



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102159541 B

(45) 授权公告日 2014. 06. 04

(21) 申请号 200980126979. 4

(22) 申请日 2009. 07. 10

(30) 优先权数据

12/171, 515 2008. 07. 11 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 01. 10

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2009/050210 2009. 07. 10

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/006234 EN 2010. 01. 14

(73) 专利权人 财团法人卫生研究院

地址 中国台湾苗栗县竹南镇科研路 35 号

(72) 发明人 叶灯光 陈炯东 赵宇生

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任

公司 11021

代理人 周长兴

(56) 对比文件

US 6903104 B2, 2005. 06. 07, 说明书第
17-18 栏具体化合物 56, 第 24 栏第 20-49 行 .

W0 03/045357 A1, 2003. 06. 05, 说明书第
12-24 页实施例 4.

Ping Li et al..Developing
early formulations: Practice and
perspective. 《INTERNATIONAL JOURNAL OF
PHARMACEUTICS》. 2007, 第 341 卷 1-19.

Wen-Tai Li et al..Synthesis and
biological Evaluation of N-Heterocyclic
Indolyl Glyoxylamides as Orally Active
Anticancer Agents. 《J. Med. Chem. 》. 2003, 第 46
卷 1706-1715.

审查员 姜雪

(51) Int. Cl.

C07D 209/26 (2006. 01)

C07D 209/20 (2006. 01)

A61K 31/40 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

权利要求书2页 说明书8页

(54) 发明名称

抗癌口服制剂

(57) 摘要

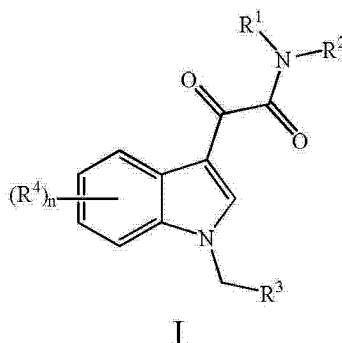
本发明涉及一种口服制剂,其含有
有效剂量的本文描述的N-(3-甲基异噻
唑-5-基)-2-[1-(3-甲基异噻唑-5-基甲
基)-1H-吡啶-3-基]-2-氧代乙酰胺或其
类似物,d-α-维生素E聚乙二醇1000琥珀
酸酯(TPGS);和2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇
(Transcutol)。还公开了通过口服给与患者该制
剂来治疗癌症的方法。

1. 一种药物制剂,包括:

10-80 重量百分比的 d- α -维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯;

10-60 重量百分比的 2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇;以及

有效剂量的式 I 化合物:



其中, R^1 为异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、1,3,4-噻二唑基、1,3-苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、硫萘基、或苯并呋喃,每一者任选由 1 至 6 个单独的 R^5 基团取代;

R^2 为 H、C1-C10 烷基、或芳基,每一者任选由 1 至 4 个单独的 R^5 基团取代;

R^3 为 C1-C10 烷基、C2-C10 烯基、C2-C10 炔基、C3-C10 环烷基、C4-C10 环烯基、异噁唑基、呋喃、硫苯基、噻唑基、咪唑基、吡咯基、或杂环基,每一者任选由 1 至 4 个单独的 R^5 基团取代;

R^4 分别为 H、 NO_2 、卤素、CN、 R^7 、 OR^7 、 CO_2R^7 、 SR^7 、 NR^7R^7 、 $\text{C}(\text{O})R^7$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^7R^7$ 、 $\text{OC}(\text{O})R^7$ 、 $\text{S}(\text{O})_2R^7$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7R^7$ 、 $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^7R^7$ 、 $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})R^7$ 、 $\text{NR}^7(\text{COOR}^7)$ 、 $\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7R^7$ 、 $\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2R^7$ 、或 $\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^7$;

n 为 0、1、2、3、或 4;

R^5 分别为 H、任选由 1 至 4 个单独的 R^6 基团取代的 C1-C10 烷基、C2-C10 烯基、C2-C10 炔基、C3-C10 环烷基、任选由 1 至 4 个单独的 R^6 基团取代的芳基、任选由 1 至 4 个单独的 R^6 基团取代的杂芳基、任选由 1 至 4 个单独的 R^6 基团取代的杂环基、卤素、卤烷基、 SR^7 、 OR^7 、 NR^7R^7 、 COOR^7 、 NO_2 、CN、 $\text{C}(\text{O})R^7$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^7R^7$ 、 $\text{OC}(\text{O})R^7$ 、 $\text{S}(\text{O})_2R^7$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{O}R^7$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7R^7$ 、 $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^7R^7$ 、 $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})R^7$ 、 $\text{NR}^7(\text{COOR}^7)$ 、 $\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7R^7$ 、或 $\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2R^7$;

