

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/661

A61K 31/7068

A61P 35/00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200380101150.1

[43] 公开日 2005 年 11 月 30 日

[11] 公开号 CN 1703225A

[22] 申请日 2003.10.6

[21] 申请号 200380101150.1

[30] 优先权

[32] 2002.10.9 [33] GB [31] 0223379.9

[86] 国际申请 PCT/GB2003/004328 2003.10.6

[87] 国际公布 WO2004/032939 英 2004.4.22

[85] 进入国家阶段日期 2005.4.8

[71] 申请人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 A·巴格

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 张轶东 谭明胜

权利要求书 1 页 说明书 11 页

[54] 发明名称 使用吉西他滨和 ZD6126 的联合疗法

[57] 摘要

本发明涉及一种在任选地接受电离放射治疗的温血动物例如人中产生血管破坏效果的方法，具体地说涉及一种治疗包括实体瘤在内的癌症的方法，它包括联合施用 ZD6126 和吉西他滨；还涉及一种含有 ZD6126 和吉西他滨的药物组合物；一种借助疗法用于人或动物体的治疗方法中的含有 ZD6126 和吉西他滨的组合产品；一种含有 ZD6126 和吉西他滨的试剂盒；以及 ZD6126 和吉西他滨在制造用于在任选地接受电离放射治疗的温血动物例如人中产生血管破坏效果的药物中的用途。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种在温血动物例如人中产生血管破坏效果的方法，它包括向所述的温血动物施用有效量的 ZD6126 或其可药用盐，并且在之前、之后或同时还施用有效量的吉西他滨。
- 5 2. 一种在温血动物例如人中产生血管破坏效果的方法，它包括向所述的温血动物施用治疗有效量的 ZD6126 或其可药用盐，在之前、之后或同时施用有效量的吉西他滨以及在之前、之后或同时施用有效量的电离放射。
- 10 3. 一种治疗温血动物例如人的包括实体瘤在内的癌症的方法，它包括向所述的温血动物施用治疗有效量的 ZD6126 或其可药用盐，并且在之前、之后或同时还施用有效量的吉西他滨。
- 15 4. 一种治疗温血动物例如人的包括实体瘤在内的癌症的方法，它包括向所述的温血动物施用治疗有效量的 ZD6126 或其可药用盐，在之前、之后或同时施用有效量的吉西他滨以及在之前、之后或同时施用有效量的电离放射。
5. 一种药物组合物，它含有与可药用赋形剂或载体相混合的 ZD6126 或其可药用盐以及吉西他滨。
6. 一种试剂盒，它含有 ZD6126 或其可药用盐和吉西他滨。
- 20 7. ZD6126 或其可药用盐和吉西他滨在制造用于在温血动物例如人中产生血管破坏效果的药物中的用途。
8. ZD6126 或其可药用盐和吉西他滨在制造用于在接受电离放射治疗的温血动物例如人中产生血管破坏效果的药物中的用途。
9. ZD6126 或其可药用盐和吉西他滨在制造用于在温血动物例如人中产生抗癌效果的药物中的用途。
- 25 10. ZD6126 或其可药用盐和吉西他滨在制造用于在接受电离放射治疗的温血动物例如人中产生抗癌效果的药物中的用途。
11. ZD6126 或其可药用盐和吉西他滨在制造用于在温血动物例如人中产生抗肿瘤效果的药物中的用途。
- 30 12. ZD6126 或其可药用盐和吉西他滨在制造用于在接受电离放射治疗的温血动物例如人中产生抗肿瘤效果的药物中的用途。

