



(21)申請案號：099139425

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 11 月 16 日

(51)Int. Cl. : A61K31/506 (2006.01)

C07D403/12 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2009/11/17 美國

61/261,812

(71)申請人：諾華公司(瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：葛拉傑 奈爾 GALLAGHER, NEIL (IE)；印綺平 YIN, OPHELIA (CN)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2004/005281A1

審查人員：蔡明秀

申請專利範圍項數：1 項 圖式數：0 共 31 頁

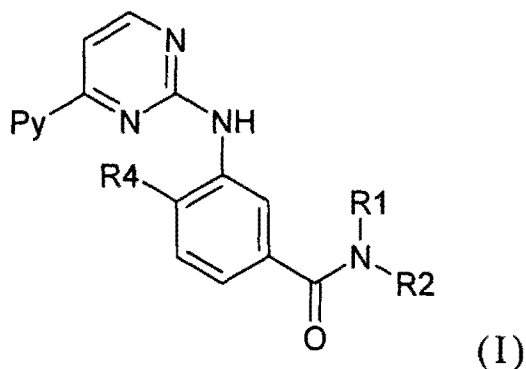
(54)名稱

治療增生性疾​​病及其他由 B C R - A B L、C - K I T、D D R 1、D D R 2 或 P D G F - R 激酶活性所調節之病症之方法

METHOD OF TREATING PROLIFERATIVE DISORDERS AND OTHER PATHOLOGICAL CONDITIONS MEDIATED BY BCR-ABL, C-KIT, DDR1, DDR2 OR PDGF-R KINASE ACTIVITY

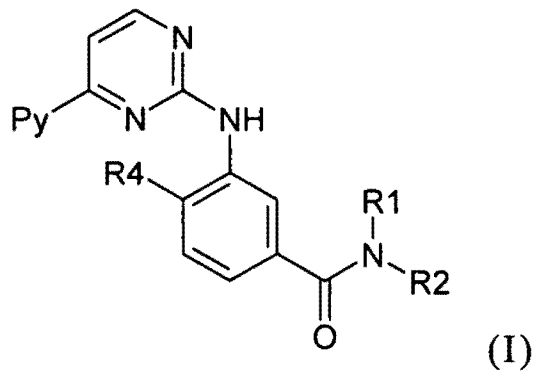
(57)摘要

本發明係關於一種投與通式 I 嘧啶基胺基苯甲醯胺、或其醫藥上可接受的鹽的療法，

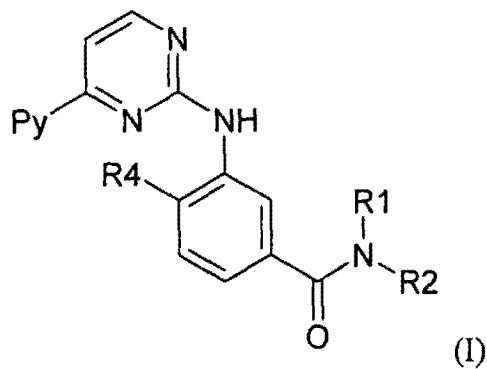


其中基團係如文中定義，其係用於治療增生性疾​​病(特定言之實體及液體腫瘤)，及其他由 Bcr-Abl 癌蛋白、細胞跨膜酪胺酸激酶受體 c-Kit、DDR1(盤狀結構域受體 1)、DDR2(盤狀結構域受體 2)或 PDGF-R(血小板衍生生長因子受體)激酶活性所調節之病症，其中將該通式 I 嘧啶基胺基苯甲醯胺及視需要選擇之醫藥上可接受載劑分散於水果製品中。

The present invention relates to a regimen for the administration of a pyrimidyl-aminobenzamide of formula I



wherein the radicals as defined herein, or of a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the treatment of proliferative disorders, particularly solid and liquid tumors, and other pathological conditions mediated by the Bcr-Abl oncoprotein, the cell transmembrane tyrosine kinase receptor c-Kit, DDR1 (discoidin domain receptor 1), DDR2 (discoidin domain receptor 2) or PDGF-R (platelet derived growth factor receptor) kinase activity, wherein the pyrimidinylaminobenzamide of formula I and, optionally, pharmaceutically acceptable carriers, are dispersed in a fruit preparation.



發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：99179425

※申請日：99. 11. 16

※IPC 分類：~~C07D~~ A61K31/506 (2006.01)

