



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 118488837 A

(43) 申请公布日 2024. 08. 13

(21) 申请号 202280082007.5

(22) 申请日 2022.11.17

(30) 优先权数据

63/280,540 2021.11.17 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.06.11

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/050289 2022.11.17

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/091590 EN 2023.05.25

(71) 申请人 布普格生物制药公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 V·K·维什纽达斯

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

专利代理师 陈文平

(51) Int.Cl.

A61K 31/4196 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/04 (2006.01)

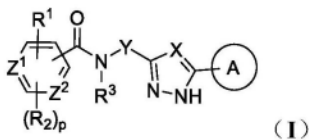
权利要求书1页 说明书30页 附图2页

(54) 发明名称

用于治疗胃癌的化合物

(57) 摘要

提供了用于使用以下治疗胃癌的方法：具有式(I)的化合物和包括所述化合物的组合物；以及其药学上可接受的盐。



1. 一种治疗有需要的受试者的胃癌的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的2-(二氟甲氧基)-N-[[5-(2-甲氧基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲基]苯甲酰胺或其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述胃癌是转移性的。

用于治疗胃癌的化合物

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求保护于2021年11月17日提交的美国临时申请第63/280,540号的优先权的权益,所述美国临时申请的全部内容通过引用并入本文。

背景技术

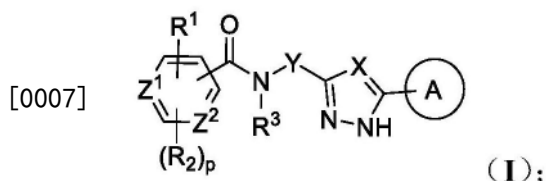
[0003] 美国癌症协会(American Cancer Society)估计,今年胃癌(gastric cancer,还被称为胃癌(stomach cancer))有约26,560例新病例,其中估计11,180例死亡源于这种类型的癌症。每10个被诊断为患有胃癌的人中有大约6个人年龄为65岁或以上。胃癌难以治疗,并且表现出通过当前疗法,生存率差(所有阶段的五年生存率为32%,并且转移性胃癌的五年生存率为5%),这表明临床需求明显未得到满足。

发明内容

[0004] 已经发现,2-(二氟甲氧基)-N-[[5-(2-甲氧基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲基]苯甲酰胺显著降低胃癌的人异种移植模型中的肿瘤的生长。参见例如图1,在所述图中,2-(二氟甲氧基)-N-[[5-(2-甲氧基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲基]苯甲酰胺表现出,在裸小鼠中,在150mg/kg下,多于70%的HS746T肿瘤生长抑制(TGI)。

[0005] 因此,本文中提供了使用2-(二氟甲氧基)-N-[[5-(2-甲氧基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲基]苯甲酰胺或其药学上可接受的盐治疗胃癌的方法。

[0006] 本文中还提供了使用以下治疗胃癌的方法:式I化合物



[0008] 或其药学上可接受的盐或组合物,其中A、R¹、R²、R³、Z¹、Z²和p如本文所定义的。

附图说明

[0009] 图1示出了经使用2-(二氟甲氧基)-N-[[5-(2-甲氧基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲基]苯甲酰胺的15天过程处理,对裸小鼠中的HS746T肿瘤的肿瘤生长抑制作用。

[0010] 图2示出了来自用2-(二氟甲氧基)-N-[[5-(2-甲氧基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲基]苯甲酰胺处理的异种移植模型中的HS746T异种移植肿瘤的细胞周期蛋白B1(CCNB1)和磷酸化组蛋白H3(pHH3)的水平。

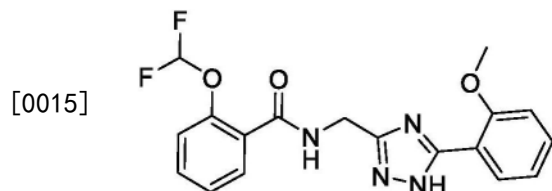
[0011] 图3示出了经使用2-(二氟甲氧基)-N-[[5-(2-甲氧基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲基]苯甲酰胺的21天过程处理,对裸小鼠中的SNU5肿瘤的肿瘤生长抑制作用。

[0012] 图4展示了来自使用2-(二氟甲氧基)-N-[[5-(2-甲氧基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲基]苯甲酰胺的处理的肿瘤中的细胞周期蛋白B1和pHis H3的剂量依赖性增加。

具体实施方式

[0013] 提供了一种治疗受试者的胃癌的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的2-(二氟甲氧基)-N-[[5-(2-甲氧基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲基]苯甲酰胺或其药学上可接受的盐。

[0014] 2-(二氟甲氧基)-N-[[5-(2-甲氧基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲基]苯甲酰胺具有下面所示的化学结构,并且可以根据美国专利第11,091,447号中针对化合物126描述的程序合成,所述美国专利的整个内容通过引用并入本文。



[0016] 2-(二氟甲氧基)-N-[[5-(2-甲氧基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲基]苯甲酰胺先前在多泛素化测定中显示出使单泛素化的UBE2K稳定化,并且因此在一个方面中,被视为是UBE2K的效应子。参见例如美国专利第11,091,447号的图2。然而,最近,证据表明2-(二氟甲氧基)-N-[[5-(2-甲氧基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲基]苯甲酰胺还可以充当微管组装的调节剂(例如,抑制剂)。

[0017] 2-(二氟甲氧基)-N-[[5-(2-甲氧基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲基]苯甲酰胺可以以各种互变异构形式存在,所述互变异构形式中的每一种都明确地作为本发明的一部分而被包含在内。

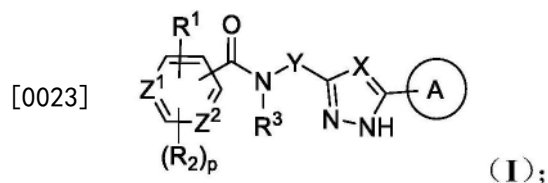
[0018] 还提供了一种治疗受试者的胃癌的方法,所述方法包括向所述受试者施用药物组合物,所述药物组合物包括治疗有效量的2-(二氟甲氧基)-N-[[5-(2-甲氧基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲基]苯甲酰胺或其药学上可接受的盐;以及药学上可接受的载体。

[0019] 还提供了2-(二氟甲氧基)-N-[[5-(2-甲氧基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲基]苯甲酰胺或其药学上可接受的盐的用途,其用于制备用于治疗(例如,受试者的)胃癌的药物。

[0020] 还提供了2-(二氟甲氧基)-N-[[5-(2-甲氧基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲基]苯甲酰胺或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗(例如,受试者的)胃癌。

[0021] 还提供了一种药学上可接受的组合物,其包括2-(二氟甲氧基)-N-[[5-(2-甲氧基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲基]苯甲酰胺或其药学上可接受的盐,所述药学上可接受的组合物用于治疗(例如,受试者的)胃癌。

[0022] 还提供了一种治疗受试者的胃癌的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的式I化合物:



[0024] 或其药学上可接受的盐,其中

[0025] Z^1 和 Z^2 各自独立地为N或CH;

[0026] X为N或CH;

[0027] 环A为苯基或5元至9元杂芳基,这些中的每一者任选地被1个至3个选自R⁵的基团取代;

[0028] Y为CH₂、-CHR^a、-CR^aR^b或SO;

[0029] R^a和R^b各自独立地为卤代、(C₁-C₆)烷基或卤代(C₁-C₆)烷基;或者R^a和R^b与其所结合的碳原子一起形成3元至6元环烷基或3元至6元杂环基,这些中的每一者任选地被1个至3个选自以下的基团取代:卤代、(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、卤代(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷基OH、(C₁-C₆)烷基O(C₁-C₆)烷基和OH;

[0030] R¹为卤代(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷氧基或-NR^cR^d,其中所述卤代(C₁-C₆)烷基和所述卤代(C₁-C₆)烷氧基上的两个可用的氢原子可以与其所连接的碳原子一起形成3元至6元环烷基,所述3元至6元环烷基任选地被1个至3个选自以下的基团取代:卤代、(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基和卤代(C₁-C₆)烷氧基;

[0031] R^c和R^d各自独立地为氢(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基O(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷基O(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基-O-卤代(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷基-O-卤代(C₁-C₆)烷基或(C₁-C₆)烷基OH;或者R^c和R^d与其所结合的氮原子一起形成4元至7元杂环基,所述4元至7元杂环基任选地被1个至3个选自以下的基团取代:卤代、(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、卤代(C₁-C₆)烷氧基和氧代;

[0032] R²为CN、卤代、OH、(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基或卤代(C₁-C₆)烷氧基;或者R¹和R²在位于相邻的碳原子上时与其所连接的碳原子一起形成5元或6元含氧的杂环基,所述5元或6元含氧的杂环基任选地被1个至3个选自以下的基团取代:卤代、(C₁-C₆)烷基和卤代(C₁-C₆)烷基;

[0033] R³为氢、(C₁-C₆)烷基或卤代(C₁-C₆)烷基;

[0034] R⁴为CN、卤代、OH、(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、卤代(C₁-C₆)烷氧基、-NH(C₁-C₆)烷基、-N[(C₁-C₆)烷基]₂或5元至6元杂环基;并且

[0035] p为0或1。

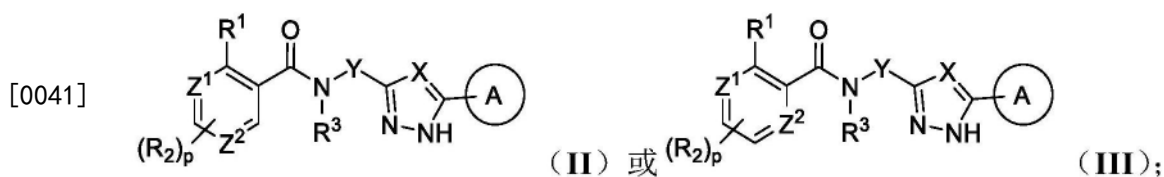
[0036] 还提供了一种治疗受试者的胃癌的方法,所述方法包括向所述受试者施用药物组合物,所述药物组合物包括治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐;以及药学上可接受的载体。

[0037] 还提供了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于制备用于治疗(例如,受试者的)胃癌的药物。

[0038] 还提供了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗(例如,受试者的)胃癌。

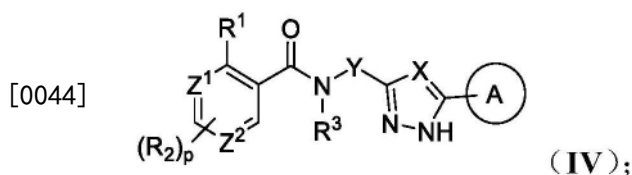
[0039] 还提供了一种药学上可接受的组合物,其包括式I化合物或其药学上可接受的盐,所述药学上可接受的组合物用于治疗(例如,受试者的)胃癌。