使用吉西他滨和 ZD6126 的联合疗法

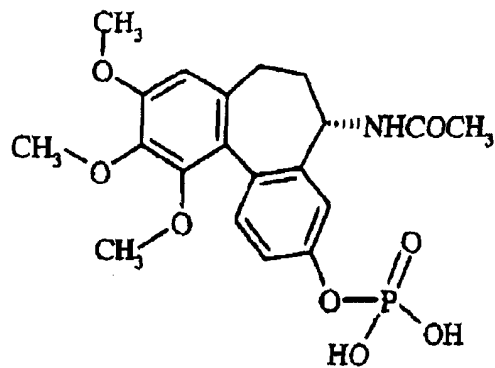
5 本发明涉及一种在任选地接受电离放射治疗的温血动物例如人中产生血管破坏效果的方法，具体地涉及一种治疗包括实体瘤在内的癌症的方法，它包括联合施用 ZD6126 和吉西他滨；还涉及一种含有 ZD6126 和吉西他滨的药物组合物；一种借助疗法用于人或动物体的治疗方法中的含有 ZD6126 和吉西他滨的组合产品；一种含有 ZD6126 和吉西他滨的试剂盒；以及 ZD6126 和吉西他滨在制造用于在任选地接受
10 电离放射治疗的温血动物例如人中产生血管破坏效果的药物中的用途。

正常的血管生成在包括胚胎发育、伤口愈合和雌性生殖功能的若干环节在内的各种过程中扮演着重要角色。不需要的或病理性的血管生成一向与包括糖尿病性视网膜病、牛皮癣、癌症、类风湿性关节炎、
15 粉瘤、卡波济氏肉瘤和血管瘤在内的病理状态有关(Fan 等人, 1995, Trends Pharmacol. Sci. 16: 57-66; Folkman, 1995, Nature Medicine 1: 27-31)。通过血管生成作用生成新的血管系统是若干疾病的主要病理学特征(J. Folkman, New England Journal of Medicine 333, 1757-1763 (1995))。例如，实体瘤要生长就必须形成自己的供血系统，该系统是其赖以获取氧气和养分所不可或缺的基础；倘若该
20 供血系统被机械地切断，肿瘤就会出现坏死性死亡。新血管生成也是牛皮癣皮肤损伤、类风湿性关节炎患者的关节中的侵袭性血管翳以及动脉粥样硬化斑块的临床特征。视网膜新血管形成也是黄斑变性和糖尿病性视网膜病的病理学特征。

25 通过破坏新生血管内皮来逆转心血管的形成，预期将具有有益的治疗效果。国际专利申请公开号 WO 99/02166 描述了这样的三环化合物，与宿主的正常、成熟的血管内皮相比，它们出人意料地对新生血管系统具有选择性的破坏效应。这在与血管生成有关的病理状态中是具有重要意义的一种特性，这些病理状态例如为癌症、糖尿病、牛皮癣、
30 类风湿性关节炎、卡波济氏肉瘤、血管瘤、急慢性肾病、粉瘤、动脉再狭窄、自身免疫疾病、急性炎症、过多瘢痕生成和粘连、子宫内膜异位、机能障碍性子宫出血以及伴有视网膜血管增生的眼疾。

破坏新生血管系统的化合物是血管定向剂 (VTA)，也被称作血管破坏剂 (VDA)。

国际专利申请公开号 WO 99/02166 中描述了这样一种化合物，即 N-乙酰基秋水仙醇-0-磷酸酯 (也被称作 (5S)-5-(乙酰氨基)-9, 10, 11-三甲氧基-6, 7-二氢-5H-二苯并[a, c]环庚烯-3-基二氢磷酸酯; WO 99/02166 的实施例 1)，本文将其称作 ZD6126:



ZD6126

据信 ZD6126 可破坏新生血管系统例如肿瘤的血管，从而有效地逆转血管生成的进程，不过这并不构成对本发明的限制。据报道，ZD6126 可以选择性地破坏导致血管堵塞和大量肿瘤坏死的肿瘤血管系统 (Davis PD, Hill SA, Galbraith SM 等人. Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 2000; 41: 329)。

在 WO 99/02166 中这样写到：“本发明的化合物可以作为单一疗法或者与其它治疗联合施用。为了治疗实体瘤，本发明的化合物可以与放射疗法或其它抗肿瘤物质联合施用，其它的抗肿瘤物质例如选自有丝分裂抑制剂的抗肿瘤物质例如长春碱、紫杉醇和多西他赛；烷基化剂例如顺铂、卡铂和环磷酰胺；抗代谢剂例如 5-氟尿嘧啶、阿糖胞苷和羟基脲；嵌入剂例如阿霉素和博来霉素；酶类例如天冬酰胺酶；拓扑异构酶抑制剂例如依托泊苷、topotecan 和伊立替康；胸苷酸合酶抑制剂例如雷替曲塞；生物应答调节剂例如干扰素；抗体例如依决洛单抗；以及抗激素例如他莫昔芬。这类联合疗法可能涉及单个的治疗单元的同时或先后施用。”