R^6 分别为 C1-C10 烷基、C2-C10 烯基、C2-C10 炔基、卤素、卤烷基、CN、 NO_2 、 OR^7 、或 SO_2R^7 ;

R^7 分别为 H、C1-C10 烷基、C2-C10 烯基、C2-C10 炔基、C3-C10 环烷基、芳基、杂芳基、或杂环基,每一者任选由 1 至 4 个单独的 R^8 基团取代;

R^8 分别为 H、OH、 OR^9 、C1-C10 烷基、卤素、芳基、 NO_2 、或 CN;以及

R^9 分别为 H、C1-C10 烷基、或芳基;每一者任选由 1 至 4 个单独的 OH、卤素、CN、 NO_2 、或 CO_2H 基团取代;

其中该制剂为口服给予。

2. 如权利要求 1 所述的制剂,其中,该 2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇为 20-60 重量百分比。

3. 如权利要求 2 所述的制剂,其中,该 d- α -维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯为 70-80 重量百分比,且该 2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇为 20-30 重量百分比。

4. 如权利要求 1 所述的制剂,包括:分子量介于 300 至 6000 之聚乙二醇。

5. 如权利要求 4 所述的制剂,其中,该聚乙二醇的分子量介于 400 至 1000。

6. 如权利要求 4 所述的制剂,其中,该聚乙二醇为 10-80 重量百分比。
7. 如权利要求 6 所述的制剂,其中,该聚乙二醇为 30-70 重量百分比,该 d- α -维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯为 10-50 重量百分比,且该 2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇为 10-30 重量百分比。
8. 如权利要求 7 所述的制剂,其中,该聚乙二醇为 40-65 重量百分比,该 d- α -维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯为 15-40 重量百分比,且该 2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇为 15-25 重量百分比。
9. 如权利要求 1 所述的制剂,其中,该制剂封入胶囊。
10. 如权利要求 9 所述的制剂,其中,该胶囊由至少一聚合物所形成,该聚合物选自猪胶原蛋白材料、牛胶原蛋白材料、明胶、阿拉伯胶、果胶、乙烯-马来酸酐共聚物、乙烯基甲醚-马来酸酐共聚物、红藻胶、以及琼脂。
11. 如权利要求 1 所述的制剂,其中,该制剂不含甘油酯、脂肪酸、及脂肪酸酯。
12. 如权利要求 11 所述的制剂,其中,该 d- α -维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯为 10-50 重量百分比,且该 2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇为 20-60 重量百分比。
13. 如权利要求 11 所述的制剂,包括:分子量介于 300 至 6000 之聚乙二醇。
14. 如权利要求 13 所述的制剂,其中,该聚乙二醇的分子量介于 400 至 1000。
15. 如权利要求 14 所述的制剂,其中,该聚乙二醇为 10-80 重量百分比。
16. 如权利要求 15 所述的制剂,其中,该聚乙二醇为 40-65 重量百分比,该 d- α -维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯为 15-40 重量百分比,且该 2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇为 15-25 重量百分比。
17. 如权利要求 16 所述的制剂,其中,该式 I 化合物为 N-(3-甲基异噻唑-5-基)-2-[1-(3-甲基异噻唑-5-基甲基)-1H-吡啶-3-基]-2-氧代乙酰胺。
18. 如权利要求 11 所述的制剂,其中,该式 I 化合物为 N-(3-甲基异噻唑-5-基)-2-[1-(3-甲基异噻唑-5-基甲基)-1H-吡啶-3-基]-2-氧代乙酰胺。
19. 如权利要求 1 所述的制剂,其中,该式 I 化合物为 N-(3-甲基异噻唑-5-基)-2-[1-(3-甲基异噻唑-5-基甲基)-1H-吡啶-3-基]-2-氧代乙酰胺。
20. 权利要求 1 的制剂在制备治疗癌症的药物中的应用,包括口服给予有需要的对象治疗有效量的权利要求 1 的制剂。

抗癌口服制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及一种抗癌口服制剂。

背景技术

[0002] 在先进国家中,癌症为致死的主因之一,尽管在诊断及治疗方法上持续进步,但现存的治疗方法仍有不可避免的副作用且效果有限。癌症治疗相当复杂,因为肿瘤转移及形成涉及各种机制,且机制中仍有许多原因尚未被明了。对于血癌这类的癌症,化疗为第一线治疗的主要选择,而对于实体肿瘤这类的癌症,化疗则为第二线治疗的主要选择。

