相继构象变化,这些变化影响受体-蛋白质相互作用和受体-DNA相互作用。

[0024] AR主要在雄激素靶组织诸如前列腺、骨骼肌、肝脏和中枢神经系统(CNS)中表达,在前列腺、肾上腺和附睾中观察到最大表达水平。AR可以由内源性雄激素(包括睾酮和5 $\alpha$ -二氢睾酮(5 $\alpha$ -DHT))的结合来激活。

[0025] 位于Xq11-12的雄激素受体(AR)是110kD的核受体,它被雄激素激活时,介导调节前列腺上皮细胞的生长和分化的靶基因的转录。与其他类甾族化合物受体类似,未结合的AR主要位于细胞质中,并且通过与配体结合结构域的相互作用,与热休克蛋白(HSP)的复合体相关联。激动剂结合时,AR经历了一系列构象变化:热休克蛋白与AR解离,而且变形的AR经历二聚反应、磷酸化,并由核定位信号介导,转位至细胞核。转位的受体然后与雄激素应答元件(ARE)结合,ARE的特征在于被三个随机核苷酸隔开的六核苷酸半位点共有序列5'-TGTTCT-3',并且位于AR基因靶标的启动子或增强子区域中。其他转录共调节剂(包括共激活剂和共阻遏剂)的募集和转录机制进一步确保AR调控的基因表达的反式激活。所有这些过程均由配体结合结构域中配体诱导的构象变化来启动。

[0026] AR信号转导对包括前列腺在内的男性生殖器官的发育和维持至关重要,因为带有功能丧失AR突变的遗传学上的雄性和具有AR缺陷的工程化小鼠不会发展前列腺或前列腺癌。前列腺细胞对AR信号传导的这种依赖性甚至在肿瘤性转化后延续。雄激素耗竭(比如使用GnRH激动剂)仍旧是前列腺癌治疗的主要手段。然而,雄激素耗竭通常在有限的持续时间

内有效,而且前列腺癌演变成尽管循环雄激素处于低水平仍恢复生长能力。去势抵抗性前列腺癌(CRPC)是一种致命的表型,患有这种癌症的几乎所有患者都将死于此。有趣的是,尽管一小部分CRPC确实绕开了对AR信号传导的需求,但是绝大多数CRPC(虽然时常被称作“不依赖于雄激素的前列腺癌”或“激素难治性前列腺癌”)仍保持其对AR信号传导的谱系依赖性。

[0027] 前列腺癌是美国男性癌症死亡的第二大的常见原因,而且大约每六个美国男人中就有一个在他的一生中将被诊断为患有该疾病。以根除肿瘤为目的的治疗在30%的男性中是不成功的,他们发展成复发的疾病,该疾病通常首先表现为血浆前列腺特异性抗原(PSA)升高,接着扩散到远处部位。考虑到前列腺癌细胞的增殖和存活依赖于雄激素受体(AR),因此用阻断睾酮产生的药剂(如GnRH激动剂)单独地或与拮抗任何残留睾酮对AR的效应的抗雄激素(如比卡鲁胺)结合地治疗这些男性。该方法是有用的,如通过一些患者体内PSA的下降和可见肿瘤(如果存在的话)的消退所证实;然而,上述过程之后,癌细胞将再生长为去势抵抗性前列腺癌(CRPC),大部分患者最终将死于CRPC。近期对CRPC的分子基础的研究已证明,CRPC继续依赖于AR信号传导,并且获得性抗性的关键机制是AR蛋白水平的升高(Nat.Med,2004,10,33-39)。在去势敏感性和去势抵抗性前列腺癌中具有活性的AR靶向剂在这一致命性疾病的治疗中具有远大的前景。

[0028] 基于患病的程度、激素的状态以及是否存在可检测到的转移,将前列腺癌从被诊断出到死亡的过程最恰当地分类为以下一系列临床状态:原位前列腺癌,放射治疗或外科治疗后前列腺特异性抗原(PSA)的水平升高但不存在可检测到的转移,以及在非去势或去势状态下出现临床转移。虽然外科治疗、放射治疗或这两者的组合对于患有原位前列腺癌的患者可能有效,但是这些患者中有相当比例会复发,如通过PSA的水平升高所证实,复发可导致转移进一步发展,特别是在高风险组中转变为该疾病的致死表型。

[0029] 雄激素耗竭是具有以下通常可预见到的结果的标准治疗手段:PSA水平下降,进入肿瘤不增殖的稳定期,然后是PSA水平升高并再生长为去势抵抗性疾病。对去势抵抗性前列腺癌的分子谱研究常常显示出雄激素受体(AR)表达提高,这种表达提高可能通过AR基因扩增或其他机制发生。