WO 99/02166 中并没有具体建议联合使用 ZD6126 和吉西他滨。

WO 99/02166 没有声明将该发明的任意一种化合物与其它治疗一起使用将出人意料地产生有益效果。

我们现在惊喜且出人意料地发现,与吉西他滨联合使用的特定化合物 ZD6126 可以产生比单独使用 ZD6126 和吉西他滨好得多的抗肿瘤效果。

吉西他滨为 (INN) 2'-脱氧-2',2'-二氟胞苷一盐酸盐 (β -异构体)。还已知吉西他滨为 Gemzar™ (Lilly 的商标),这是一种细胞毒素剂。它是可以抑制 DNA 合成的抗代谢物。

本发明的治疗方法的抗肿瘤效果包括但不限于抗肿瘤效果、响应速率、疾病的进展时间和存活率。本发明的治疗方法的抗肿瘤效果包括但不限于抑制肿瘤生长、延迟肿瘤生长、肿瘤退化、肿瘤萎缩、治疗停止后肿瘤再生长时间的延长、疾病恶化的减慢。据预期,当本发明的治疗方法施用于需要接受包括实体瘤在内的癌症治疗的温血动物例如人时,所述方法将产生疗效,该疗效是按照例如抗肿瘤效果的程度、响应速率、疾病的进展时间和存活率中的一个或多个方面来进行衡量的。

本发明提供了一种在温血动物例如人中产生血管破坏效果的方法,它包括向所述的温血动物施用有效量的 ZD6126 或其可药用盐,并且在之前、之后或同时还施用有效量的吉西他滨。

根据本发明的另一方面,提供了一种治疗温血动物例如人的包括实体瘤在内的癌症的方法,它包括向所述温血动物施用治疗有效量的 ZD6126 或其可药用盐,并且在之前、之后或同时还施用有效量的吉西他滨。

根据本发明的另一方面,提供了一种在温血动物例如人中产生血管破坏效果的方法,它包括向所述的温血动物施用治疗有效量的 ZD6126 或其可药用盐,并且在之前、之后或同时还施用有效量的吉西他滨,其中 ZD6126 和吉西他滨各自可以任选地与可药用赋形剂或载体一起施用。

根据本发明的另一方面,提供了一种治疗温血动物例如人的包括实体瘤在内的癌症的方法,它包括向所述温血动物施用治疗有效量的 ZD6126 或其可药用盐,并且在之前、之后或同时还施用有效量的吉西

他滨，其中 ZD6126 和吉西他滨各自可以任选地与可药用赋形剂或载体一起施用。

根据本发明的另一方面，提供了一种药物组合物，它含有与可药用赋形剂或载体相混合的 ZD6126 或其可药用盐以及吉西他滨。

5 根据本发明的另一方面，提供了一种借助于疗法用于人或动物体的治疗方法中的组合产品，它含有 ZD6126 或其可药用盐以及吉西他滨。

根据本发明的另一方面，提供了一种试剂盒，它含有 ZD6126 或其可药用盐以及吉西他滨。

10 根据本发明的另一方面，提供了一种试剂盒，它含有：a) 第一单元剂量形式的 ZD6126 或其可药用盐；b) 第二单元剂量形式的吉西他滨；以及 c) 用于容纳所述第一和第二剂量形式的容器装置。

根据本发明的另一方面，提供了一种试剂盒，它含有：a) 第一单元剂量形式的与可药用赋形剂或载体相混合的 ZD6126 或其可药用盐；b) 第二单元剂量形式的与可药用赋形剂或载体相混合的吉西他滨；以及 c) 用于容纳所述第一和第二剂量形式的容器装置。