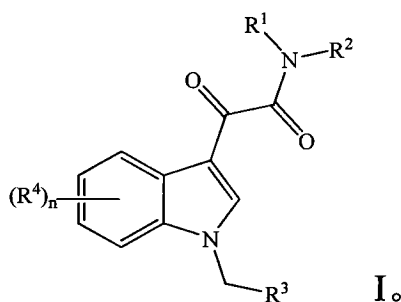
[0003] 现今抗癌药物大部分为小分子化学药品,其需要通过胃肠外的方式给药给病人。但已有文献证明胃肠外的给药在临床上有其复杂性,因此在住院期间必须要额外的看护及成本。对于抗癌药物,近来集中致力于找寻含有效抗癌剂的口服组成物,而如美国专利第 6,903,104 所公开(其整体内容特此合并到本文中以供参阅),N-(3-甲基异噻唑-5-基)-2-[1-(3-甲基异噻唑-5-基甲基)-1H-吲哚-3-基]-2-氧代乙酰胺(N-(3-methylisothiazol-5-yl)-2-[1-(3-methyl-isoxazol-5-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]-2-oxoacetamide)及其类似物为近来发现的有效抗癌剂。

发明内容

[0004] 本发明部分基于发现含 N-(3-甲基异噻唑-5-基)-2-[1-(3-甲基异噻唑-5-基甲基)-1H-吲哚-3-基]-2-氧代乙酰胺的口服制剂,超出预期能增强该化合物的口服生物活性。

[0005] 在一个方面,此发明的特征在于一种抗癌制剂,其含有 d-α-维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯(d-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate,TPGS)、2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇(2-(2-ethoxyethoxy)ethanol,Transcutol)、以及有效剂量的式 I 化合物:

[0006]



[0007] 在此式中, R^1 为异噻唑基、噻唑基、异噻唑基、1,3,4-噻二唑基、1,3-苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、硫萘基、或苯并呋喃,每一者任选由 1 至 6 个单独的 R^5 基团取代; R^2 为 H、C1-C10 烷基、或芳基,每一者任选由 1 至 4 个单独的 R^5 基团取代; R^3 为 C1-C10 烷基、C2-C10 烯基、C2-C10 炔基、C3-C10 环烷基、C4-C10 环烯基、异噻唑基、呋喃、硫苯基、噻唑基、咪唑基、吡咯基、或杂环基,每一者任选由 1 至 4 个单独的 R^5 基团取代; R^4 分别为 H、 NO_2 、卤素、

CN、 R^7 、 OR^7 、 CO_2R^7 、 SR^7 、 NR^7R^7 、 $C(O)R^7$ 、 $C(O)NR^7R^7$ 、 $OC(O)R^7$ 、 $S(O)_2R^7$ 、 $S(O)_2NR^7R^7$ 、 $NR^7C(O)NR^7R^7$ 、 $NR^7C(O)R^7$ 、 $NR^7(COOR^7)$ 、 $NR^7S(O)_2NR^7R^7$ 、 $NR^7S(O)_2R^7$ 、或 $S(O)_2OR^7$ ； n 为 0、1、2、3、或 4； R^5 分别为 H、任选由 1 至 4 个单独的 R^6 基团取代的 C1-C10 烷基、C2-C10 烯基、C2-C10 炔基、C3-C10 环烷基、任选由 1 至 4 个单独的 R^6 基团取代的芳基、任选由 1 至 4 个单独的 R^6 基团取代的杂芳基、任选由 1 至 4 个单独的 R^6 基团取代的杂环基、卤素、卤烷基、 SR^7 、 OR^7 、 NR^7R^7 、 $COOR^7$ 、 NO_2 、CN、 $C(O)R^7$ 、 $C(O)NR^7R^7$ 、 $OC(O)R^7$ 、 $S(O)_2R^7$ 、 $S(O)_2OR^7$ 、 $S(O)_2NR^7R^7$ 、 $NR^7C(O)NR^7R^7$ 、 $NR^7C(O)R^7$ 、 $NR^7(COOR^7)$ 、 $NR^7S(O)_2NR^7R^7$ 、或 $NR^7S(O)_2R^7$ ； R^6 分别为 C1-C10 烷基、C2-C10 烯基、C2-C10 炔基、卤素、卤烷基、CN、 NO_2 、 OR^7 、或 SO_2R^7 ； R^7 分别为 H、C1-C10 烷基、C2-C10 烯基、C2-C10 炔基、C3-C10 环烷基、芳基、杂芳基、或杂环基，每一者任选由 1 至 4 个单独的 R^8 基团取代； R^8 分别为 H、OH、 OR^9 、C1-C10 烷基、卤素、芳基、 NO_2 、或 CN；以及 R^9 分别为 H、C1-C10 烷基、或芳基；每一者任选由 1 至 4 个单独的 OH、卤素、CN、 NO_2 、或 CO_2H 基团取代。此制剂为口服给予。