[0030] 抗雄激素可用于在前列腺癌的早期治疗前列腺癌。然而,前列腺癌经常发展到“激素难治性”状态,其中疾病在持续性雄激素剥夺疗法或抗雄激素疗法的存在下仍进展。用抗雄激素长期治疗后,也已报告了抗雄激素戒断综合征的情况。抗雄激素戒断综合征在临床上经常观察到,而且依据抗雄激素治疗停止时观察到的肿瘤消退或症状缓解而定义。引起受体混杂和这些抗雄激素展现激动剂活性的能力的AR突变可能至少部分地解释这一现象。例如,羟基氟他胺和比卡鲁胺分别在T877A和W741L/W741C AR突变体中充当AR激动剂。

[0031] 在通过AR的过表达导致去势抵抗性的前列腺癌细胞的情况下,已证明某些抗雄激素化合物(诸如比卡鲁胺)具有混合的拮抗剂/激动剂属性(Science,2009May 8;324(5928):787-90)。该激动剂活性帮助解释了被称为抗雄激素戒断综合征的临床观察,因为该综合征,使用AR拮抗剂仍进展的男性中约有30%在治疗停止后经历了血清PSA的下降(J Clin Oncol,1993.11(8):p.1566-72)。

[0032] 前列腺癌分期

[0033] 在前列腺癌的早期,癌症局限于前列腺。在这些早期,治疗通常涉及前列腺的外科

摘除或前列腺的放射疗法,或对一些患者仅保守观察而不采取积极的干预疗法。在前列腺癌为原位癌并需要干预的早期,外科疗法或放射疗法由于可根除癌细胞而具有疗效。在约30%的情况下,这些治疗程序失败,前列腺癌持续进展,如通常由PSA水平升高证实。在接受这些早期治疗策略后前列腺癌仍进展的男性被称为癌症进入晚期或前列腺癌复发。

[0034] 由于前列腺癌细胞的增殖和存活依赖于雄激素受体(AR),因此用阻断睾酮产生的药剂(如GnRH激动剂)单独地或与拮抗任何残留睾酮对AR的效应的抗雄激素(如比卡鲁胺)结合地治疗患有晚期前列腺癌的男性。这些治疗将血清睾酮降低到去势水平,这通常在一段时间内减缓疾病进展。该方法是有用的,如通过一些患者体内PSA的下降和可见肿瘤的消退所证实。然而,最终结果是,上述过程之后是称为去势抵抗性前列腺癌(CRPC)的癌细胞再生长,大部分患者最终将死于CRPC。

[0035] 根据前列腺癌是否已转移到身体的其他部位,将去势抵抗性前列腺癌(CRPC)归类为非转移性或转移性的。

[0036] 在一些实施例中,在接受第二代抗雄激素治疗之前,患有非转移性CRPC的男性被表征为具有如下特点:

[0037] 1. 患有经组织学或细胞学确认的前列腺癌,但没有神经内分泌分化或小细胞特征,存在发生转移的高风险。

[0038] 2. 在连续雄激素剥夺疗法(ADT)期间/睾丸切除术后证实患有去势抵抗性前列腺癌。例如,定义为PSA发生3次连续上升,以1周为间隔,导致在最低点之上出现两次50%增加,最后的PSA>2ng/mL。

[0039] 3. 在随机化的4周内和整个研究期间维持睾酮的去势水平(<50ng/dL[1.72nmol/L])。

[0040] 4. 骨扫描、CT扫描或MRI扫描证实不存在远处转移。

#### [0041] 抗雄激素

[0042] 如本文所用,术语“抗雄激素”是指能够预防或抑制雄激素对体内正常反应性组织的生物学效应的一类激素受体拮抗剂化合物。在一些实施例中,抗雄激素是小分子。在一些实施例中,抗雄激素是AR拮抗剂。在一些实施例中,抗雄激素是AR完全拮抗剂。在一些实施例中,抗雄激素是第一代抗雄激素。在一些实施例中,抗雄激素是第二代抗雄激素。

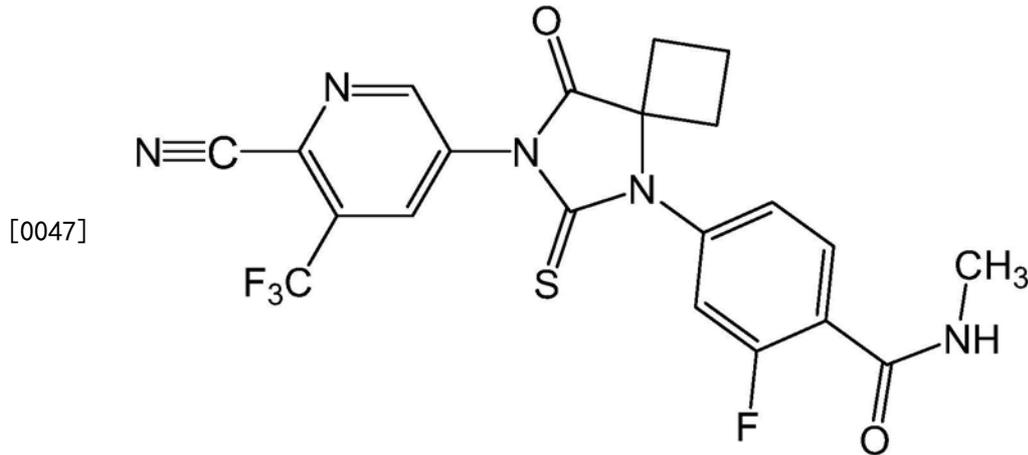
[0043] 如本文所用,术语“AR拮抗剂”或“AR抑制剂”在本文中可互换使用,是指抑制或降低AR多肽的至少一种活性的药剂。示例性AR活性包括但不限于共激活剂结合、DNA结合、配体结合或核转位。