15 根据本发明的另一方面，提供了 ZD6126 或其可药用盐和吉西他滨在制造用于在温血动物例如人中产生血管破坏效果的药物中的用途。

根据本发明的另一方面，提供了 ZD6126 或其可药用盐和吉西他滨在制造用于在温血动物例如人产生抗癌效果的药物中的用途。

20 根据本发明的另一方面，提供了 ZD6126 或其可药用盐和吉西他滨在制造用于在温血动物例如人中产生抗肿瘤效果的药物中的用途。

根据本发明的另一方面，提供了一种联合疗法，它包括向需要接受该治疗的温血动物例如人施用治疗有效量的任选地与可药用赋形剂或载体混合的 ZD6126 或其可药用盐，并且还同时、连续或分开施用治疗有效量的吉西他滨，其中吉西他滨可以任选地与可药用赋形剂或载体混合。

这种治疗方法包括血管破坏效果、抗癌症效果和抗肿瘤效果。

30 本文所定义的本发明的联合疗法可以通过同时、连续或分开施用所述疗法的各组分而加以实现。本文所定义的联合疗法可以以单一疗法的形式施用，或者除了本发明的联合疗法之外也可以包括手术或放射治疗或者另外的化学治疗剂。

手术可以包括在本文所述的施用 ZD6126 的联合疗法之前、期间或

者之后进行部分或完全的肿瘤切除的步骤。

其它的任选地与本发明的联合疗法一起使用的化学治疗剂包括在 WO 99/02166 中描述的治疗剂，在此将其引入作为参考；在上文中给出了 WO 99/01266 的一个实例。这类化学治疗剂可以覆盖五大类治疗剂：(i) 其它的抗血管生成剂，包括血管靶向剂；(ii) 细胞抑制剂；(iii) 生物应答调节剂(例如干扰素)；(iv) 抗体(例如依决洛单抗)；以及(v) 应用于肿瘤医学中的抗增殖/抗肿瘤药物及其组合。

与本发明的联合疗法一起使用的化学治疗剂的具体实例有铂抗癌剂例如顺铂；预期这种联合治疗对于肺癌和膀胱癌的治疗尤其有用。

10 同时施用 ZD6126、吉西他滨和电离放射三种疗法所产生的例如抗肿瘤效果强于利用单独使用这三种疗法中的任意一种所获得的效果，强于利用联合使用 ZD6126 和吉西他滨所获得的效果，强于利用联合使用 ZD6126 和电离放射所获得的效果，强于利用联合使用吉西他滨和电离放射所获得的效果。

15 根据本发明，提供了一种在温血动物例如人中产生血管破坏效果的方法，它包括向所述的温血动物施用治疗有效量的 ZD6126 或其可药用盐，在之前、之后或同时施用有效量的吉西他滨以及在之前、之后或同时施用有效量的电离放射。

20 根据本发明的另一方面，提供了一种治疗温血动物例如人的包括实体瘤在内的癌症的方法，它包括向所述温血动物施用治疗有效量的 ZD6126 或其可药用盐，在之前、之后或同时施用有效量的吉西他滨以及在之前、之后或同时施用有效量的电离放射。

25 根据本发明的另一方面，提供了一种对温血动物例如人产生血管破坏效果的方法，它包括向所述温血动物施用治疗有效量的 ZD6126 或其可药用盐，在之前、之后或同时施用有效量的吉西他滨以及在之前、之后或同时施用有效量的电离放射，其中 ZD6126 和吉西他滨各自可以任选地与可药用赋形剂或载体一起施用。

30 根据本发明的另一方面，提供了一种治疗温血动物例如人包括实体瘤在内的癌症的方法，它包括向所述温血动物施用治疗有效量的 ZD6126 或其可药用盐，在之前、之后或同时施用有效量的吉西他滨以及在之前、之后或同时施用有效量的电离放射，其中 ZD6126 和吉西他滨各自可以任选与可药用赋形剂或载体一起施用。