[0008] “卤素”一词系指氟、氯、溴、或碘中任何基团。“烷基”、“烯基”、及“炔基”系指含有指定碳原子数之直链或支链碳氢链，例如 C1-C10 指该基团中含有 1 至 10（包含在内）个碳原子。“环”及“环系”系指含有所述的原子数，该原子为碳，或所指的杂原子（如氮、氧或硫）。环本身及其任何取代基，能接在任何原子上而形成稳定化合物。

[0009] “芳基”一词系指 6 碳单环或 10 碳双环芳香环系，其中每一环的 0、1、2、或 3 个原子可被取代基取代。芳基举例包含苯基、萘基、及其类似基团。

[0010] “杂芳基”一词系指芳香性 5-8 员单环、8-12 员双环、或 11-14 员三环系，若为单环其包含 1-3 个杂原子，若为双环其包含 1-6 个杂原子，若为三环其包含 1-9 个杂原子，该杂环选自 O、N 或 S，其中每一环的 0、1、2、或 3 个原子可被取代基取代。杂芳基举例包含吡啶基 (pyridyl)、呋喃基 (furyl 或 furanyl)、咪唑基 (imidazolyl)、苯并咪唑基 (benzimidazolyl)、嘧啶基 (pyrimidinyl)、噻吩基 (thiophenyl 或 thienyl)、喹啉基 (quinolinyl)、吲哚基 (indolyl)、噻唑基 (thiazolyl)、及其类似基团。

[0011] “杂环基”一词系指非芳香性 5-8 员单环、8-12 员双环、或 11-14 员三环系，若为单环其包含 1-3 个杂原子，若为双环其包含 1-6 个杂原子，若为三环其包含 1-9 个杂原子，该杂环选自 O、N 或 S，其中每一环的 0、1、2、或 3 个原子可被取代基取代。杂环基举例包含哌嗪基 (piperazinyl)、吡咯烷基 (pyrrolidinyl)、二恶烷基 (dioxanyl)、吗啉基 (morpholinyl)、四氢呋喃基 (tetrahydrofuranyl)、及其类似基团。

[0012] 在此所述的化合物不仅包括化合物本身，如果可行的话也包括其盐类、其溶剂化物、以及其前药。举例而言，在阴离子与化合物上带有正电基团（例如胺基）之间可形成盐类，而适合的阴离子包含氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根、硫酸氢根、磺胺酸根、硝酸根、磷酸根、柠檬酸根、甲磺酸根、三氟乙酸根、谷胺酸根、醛糖酸根、戊二酸根、苹果酸根、马来酸根、甲磺酸、琥珀酸根、延胡索酸根、酒石酸根、甲苯磺酸根、水杨酸根、乳酸根、萘磺酸根、以及乙酸根。同样，在阳离子与化合物上带有负电基团（例如羧酸根）之间可形成盐类，而适合的阳离子包含钠离子、钾离子、镁离子、钙离子、及铵离子（如四甲基铵离子），而化合物亦包括含有四级氮原子的那些盐类。前药形式举例包含：酯类及其它医药上可接受之衍生物，其系根据给主体的给药方式，能够提供活性化合物（见 Goodman and Gilman's, The Pharmacological basis of Therapeutics, 8th ed., McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, “Biotransformation of Drugs”）。此外，具有不对称中心的化合物，也可产生外消旋物、外

消旋混合物、单独镜像异构物、个别非镜像异构物、及非镜像异构混合物。

[0013] 在本发明的制剂中，d- α -维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯可为 10-80（例如 70-80）重量百分比，且 2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇可为 20-60（例如 20-30）重量百分比。此制剂更可包括：分子量介于 300 至 6000（例如 400 至 1000）之聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG)，用来实施本发明的聚乙二醇，其一举例为 PEG 400。前述的制剂中，聚乙二醇可为 10-80（例如 30-70 或 40-65）重量百分比，d- α -维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯可为 10-80（例如 10-50 或 15-40）重量百分比，且 2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇可为 10-60（例如 10-30 或 15-25）重量百分比。此制剂可封入胶囊（例如软壳或硬壳胶囊），此胶囊可由一种或多种聚合物所形成，例如胶原蛋白、明胶、阿拉伯胶、及聚乙烯。本发明的制剂可不含甘油酯（例如三甘油酯、二甘油酯、单甘油酯）、脂肪酸、及脂肪酸酯（例如羟烷类或二羟烷类的脂肪酸酯），以及其衍生物。制剂中的式 I 化合物可为 N-(3-甲基异噻唑-5-基)-2-[1-(3-甲基异噻唑-5-基甲基)-1H-吡啶-3-基]-2-氧代乙酰胺。