[0040] 在一个方面中,式I化合物具有式II或式III:



[0042] 或其药学上可接受的盐,其中其余变量如上文针对式I所描述的。

[0043] 在一个方面中,式I化合物具有式IV:



[0045] 或其药学上可接受的盐,其中其余变量如上文针对式I所描述的。

[0046] 在一个方面中,式I、II、III或IV化合物或其药学上可接受的盐中的 R^3 为氢,其中其余变量如上文针对式I所描述的。

[0047] 在一个方面中,式I、II、III或IV化合物或其药学上可接受的盐中的Y为 CH_2 、 SO_2 或环丙基,其中其余变量如针对式I或以上方面中任一项所描述的。可替代地,式I、II、III或IV化合物或其药学上可接受的盐中的Y为 CH_2 ,其中其余变量如针对式I或以上方面中任一项所描述的。

[0048] 在一个方面中, Z^1 为N,并且 Z^2 为CH; Z^1 为CH,并且 Z^2 为N;或者 Z^1 和 Z^2 各自为式I、II、III或IV化合物或其药学上可接受的盐中的CH,其中其余变量如针对式I或以上方面中任一项所描述的。可替代地, Z^1 和 Z^2 各自为式I、II、III或IV化合物或其药学上可接受的盐中的CH,其中其余变量如针对式I或以上方面中任一项所描述的。

[0049] 在一个方面中,式I、II、III或IV化合物或其药学上可接受的盐中的环A为苯基或5元至6元杂芳基,这些中的每一者任选地被1个至3个选自 R^5 的基团取代,其中其余变量如针对式I或以上方面中任一项所描述的。可替代地,式I、II、III或IV化合物或其药学上可接受的盐中的环A为苯基、吡啶基、呋喃基或吡唑基,这些中的每一者任选地被1个至3个选自 R^5 的基团取代,其中其余变量如针对式I或以上方面中任一项所描述的。在另一个替代方案中,式I、II、III或IV化合物或其药学上可接受的盐中的环A为苯基或呋喃基,这些中的每一者任选地被1个至3个选自 R^5 的基团取代,其中其余变量如针对式I或以上方面中任一项所描述的。在另一个替代方案中,式I、II、III或IV化合物或其药学上可接受的盐中的环A为苯基,所述苯基任选地被1个至3个选自 R^5 的基团取代,其中其余变量如针对式I或以上方面中任一项所描述的。

[0050] 在一个方面中,式I、II、III或IV化合物或其药学上可接受的盐中的 R^1 和 R^2 位于相邻的碳原子上,并且与其所连接的碳原子一起形成5元含氧的杂环基,所述5元含氧的杂环基任选地被1个或2个卤代取代,其中其余变量如针对式I或以上方面中任一项所描述的。可替代地,式I、II、III或IV化合物或其药学上可接受的盐中的 R^1 和 R^2 位于相邻的碳原子上,并且与其所连接的碳原子一起形成二氧杂环戊烷基,所述二氧杂环戊烷基任选地被1个或2个卤代取代,其中其余变量如针对式I或以上方面中任一项所描述的。

[0051] 在一个方面中,式I、II、III或IV化合物或其药学上可接受的盐中的 R^1 为卤代(C_1-C_4)烷基、卤代(C_1-C_4)烷氧基或 $-NR^cR^d$;并且 R^c 为氢,并且 R^d 为卤代(C_1-C_4)烷基;或者 R^c 和 R^d 一起形成4元至7元杂环基,所述4元至7元杂环基任选地被1个至3个选自以下的基团取代:卤代、(C_1-C_4)烷基和氧代,其中其余变量如针对式I或以上方面中任一项所描述的。可替代地,式I、II、III或IV化合物或其药学上可接受的盐中的 R^1 为 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、哌啶基、吡咯烷基、氮杂环庚烷基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基或氮杂环丁烷

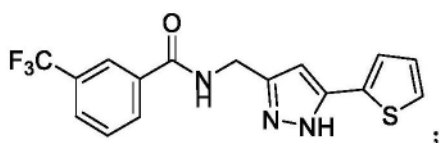
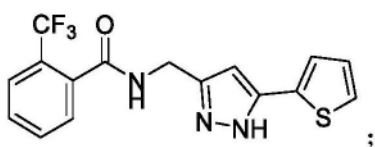
基,并且其中所述杂环中的每一者任选地被1个至3个选自以下的基团取代:卤代、(C₁-C₄)烷基和氧代,其中其余变量如针对式I或以上方面中任一项所描述的。

[0052] 在一个方面中,式I、II、III或IV化合物或其药学上可接受的盐中的R²为CN、卤代、(C₁-C₄)烷基、卤代(C₁-C₄)烷基或(C₁-C₄)烷氧基,其中其余变量如针对式I或以上方面中任一项所描述的。可替代地,式I、II、III或IV化合物或其药学上可接受的盐中的R²为CN或卤代,其中其余变量如针对式I或以上方面中任一项所描述的。在另一个替代方案中,式I、II、III或IV化合物或其药学上可接受的盐中的R²为氟,其中其余变量如针对式I或以上方面中任一项所描述的。

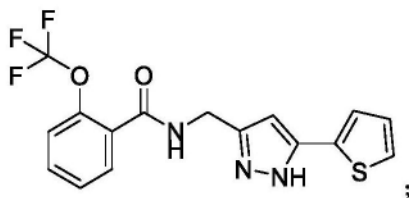
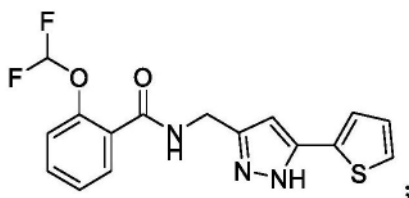
[0053] 在一个方面中,式I、II、III或IV化合物或其药学上可接受的盐中的p为0,其中其余变量如针对式I或以上方面中任一项所描述的。

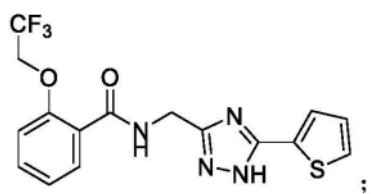
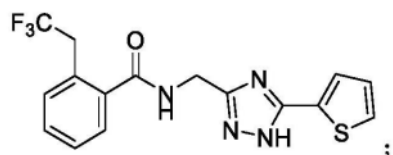
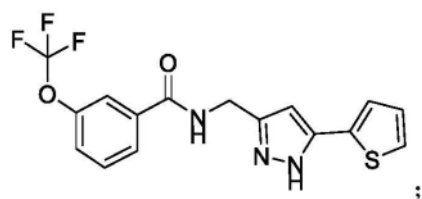
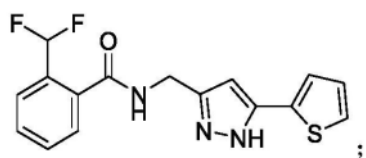
[0054] 在一个方面中,式I、II、III或IV化合物或其药学上可接受的盐中的R⁵为卤代、(C₁-C₄)烷基、卤代(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、-N[(C₁-C₄)烷基]₂或6元杂环基,其中其余变量如针对式I或以上方面中任一项所描述的。可替代地,式I、II、III或IV化合物或其药学上可接受的盐中的R⁵为F、Br、Cl、-OCH₃、-OCH₂CH₃、OH、-O(CH₂)₂CH₃、-NMe₂、-CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-OCH(CH₃)₂、吗啉基、-CH₃或-CF₃,其中其余变量如针对式I或以上方面中任一项所描述的。

[0055] 在一些方面中,式I化合物选自以下中的任一种或其药学上可接受的盐:

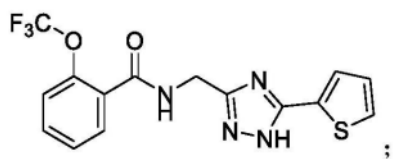
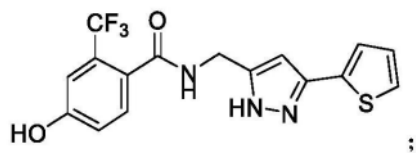
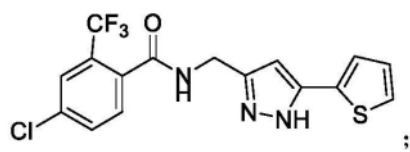
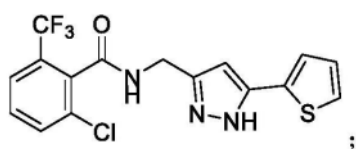
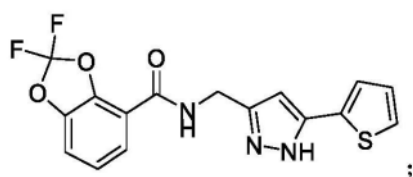


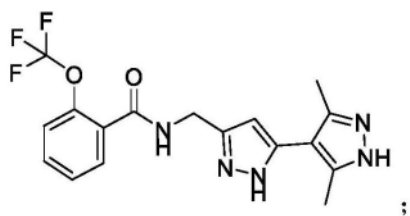
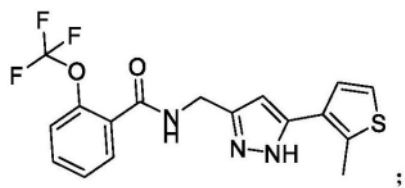
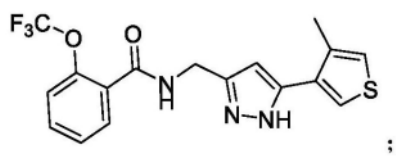
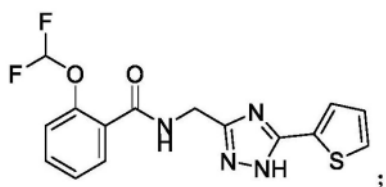
[0056]



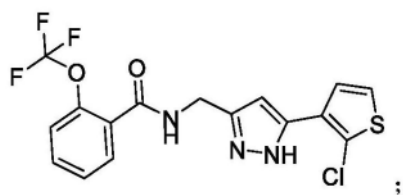
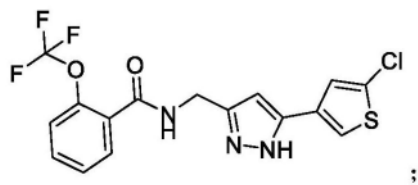
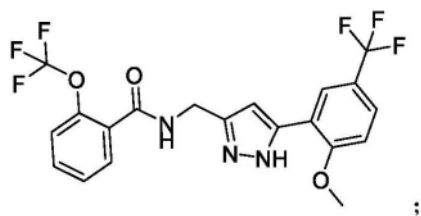
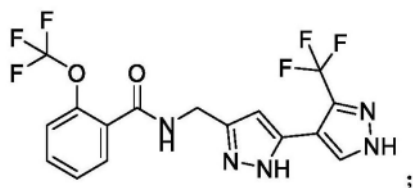