根据本发明的另一方面，提供了 ZD6126 或其可药用盐和吉西他滨在制造用于在接受电离放射治疗的温血动物例如人中产生血管破坏效果的药物中的用途。

5 根据本发明的另一方面，提供了 ZD6126 或其可药用盐和吉西他滨在制造用于在接受电离放射治疗的温血动物例如人中产生抗癌效果的药物中的用途。

根据本发明的另一方面，提供了 ZD6126 或其可药用盐和吉西他滨在制造用于在接受电离放射治疗的温血动物例如人中产生抗肿瘤效果的药物中的用途。

10 根据本发明的另一方面，提供了一种联合疗法，它包括向需要接受该治疗的温血动物例如人施用治疗有效量的任选地与可药用赋形剂或载体混合的 ZD6126 或其可药用盐，并且还同时、连续或分开施用治疗有效量的任选地与可药用赋形剂或载体混合的吉西他滨以及在之前、之后或同时还施用有效量的电离放射。

15 接受电离放射治疗的温血动物例如人是指在施用含有 ZD6126 和吉西他滨的药物或联合疗法之前、之后或同时接受电离放射治疗的温血动物例如人。例如，可以在施用含有 ZD6126 和吉西他滨的药物或联合疗法一周之前至一周之后给所述温血动物例如人施用所述的电离放射。这表明 ZD6126、吉西他滨和电离放射可以按照任意的顺序分开或连续施用，或者同时施用。温血动物可以同时感受 ZD6126、吉西他滨和电离放射的疗效。

根据本发明的一个方面，该电离放射在 ZD6126 和吉西他滨中的一个之前或者 ZD6126 和吉西他滨中的一个之后施用。

25 根据本发明的另一个方面，该电离放射在 ZD6126 和吉西他滨两者之前或在 ZD6126 和吉西他滨两者之后施用。

根据本发明的另一个方面，ZD6126 在该联合疗法的其它要素之后给药。

30 根据本发明的另一个方面，预期本发明的治疗方法的效果至少与单独使用的所述疗法的各构成要素所具有的疗效，也就是说单独使用 ZD6126 和吉西他滨所具有的疗效或单独使用 ZD6126、吉西他滨和电离放射中的每一个要素所具有的疗效的加和相当。

根据本发明的另一方面，预期本发明的治疗方法的效果强于单独使

用所述疗法的各构成要素所具有的疗效,也就是单独使用 ZD6126 和吉西他滨所具有的疗效或单独使用 ZD6126、吉西他滨和电离放射中的每一个要素所具有的疗效。

5 根据本发明的另一方面,预期本发明的治疗方法的疗效是协同效应。

根据本发明,如果按照例如响应程度、响应速率、疾病的进展时间或存活时间进行衡量,假如某联合疗法在治疗上优于以常规剂量施用该联合疗法中的一种或其它要素所具有的疗效,那么将这种联合疗法定义为获得了协同效应。例如,如果该联合疗法的疗效在治疗上优于
10 单独使用 ZD6126 或吉西他滨或电离放射所达到的疗效,那么这种联合疗法的疗效就是协同性的。另外,如果在对单独使用 ZD6126 或吉西他滨或电离放射没有响应(或者响应性不好)的患者群体中获得了有益的疗效,那么该联合疗法的疗效也是协同性的。此外,假如某联合疗法中的一种要素按照其常规剂量施用、而其它一种或多种要素按照降低
15 了的剂量施用,按照例如响应程度、响应速率、疾病的进展时间或存活时间进行衡量,假如该联合疗法的疗效与以常规剂量施用该联合疗法中的各要素所获得的疗效相当,那么将这种联合疗法也定义为获得了协同效应。特别地,假如可以降低 ZD6126 或吉西他滨或电离放射的常规剂量而同时又不劣化响应程度、响应速率、疾病的进展时间以及
20 存活数,特别是不劣化响应持续时间,而是带来比施用各要素常规剂量所出现的副作用更少和/或更低的副作用,那么它们之间必然存在协同效应。

如上所述,如本文所定义的本发明的联合疗法因其血管破坏效果而令人关注。出现不当血管生成的病理状态包括癌症(包括白血病、多样性骨髓瘤和淋巴瘤)、糖尿病、牛皮癣、类风湿性关节炎、卡波济氏肉瘤、血管瘤、急慢性肾病、粉瘤、动脉再狭窄、自体免疫疾病、急性炎症、子宫内膜异位、机能障碍性子宫出血和伴有视网膜血管增生的眼病。预期本发明的联合疗法特别适用于预防和治疗例如癌症和卡波济氏肉瘤的疾病。更特别地,预期本发明的这种联合疗法可有利地延
25 缓例如结肠、乳腺、前列腺、肺和皮肤的原发性和复发性实体瘤生长。特别地,预期本发明的联合疗法可有利地延缓胰腺癌和肺癌例如间皮瘤和非小细胞肺癌(NSCLC)中的肿瘤生长。
30