[0014] 在本发明的制剂中，式 I 化合物为有效成分，前述之 d- α -维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯、2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇、及聚乙二醇做为医药可接受载体，且实际上在本发明的制剂中属于非活性成分。制剂在室温下可为液态，也可半固态（例如糊状）或湿固态。举例来说，前述的液态制剂更可与固态赋形剂或载体混合，例如聚乙烯吡咯烷酮，优选分子量为约 2,500 至约 50,000（例如 povidone, PVP-K30），其可做为吸收剂，以减少液态制剂自胶囊中漏出的可能。基于本领域中已知的判定方法，上述聚合物的分子量可为数量平均分子量或重量平均分子量，举例而言，市面可得的 PEG 400 系重量平均分子量为 400。

[0015] 在本发明的制剂中，可添加其它已知的成分，例如抗氧化剂如 d- α -维生素 E、维生素 C 棕榈酸酯、丁基羟基甲氧苯 (BHA)、丁基羟基甲苯 (BHT)、以及塑化剂如丙二醇。

[0016] 在另一方面，本发明的特征在于一种癌症的治疗方法，其将有效剂量的前述制剂，口服给予所需主体。癌症举例包括（但不限于）：人类白血病、肉瘤、骨肉瘤、淋巴癌、黑色素瘤、卵巢癌、皮肤癌、睾丸癌、胃癌、胰腺癌、肾癌、乳癌、前列腺癌、大肠直肠癌、头颈癌、脑癌、食道癌、膀胱癌、肾上腺皮质癌、肺癌、支气管癌、子宫内膜癌、子宫颈癌或肝癌、或不明原发部位的癌症。此癌症也可具抗药表现型的癌症，其癌细胞会表现出 P-糖蛋白 (P-glycoprotein (MDR))、多重耐药相关蛋白 (multidrug resistance-associated proteins (MRP))、肺癌耐药相关蛋白 (lung cancer resistance-associated proteins (LRP))、乳癌耐药蛋白 (breast cancer resistance proteins (BCRP)) 或其它关于抗癌药物之抗药性的蛋白质。

[0017] 使用前述制剂透过口服给药治疗癌症、以及使用前述制剂制备治疗癌症的药剂，同样在本发明范畴中。

[0018] 后文提出一个以上本发明具体实施例之详细内容，由后文及权利要求，本发明其它特征、目的、及优点将更臻明确。

具体实施方式

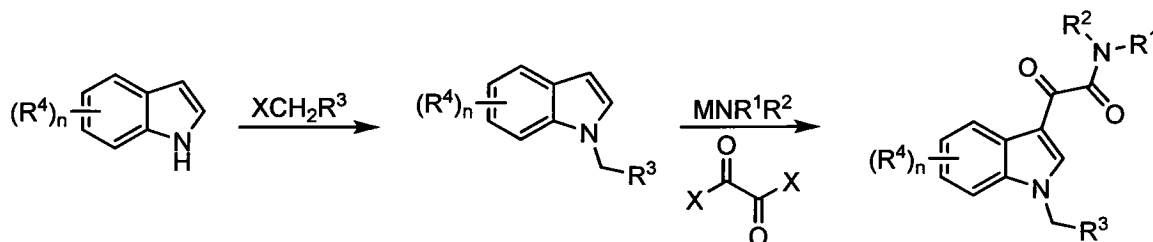
[0019] 用于实施本发明的式 I 化合物可由已知方法合成。一般而言，本文所述的化学式化合物，可透过已知方法，经由标准有机化学合成方法获得，这些方法包括本文流程及实施例（如实施例 1）所述的方法。

[0020] 如本领域技术人员所理解,本文合成流程的意图,并非将合成本申请所要求保护和描述的化合物的所有手段建构成综合清单,本领域本领域技术人员亦明了更进一步的方法。此外,为了合成出所需化合物,能以不同的顺序实行前述各种不同合成步骤。

[0021] 可用于合成本文所述化合物之化合转变方法及保护基方法论(保护及去保护),为本领域已知方法,举例包括:R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers(1989); T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd. Ed., John Wiley and Sons(1991); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons(1994); L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons(1995) 及其后续版本中所述。