[0044] 如本文所用,“完全拮抗剂”是指在有效浓度下基本上完全抑制AR多肽的活性的拮抗剂。如本文所用,“部分拮抗剂”是指能够部分抑制AR多肽的活性,但甚至在最高浓度下也不是完全拮抗剂的拮抗剂。所谓“基本上完全”,意指AR多肽活性的至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%或更高被抑制。

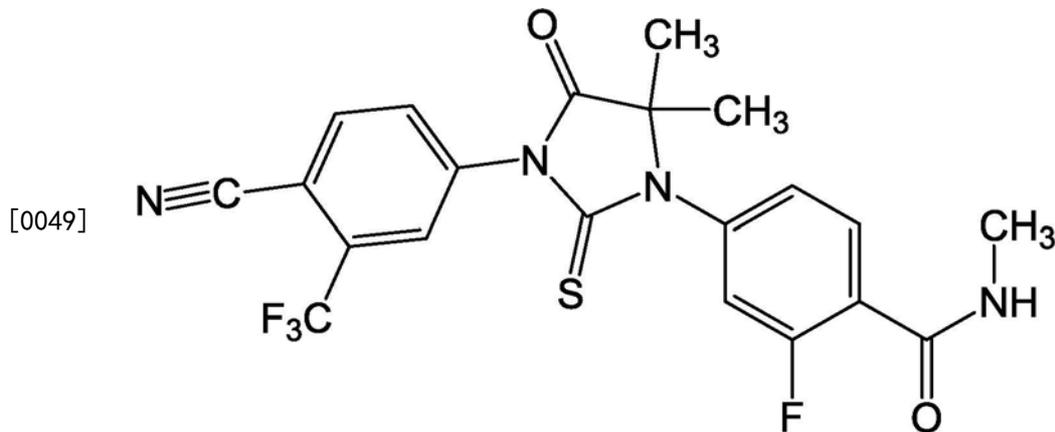
[0045] 如本文所用,术语“第一代抗雄激素”是指表现出野生型AR多肽的拮抗剂活性的药剂。然而,第一代抗雄激素与第二代抗雄激素的不同之处在于第一代抗雄激素可能在去势抵抗性前列腺癌(CRPC)中充当激动剂。示例性第一代抗雄激素包括但不限于氟他胺、尼鲁他胺和比卡鲁胺。

[0046] 如本文所用,术语“第二代抗雄激素”是指表现出野生型AR多肽的完全拮抗剂活性

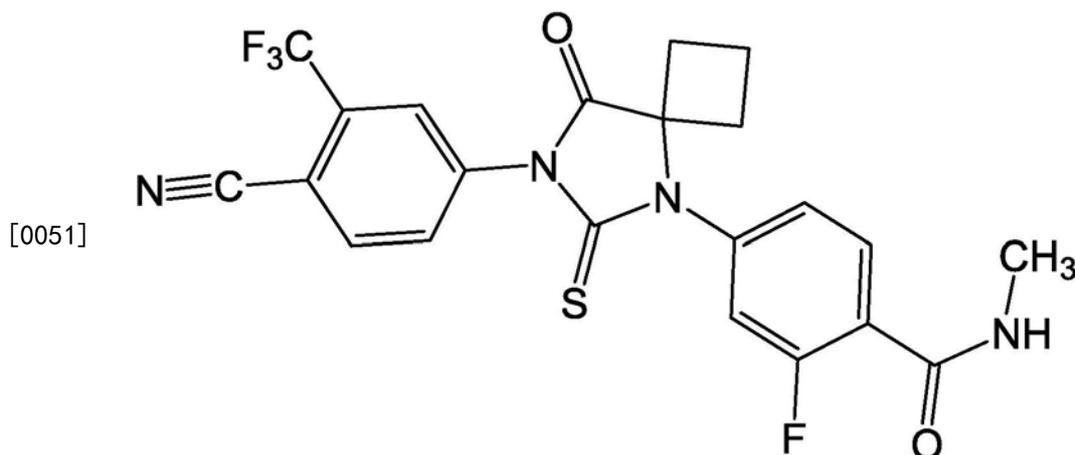
的药剂。第二代抗雄激素与第一代抗雄激素的不同之处在于第二代抗雄激素在表达升高水平的AR的细胞中(诸如例如在去势抵抗性前列腺癌(CRPC)中)充当完全拮抗剂。示例性第二代抗雄激素包括4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(也称为ARN-509;CAS号956104-40-8);4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(也称为MDV3100或恩杂鲁胺;CAS号915087-33-1)和4-[7-(4-氰基-3-三氟甲基苯基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(RD162;CAS号915087-27-3)。在一些实施例中,第二代抗雄激素在AR多肽的配体结合位点处或附近结合到AR多肽。