C07D403/12 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

治療增生性疾病及其他由BCR-ABL、C-KIT、DDR1、DDR2或PDGF-

R激酶活性所調節之病症之方法

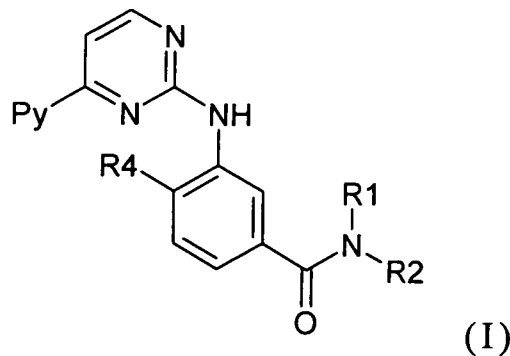
METHOD OF TREATING PROLIFERATIVE DISORDERS AND

OTHER PATHOLOGICAL CONDITIONS MEDIATED BY BCR-ABL,

C-KIT, DDR1, DDR2 OR PDGF-R KINASE ACTIVITY

二、中文發明摘要：

本發明係關於一種投與通式I嘧啶基胺基苯甲醯胺、或其醫藥上可接受的鹽的療法，

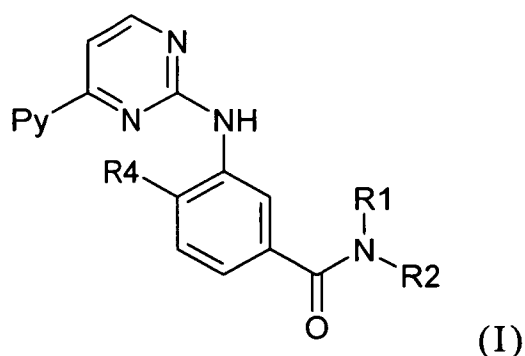


其中基團係如文中定義，其係用於治療增生性疾病(特定言之實體及液體腫瘤)，及其他由Bcr-Abl癌蛋白、細胞跨膜酪胺酸激酶受體c-Kit、DDR1(盤狀結構域受體1)、DDR2(盤狀結構域受體2)或PDGF-R(血小板衍生生長因子受體)激酶活性所調節之病症，其中將該通式I嘧啶基胺基苯甲醯胺及視需要選擇之醫藥上可接受載劑分散於水果製

品中。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to a regimen for the administration of a pyrimidyl-aminobenzamide of formula I



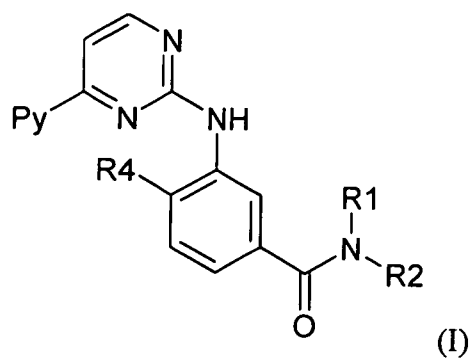
wherein the radicals as defined herein, or of a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the treatment of proliferative disorders, particularly solid and liquid tumors, and other pathological conditions mediated by the Bcr-Abl oncoprotein, the cell transmembrane tyrosine kinase receptor c-Kit, DDR1 (discoidin domain receptor 1), DDR2 (discoidin domain receptor 2) or PDGF-R (platelet derived growth factor receptor) kinase activity, wherein the pyrimidylaminobenzamide of formula I and, optionally, pharmaceutically acceptable carriers, are dispersed in a fruit preparation.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

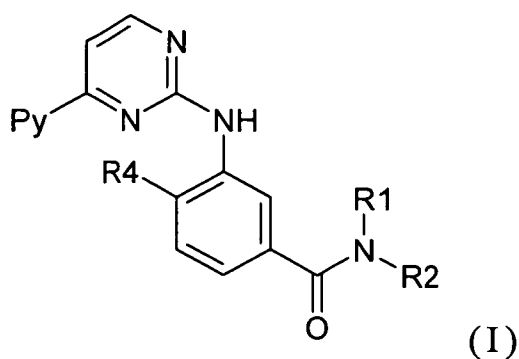
五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種投與通式 I 嘓啞基胺基苯甲醯胺、或其醫藥上可接受鹽之療法



其中

(a) Py係指3-吡啞基，

R₁ 代表氫、低碳烷基、低碳烷氧基-低碳烷基、醯氧基-低碳烷基、羧基-低碳烷基、低碳烷氧羧基-低碳烷基、或苯基-低碳烷基；

R₂ 代表氫、低碳烷基，其視需要經一個或多個相同或不同之如下基團取代：R₃、環烷基、苯并環烷基、雜環基、芳基、或包含零個、一個、兩個或三個環氮原子及零個或一個氧原子及零個或一個硫原子之單環或雙環雜芳基，該等基團各未經取代或經單取代或多取代；且

R₃ 代表羥基、低碳烷氧基、醯氧基、羧基、低碳烷氧羧基、胺甲醯基、N-單取代或N,N-雙取代之胺甲醯基、胺基、經單取代或雙取代之胺基、環烷基、雜環基、

芳基、或包含零個、一個、兩個或三個環氮原子及零個或一個氧原子及零個或一個硫原子之單環或雙環雜芳基，該等基團各未經取代或經單取代或多取代；

或其中R₁與R₂一起代表具四個、五個或六個碳原子，且視需要經如下基團單取代或雙取代之伸烷基：低碳烷基、環烷基、雜環基、苯基、羥基、低碳烷氧基、胺基、經單取代或雙取代之胺基、側氧基、吡啶基、吡嗪基或嘧啶基；具四個或五個碳原子之苯基伸烷基；具一個氧原子及三個或四個碳原子之氧雜伸烷基；或具一個氮原子及三個或四個碳原子之氮雜伸烷基，其中氮原子未經取代或經如下基團取代：低碳烷基、苯基-低碳烷基、低碳烷氧羰基-低碳烷基、羧基-低碳烷基、胺甲醯基-低碳烷基、N-單取代或N,N-雙取代之胺甲醯基-低碳烷基、環烷基、低碳烷氧羰基、羧基、苯基、經取代之苯基、吡啶基、嘧啶基、或吡嗪基；

R₄ 代表氫、低碳烷基、或鹵素；

或

(b) Py係指5-嘧啶基、R₁為氫、R₂為[[[(3S)-3-(二甲胺基)-1-吡咯啶基]甲基]-3-(三氟甲基)苯基，且R₄為甲基；

其係用於治療增生性疾病(特定言之實體及液體腫瘤)、及其他由Bcr-Abl癌蛋白、細胞跨膜酪胺酸激酶受體c-Kit、DDR1(盤狀結構域受體1)、DDR2(盤狀結構域受體2)或PDGF-R(血小板衍生生長因子受體)激酶活性所調節之病症。