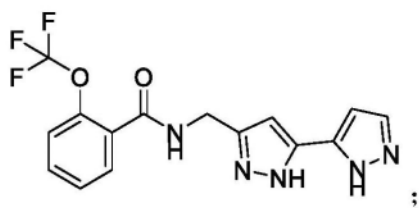
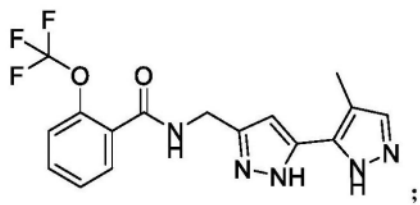
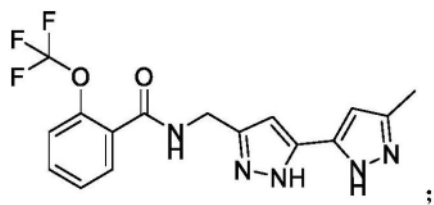
[0057]



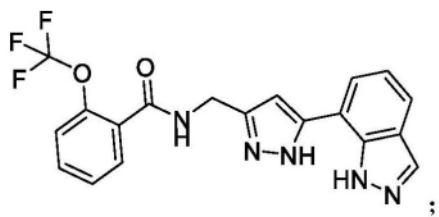
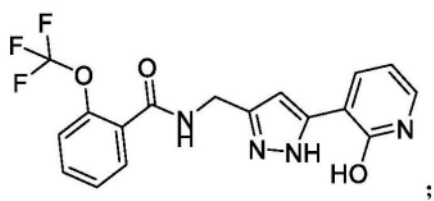
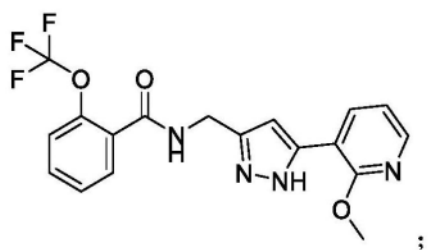
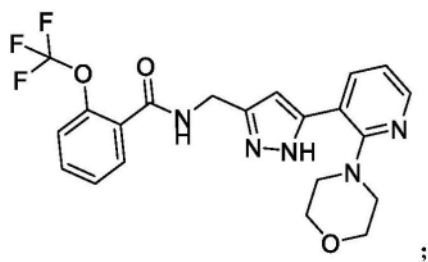


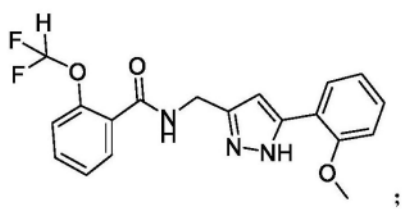
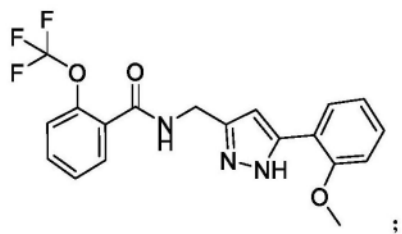
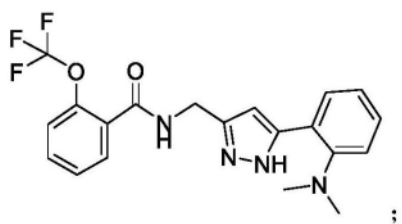
[0058]



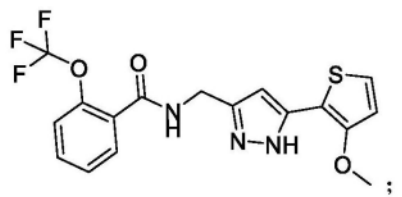
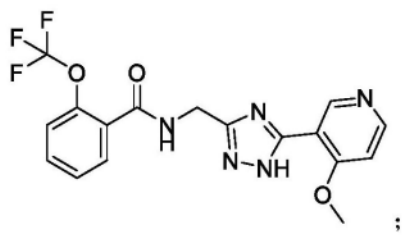
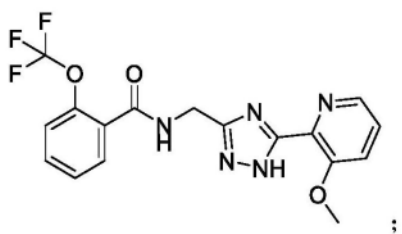
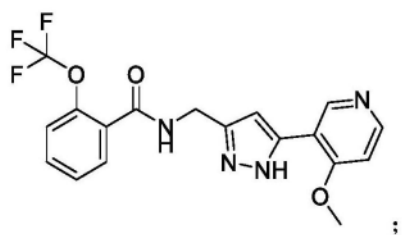


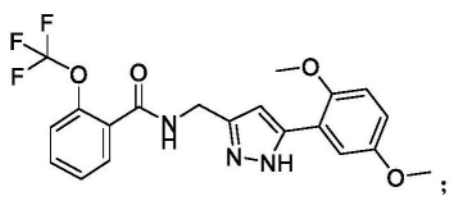
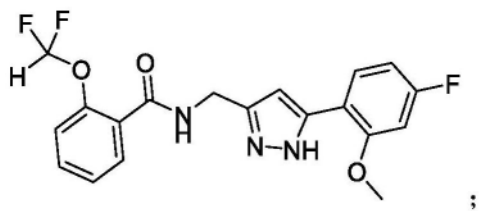
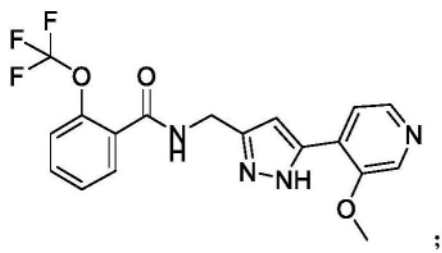
[0059]



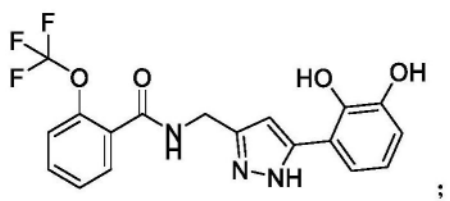
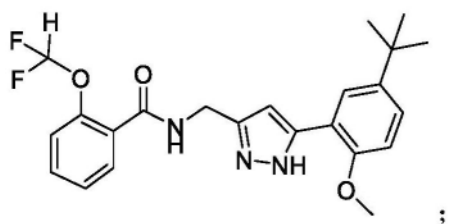
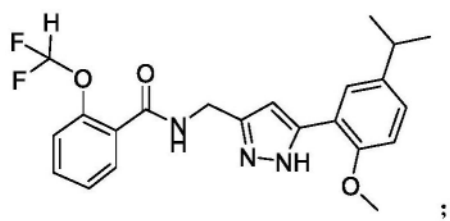
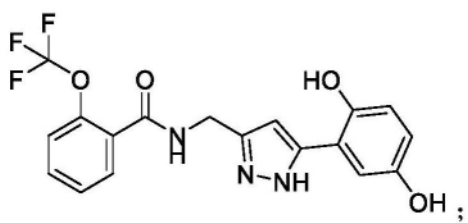


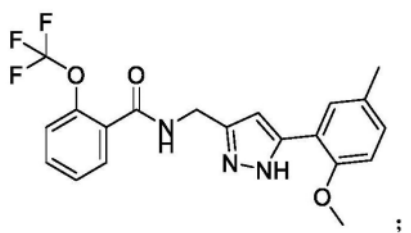
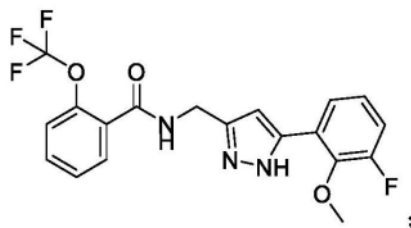
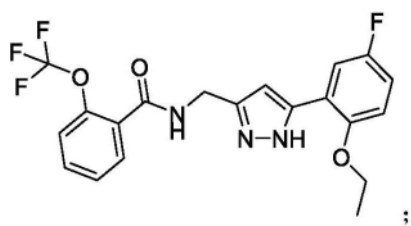
[0060]



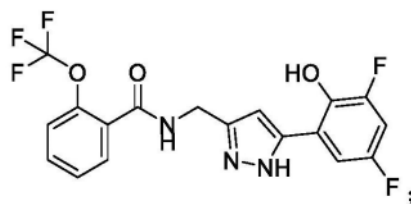
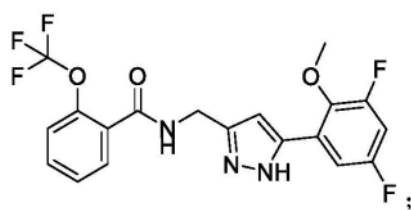
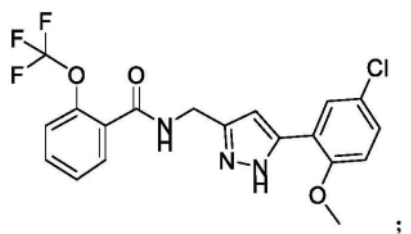
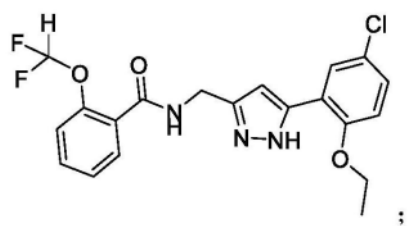


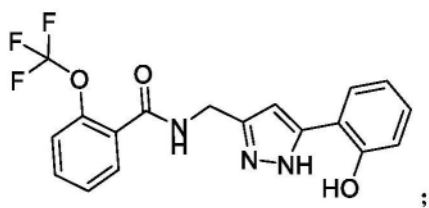
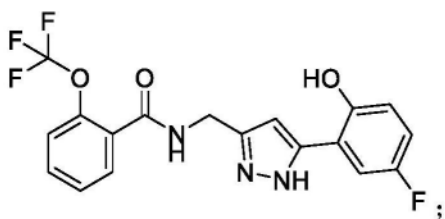
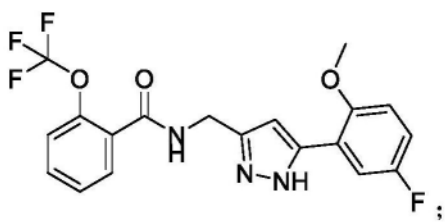
[0061]