[0048] 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(ARN-509)



[0050] 4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(恩杂鲁胺)



[0052] 4-[7-[4-氰基-3-(三氟甲基苯基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺 (RD162)

[0053] 在一些实施例中,本文所述的方法中设想的抗雄激素抑制AR核转位、DNA与雄激素应答元件结合以及共激活剂募集。在一些实施例中,本文所述的方法中设想的抗雄激素在过表达AR的前列腺癌细胞中不表现出激动剂活性。

[0054] 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺

[0055] 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺是直接结合到AR的配体结合结构域的第二代抗雄激素,其削弱核转位、AR与DNA的结合以及AR靶基因调控,从而抑制肿瘤生长并促进细胞凋亡。4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺以比比卡鲁胺更高的亲和力结合AR,并在非去势激素敏感性和比卡鲁胺抵抗性人前列腺癌异种移植模型中引起部分或完全的肿瘤消退(Clegg et al. Cancer Res March 15, 2012; 72:1494)。4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺在AR过表达的背景下缺乏使用比卡鲁胺时观察到的部分激动剂活性。

[0056] 本文公开了4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺在治疗男性非转移性去势抵抗性前列腺癌中的用途。

[0057] 本文还描述了第二代抗雄激素在治疗男性非转移性去势抵抗性前列腺癌中的用途。

[0058] 在对患有非转移性去势抵抗性前列腺癌的男性进行的II期临床试验中,以连续每日给药方案经口施用240mg 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺导致在第12周(即,约3个月)时一部分患者体内的PSA从基线下降 $\geq 50\%$ 。在3个月时,分别在以连续每日给药方案经口施用240mg 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺的男性的91%和38%中观察到了PSA50(即,PSA从基线下降 $\geq 50\%$ )和PSA90(即,PSA从基线下降 $\geq 90\%$ )。在6个月时,分别在以连续每日给药方案经口施用240mg 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-

氟-N-甲基苯甲酰胺的男性的91%和55%中观察到了PSA50和PSA90。

[0059] 某些术语

[0060] 在整个说明书中,词语以相关领域技术人员将会理解的普通含义提供。然而,为了避免误解,下面将具体地定义或澄清某些术语的含义。

[0061] 如本文所用,术语“癌症”是指倾向于以不受控制的方式增殖的细胞异常生长,并且在一些情况下是指转移(扩散)。

[0062] 如本文所用,术语“前列腺癌”是指经组织学或细胞学确认的前列腺腺癌。

[0063] 如本文所用,术语“NM-CRPC”是指非转移性去势抵抗性前列腺癌。在一些实施例中,利用骨扫描和计算机断层扫描(CT)或磁共振成像(MRI)扫描对NM-CRPC进行评估。

[0064] 如本文所用,术语“高风险NM-CRPC”是指患有NM-CRPC的男性发生转移的概率高。在一些实施例中,发生转移的风险高被定义为前列腺特异性抗原倍增时间(PSADT)  $\leq 20$ 个月、 $\leq 19$ 个月、 $\leq 18$ 个月、 $\leq 17$ 个月、 $\leq 16$ 个月、 $\leq 15$ 个月、 $\leq 14$ 个月、 $\leq 13$ 个月、 $\leq 12$ 个月、或 $\leq 11$ 个月、 $\leq 10$ 个月、 $\leq 9$ 个月、 $\leq 8$ 个月、 $\leq 7$ 个月、 $\leq 6$ 个月、 $\leq 5$ 个月、 $\leq 4$ 个月、 $\leq 3$ 个月、 $\leq 2$ 个月、或 $\leq 1$ 个月。在一些实施例中,发生转移的风险高被定义为前列腺特异性抗原倍增时间(PSADT)  $\leq 10$ 个月。

[0065] 如本文所用,术语“共同施用”等意在涵盖向单个患者施用所选择的治疗剂,并旨在包括将所述药剂通过相同或不同的施用途径或在相同或不同的时间施用的治疗方案。

[0066] 如本文所用,术语“有效量”或“治疗有效量”是指将在一定程度上缓解正被治疗的疾病或病症的一种或多种症状的所施用的抗雄激素的足够的量。结果可以是疾病的体征、症状或病因减轻和/或缓和,或生物系统的任何其他所需的改变。例如,抗雄激素的有效量是在向患有非转移性去势抵抗性前列腺癌的男性施用3个月后得到PSA50或PSA90或展示出稳健的(诸如 $\geq 90\%$ )AR阻断(如,通过FDHT-PET)的抗雄激素的量。在一些实施例中,抗雄激素的有效量是在向患有非转移性去势抵抗性前列腺癌的男性施用6个月后得到PSA50或PSA90的抗雄激素的量。在一些实施例中,将抗雄激素以连续每日给药方案施用。在任何个别情况中适当的“有效”量可使用诸如剂量递增研究的技术加以确定。