【先前技術】

已知國際非專利商標名為「尼勒替尼」(nilotinib)之通式I化合物，其中Py係指3-吡啶基， R_1 代表氫， R_2 代表5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3-(三氟甲基)-苯基，且 R_4 代表甲基。已核准並出售呈其單鹽酸單水合物鹽形式之尼勒替尼(4-甲基-3-[[4-(3-吡啶基)-2-嘓啶基]胺基]-N-[5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺)，其商品名為Tasigna™。臨床相關濃度之尼勒替尼為Bcr-Abl之ATP-競爭性抑制劑，且亦抑制c-Kit、DDR1、DDR2及PDGF-R激酶活性。Tasigna™係供口服之200 mg硬質明膠膠囊，用於為處於慢性期(CP)及加速期(AP)，且對至少一種包含加以域(imatinib)之先前療法產生抗性或耐受性之患者治療費城陽性慢性骨髓白血病(Philadelphia-positive chronic myeloid leukaemia, CML)。為了治療CML，依兩次各投藥400 mg之方式，每日投與800 mg尼勒替尼。

已於人類受檢者研究食物對上述含於膠囊調配物中之400 mg口服劑量之尼勒替尼之藥物動力學參數的影響。同時投與尼勒替尼與食物可顯著增加受檢者暴露量。於該研究中，在投藥之前30分鐘進食高脂肪早餐，隨後所得之總暴露量(AUC_{0-t})為82%且 $C_{最大}$ 為112%，而在進食低熱量早餐之後之總暴露量(AUC_{0-t})增加29%且 $C_{最大}$ 增加55%。自該等結果可見，建議不在就餐時投與尼勒替尼，以使食物對尼勒替尼生物可利用度之影響最少。關於此之陳述已例如包含在由歐洲醫藥機構(European Medicines Agency，

EMA)頒發之 Tasigna™ 出售許可 (marketing authorization) 中 SPC (產品特徵概述) 之第 4.2、4.4 及 4.5 部份。同時攝入葡萄柚汁亦導致尼勒替尼吸收中等程度地增加：C_{max} 增加 60% 且 AUC 增加 29% (Yin OQ, Gallagher N, Li A 等人. J Clin Pharmacol. 2010; 50:188-194)。

某些患者，例如老年患者及小兒患者，有時難以吞嚥整粒硬質明膠膠囊。對於罹患增生性疾病 (特定言之實體及液體腫瘤疾病)、或其他由 Bcr-Abl、c-Kit、DDR1、DDR2 或 PDGF-R 激酶活性所調節之病症的該等患者，需要尼勒替尼之替代性劑型。對於小兒患者，亦需要劑量靈活性，以根據體重調整劑量。

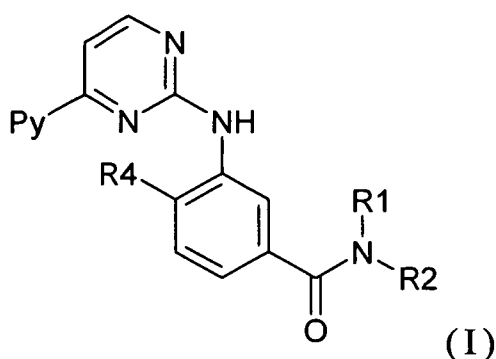
現已驚奇地發現，上述問題可由經口投與分散於水果製品中之尼勒替尼來解決。

更特定言之，如實例所示，單次經口投與 400 mg 尼勒替尼 (包括兩粒 200 mg 尼勒替尼膠囊，且各分散於一匙蘋果醬中) 係與單次經口投與呈整個膠囊之 400 mg 尼勒替尼生物等效。然而，發現分散於原味無脂酸奶中之相同量則並非生物等效。

【發明內容】

因此，本發明係關於一種治療增生性疾病或其他由 Bcr-Abl、c-Kit、DDR1、DDR2 或 PDGF-R 激酶活性所調節之病症之方法，其包括對有需要之人類患者經口投與分散於水果製品中之有效劑量之通式 I 嘧啶基胺基苯甲醯胺、或其醫藥上可接受之鹽、及視需要選擇之其他醫藥上可接

受載劑



其中基團之含意如上所示。

【實施方式】

於本揭示案中，除非另外指出，否則前文及下文中所用之一般術語具有下列含意：

前置語「低碳」係指具有至多且包括最多7個，明確言之，至多且包括最多4個碳原子的基團，所述之基團可為直鏈或具單個或多個分支之分支鏈。

當複數形式用於化合物、鹽等時，其亦意指單種化合物、鹽等。

低碳烷基較佳為具1(含)至7(含)個，較佳1(含)至4(含)個碳原子，且為直鏈或分支鏈之烷基；低碳烷基較佳為丁基(諸如正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基)、丙基(諸如正丙基或異丙基)、乙基或甲基。較佳地，低碳烷基為甲基、丙基或第三丁基。

低碳醯基較佳為甲醯基或低碳烷基羰基，特定言之乙醯基。

芳基為芳香族基團，其係經位於該基團之芳香環碳原子

上之化學鍵與分子鍵結。於一項較佳實施例中，芳基為具有6至14個碳原子之芳香族基團，尤其是苯基、萘基、四氫萘基、蒽基或菲基，且未經取代或經一個或多個，較佳至多三個，尤其是一個或兩個取代基取代，取代基尤其選自胺基、經單取代或雙取代之胺基、鹵素、低碳烷基、經取代之低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基、苯基、羥基、經醚化或酯化之羥基、硝基、氰基、羧基、經酯化之羧基、烷醯基、苯甲醯基、胺甲醯基、N-單取代或N,N-雙取代之胺甲醯基、脞基、胍基、脲基、巰基、磺基、低碳烷硫基、苯硫基、苯基-低碳烷硫基、低碳烷基苯硫基、低碳烷基亞磺醯基、苯基亞磺醯基、苯基-低碳烷基亞磺醯基、低碳烷基苯基亞磺醯基、低碳烷基磺醯基、苯基磺醯基、苯基-低碳烷基磺醯基、低碳烷基苯基磺醯基、鹵素-低碳烷基巰基、鹵素-低碳烷基磺醯基，尤其諸如三氟甲磺醯基、二羥化硼基(-B(OH)₂)、雜環基、單環或雙環雜芳基及與環上之鄰位C原子鍵結之低碳伸烷基二氧基，諸如亞甲基二氧基。芳基更佳為苯基、萘基或四氫萘基，其各未經取代或獨立地經一個或兩個自由如下組成之群中選出之取代基取代：鹵素、尤其是氟、氯、或溴；羥基；經下列基團醚化之羥基：低碳烷基(例如甲基)、鹵素-低碳烷基(例如三氟甲基)、或苯基；與兩個相鄰C原子鍵結之低碳伸烷基二氧基，例如亞甲基二氧基；低碳烷基，例如甲基或丙基；鹵素-低碳烷基，例如三氟甲基；羥基-低碳烷基，例如羥甲基或2-羥基-2-丙基；低碳烷氧基-低碳烷