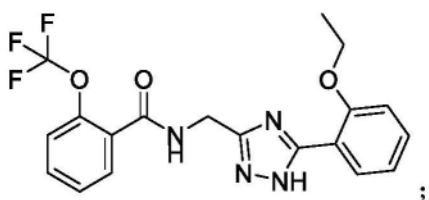
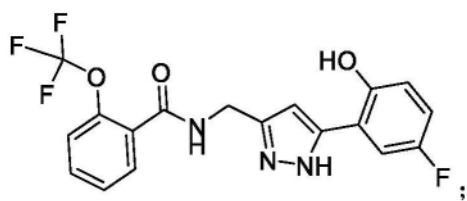
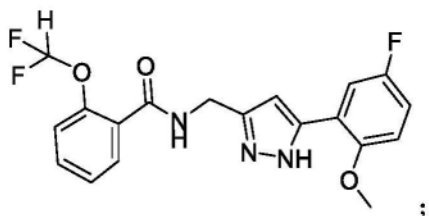
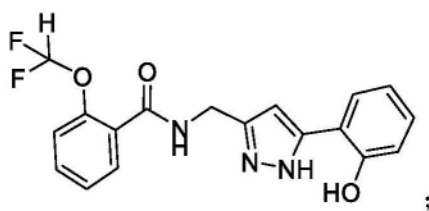


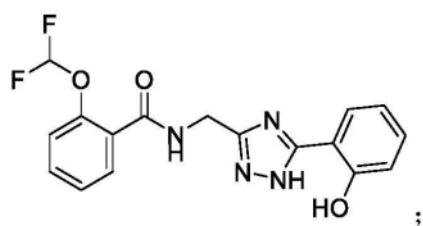
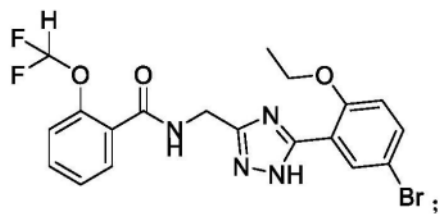
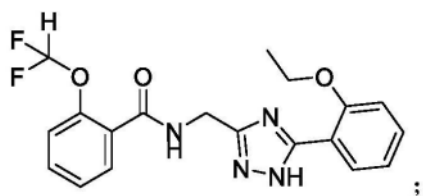
[0062]



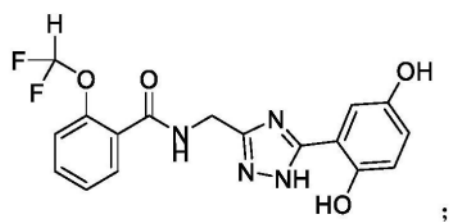
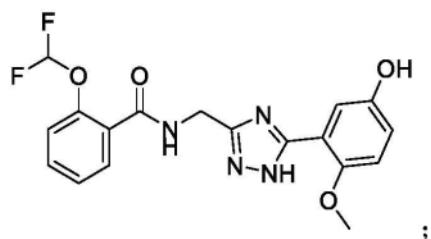
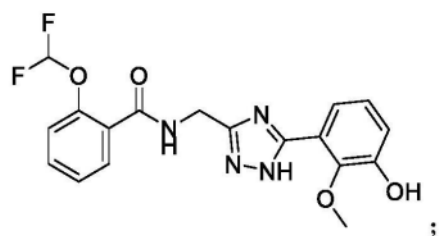
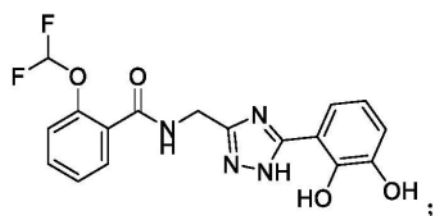


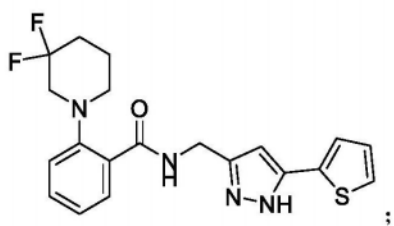
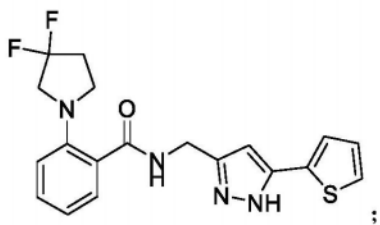
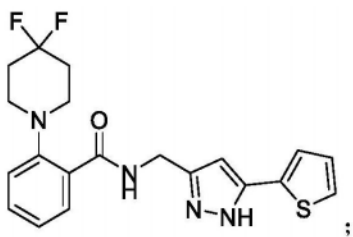
[0063]



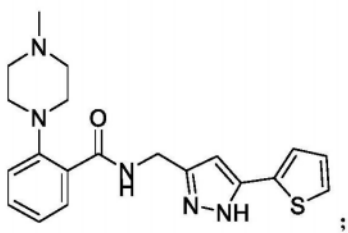
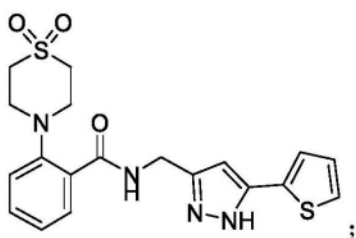
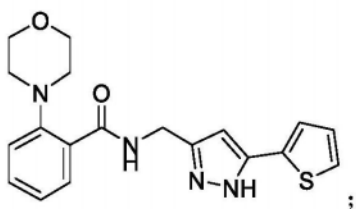
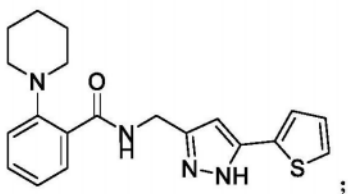


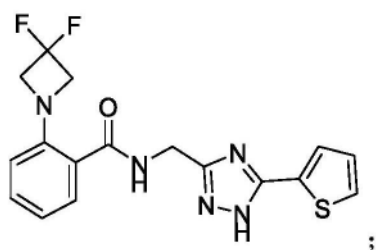
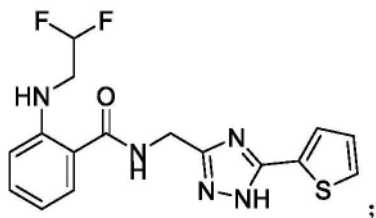
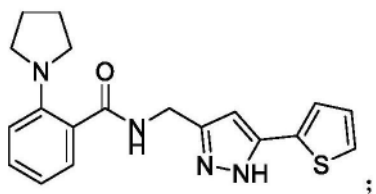
[0064]



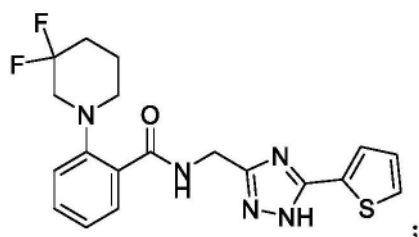
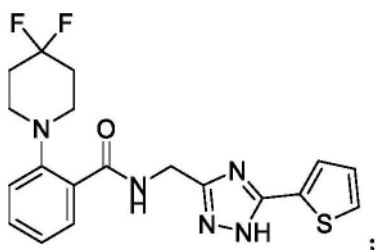
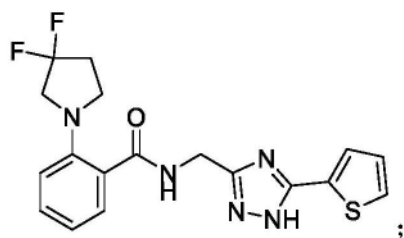


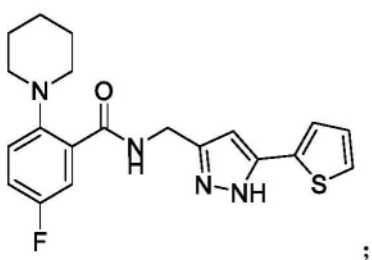
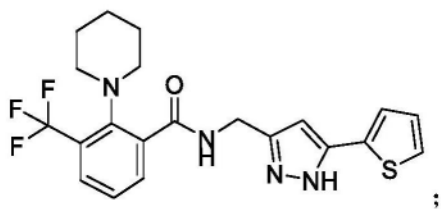
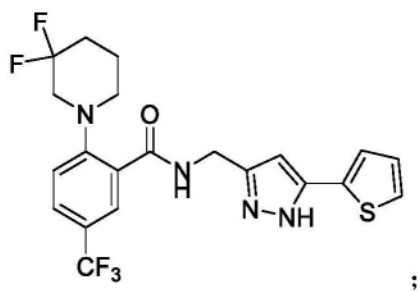
[0065]



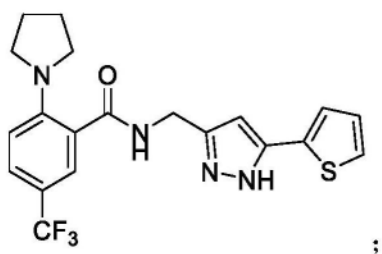
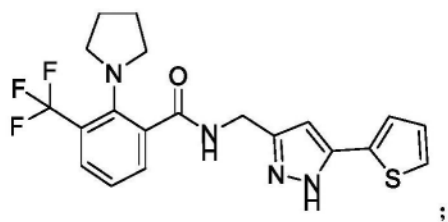
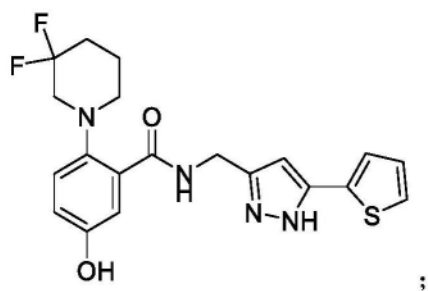


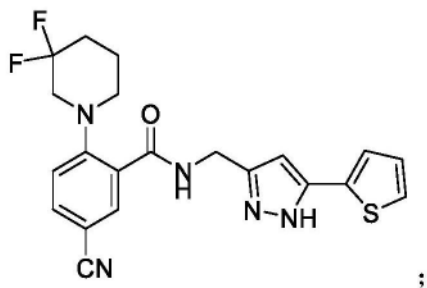
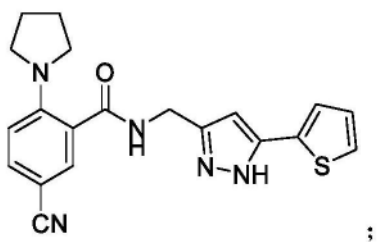
[0066]