[0067] 术语“FDHT-PET”是指 $^{18}\text{F}$ - $^{16}\beta$ -氟- $5\alpha$ -二氢睾酮正电子发射断层显像,其为使用基于二氢睾酮的示踪剂的技术,允许对患者体内的配体与雄激素受体的结合情况进行视觉评估。可使用FDHT-PET评价雄激素受体导向疗法的药效动力学。

[0068] 术语“连续每日给药方案”是指每天施用抗雄激素而无任何药物假期。在一些实施例中,连续每日给药方案包括在每一天大致相同的时间每天施用抗雄激素。

[0069] 如本文所用,术语“治疗”包括预防性地和/或治疗性地减轻、消除或改善疾病或病症的至少一种症状,预防另外的症状,抑制疾病或病症,例如,阻止疾病或病症的发展、缓解疾病或病症、导致疾病或病症的退行、延迟病症的进展、缓解疾病或病症导致的病状、或终止疾病或病症的症状。在一些实施例中,在向患有NM-CRPC的男性施用抗雄激素的背景下,治疗包括以下任一者或它们的组合:在3个月时相比于安慰剂在患有NM-CRPC的男性体内得到PSA50或PSA90;在6个月时相比于安慰剂在患有NM-CRPC的男性体内得到PSA50或PSA90;相比于安慰剂(即,不施用第二代抗雄激素)展示出患有NM-CRPC的男性的无癌细胞转移生存期(MFS)显著延长;相比于安慰剂延长患有NM-CRPC的男性的总生存期(OS);相比于安慰剂推后患有NM-CRPC的男性的转移开始时间(TTM);相比于安慰剂延长患有NM-CRPC的男性

的无进展生存期 (PFS) ; 相比于安慰剂推后患有NM-CRPC的男性的PSA进展开始时间 (TTPP) ; 相比于安慰剂提高患有NM-CRPC的男性的与健康相关的生活品质并改善前列腺癌具体症状。在一些实施例中, NM-CRPC是高风险NM-CRPC。

[0070] 术语“无癌细胞转移生存期”或“MFS”是指在研究中已在无癌症扩散的情况下存活规定的一段时间或未死亡的受试者的百分比。MFS通常被报告为在研究中从开始治疗起的时间。MFS针对个体或研究群体报告。在用抗雄激素治疗NM-CRPC的背景下, 无癌细胞转移生存期的延长是相比于用安慰剂治疗而言, 在无癌症扩散或死亡(以先发生者为准)的情况下观测到的额外时间。在一些实施例中, 无癌细胞转移生存期的延长为约1个月、约2个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8个月、约10个月、约11个月、约12个月、约13个月、约14个月、约15个月、约16个月、约17个月、约18个月、约19个月、约20个月、或大于20个月。

[0071] 如本文所用, 术语“安慰剂”意指施用不含第二代抗雄激素的药物组合物。在治疗NM-CRPC的背景下, 被施用抗雄激素或安慰剂的男性将通过共同施用GnRH激动剂/拮抗剂或通过睾丸切除术而继续维持睾酮的去势水平。

#### [0072] 施用途径

[0073] 合适的抗雄激素施用途径包括但不限于经口或肠胃外(如, 静脉内、皮下、肌内)给药途径。抗雄激素以分散剂、溶液剂、混悬剂、片剂、胶囊剂或丸剂的形式施用。所有经口施用的制剂均具有适于进行这种施用的剂量。药物组合物的概述可见于(例如) Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; 以及 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), 它们中的此类公开内容以引用方式并入本文。

[0074] 抗雄激素的治疗有效量可根据疾病的严重性、受试者的年龄和相对健康情况、所用的抗雄激素的效价以及其他因素而存在很大差异。

[0075] 如本文相对于制剂、组合物或成分所用的术语“可接受的”意指对正接受治疗的男性的总体健康状况无持续的不良影响。

#### [0076] 给药方法和治疗方案

[0077] 在一个方面, 将第二代抗雄激素每日施用给患有NM-CRPC的男性。在一些实施例中, 将第二代抗雄激素经口施用给患有NM-CRPC的男性。在一些实施例中, 将第二代抗雄激素每日一次施用给患有NM-CRPC的男性。在一些实施例中, 将第二代抗雄激素每日两次施用给患有NM-CRPC的男性。在一些实施例中, 将第二代抗雄激素每日三次施用给患有NM-CRPC的男性。

[0078] 一般来讲, 用于治疗成年男性的NM-CRPC的第二代抗雄激素的剂量通常在每天10mg至1000mg的范围内。在一个实施例中, 所需的剂量方便地以单剂量、或者以同时(或在短时间段内)或按适当的间隔施用的分次剂量(例如, 作为每天两个、三个、四个或更多个子剂量)呈现。在一些实施例中, 第二代抗雄激素方便地以每天一次同时(或在短时间段内)施用的分次剂量呈现。在一些实施例中, 第二代抗雄激素方便地以每天两次按等量部分施用