基，例如甲氧基甲基或2-甲氧基乙基；低碳烷氧基羰基-低碳烷基，例如甲氧基-羰基甲基；低碳炔基，諸如1-丙炔基；經酯化之羰基，尤其低碳烷氧基羰基，例如甲氧基羰基、正丙氧基羰基或異丙氧基羰基；N-單取代之胺甲醯基，特定言之經低碳烷基(例如甲基、正丙基或異丙基)單取代之胺甲醯基；胺基；低碳烷基胺基，例如甲胺基；二低碳烷基胺基，例如二甲胺基或二乙胺基；低碳伸烷基-胺基，例如吡咯啉基或哌啉基；低碳氧雜伸烷基-胺基(例如嗎啉基)、低碳氮雜伸烷基-胺基(例如哌嗪基)、醯胺基(例如乙醯胺基或苯甲醯基胺基)；低碳烷基磺醯基，例如甲基磺醯基；胺磺醯基；或苯基磺醯基。

環烷基較佳為環丙基、環戊基、環己基或環庚基，且可未經取代或經一個或多個，尤其一個或兩個自由上述針對芳基所定義之取代基所組成之群中所選出之取代基取代，最佳係經低碳烷基(諸如甲基)、低碳烷氧基(諸如甲氧基或乙氧基)、或羥基取代，及經側氧基取代，或與苯環稠合，諸如苯并環戊基或苯并環己基。

經取代之烷基為上述定義烷基，尤其是低碳烷基，較佳為甲基；其中可存在一個或多個，尤其至多三個取代基，取代基主要係自由如下組成之群中選出：鹵素(尤其是氟)、胺基、N-低碳烷基胺基、N,N-二-低碳烷基胺基、N-低碳醯胺基、羥基、氰基、羰基、低碳烷氧基羰基、及苯基-低碳烷氧基羰基。以三氟甲基特別佳。

經單取代或雙取代之胺基尤其是經一個或兩個相互獨立

地選自如下基團之基團取代的胺基：低碳烷基，諸如甲基；羥基-低碳烷基，諸如2-羥乙基；低碳烷氧基低碳烷基，諸如甲氧基乙基；苯基-低碳烷基，諸如苄基或2-苯乙基；低碳醯基，諸如乙醯基；苯甲醯基；經取代之苯甲醯基，其中苯基尤其係經一個或多個，較佳一個或兩個選自如下之取代基取代：硝基、胺基、鹵素、N-低碳烷基胺基、N,N-二-低碳烷基胺基、羥基、氰基、羧基、低碳烷氧羰基、低碳醯基、及胺甲醯基；及苯基-低碳烷氧羰基，其中該苯基未經取代或尤其經一個或多個，較佳一個或兩個選自如下之取代基取代：硝基、胺基、鹵素、N-低碳烷基胺基、N,N-二-低碳烷基胺基、羥基、氰基、羧基、低碳烷氧羰基、低碳醯基、及胺甲醯基；且取代基較佳為N-低碳烷基胺基(諸如N-甲胺基)、羥基-低碳烷基胺基(諸如2-羥基乙胺基或2-羥丙基)、低碳烷氧基低碳烷基(諸如甲氧基乙基)、苯基-低碳烷基胺基(諸如苄基胺基)、N,N-二-低碳烷基胺基、N-苯基-低碳烷基-N-低碳烷基胺基、N,N-二-低碳烷基苯胺基、低碳醯基胺基(諸如乙醯基胺基)、或取代基係選自由苯甲醯基胺基及苯基-低碳烷氧羰基胺基組成之群，其中苯基各未經取代，或尤其經硝基或胺基取代，亦或經如下基團取代：鹵素、胺基、N-低碳烷基胺基、N,N-二-低碳烷基胺基、羥基、氰基、羧基、低碳烷氧羰基、低碳醯基、胺甲醯基或胺基羰基胺基。經雙取代之胺基亦為低碳伸烷基-胺基，例如吡咯啉基、2-側氧基吡咯啉基或哌啉基；低碳氧雜伸烷基-胺基，

例如嗎啉基；或低碳氮雜伸烷基-胺基，例如哌嗪基或N-經取代之哌嗪基，諸如N-甲基哌嗪基或N-甲氧基羰基哌嗪基。

鹵素尤其為氟、氯、溴、或碘，尤其是氟、氯、或溴。

經醚化之羥基尤其是C₈-C₂₀烷氧基(諸如正癸氧基)、低碳烷氧基(較佳)(諸如甲氧基、乙氧基、異丙氧基、或第三丁氧基)、苯基-低碳烷氧基(諸如苄氧基、苯氧基)、鹵素-低碳烷氧基(諸如三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基或1,1,2,2-四氟乙氧基)、或經包含一個或兩個氮原子之單環或雙環雜芳基取代之低碳烷氧基，較佳為經如下基團取代之低碳烷氧基：咪唑基(諸如1H-咪唑-1-基)、吡咯基、苯并咪唑基(諸如1-苯并咪唑基)、吡啶基(尤其是2-、3-或4-吡啶基)、嘧啶基(尤其是2-嘧啶基)、吡嗪基、異喹啉基(尤其是3-異喹啉基)、喹啉基、吲哚基或噻唑基。