本发明所述的组合物可以是适合口服给药的剂型,例如片剂或胶囊剂;适合非肠道注射(包括静脉内、皮下、肌内、血管内或灌注)的剂型,例如灭菌的溶液、混悬剂或乳剂;适合局部给药的剂型,例如软膏剂或霜剂;适合直肠给药的剂型,例如栓剂;或者给药途径可以通过直接注射入肿瘤内或者通过局部递送。在本发明的其它实施方案中,联合疗法中的 ZD6126 可以通过内窥镜、气管内、经皮、静脉内、皮下、腹膜内或肿瘤内方式递送。优选 ZD6126 通过静脉内给药。一般来说,本发明所述的组合物可以按照常规方式采用常规赋形剂制备。本发明的组合物有利地是单元剂量形式。

通常按照单元剂量将 ZD6126 施用给温血动物,其范围为 10-500 mg 每平方米动物体表面积,例如大约 0.3-15 mg/kg 人。可以例举的单元剂量例如是 0.3-15 mg/kg,优选是 0.5-5 mg/kg,这通常也是治疗有效剂量。单元剂型例如片剂或胶囊剂通常含有例如 25-250 mg 活性成分。优选施用 0.5-5 mg/kg 的每日剂量。

在国际专利申请公开号 W001/74369 中报道了通过分剂量的形式可以提高指定剂量的 ZD6126 的疗效。分剂量也称分开的剂量,是指将在任意一天内(例如从午夜到午夜的 1 个 24 小时期间内)将对温血动物例如人施用的总剂量分为总剂量的两个或更多个部分,这些部分在每个部分之间的给药时间间隔大于约 1 小时至约 10 小时,优选为约 1 小时至约 6 小时,更优选为约 2 小时至约 4 小时。总剂量的各部分可以大约相等或不等。例如总剂量可以分为两份,二者可以大约相等,两次给药之间的时间间隔大于或等于 2 小时而小于或等于 4 小时。

当与吉西他滨联合使用时,ZD6126 可以以分剂量的形式施用。

吉西他滨可以按照现有临床实践给药。例如在 NSCLC 中,吉西他滨的推荐剂量是在 30 分钟内静脉内滴注 1000 mg/m²。这可以每周一次,持续三周,随后是一周的休息期。然后再重复这样的四周循环。如果患者出现异常毒性,降低剂量是必要的。在胰腺癌中,吉西他滨的推荐剂量是 30 分钟内静脉滴注 1000 mg/m²。这可以每周一次,持续七周,随后是一周的休息期。接下来的循环可以由每周注射一次,持续连续的三周组成,在每个第四周停药。如果患者出现异常毒性,降低剂量是必要的。

剂量和给药方案可以根据患者的具体病情和总体情况变化。假如除

了使用本发明的联合疗法之外还使用了一种或多种其它化学治疗剂，则该剂量和给药方案也可以进行变化。给药方案可以由对任意一个体患者进行治疗的医生来决定。

放射疗法可以按照临床放射疗法中的现有规则进行施用。电离放射的剂量可以是已知用于临床放射疗法中的剂量。所用的放射疗法可以包括使用 γ -射线、X-射线、和/或定向释放来自放射性同位素的放射线。其它形式的破坏DNA的因素也包括在本发明范围之内，例如微波和UV-辐射。例如X-射线的每日给药剂量可以是1.8-2.0 Gy，每周5天，持续5-6周。在通常情况下总剂量可以在45-60 Gy的范围内。可以施用例如5-10 Gy的单一较大剂量作为放射疗法过程中的一部分。单一剂量可以在手术过程中施用。可以使用超分级放射疗法，其中有规律地施用小剂量的X-射线持续一段时间，例如每小时0.1 Gy持续数天。放射性同位素的剂量范围可以变化，这取决于同位素的半衰期、放射线的强度和类型以及细胞的摄取。