的分次剂量呈现。

[0079] 在一些实施例中,第二代抗雄激素为4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺。在一些实施例中,将4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺每日施用给男性。在一些实施例中,将4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺经口施用给男性。在一些实施例中,将4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺以每天约30mg至每天约960mg的剂量经口施用给男性。在一些实施例中,将4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺以每天约30mg至每天约480mg的剂量经口施用给男性。在一些实施例中,将4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺以每天约180mg至每天约480mg的剂量经口施用给男性。在一些实施例中,将4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺以每天约30mg、每天约60mg、每天约90mg、每天约120mg、每天约180mg、每天约240mg、每天约300mg、每天约390mg、每天约480mg、每天约600mg、每天约780mg、或每天约960mg的剂量经口施用给男性。在一些实施例中,将4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺以每天约240mg的剂量经口施用给男性。在一些实施例中,将4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺以连续每日给药方案经口施用给男性。

[0080] 在一些实施例中,将4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺以每天约240mg的剂量经口施用给患有NM-CRPC的男性。在一些实施例中,将4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺以每天大于240mg的剂量施用给患有NM-CRPC的男性。在一些实施例中,将4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺以所述量每日施用一次。在一些其他实施例中,将4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺以所述量每日施用两次。

[0081] 在一些实施例中,将4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺以每天约160mg的剂量经口施用给患有NM-CRPC的男性。在一些实施例中,将4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺以每天大于160mg的剂量经口施用给患有NM-CRPC的男性。

[0082] 在未观察到男性体内的NM-CRPC状态改善的某些实施例中,提高第二代抗雄激素的日剂量。在一些实施例中,将每日一次的给药方案改变为每日两次的给药方案。在一些实施例中,采用每日三次的给药方案来提高所施用的第二代抗雄激素的量。

[0083] 在一些实施例中,给予患有NM-CRPC的男性的第二代抗雄激素的量根据多种因素而变化,诸如但不限于特定的第二代抗雄激素、NM-CRPC的病状和严重程度、以及男性的个体特性(如,体重)。

[0084] 以下列出的实施例旨在补充而不是取代或代替之前的说明。

[0085] 实施例1:一种治疗男性的非转移性去势抵抗性前列腺癌的方法,所述方法包括向患有非转移性去势抵抗性前列腺癌的男性施用治疗有效量的抗雄激素。

[0086] 实施例2:根据实施例1所述的方法,其中所述非转移性去势抵抗性前列腺癌为高风险非转移性去势抵抗性前列腺癌。

[0087] 实施例3:根据实施例2所述的方法,其中患有高风险非转移性去势抵抗性前列腺癌的男性具有少于或等于10个月的前列腺特异性抗原倍增时间(PSADT)。

[0088] 实施例4:根据实施例1至3中任一项所述的方法,其中施用抗雄激素提供了男性的无癌细胞转移生存期的延长。

[0089] 实施例5:一种提供患有前列腺癌的男性的无癌细胞转移生存期的延长的方法,所述方法包括向患有前列腺癌的男性施用治疗有效量的抗雄激素。

[0090] 实施例6:根据实施例5所述的方法,其中所述前列腺癌为非转移性去势抵抗性前列腺癌。

[0091] 实施例7:根据实施例5所述的方法,其中所述前列腺癌为高风险非转移性去势抵抗性前列腺癌。

[0092] 实施例8:根据实施例7所述的方法,其中患有高风险非转移性去势抵抗性前列腺癌的男性具有少于或等于10个月的前列腺特异性抗原倍增时间(PSADT)。

[0093] 实施例9:根据实施例1至8中任一项所述的方法,其中所述抗雄激素为非甾族抗雄激素。

[0094] 实施例10:根据实施例1至9中任一项所述的方法,其中所述抗雄激素直接结合到雄激素受体的配体结合结构域。

[0095] 实施例11:根据实施例1至10中任一项所述的方法,其中所述抗雄激素为第二代抗雄激素。

[0096] 实施例12:根据实施例1至11中任一项所述的方法,其中所述抗雄激素为4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺;4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(恩杂鲁胺);或4-[7-(4-氰基-3-三氟甲基苯基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(RD162)。

[0097] 实施例13:根据实施例1至12中任一项所述的方法,其中所述抗雄激素为4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺。

[0098] 实施例14:根据实施例13所述的方法,其中将4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺每日施用给男性。

[0099] 实施例15:根据实施例13或14所述的方法,其中将4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺经口施用给男性。

[0100] 实施例16:根据实施例13至15中任一项所述的方法,其中将4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺以

每天约30mg至每天约480mg的剂量经口施用给男性。

[0101] 实施例17:根据实施例13至15中任一项所述的方法,其中将4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺以每天约180mg至每天约480mg的剂量经口施用给男性。