經酯化之羥基尤其是低碳醯氧基、苯甲醯基氧基、低碳烷氧基羰基氧基(諸如第三丁氧基羰基氧基)、或苯基-低碳烷氧基羰基氧基(諸如苄氧基羰基氧基)。

經酯化之羧基尤其是低碳烷氧基羰基，諸如第三丁氧基羰基、異丙氧基羰基、甲氧基羰基或乙氧基羰基、苯基-低碳烷氧基羰基、或苯氧基羰基。

醯基主要係指烷基羰基，尤其是低碳醯基，例如乙醯基。

N-單取代或N,N-雙取代之胺甲醯基尤其係經一個或兩個獨立地選自如下之取代基取代：低碳烷基、苯基-低碳烷

基及羥基-低碳烷基、或低碳伸烷基、氧雜低碳伸烷基或末端氮原子視需要經取代之氮雜低碳伸烷基。

未經取代或經單取代或多取代，且包括零個、一個、兩個或三個環氮原子、及零個或一個氧原子、及零個或一個硫原子之單環或雙環雜芳基係連接環雜芳基與通式I分子之其餘部份的環不飽和的雜環基，且較佳為一種環，其中以連接環，但亦視需要以任一稠合環，至少一個碳環子係經由氮、氧及硫所組成之群中選出之雜原子置換；其中該連接環較佳具有5至12個，更佳5或6個環原子；且其可未經取代或經一個或多個，尤其是經一個或兩個選自由上述針對芳基定義之取代基所組成之群的取代基取代，最佳係經低碳烷基(諸如甲基)、低碳烷氧基(諸如甲氧基或乙氧基)、或羥基取代。單環或雙環雜芳基較佳係選自2H-吡咯基、吡咯基、咪唑基、苯并咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、4H-喹啉基、異喹啉基、喹啉基、吡嗪基、茶啉基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、蝶啶基、吡嗪基、3H-吡啶基、吡啶基、異吡啶基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、三唑基、四唑基、呋嗪基、苯并[d]吡啶基、噻吩基及呋喃基。單環或雙環雜芳基更佳係自由如下組成之群中選出：吡咯基、咪唑基(諸如1H-咪唑-1-基)、苯并咪唑基(諸如1-苯并咪唑基)、吡啶基(尤其是5-吡啶基)、吡啶基(尤其是2-、3-或4-吡啶基)、嘧啶基(尤其是2-嘧啶基)、吡嗪基、異喹啉基(尤其是3-異喹啉基)、喹啉基(尤其是4-或8-喹啉基)、吡

啉基(尤其是3-吡啶基)、噻唑基、苯并[d]吡啶基、噻吩基、及咪喃基。於本發明之一項較佳實施例中，吡啶基係於與氮原子相鄰之位置經羥基取代，且因此至少部份係呈其對應互變異構體形式(即吡啶-(1H)2-酮)存在。於另一項較佳實施例中，嘧啶基係於2位及4位經羥基取代，因此係呈若干種互變異構體形式，例如呈嘧啶-(1H,3H)2,4-二酮。

雜環基尤其係具一個或兩個自由氮、氧、及硫所組成之群中選出之雜原子的五員、六員或七員雜環系統，其可為不飽和或完全或部份飽和，且未經取代或尤其經如下取代基取代：低碳烷基(諸如甲基)、苄基-低碳烷基(諸如苄基)、側氧基、或雜芳基(諸如2-哌嗪基)；雜環基尤其是2-或3-吡咯啶基、2-側氧基-5-吡咯啶基、哌啶基、N-苄基-4-哌啶基、N-低碳烷基-4-哌啶基、N-低碳烷基-哌嗪基、嗎啉基(例如2-或3-嗎啉基)、2-側氧基-1H-氮呋-3-基、2-四氫咪喃基、或2-甲基-1,3-二氧戊環-2-基。

屬於通式I之py為3-吡啶基之嘧啶基胺基苯甲醯胺及其製備方法揭示於WO 04/005281中，其係以引用的方式併入本申請案中。

其中Py指代5-嘧啶基，R₁為氫，R₂為[[[(3S)-3-(二甲胺基)-1-吡咯啶基]甲基]-3-(三氟甲基)苄基，且R₄為甲基之通式I之嘧啶基胺基苯甲醯胺亦稱為INNO-406。該化合物、其製法及適於其投與之醫藥組合物揭示於EP1533304A中。

其中 py 為 3-吡啶基之通式 I 之嘧啶基胺基苯甲醯胺的醫藥上可接受鹽尤其係彼等揭示於 WO2007/015871 中者。於一項較佳實施例中，使用呈單鹽酸鹽單水合物形式之尼勒替尼 (nilotinib)。WO2007/015870 揭示適用於本發明之尼勒替尼的某些多晶型及其醫藥上可接受的鹽。用於投與尼勒替尼單鹽酸鹽單水合物之適宜調配物闡述在 WO2008/037716 中。