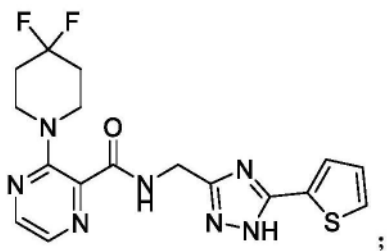
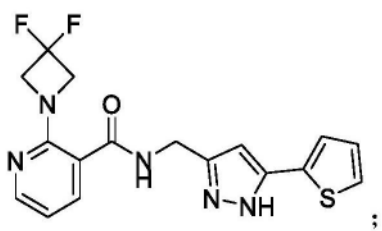
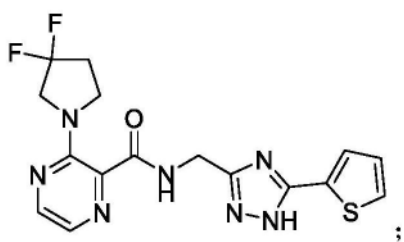
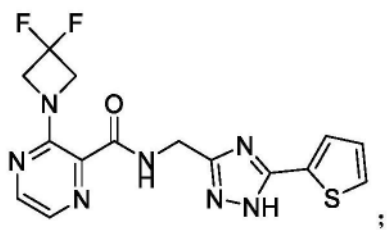


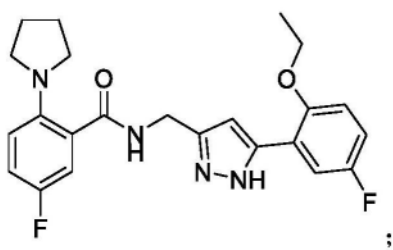
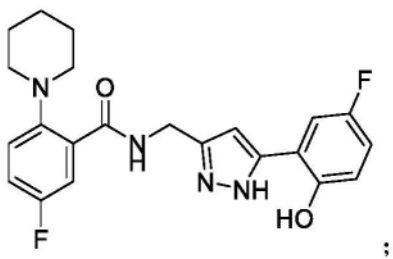
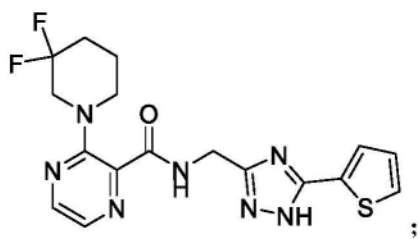
[0067]



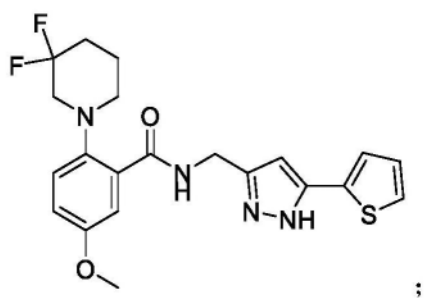
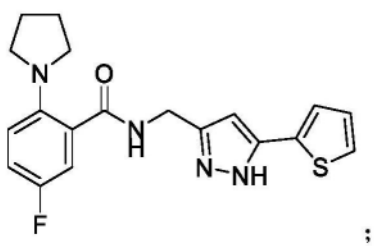
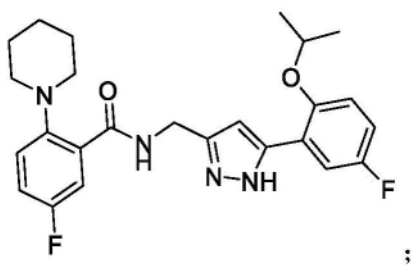


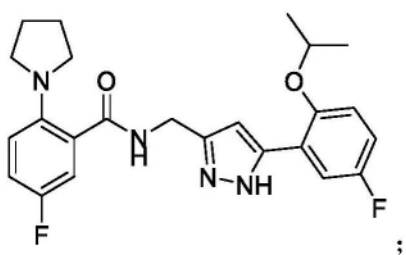
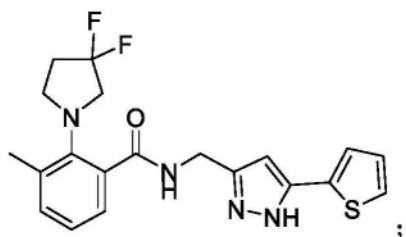
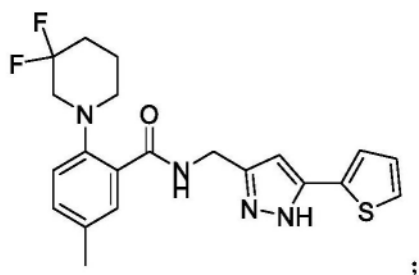
[0068]



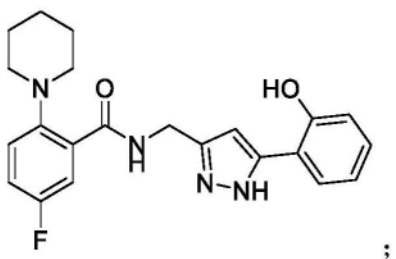
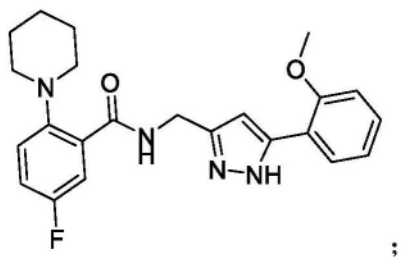
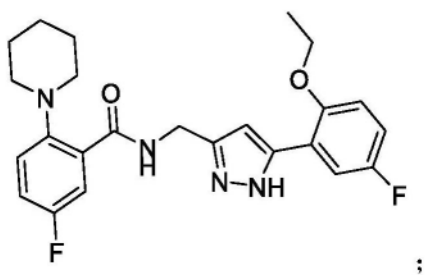


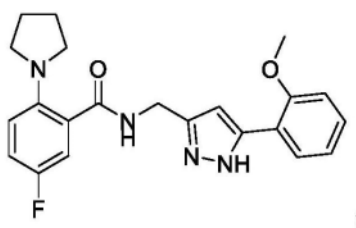
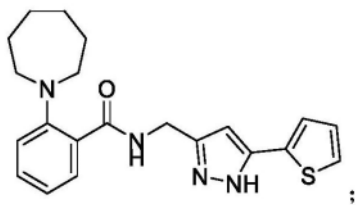
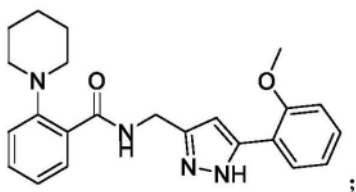
[0069]



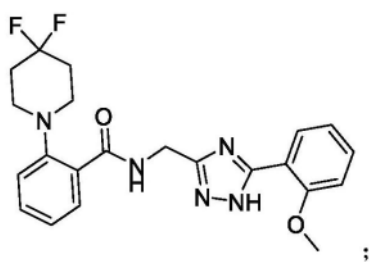
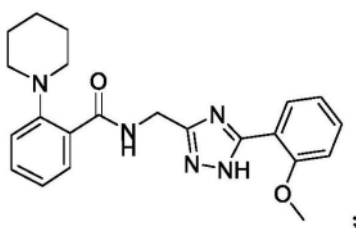
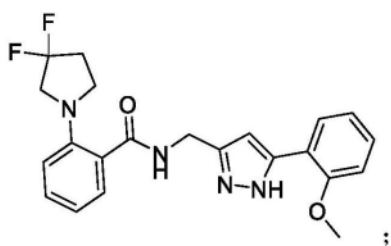
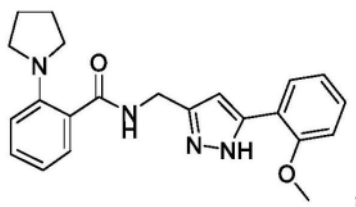


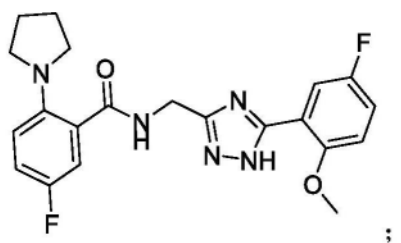
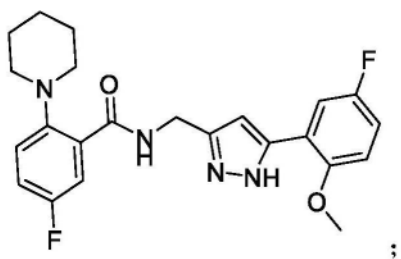
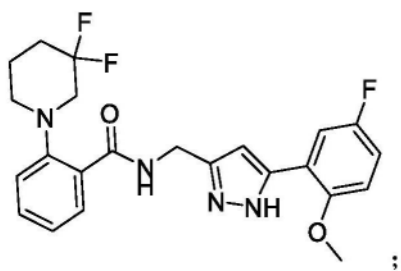
[0070]



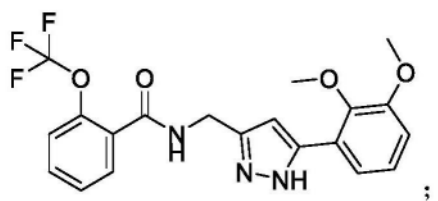
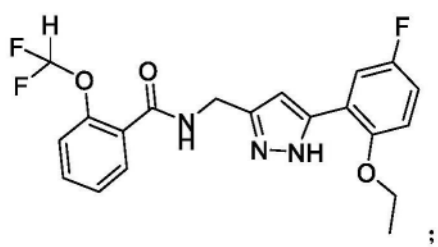
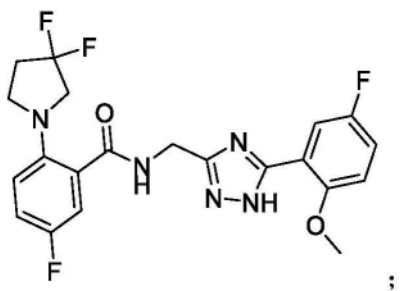


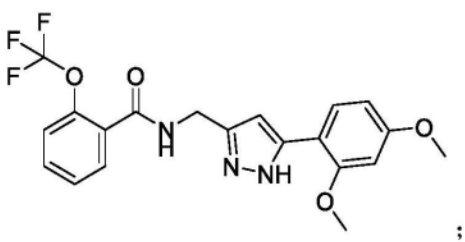
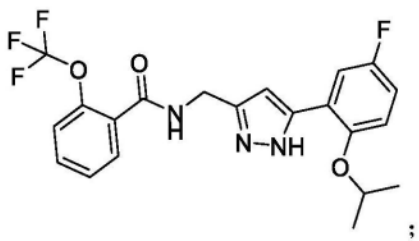
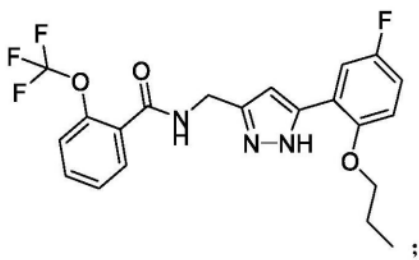
[0071]