[0022] 举例而言,实施本发明的化合物可根据以下所示之合成流程进行制备,以下方法中化学结构式的变量及基团,如本文对于化学式(包括式 I)所述的定义。

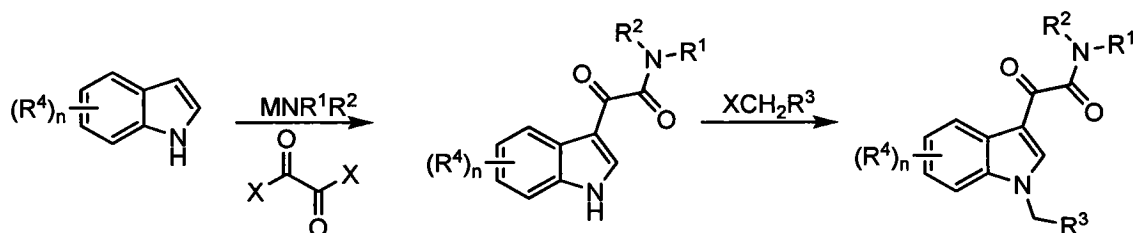
[0023]



[0024] 溶于溶剂(例如四氢呋喃、异丙醇、二氯甲烷、二噁烷(dioxane)、二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、或甲苯)之起始材料吲哚化合物溶液,与碱(例如氢化钠、氢氧化钾、或第三丁氧基钾(potassium tert-butoxide))及式 XCH_2R^3 (其中 X 为离去基团)之化合物反应,所得中间物与草酰衍生物及式 MNR^1R^2 (其中 M 为 H 或金属阳离子,如 K、Li、Na)之胺类反应,以得本文所述化学式之化合物。所需化合物或中间物可使用标准合成技术进行分离或纯化,或者不经过分离或纯化直接进一步反应(即一锅合成法(one-pot synthesis))。

[0025] 亦或,实施本发明的化合物可根据以下所示之合成流程进行制备。

[0026]



[0027] 将起始材料吲哚化合物溶液溶于溶剂(例如二乙醚、四氢呋喃、或二氯甲烷)中,与草酰衍生物及式 MNR^1R^2 (其中 M 为 H 或金属阳离子,如 K、Li、Na)之胺类反应,所得中间物与式 XCH_2R^3 (其中 X 为离去基团)之化合物反应,以得本文所述化学式之化合物。所需化合物或中间物可进行分离(并选择性进行纯化),或者直接进一步反应(即不经过分离或纯化之一锅合成法)。

[0028] 如此合成所得之化合物,可经由快速管柱层析、高效液相层析、结晶、或任何其它适合的方法来进行进一步纯化。

[0029] 为制备本发明之制剂,能以任何顺序以所需比例,简单混合式 I 化合物、d-α-维

生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯、2-(2- 乙氧基乙氧基) 乙醇、以及选择性的聚乙二醇。举例而言,技术人员可在预定浓度下,将预定量的化合物与 2-(2- 乙氧基乙氧基) 乙醇及选择性的聚乙二醇进行混合,而后加入 d- α - 维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯,且可透过摇动、震荡或旋转达成混合,并控制混合以重组有效成分(如式 I 化合物)进入非活性成分(如 d- α - 维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯、2-(2- 乙氧基乙氧基) 乙醇、及聚乙二醇)。制剂可在室温下配制,或者在 40 至 80℃ 之间加热来加速混合过程。灭菌步骤例如使用高压釜 (autoclave),可在制备中的任何阶段进行。

[0030] 本发明的制剂更可包括一种以上的固体赋形剂,以减少液态混合液自胶囊渗漏的状况,而固体赋形剂可在制备中的任何阶段纳入制剂中。为了达到预期效果,固体赋形剂的适合浓度如本领域中本领域技术人员所知,可使用已知方法测定。

[0031] 当本发明的制剂口服给予所需主体时,优选封入胶囊中(例如软壳或硬壳胶囊)。此胶囊可使用本领域本领域技术人员广泛已知的材料来形成,例如猪胶原蛋白、牛胶原蛋白材料、明胶(如猪明胶)、阿拉伯胶、果胶、乙烯-马来酸酐共聚物 (poly(ethylene-co-maleic anhydride))、乙烯基甲醚-马来酸酐共聚物 (poly(vinylmethylether-co-maleic anhydride))、红藻胶 (carrageenan)、以及琼脂。技术人员可使用本发明制剂,经由给予有效剂量的制剂给治疗所需主体来治疗癌症。

[0032] 本文所使用之“治疗”一词,指将有效剂量的制剂给予具有癌症、癌症症状、间接于癌症的疾病或病症、或朝癌症发展之倾向的主体,以期达到治疗、减轻、缓和、改变、补救、或改善癌症、癌症症状、或朝此病症发展之倾向。举例而言,本发明的某些化合物可用于减少转移的风险。