如文中所用，表達「增生性疾病或其他由 Bcr-Abl、c-Kit、DDR1、DDR2 或 PDGF-R 激酶活性所調節之病症」意指黑色素瘤 (尤其是含有 c-KIT 突變之黑色素瘤)、乳癌、結腸癌、肺癌、前列腺癌或卡波西氏肉瘤 (Kaposi's sarcoma)、胃腸道間質瘤 (GIST)、急性骨髓性白血病 (AML)、可感受 Abl 酪胺酸激酶活性抑制作用之白血病 (諸如慢性骨髓性白血病 (CML) 及費城染色體 (Philadelphia chromosome) 陽性急性淋巴母細胞白血病 (Ph+ ALL))、間皮瘤、全身性肥大細胞增多症、嗜伊紅血球增多症候群 (HES)、纖維化 (尤其是肝臟纖維化及腎臟纖維化)、風濕性關節炎、多關節炎、硬皮病、紅斑狼瘡、移植物對抗宿主疾病、神經纖維瘤、肺高血壓 (尤其是肺動脈高血壓)、阿茲海默氏病 (Alzheimer's disease)、精母細胞瘤及惡性胚胎瘤及乾癬症。文中所述之療法較佳應用於下列疾病及病症：GIST、CML、Ph+ ALL、全身性肥大細胞增多症、HES、纖維化、硬皮病、神經纖維瘤及肺動脈高血壓。

於本發明之一項實施例中，疾病係選自 CML 及 Ph+

ALL，且更佳為CML。

於本發明之另一項實施例中，疾病係選自GIST及黑色素瘤，尤其是含有c-KIT突變之黑色素瘤。

於本發明之另一項實施例中，疾病係選自全身性肥大細胞增多症及HES。

於本發明之另一項實施例中，疾病係選自全身性硬皮病、神經纖維瘤及肺動脈高血壓。

如文中所用，表達「 $C_{\text{最大}}$ 」意指血漿中之最大峰值濃度。

如文中所用，表達「AUC」意指血漿濃度曲線下之面積。

如文中所用，言辭「經口投與分散於水果製品中之通式I之嘧啶基胺基苯甲醯胺」較佳意指將通式I化合物單獨或併用至少一種適宜醫藥載劑分散於水果製品中，並利用適宜裝置(例如量匙)，較佳人工投與至人類患者的口中。若需要，可連同水果製品共同攝入100至250 ml水。

如文中所用，術語「水果製品」意指自水果，更佳自蘋果、梨或桃，且最佳自蘋果製得之果汁、果醬或果泥。於本發明之一項較佳實施例中，所使用之水果製品為蘋果醬。適宜蘋果醬係如下商品名之蘋果醬：Andros®蘋果醬、Mott's®蘋果醬及Odenwald Apfelmus(德國Odenwald-Früchte GmbH)。已知葡萄柚會影響人類患者所攝取藥物之動力學性質。因此，術語「水果製品」並不包括自葡萄柚製得之任一果汁、果醬或果泥。

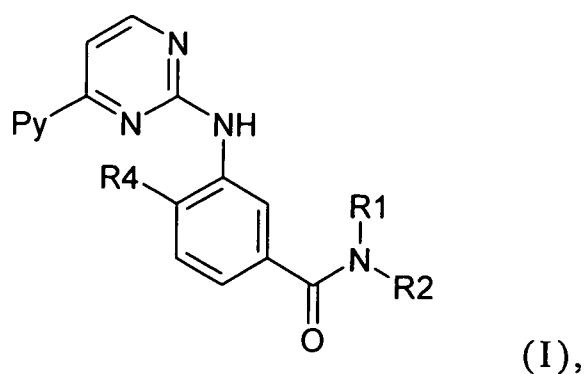
爲了本發明之目的，特定言之可取決於計畫治療之疾病及接受治療之患者所處之疾病階段，調整適於患者需求之尼勒替尼總日劑量，但無論如何均不超過800 mg之總日劑量。

於本發明之一項實施例中，將如WO 2008/037716中所揭示之兩個200 mg尼勒替尼膠囊各分散於一茶匙蘋果醬中，以單次經口投與400 mg尼勒替尼。

分散於水果製品中之通式I化合物的混合物較佳應在製備之後立即攝入，其中為本發明之目的，「立即」意指於製備之後30分鐘，較佳15分鐘，更佳5分鐘，且最佳2分鐘的時間範圍內。

本發明另外提供一種商品，其含有文中所示之通式I嘧啶基胺基苯甲醯胺(例如尼勒替尼)及用於指導將通式I嘧啶基胺基苯甲醯胺(例如尼勒替尼)分散於水果製品中之說明書。

於另一態樣中，本發明係關於一種通式I嘧啶基胺基苯甲醯胺、或其醫藥上可接受的鹽，



其中

(a)Py係指3-吡啶基，

R₁代表氫、低碳烷基、低碳烷氧基-低碳烷基、醯氧基-低碳烷基、羧基-低碳烷基、低碳烷氧羰基-低碳烷基、或苯基-低碳烷基；

R₂代表氫、低碳烷基，其視需要經一個或多個相同或不同之如下基團取代：R₃、環烷基、苯并環烷基、雜環基、芳基、或含有0個、1個、2個或3個環氮原子及0或1個氧原子及0或1個硫原子之單環或雙環雜芳基，該等基團各未經取代或經單取代或多取代；且

R₃代表羥基、低碳烷氧基、醯氧基、羧基、低碳烷氧羰基、胺甲醯基、N-單取代或N,N-雙取代之胺甲醯基、胺基、經單取代或經雙取代之胺基、環烷基、雜環基、芳基、或含有0、1、2或3個環氮原子及0或1個氧原子及0或1個硫原子之單環或雙環雜芳基，該等基團各未經取代或經單取代或多取代；或

R₁及R₂一起代表視需要經如下基團單取代或雙取代之具有4個、5個或6個碳原子的伸烷基：低碳烷基、環烷基、雜環基、苯基、羥基、低碳烷氧基、胺基、經單取代或經雙取代之胺基、側氧基、吡啶基、吡嗪基或嘧啶基；具有4或5個碳原子之苯基伸烷基；具有1個氧原子及3或4個碳原子之氧雜伸烷基；或具有1個氮原子及3或4個碳原子之氮雜伸烷基，其中氮原子未經取代或經如下基團取代：低碳烷基、苯基-低碳烷基、低碳烷氧羰基-低碳烷基、羧基-低碳烷基、胺甲醯基-低碳烷基、N-單取代或N,N-雙取代之