[0102] 实施例18:根据实施例13至15中任一项所述的方法,其中将4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺以每天约30mg、每天约60mg、每天约90mg、每天约120mg、每天约180mg、每天约240mg、每天约300mg、每天约390mg、或每天约480mg的剂量经口施用给男性。

[0103] 实施例19:根据实施例13至15中任一项所述的方法,其中将4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺以每天约240mg的剂量经口施用给男性。

[0104] 实施例20:根据实施例13至19中任一项所述的方法,其中将4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺以连续每日给药方案经口施用给男性。

[0105] 实例

[0106] 提供这些实例只是为了进行示意性的说明,而不是限制本文提供的权利要求书的范围。

[0107] 实例1:4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺用于患有非转移性去势抵抗性前列腺癌(NM-CRPC)的男性的III期临床试验

[0108] 这是一项对患有高风险NM-CRPC(定义为PSA倍增时间(PSADT)≤10个月)的男性进行的以安慰剂(治疗组B)作为对照评估4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(治疗组A)的疗效和安全性的随机多中心双盲III期临床试验。所有参与该临床试验的男性均应通过连续施用GnRH激动剂或拮抗剂或者通过睾丸切除术而维持睾酮的去势水平(<50ng/dL[1.72nmol/L])。

[0109] 4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺将在治疗组A中按连续每日给药方案以每天240mg的起始剂量经口施用。匹配的安慰剂将在治疗组B中按连续每日给药方案以每天240mg的起始剂量经口施用。

[0110] 将根据评估计划表对患者进行安全性和疗效跟踪,并且将一直研究治疗患者直至出现记载的进展(如出现设盲独立中心审查委员会评定的转移发展)或无法接受的毒性。

[0111] 将对因疾病进展而中断治疗的患者的生存进行跟踪,并且这些患者将每4个月接受一次后续抗癌疗法直至死亡、失访或撤销同意(以先发生者为准)。

[0112] 在疾病进展之前中断治疗的患者将继续接受安排好的疾病评估直至疾病进展、在不存在记载的疾病进展的情况下开始后续抗癌疗法、撤销同意、失访或直至死亡(以先发生者为准)。

[0113] 终点

[0114] 主要终点是无癌细胞转移生存期(MFS)。

[0115] 次要终点包括总生存期(OS);转移开始时间(TTM);无进展生存期(PFS);与健康相

关的生活品质和前列腺癌具体症状；不良事件和实验室异常的类型、发生率、严重程度、时间、严重性和关联性；药代动力学参数。

[0116] 目标人群

[0117] 纳入标准

[0118] 1. 患有经组织学或细胞学确认的前列腺腺癌，但没有神经内分泌分化或小细胞特征，存在发生转移的高风险（定义为PSADT $\leq$ 10个月）

[0119] 2. 在连续雄激素剥夺疗法（ADT）期间/睾丸切除术后证实患有去势抵抗性前列腺癌，定义为PSA发生3次连续上升，以1周为间隔，导致在最低点之上出现两次50%增加，最后的PSA $>$ 2ng/mL

[0120] 3. 在随机化的4周内和整个研究期间维持睾酮的去势水平（ $<$ 50ng/dL [1.72nmol/L]）

[0121] 4. 当前正在接受采用保骨剂（bone-sparing agent）（如，双磷酸盐、地诺单抗 [Prolia<sup>®</sup>]）的骨质流失预防治疗的患者必须在随机化之前剂量稳定达至少4周

[0122] 5. 接受了第一代抗雄激素（如，比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁他胺）作为初始联合雄激素阻断疗法的一部分或作为二线激素疗法的患者必须在随机化之前脱离抗雄激素至少4周的情况下显示出疾病持续（PSA）进展

[0123] 6. 在随机化之前自使用5- $\alpha$ 还原酶抑制剂（如，度他雄胺、非那雄胺、氨鲁米特（aminoglutethamide）、雌激素和任何其他抗癌疗法（包括在辅助/新辅助治疗过程（如，临床试验）中给予的化学疗法）以来必须已过去至少4周

[0124] 7. 在随机化之前自大外科手术或放射治疗以来必须已过去至少4周

[0125] 8. 年龄 $\geq$ 18岁

[0126] 9. 美国东部肿瘤协作组（ECOG）体能状态评分为0或1

[0127] 10. 在随机化之前既往疗法或外科手术的所有急性毒性作用消退到 $\leq$ 1的等级或基线值

[0128] 11. 具有如通过以下标准定义的足够的器官功能：

[0129] ■ 血清天冬氨酸转氨酶（AST；血清谷草转氨酶 [SGOT]）和血清丙氨酸转氨酶（ALT；血清谷丙转氨酶 [SGPT]） $\leq$ 2.5 $\times$ 正常值上限（ULN）