[0033] “有效剂量”一词系指能够对于治疗主体产生疗效所需的式 I 化合物量(制剂中)或制剂量。疗效可为客观(即透过某些试验或标准测量)或主观(即主体表示感觉或影响)。前述化合物的有效剂量的范围,可约为每日 0.1mg/Kg 至 500mg/Kg 体重,或者约为每日 1mg/Kg 至 50mg/Kg 体重。

[0034] 本发明的制剂可每日给予 1 至 6 次(如以 0.1mg-100mg 的剂量)。可与载体材料结合形成单一剂型的活性成分量,可依照治疗主体而更动,本发明典型制剂会含有 0.5% 至 20% 的活性化合物 (w/w)。

[0035] 上述已经足以实施本发明,而无需更多的阐述,因此下列特定具体实施例仅解释为说明性,无论以任何方式皆不限制本发明其余揭示范围,并将本文所引述之所有发表文献及专利申请案全部并入本文以供参考。

[0036] 实施例 1 N-(3- 甲基异噻唑-5-基)-2-[1-(3- 甲基异噻唑-5-基甲基)-1H- 吡啶-3-基]-2- 氧代乙酰胺 (“BPROC261”) 的合成

[0037] 溶于 10mL 四氢呋喃的吡啶 (1.17g, 10mmol) 溶液,滴入 10mL 第三丁氧基钾 (1.34g, 12mmol) 的四氢呋喃悬浮液中,反应混合液在室温下搅拌 2 小时,然后滴入溶于 5mL 四氢呋喃之 5-(氯甲基)-3- 甲基异噻唑 (1.32g, 10mmol)。静置溶液 4 小时,而后于搅拌的同时加入 10mL 饱和氯化铵,以总体积 60mL 的乙醚萃取混合液三次,使用无水硫酸镁干燥无机层并过滤,真空下浓缩滤液并以快速硅胶管柱层析法纯化,使用正己烷及乙酸乙酯(比例为 8 : 1, vol/vol) 之混合液流洗。产率: 1.61g, 76%。

[0038] 将溶于 10mL 二乙醚之 5-(1H-1- 吡啶甲基)-3- 甲基异噻唑 (212mg, 1.0mmol)

溶液,在 0℃下滴入草酰氯 (254mg, 2.0mmol),反应混合液在 0℃下搅拌 3 小时,然后蒸发反应溶剂。残余物以 5mL 四氢呋喃溶解,然后滴入溶于 10mL 四氢呋喃之 3-甲基-5-异噻唑胺 (114mg, 1.0mmol) 及三乙胺 (1mL),对混合液搅拌 10 小时,而后于反应瓶中滴入 1NNaOH(4mL),以总体积 60mL 的四氢呋喃萃取混合液三次,使用无水硫酸镁干燥无机层并过滤,真空下浓缩滤液,残余物以甲醇结晶。产率:0.27g,71%。

[0039] NMR :10.33 (s, 1H)、9.15 (s, 1H)、8.44 (d, J = 6.3Hz, 1H)、7.45-7.38 (m, 3H)、6.82 (s, 1H)、5.96 (s, 1H)、5.48 (s, 2H)、2.49 (s, 3H)、2.52 (s, 3H)。

[0040] MS (M+1) :381.1。

[0041] 实施例 2 TPGS、2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇和 PEG 中 BPR0C261 制剂的制备

[0042] 首先,将 BPR0C261 (5mg) 溶于 2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇 (99mg),然后溶液中加入 PEG 400 (330mg)。于 60-70℃下加热 d-α-维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯 (105mg) 直至呈熔融状后,将熔融的 d-α-维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯加入 2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇 / 聚乙二醇溶液中,同时持续搅拌以形成均质溶液,再于 40℃下搅拌溶液直至呈清彻溶液为止。

[0043] 实施例 3 不同载体中 BPR0C261 的溶解度

[0044] 评估不同药物载体或混合载体中 BPR0C261 之溶解度。此溶解度的定义为室温下不同药物载体或混合载体中化合物的最大溶解量。结果如下表 1 所示。

[0045] 表 1

[0046]

	载体或混合载体	溶解度 (mg/mL)
1	加倍蒸馏水(“DDW”)	$\sim 1.2 \times 10^{-4}$
2	DMSO ^a	~ 5
3	DMSO (20% ^b)、Tween 80 (10%)、及 DDW (70%)	< 5
4	乙醇(3%)、甘油(2%)、聚乙二醇 400 (70%)、丙二醇 (20%)、及 2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇(5%)	~ 10-30
5	甘油(5%)及聚乙二醇 400 (95%)	~ 10-30
6	d-α-维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯(20%)及聚乙二醇 400 (80%)	~ 10-30
7	2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇(10%)及聚乙二醇 400 (90%)	~ 10-30