胺甲醯基-低碳烷基、環烷基、低碳烷氧羰基、羧基、苯基、經取代之苯基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪基；

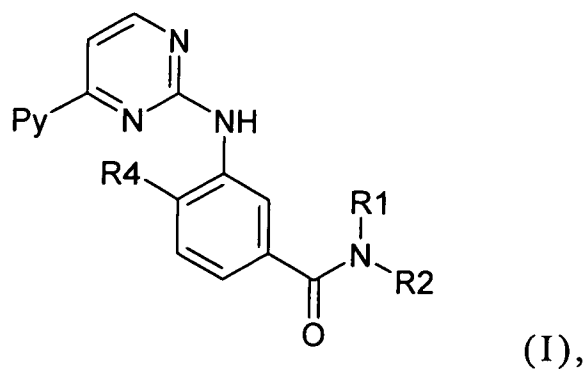
R₄代表氫、低碳烷基或鹵素；

或

(b)Py係指5-嘧啶基，R₁為氫，R₂為[[[(3S)-3-(二甲胺基)-1-吡咯啶基]甲基]-3-(三氟甲基)苯基且R₄為甲基；

其係用於治療增生性疾病或其他由Bcr-Abl、c-Kit、DDR1、DDR2或PDGF-R激酶活性所調節之病症，其中取該通式(I)化合物或其醫藥上可接受的鹽及視需要選擇之醫藥上可接受載劑分散於水果製品中。

此外，本發明係關於一種以通式I嘧啶基胺基苯甲醯胺、或其醫藥上可接受的鹽



其中

(a)Py係指3-吡啶基，

R₁代表氫、低碳烷基、低碳烷氧基-低碳烷基、醯氧基-低碳烷基、羧基-低碳烷基、低碳烷氧羰基-低碳烷基、或苯基-低碳烷基；

R₂代表氫、低碳烷基，其係視需要經一個或多個相同或不

同之如下基團取代： R_3 、環烷基、苯并環烷基、雜環基、芳基、或含有0個、1個、2個或3個環氮原子及0或1個氧原子及0或1個硫原子之單環或雙環雜芳基，該等基團各未經取代或經單取代或多取代；且

R_3 代表羥基、低碳烷氧基、醯氧基、羧基、低碳烷氧羰基、胺甲醯基、N-單取代或N,N-雙取代之胺甲醯基、胺基、經單取代或經雙取代之胺基、環烷基、雜環基、芳基、或含有0、1、2或3個環氮原子及0或1個氧原子及0或1個硫原子之單環或雙環雜芳基，該等基團各未經取代或經單取代或多取代；或

R_1 及 R_2 一起代表具4、5或6個碳原子且視需要經如下基團單取代或雙取代的伸烷基：低碳烷基、環烷基、雜環基、苯基、羥基、低碳烷氧基、胺基、經單取代或經雙取代之胺基、側氧基、吡啶基、吡嗪基或嘧啶基；具有4或5個碳原子之苯基伸烷基；具有1個氧原子及3或4個碳原子之氧雜伸烷基；或具有1個氮原子及3或4個碳原子之氮雜伸烷基，其中氮原子未經取代或經如下基團取代：低碳烷基、苯基-低碳烷基、低碳烷氧羰基-低碳烷基、羧基-低碳烷基、胺甲醯基-低碳烷基、N-單取代或N,N-雙取代之胺甲醯基-低碳烷基、環烷基、低碳烷氧羰基、羧基、苯基、經取代之苯基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪基；

R_4 代表氫、低碳烷基或鹵素；

或

(b)Py係指5-嘧啶基， R_1 為氫， R_2 為[[$(3S)$ -3-(二甲胺基)-1-

吡咯啉基]甲基]-3-(三氟甲基)苯基且R₄為甲基；

於製造用於治療增生性疾病或其他由Bcr-Abl、c-Kit、DDR1、DDR2或PDGF-R激酶活性所調節之病症之醫藥物上之用途，其中應將醫藥物與視需要選擇之醫藥上可接受載劑一起分散於水果製品中，並經口投與有需要之人類患者。

實例

實例1：活體外安定性測試

取如WO 2008/037716所製得之尼勒替尼膠囊分散於酸奶或蘋果醬中。已顯示，尼勒替尼可在室溫下安定15分鐘，且平均尼勒替尼回收率為97.6至99.9%。

實例2：於48名健康受檢者中進行隨機、開放標籤、三階段交叉單中心研究，其包括於健康志願者(HV)以完整膠囊或與酸奶或蘋果醬混合之膠囊投與時比較尼勒替尼的生物可利用度

依如下方式，對處於禁食條件下之18至65歲HV進行投藥：單次經口投與400 mg尼勒替尼，採用兩粒完整200 mg尼勒替尼膠囊(療法A)；單次經口投與400 mg尼勒替尼，採用各分散於一茶匙無脂肪原味酸奶中之兩粒200 mg尼勒替尼膠囊(療法B)；或單次經口投與400 mg尼勒替尼，採用各分散於一茶匙蘋果醬中之兩粒200 mg尼勒替尼膠囊(療法C)。於各次投與尼勒替尼之後至多72小時，採集系列血液樣本用於測定血清中之尼勒替尼濃度。於經至少10小時之整夜禁食之後，於清晨對所有治療組投與240 mL

水。受檢者繼續禁食至投藥後4小時。於投與尼勒替尼之後4小時(午餐)及10小時(晚餐)提供標準餐。研究開始後48小時內，禁止攝入葡萄柚、葡萄柚汁、或任何含咖啡因之飲料。