[0130] ■ 血清总胆红素 $\leq$ 1.5 $\times$ ULN

[0131] ■ 血清肌酸酐 $\leq$ 2 $\times$ ULN

[0132] ■ 嗜中性粒细胞绝对计数（ANC） $\geq$ 1500/ $\mu$ L

[0133] ■ 血小板 $\geq$ 100,000/ $\mu$ L

[0134] ■ 血红蛋白 $\geq$ 9.0g/dL

[0135] ■ 将不允许在确认合格性所需的血液学检验前的4周内施用生长因子或输血

[0136] 12. 在随机化之前已在表明患者（或其法定代理人）已知悉试验的所有相关方面的知情同意书上签名并注明日期

[0137] 13. 愿意并能够遵从安排好的随访、治疗计划、实验室和影像学评估、以及其他研究程序，包括能够吞下大胶囊、完成由患者报告的结果问卷以及接受长期生存跟踪随访

[0138] 排除标准

[0139] 1. 存在远处转移，包括CNS和脊椎或脑膜受累。例外：允许存在位于髂分叉下方的

短轴<2cm的盆腔淋巴结 (N1)

[0140] 2. 患有需要接受医疗干预的症状性局部疾病, 诸如因原发性肿瘤导致的中度或重度尿路梗阻或肾盂积水(如, 膀胱三角的肿瘤梗阻)

[0141] 3. 既往接受过第二代抗雄激素(如, 恩杂鲁胺)的治疗

[0142] 4. 既往接受过CYP17抑制剂(如, 醋酸阿比特龙、orteronel、galeterone、酮康唑)的治疗

[0143] 5. 既往接受过放射性药剂(如, 锶-89)、免疫疗法(如, sipuleucel-T)或任何其他NM-CRPC试验药的治疗

[0144] 6. 既往接受过化学疗法, 在辅助/新辅助治疗过程中施用的化疗除外

[0145] 7. 有癫痫病史或可能导致癫痫的疾病史(如, 存在随机化之前1年内的既往卒中史、脑动静脉畸形、许旺氏细胞瘤、脑膜瘤或其他可能需要用外科疗法或放射疗法治疗的良性CNS或脑膜疾病)

[0146] 8. 需要协同服用任何以下药物(所有以下药物必须在随机化之前至少4周停用或用其他药物替代):

[0147] ■ 已知的可降低癫痫阈值的药物

[0148] ■ 可降低PSA水平的草本和非草本产品(即, 沙巴棕、石榴汁)

[0149] ■ 全身性(口服/静注/肌注)皮质类固醇。在临床上指征时允许在研究过程中短期(≤4周)使用皮质类固醇, 但应当尽快逐渐减少其使用

[0150] ■ 另一项临床试验进行的任何其他实验性治疗

[0151] 9. 有任何以下疾病史或疾病证据:

[0152] ■ 在随机化之前5年内有任何既往恶性肿瘤(得到充分治疗的基底细胞或鳞状细胞皮肤癌、浅表性膀胱癌或目前完全缓解的任何其他原位癌除外)

[0153] ■ 在随机化之前6个月内有严重/不稳定型心绞痛、心肌梗塞、症状性充血性心力衰竭、动脉或静脉血栓栓塞事件(如, 肺栓塞、包括短暂性脑缺血发作在内的脑血管意外)、或临床上明显的室性心律失常

[0154] ■ 不受控制的高血压(收缩压≥160mmHg和/或舒张压≥100mmHg)

[0155] ■ 影响吸收的肠胃疾病

[0156] ■ 活动性感染, 诸如人体免疫缺陷病毒(HIV)感染

[0157] ■ 在研究人员看来将会损害患者遵从研究程序的能力的任何其他病症

[0158] 评估计划表

[0159] 安全性评估计划

[0160] 患者将在所述研究期间在每月一次的临床随访中接受不良事件评估。将根据NCI不良事件常用术语评定标准(CTCAE) 4.0版对不良事件进行分级。将由研究人员评估不良事件是否与研究药物相关。将根据需要允许剂量中断和/或降低到下一个更低的剂量水平, 前提条件是未达到研究中止标准(如, 记载的疾病进展或无法接受的毒性, 诸如癫痫)。

[0161] 独立的第三方数据监测委员会(DMC)将监测患者的安全性, 每年至少召开两次会议以确定总体安全性并执行效益风险比评估。还将由指定数量的申办者主要研究小组成员执行定期的季度不良事件数据审查, 该审查将通过使来自两个治疗组的不良事件合并而对治疗分配设盲。由主要研究小组认定的值得关注的任何安全性问题将依据DMC章程及时报

告给DMC。

[0162] 本领域的技术人员将会知道,按照这些教导内容对本发明进行各种修改和变型是可能的,并据此设想了所有这类修改和变型。例如,除了本文描述的实施例之外,本发明设想了由本文引用的本发明特征与对本发明特征进行补充的所引用现有技术参考文献的那些特征的组合所产生的发明,并要求这些发明的权益。相似地,应当理解,任何所述的材料、特征或制品均可以与任何其他材料、特征或制品组合使用,并且这类组合被视为在本发明的范围内。

[0163] 本文所引用或描述的每一项专利、专利申请和专利公开的公开内容均据此各自全文以引用方式并入本文用于所有目的。