[0047]

8	DMSO (10%)、聚乙二醇 400 (80%)、及丙二醇(10%)	~ 10-30
9	2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇(10%)、聚氧乙基化蓖麻油 (Cremophor EL) (20%)、及聚乙二醇 400 (70%)	~ 10-30
10	d- α -维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯(20%)、2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇(20%)、及聚乙二醇 400 (60%)	~ 50
11	d- α -维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯(40%)、2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇(20%)、及聚乙二醇 400 (40%)	~ 50
12	d- α -维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯(75%)及 2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇(25%)	~ 50
13	DMSO (5%)、聚氧乙基化蓖麻油(Cremophor EL) (25%)、及 DDW (70%)	< 5
14	甲基纤维素(1%)、Tween 80 (2%)、聚乙二醇 400 (10%)、及 DDW (87%)	< 1

[0048] a : 二甲基亚砷

[0049] b : 此表中列出的所有百分比系基于个别载体成份的初始体积, 在所有成份整体初始体积中的比例。

[0050] 实施例 4 : BPR0C261 的口服生物利用率

[0051] 把本文所述不同口服制剂 (含 BPR0C261), 经口服给药 (“po”) 所获得的药物动力 (pharmacokinetic, PK) 图, 与经静脉内 (“IV”) 给予 BPR0C261 所获得的药物动力图进行比较, 以评估 BPR0C261 之口服生物利用率。

[0052] BPR0C261 之静脉制剂 (载体 : 5% DMSO、25% 聚氧乙基化蓖麻油 (Cremophor EL)、及 70% 水, v/v/v) 以推注 (bolus injection) 法, 经尾巴静脉分别静脉给药至 3 只小鼠群组, 单一剂量为 2mg/Kg 体重。在不同的时间点 (给药前 2min、5min、15min、30min。给药后 1hr、2hr、4hr、6hr、8hr、及 24hr), 经由心脏穿刺对每只动物进行血液取样 (0.15mL), 并将样本存放于冰中 (0-5°C)。

[0053] BPR0C261 之口服制剂 (即含 DMSO、Cremophor EL、及水之前述制剂, 或者含 d- α -维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯、2-(2-乙氧基乙氧基) 乙醇、及选择性的聚乙二醇 400 之制剂), 经胃管灌食分别口服给药不同剂量至 3 只小鼠群组。在不同的时间点 (给药前 15min、30min。给药后 1hr、2hr、4hr、6hr、8hr、及 24hr), 经由心脏穿刺对每只动物进行血液取样 (0.15mL), 并将样本存放于冰中 (0-5°C)。

[0054] 血液样本在 4°C 下以 15,000g 离心 15 分钟, 以分离出血浆, 分离的血浆而后冷冻存放 (-20°C)。所有的血浆样本, 以液相层析 - 串联质谱仪 (HPLC-Tandem Mass spectrometry) 分析 BPR0C261 的浓度。

[0055] 经由 BPR0C261 的血浆浓度数据, 可获得经静脉给药 (IV) 及口服给药 (po) 的药物动力图, 即血浆浓度对于时间的曲线图, 并计算曲线下的面积 (“AUC”)。比较口服制剂在

曲线下经剂量标准化面积 (“ $AUC_{po}/\text{剂量}_{po}$ ”)、以及静脉制剂在曲线下经剂量标准化面积 (“ $AUC_{IV}/\text{剂量}_{IV}$ ”), 换言之即 $F\% = [AUC_{po}/\text{剂量}_{po}]/[AUC_{IV}/\text{剂量}_{IV}]$, 计算口服生物利用率 ($F\%$)。在含 5% DMSO、25% 聚氧乙基化蓖麻油 (Cremophor EL)、及 70% 水 (v/v/v) 的制剂中, BPR0C261 的小鼠口服生物利用率为 18%, 然而超出预期地, 在含 TPGS、2-(2- 乙氧基乙氧基) 乙醇及任选的 PEG400 的制剂中, BPR0C261 的小鼠口服生物利用率测定为在 25% 至 80% 的范围内。

[0056] 其它实施例

[0057] 本说明书中所公开的全部特征可以任何方式组合。本说明书中所公开的特征可被相同、相当、或类似目的之另一种特征所取代。因此, 除非另有指明, 否则所公开的各特征仅为一般性之相当或类似特征的实例。

[0058] 通过上述说明, 本领域技术人员可轻易的了解本发明必要之特征, 且在不悖离本发明之范畴下, 能够对本发明做出各种改变及修饰, 以适用于各种用途与情况。因此其它具体实施例亦在本权利要求内。