於第1、13、及25天，於投藥前(0時)、投與尼勒替尼之後0.5、1、2、3、4、5、6、8、10、12、24、36、48、及72時採集血液樣本，以測定血清中尼勒替尼的濃度。於各時間點，利用Serum Separator Vacutainer[®](Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, New Jersey, USA)管抽取2.5 mL全血。使該管於室溫下垂直靜置30分鐘，隨後於5°C下，依1100 g離心10分鐘。於離心之後立即轉移上部血清樣本，並冷藏於 $\leq -15^{\circ}\text{C}$ 下，直至送至分析地點進行樣本分析。

利用經證實有效之液相層析-串聯質譜(LC-MS/MS)分析法，依過去曾說明但略加修改之方式測定血清中尼勒替尼之濃度(Larson RA, le Coutre PD, Reiffers J等人，J Clin Oncol 28:7s, 2010(增刊；摘要6501))。利用700 μL 甲基第三丁基醚(MTBE)自100 μL 血清樣本中萃取出尼勒替尼及內標物([M+4]尼勒替尼)。移出MTBE層，蒸發至乾燥，並利用400 μL 乙腈與0.2%甲酸混合物(40:60, v/v)復水。利用保持於室溫下之Phenomenex SynergiTMPolar-RP管柱(粒徑4 μm ，50 mm \times 2 mm內徑)(Phenomenex公司，Torrance, California)進行層析。利用等濃度溶離，以0.5 mL/min流速對分析物進行溶離，流動相：含0.2%甲酸之10 mM甲酸

鉍水溶液：含0.2%甲酸之乙腈溶液(60:40, v/v)。於Sciex API4000質譜儀(Applied Biosystem, USA)上，藉由陽離子模式之MS/MS進行檢測，多反應監測為 m/z 530→289(尼勒替尼)且534→293(內標物)。採用100 μ L血清樣本時之尼勒替尼之定量下限為2.50 ng/mL。於各QC水平下之分析之精密度 $<11\%$ ，且準確度為95.2%至104.3%。

在以兩粒200-mg完整膠囊單次經口投與400-mg尼勒替尼之後，於時間中位數($t_{最大}$)為4.0小時時產生尼勒替尼之峰值血清濃度，且 $C_{最大}$ 平均值為398 ng/mL。發現尼勒替尼之平均 $t_{1/2}$ 為19.8小時。該等結果係與於先前研究中所觀察到之結果一致，於該等先前研究中，以完整膠囊對健康志願者同樣經口投與之400-mg劑量之尼勒替尼。與以兩粒200-mg完整膠囊而投與之400-mg尼勒替尼(療法A)比較，發現以與酸奶混合之兩粒膠囊投與尼勒替尼(400 mg)(療法B)之後，尼勒替尼之全身暴露量通常更高。尼勒替尼之 $C_{最大}$ 、 $AUC_{0-持續時間}$ 、及 $AUC_{0-無限}$ 之幾何平均值分別增大31%、11%、及8%。尼勒替尼 $C_{最大}$ 、 AUC_{0-t} 及 $AUC_{0-\infty}$ 之幾何平均比(療法B對A)之90% CI分別為1.22-1.41、1.05-1.06、及1.02-1.15。

投與分散於蘋果醬中之兩粒尼勒替尼膠囊(400 mg)(療法C)顯示出與以完整膠囊投與之尼勒替尼(療法A)近似之暴露量。尼勒替尼 $C_{最大}$ 、 $AUC_{0-持續時間}$ 、及 $AUC_{0-無限}$ 之幾何平均比(療法C對A)分別為0.95、0.99、及0.97，且相應之90% CI分別為0.88-1.02、0.94-1.04、及0.90-1.03。

結果已概括於表1中。

表1：研究結果

PK參數	幾何平均		B對A之比例及90% CI
	療法A (完整膠囊)	療法B (與酸奶混合)	
T _{最大} (h)	4.0	4.0	-0.02(-8.0, 6.0)
C _{最大} (ng/mL)	398	525	1.31(1.22-1.41)
AUC _{0-t} (ng*h/mL)	11 223	12 559	1.11(1.05-1.16)
AUC _{0-∞} (ng*h/mL)	11 965	13 655	1.08(1.02-1.15)
t _{1/2} (h)	19.7	21.0	NA
PK參數	幾何平均		C對A之比例及90% CI
	療法A (完整膠囊)	療法C (與蘋果醬混合)	
T _{最大} (h)	4.0	3.0	-0.02(-6.00, 6.07)
C _{最大} (ng/mL)	398	378	0.95(0.88-1.02)
AUC _{0-t} (ng*h/mL)	11 223	11 214	0.99(0.94-1.04)
AUC _{0-∞} (ng*h/mL)	11 965	12 105	0.97(0.90-1.03)
t _{1/2} (h)	19.7	20.6	NA

自該等研究可得出下列結論：

- 單次經口投與400 mg尼勒替尼(兩粒200 mg尼勒替尼膠囊，各分散於一茶匙無脂肪原味酸奶中)並不生物等效於單次經口投與呈完整膠囊之400 mg尼勒替尼。
- 單次經口投與400 mg尼勒替尼(兩粒200 mg尼勒替尼膠囊，各分散於一茶匙蘋果醬中)係與單次經口投與呈完整膠囊之400 mg尼勒替尼生物等效。

該等研究亦顯示，投與含於水果製品中之尼勒替尼具安全性，且可為人類受檢者良好耐受。

七、申請專利範圍：

1. 一種呈其鹽酸鹽單水合物之4-甲基-3-[[4-(3-吡啶基)-2-嘧啶基]胺基]-N-[5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺用於製備治療慢性骨髓性白血病之藥物的用途，其中該呈其鹽酸鹽單水合物之4-甲基-3-[[4-(3-吡啶基)-2-嘧啶基]胺基]-N-[5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺及醫藥上可接受載劑係分散於蘋果醬。