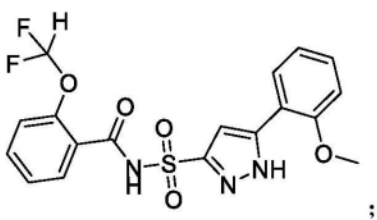
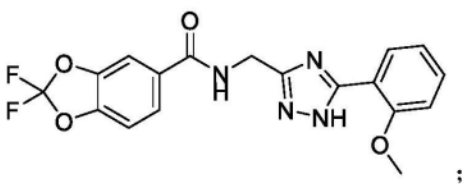
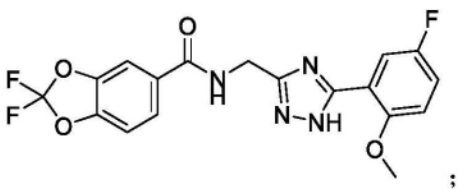
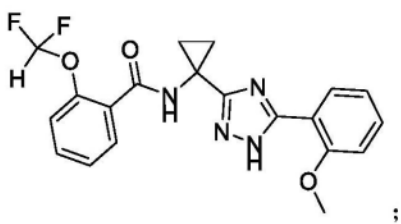


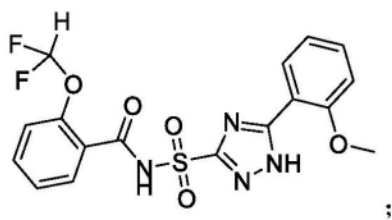
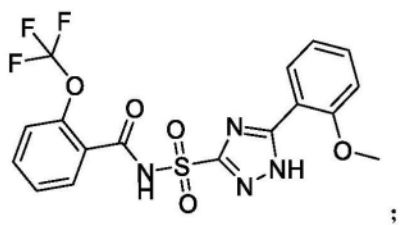
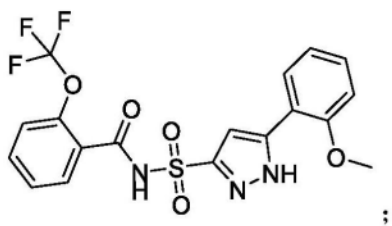
[0072]



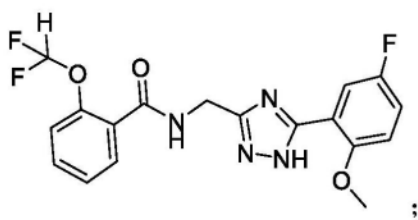
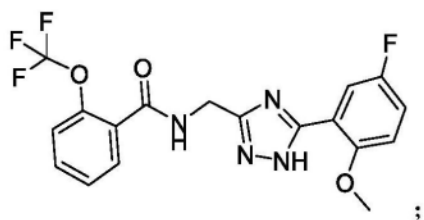
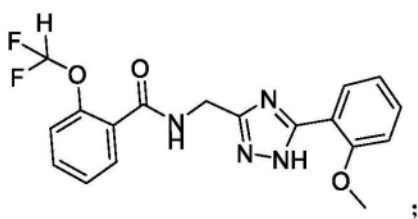
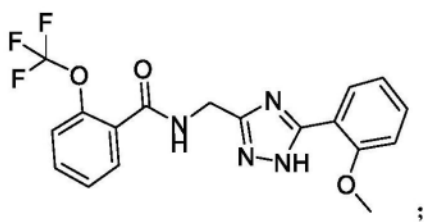


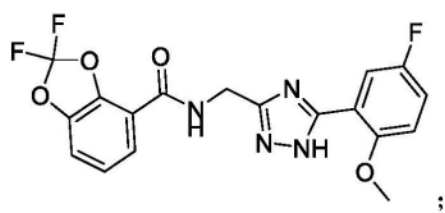
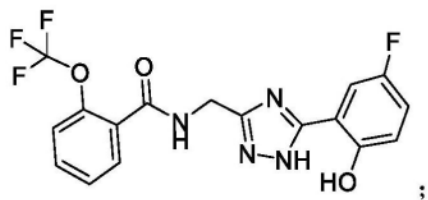
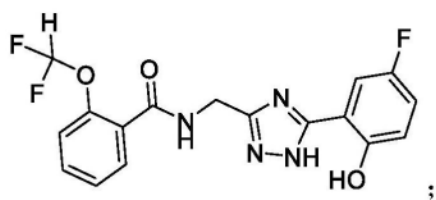
[0073]



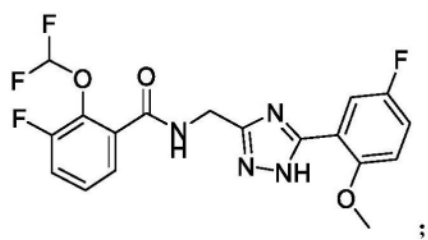
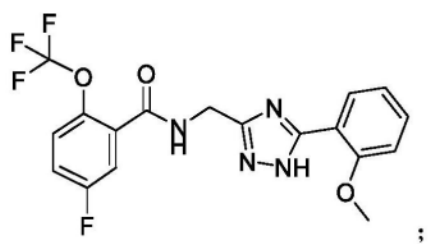
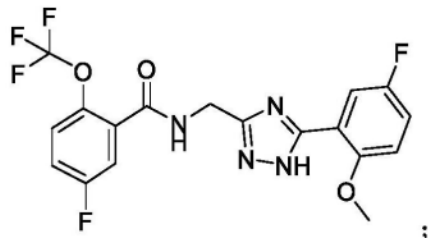
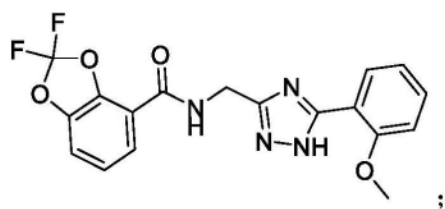


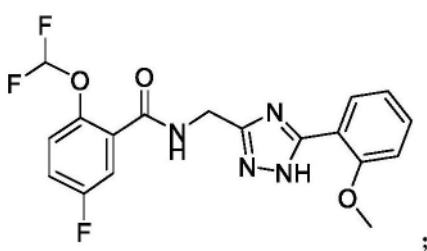
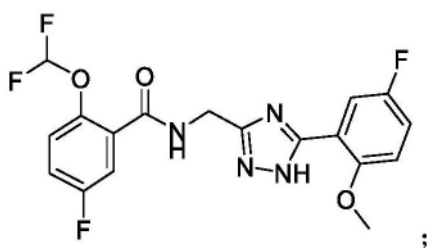
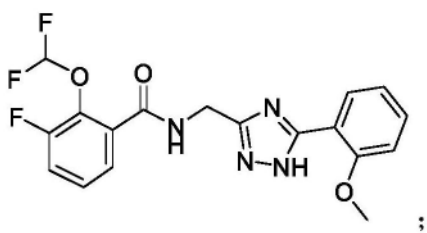
[0074]



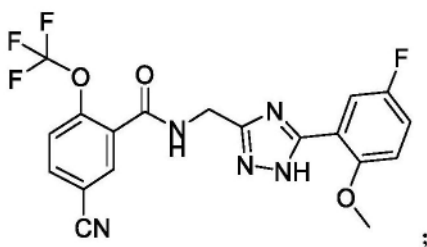
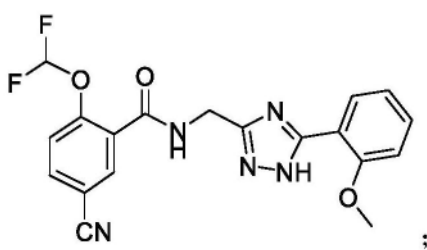
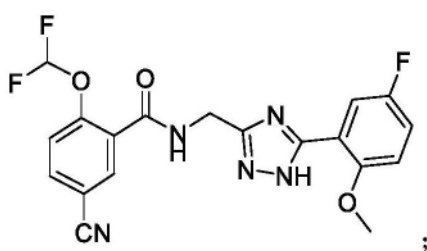


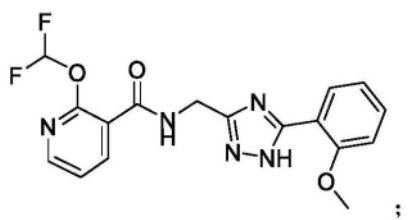
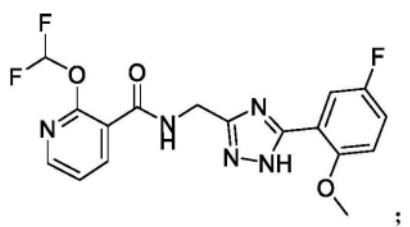
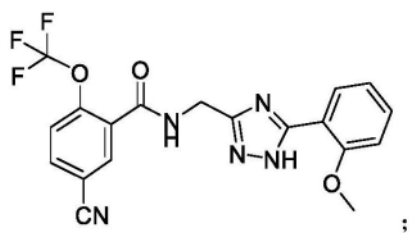
[0075]



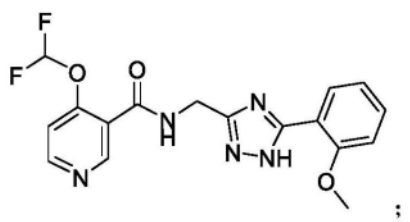
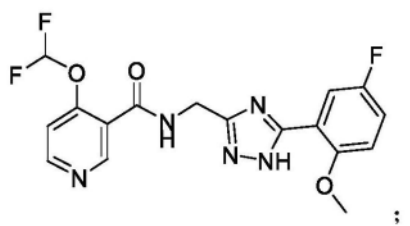
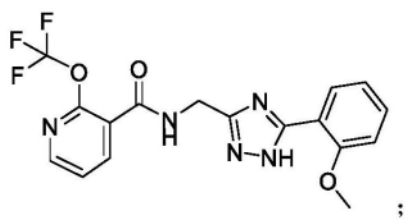
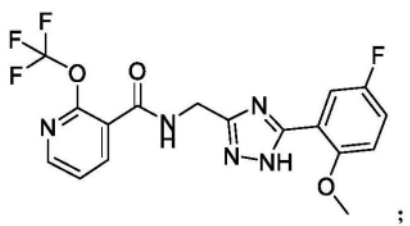


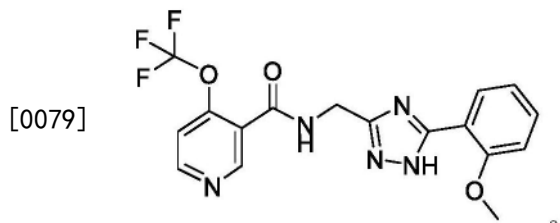
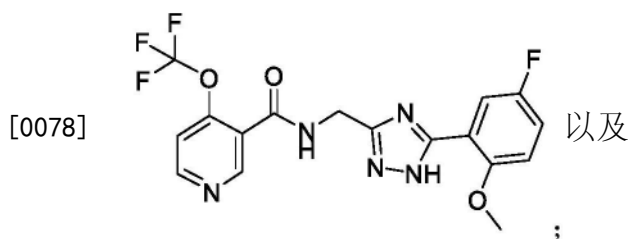
[0076]





[0077]





[0080] 前述化合物可以按照美国专利第11,091,447中所述的程序制备。

[0081] 在一个方面中,通过本发明方法治疗的胃癌是转移性的。

[0082] 在结合用于描述可能具有多个连接点的化学基团时,连字符(-)表示所述基团与定义其的变量的连接点。例如, $\text{-NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基意指此基团的连接点在氮原子上。

[0083] 术语“卤代”和“卤素”是指选自氟(氟代, -F)、氯(氯代, -Cl)、溴(溴代, -Br)和碘(碘代, -I)的原子。

[0084] 术语“烷基”在单独使用或作为较大部分,如“卤代烷基”的一部分使用时,意指饱和直链或支链单价烃基。除非另有指定,否则烷基通常具有1-4个碳原子,即 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基。

[0085] “烷氧基”意指通过氧连接原子连接的由-O-烷基表示的烷基。例如,“ $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基”包含甲氧基、乙氧基、丙氧基和丁氧基。

[0086] 术语“卤代烷基”包含单卤代烷基、多卤代烷基和全卤代烷基,其中卤素独立地选自氟、氯、溴和碘。

[0087] “卤代烷氧基”是通过氧原子,例如但不限于 -OCHCF_2 或 -OCF_3 与另一个部分连接的卤代烷基。

[0088] “氧代”是指二价官能团 $=\text{O}$, 即,通过双键与另一个原子(典型地,碳或硫)连接的氧原子。

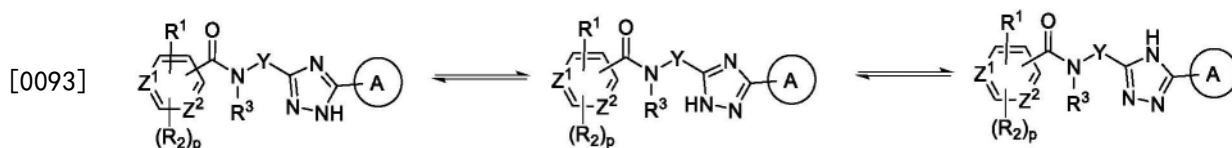
[0089] 术语“杂芳基”是指含有1个至4个独立地选自N、O和S的杂原子的指定大小的芳香族环(例如,5元、6元、7元、8元或9元环)。杂芳基可以是单环或双环。单环杂芳基包含例如噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基等。双环杂芳基包含其中单环杂芳基环与一个或多个芳基或杂芳基环稠合的基团。非限制性实例包含吡啶基、咪唑并吡啶基、苯并噁唑基、苯并氧代二唑基、茚唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、吡唑啉吡啶基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、吡啶并噻吩基等。在指定时,杂芳基上的任选取代基可以存在于任何可取代位置上。

[0090] 术语“杂环基”是指含有1个至4个独立地选自N、O和S的杂原子的指定大小的饱和或部分不饱和单环(例如,3元、4元、5元、6元或7元环)。杂环基环在产生稳定结构的任何杂原子或碳原子处与其侧基连接。这种饱和或部分不饱和杂环基的实例包含但不限于环氧乙烷基、环硫乙烷基、氮杂环丙烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、吡咯烷基、吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、噁唑烷基、哌嗪基、二氧杂环烷基、二氧戊环基、吗啉基、二氢呋喃基、

二氢吡喃基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、二氢嘧啶基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基和四氢嘧啶基。在指定时,杂环基上的任选取代基可以存在于任何可取代位置上并且包含例如杂环基所连接的位置。

[0091] 术语“环烷基”是指指定大小的单环烃(例如,3元、4元、5元、6元或7元环)。环烷基包含但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环庚烯基和环辛基。在指定时,环烷基上的任选取代基可以存在于任何可取代位置上并且包含例如环烷基所连接的位置。

[0092] 所公开的化合物以各种互变异构形式存在,并且是本公开的一部分。术语“互变异构体”或“互变异构”是指由氢原子的至少一次形式迁移和化合价的至少一次变化产生的两个或更多个可相互转化的化合物/取代基。例如,示例性互变异构化包含如下:



[0094] 此类化合物的所有此类异构体形式明确地包含在内。因此,当本文的化合物由结构式表示或由本文的化学名称命名时,所述化合物可能存在的所有其它互变异构形式都涵盖在结构式中。这包含式I的其中X为N或C的化合物。

[0095] 本文所述的化合物可以以药学上可接受的盐的形式存在。对于在药物中的使用,本文所描述的化合物的盐是指无毒的“药学上可接受的盐”。药学上可接受的盐形式包含药学上可接受的酸性/阴离子或碱性/阳离子盐。本文所描述的化合物的合适的药学上可接受的酸加成盐包含例如无机酸(如盐酸、氢溴酸、磷酸、硝酸和硫酸)的盐和有机酸(如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、甲磺酸和对甲苯磺酸)的盐。具有如羧酸等酸性基团的本发明教导的化合物可以与药学上可接受的碱形成药学上可接受的盐。合适的药学上可接受的碱性盐包含例如铵盐、碱金属盐(如钠盐和钾盐)和碱土金属盐(如镁盐和钙盐)。具有季铵基团的化合物也含有抗衡阴离子,如氯离子、溴离子、碘离子、乙酸根、过氯酸根等。此类盐的其它实例包含盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、苯甲酸盐以及与如谷氨酸等氨基酸的盐。

[0096] 术语“受试者”和“患者”可以互换使用,并且是指需要治疗的哺乳动物,例如,伴侣动物(例如,狗、猫等)、农场动物(例如,牛、猪、马、绵羊、山羊等)和实验室动物(例如,大鼠、小鼠、豚鼠等)。通常,受试者是需要治疗的人。

[0097] 如本文所使用的,术语“治疗(treatment)”、“治疗(treat)”和“治疗(treating)”是指逆转、缓解、延迟如本文所述的胃癌或其一种或多种症状的发作或抑制其进展。在一些方面中,治疗可以在出现一种或多种症状后施用,即治疗性治疗。在其它方面中,治疗可以在不存在症状的情况下施用。例如,治疗可以在症状发作之前(例如,根据症状历史和/或根据暴露于特定生物体或其它易感因素)施用于易感个体,即,预防性治疗。治疗还可以在症状已经消退之后继续,例如以延迟其复发。

[0098] 术语“药学上可接受的载体”是指不会破坏与其一起调配的化合物的药理活性的无毒的载体、佐剂或媒剂。可以用于本文所述的组合物的药学上可接受的载体、佐剂或媒剂包含但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白,如人血清白蛋白、缓冲物质,如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解

质,如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素类物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙二醇-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。

[0099] 术语“有效量”或“治疗有效量”是指将引发受试者的生物或医疗应答的2-(二氟甲氧基)-N-[[5-(2-甲氧基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲基]苯甲酰胺的量,例如介于0.01-100mg/kg体重/天之间的剂量。

[0100] 本文所述的组合物可以口服地、肠胃外地、通过吸入喷雾、局部地、直肠地、鼻地、颊地、阴道地或通过所植入的贮器施用。如本文所使用的,术语“肠胃外”包含皮下、静脉内、肌内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、病灶内和颅内注射或输注技术。在一些实施例中,组合物口服地、腹膜内地或静脉内地施用。本文所描述的组合物的无菌注射形式可以是水性或油质悬浮液。这些悬浮液可以使用合适的分散剂或湿润剂以及悬浮剂根据本领域中已知的技术进行调配。

[0101] 用于任何特定患者的具体剂量和治疗方案将取决于各种因素,包含所采用的具体化合物的活性、年龄、体重、总体健康状况、性别、饮食、施用时间、排泄率、药物组合和治疗医师的判断以及所治疗的特定疾病的严重程度。

[0102] 例示

[0103] 胃癌异种移植模型

[0104] Hs 746T细胞系是一种来自胃的从左腿肌肉的转移部位中分离的胃癌上皮细胞类型。将Hs 746T细胞系皮下地植入在裸小鼠体内。允许肿瘤生长。在平均肿瘤体积达到120mm³的体积时,将动物随机分为四个组:媒剂对照、75mg/kg、100mg/kg和150mg/kg 2-(二氟甲氧基)-N-[[5-(2-甲氧基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲基]苯甲酰胺,其中每个组10只动物。使用含Methocel E3高品质LV与2% labrasol的Milli-Q水作为媒剂对照。制备2-(二氟甲氧基)-N-[[5-(2-甲氧基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲基]苯甲酰胺,之后每次于溶解在Milli-Q水中的2% labrasol中给药。2-(二氟甲氧基)-N-[[5-(2-甲氧基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲基]苯甲酰胺通过每天两次(BID)口服灌胃施用。在此研究中,每组有10只动物。所有动物在整个15天研究中存活。每组随时间推移的平均肿瘤体积和每只个体动物的肿瘤生长在下面绘制。对于媒剂组的每只个体动物,TGI%是基于在每个给定研究日对单个肿瘤的肿瘤生长抑制相较于在所述给定研究日所述组的平均值计算的。通过比较所述日的TGI与媒剂组的TGI来计算用2-(二氟甲氧基)-N-[[5-(2-甲氧基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲基]苯甲酰胺在每个给定研究日处理的每个组的P值。此P值不同于CRO报告中所提供的P值,后者是与肿瘤体积相关的P值,不是TGI%。P值是通过excel程序使用双尾分布和双样品等方差(均方差)计算的。无显著差异, $P>0.05$; $*P<0.05$; $**P<0.01$; $***P<0.001$; $****P<0.0001$ 。

[0105] 在最后一个研究日时使用肿瘤体积的混合效应线性模型的统计分析展示,三种剂量下的肿瘤生长抑制分别为60.3%、71.2%和85.3%,对体重没有显著影响。参见图1和下面的表1。这些结果与两种肿瘤组织中的细胞周期蛋白B1和磷组蛋白H3响应于2-(二氟甲氧基)-N-[[5-(2-甲氧基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲基]苯甲酰胺的剂量依赖性增加密切相关。参见图2。

[0106] 表1:2-(二氟甲氧基)-N-[[5-(2-甲氧基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲基]苯甲

酰胺的施用对HS746T异种移植模型中肿瘤生长抑制(TGI)的影响

在以下天的肿瘤生长抑制% (TGI%)						
研究/给药天数	3	5	8	10	12	15
[0107] 75 mg/kg	47.2	45.9	46.3	46.3	36.8	35.7
100 mg/kg	65.8	56.2	57.7	59.4	49.3	52.4
150 mg/kg	98.3	93.1	89.8	84.2	72.9	74.3

[0108] SNU-5源自于患有低分化的胃癌的患者的腹水。患者先前接受了化学疗法,包含5-氟尿嘧啶、阿霉素(doxorubicin)和丝裂霉素C。此细胞系源自于转移部位,即腹水。

[0109] 将SNU-5细胞系皮下地植入在裸小鼠体内。允许肿瘤生长。在平均肿瘤体积达到122mm³的体积时,将动物随机分为三个组:媒剂对照、75mg/kg和150mg/kg 2-(二氟甲氧基)-N-[[5-(2-甲氧基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲基]苯甲酰胺,其中每个组12只动物。使用含Methocel E3高品质LV的Milli-Q水作为媒剂对照。制备2-(二氟甲氧基)-N-[[5-(2-甲氧基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲基]苯甲酰胺的固体分散剂,之后每次于Milli-Q水中给药。2-(二氟甲氧基)-N-[[5-(2-甲氧基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲基]苯甲酰胺通过每天两次(BID)口服灌胃施用。在此研究中,每组有12只动物。除了来自第2组(75mg/kg)的两只动物外,所有动物在整个23天研究中存活。将在第23天之前离开研究的动物从所有计算结果中消除。计算每个单独肿瘤的肿瘤生长抑制百分比(TGI%)。每组随时间推移的平均肿瘤体积和每只个体动物的肿瘤生长在下面绘制。对于媒剂组的每只个体动物,TGI%是基于在每个给定研究日对单个肿瘤的肿瘤生长抑制相较于在所述给定研究日所述组的平均值计算的。通过比较所述日的TGI与媒剂组的TGI来计算用2-(二氟甲氧基)-N-[[5-(2-甲氧基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲基]苯甲酰胺在每个给定研究日处理的每个组的P值。此P值不同于CRO报告中所提供的P值,后者是与肿瘤体积相关的P值,不是TGI%。P值是通过excel程序使用双尾分布和双样品等方差(均方差)计算的。无显著差异, $P>0.05$; $*P<0.05$; $**P<0.01$; $***P<0.001$; $****P<0.0001$ 。

[0110] 结果显示,150mg/kg下肿瘤生长抑制为64%,对体重无任何显著影响。参见图3和下面的表2。这些结果与肿瘤组织中的细胞周期蛋白B1和磷组蛋白H3响应于2-(二氟甲氧基)-N-[[5-(2-甲氧基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲基]苯甲酰胺的剂量依赖性增加密切相关。参见图4。

[0111] 表2

在以下天的肿瘤生长抑制% (TGI%)									
研究/给药天数	2	5	7	9	12	14	16	19	21
[0112] 75 mg/kg	79	41	36	49	51	47	56	47	40
150 mg/kg	129	70	58	64	63	54	64	52	49

[0113] 除非另有定义,否则本文所使用的所有技术术语和科学术语均与本领域的普通技术人员通常已知的含义一致。

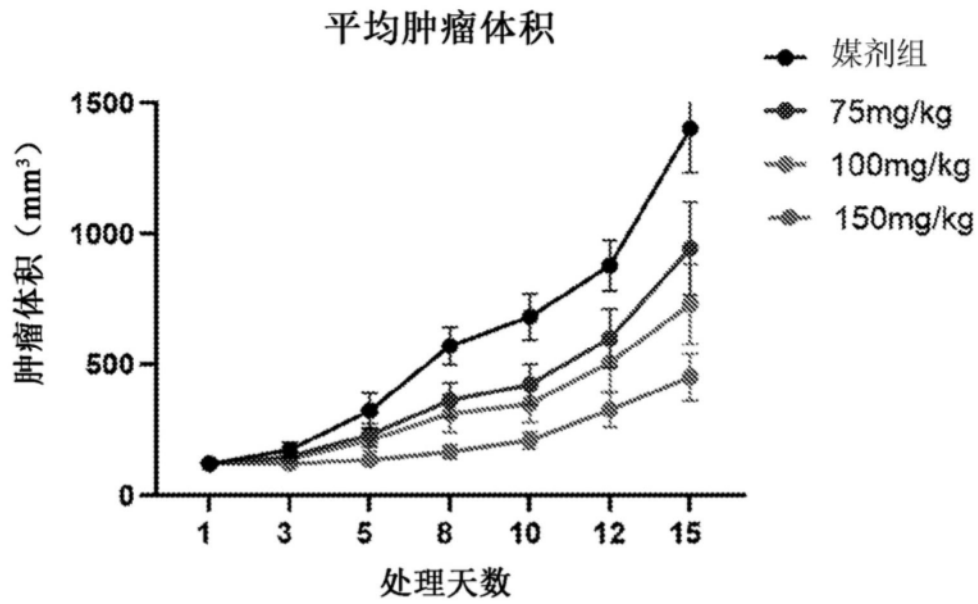


图1

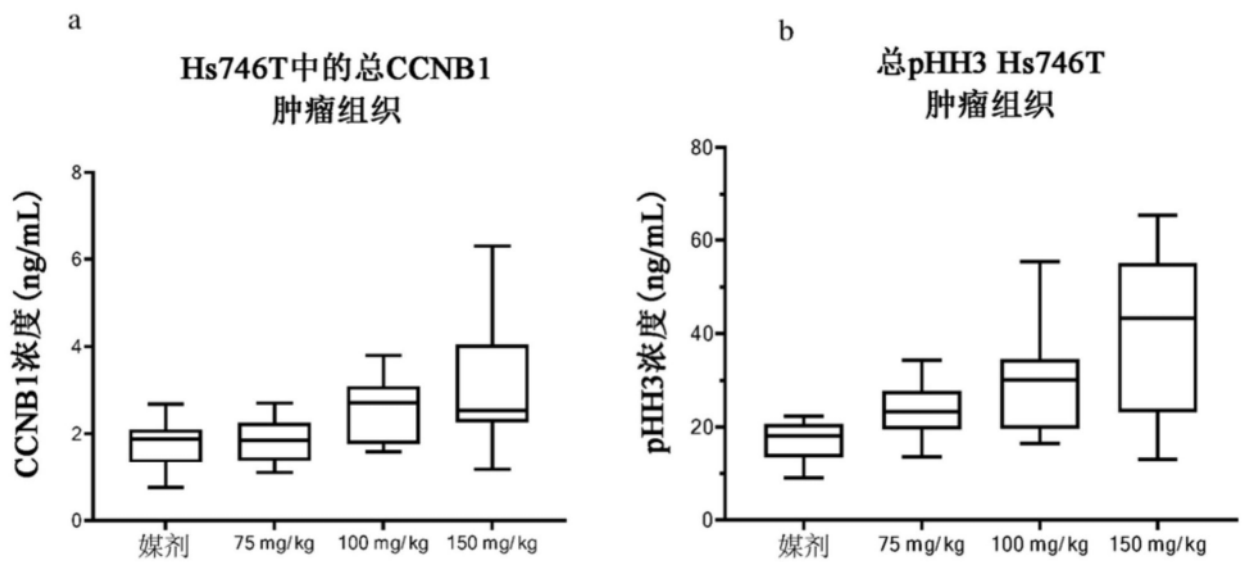


图2

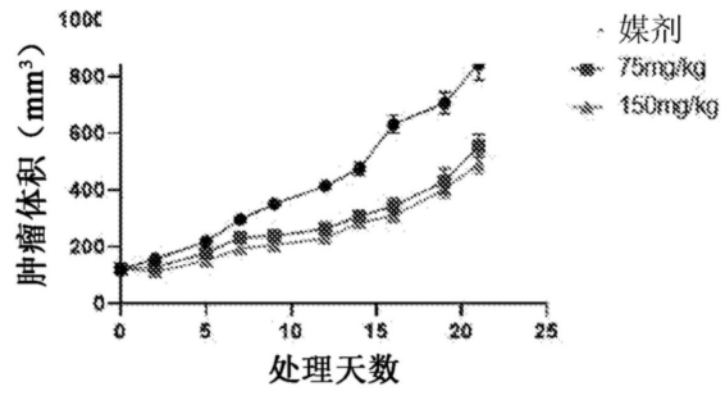


图3

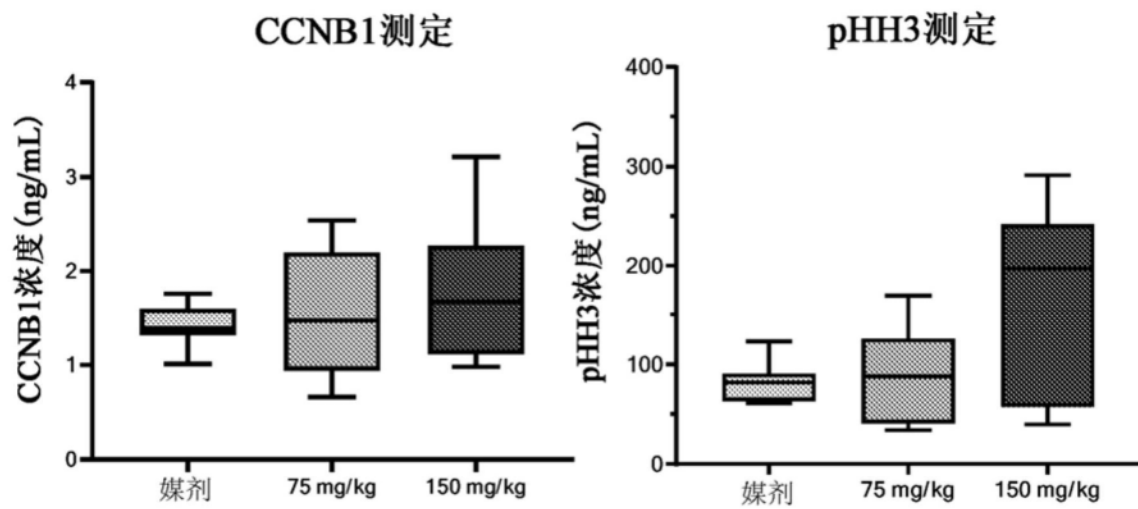


图4