如上所述，具体病理状态的治疗或预防性处理所需要的各种疗法的剂量大小必然因所治疗的主体、给药途径和所治疗疾病的严重性而异。因此最佳剂量可以由对任意一个患者进行治疗的医生来决定。例如，为了降低毒性而减少上述联合疗法中各组分的剂量可能是必要或理想的。

本发明涉及吉西他滨和ZD6126或其盐的组合。用于药物组合物中的ZD6126盐可以是可药用盐，但是其它的盐也可以用于制备ZD6126及其可药用盐。这类盐可以是利用提供可药用阳离子的无机或有机碱生成的。这类无机或有机碱的盐包括例如碱金属盐例如钠或钾盐、碱土金属盐例如钙或镁盐、铵盐或者例如甲胺、二甲胺、三甲胺、吡啶、吗啉或三-(2-羟乙基)胺的盐。

吉西他滨可以商购得到。

ZD6126可以按照下面的方法制备。

在惰性气氛下，将N-乙酰基秋水仙醇(30.0 g, 83.9 mmol)溶解于乙腈中，通过注射器加入1,2,3-三唑(14.67 g, 212.4 mmol)。加入二叔丁基二乙基氨基亚磷酸酯(37.7 g, 151.4 mmol)，将反应混合物在约20℃下搅拌以完全形成中间体亚磷酸酯。在约10℃下加入枯烯过氧化氢(24.4 g, 159.2 mmol)，搅拌反应混合物直至氧化完全。加

入乙酸丁酯 (50 ml) 和氢氧化钠溶液 (250 ml, 1 M), 搅拌反应混合物, 弃去水相。将有机溶液用氢氧化钠溶液 (2 x 250 ml, 1 M) 和氯化钠的饱和溶液洗涤。在约 15℃ 下加入三氟乙酸 (95.3 g, 836 mmol)。在大气压下稀释反应混合物, 结晶析出 ZD6126, 在环境温度下分离。

5 下面的试验用于证明 ZD6126 与吉西他滨联合施用的活性。

评价 ZD6126 和吉西他滨疗法对于裸鼠中同位生长的原发性胰腺瘤生长和转移瘤的疗效的模型

在向胰腺中注射 1×10^6 L3.6 pl 细胞 9 天之后, 对裸鼠 ($n = 8-10$ /组) 单独施用吉西他滨 (100 mg/kg, 腹膜内注射 (i. p.), 每周两次, 在第 2、5、9、12 给药)、单独施用 ZD6126 (75 mg/kg i. p. 口服, 每周 5 天, 在第 1-5 和 8-12 天给药)、或者联合施用治疗剂吉西他滨 (100 mg/kg i. p. 每周两次) 和 ZD6126 (75 mg/kg i. p. 口服, 每周 5 天)。这样, 联合疗法组在第 1-5 和 8-12 天接受 ZD6126 治疗, 在第 2、5、9 和 12 天接受吉西他滨治疗。在同时施用两种治疗剂的那天, 在施用 ZD6126 至少 1 小时之前给药吉西他滨。按照与联合疗法组相同的治疗方案, 向含有 10 只裸鼠的对照组腹膜内注射入等体积的盐水。在注射肿瘤细胞后 25 天内杀死动物。

对胰腺瘤、肝转移瘤、淋巴节转移瘤以及腹膜癌的发生率进行评价。测量原发性胰腺瘤的重量。通过组织病理学对所有肉眼可见的放大淋巴结和肝脏节结加以证实 (H & E 着色)。结果如表 1 所示。

表 1

治疗组	胰腺发病率	肝转移瘤	淋巴节转移瘤	腹膜癌	肿瘤平均重量 +/- 标准偏差	平均体重 +/- 标准偏差
对照	10/10	6/10	10/10	7/10	Mg 1320 +/- 297	g 19.8 +/- 3.7
ZD6126	8/8	1/8	2/8	0/8	541 +/- 201	18.5 +/- 1.9
吉西他滨	10/10	2/10	10/10	1/10	687 +/- 157	19.1 +/- 2.2
ZD6126 + 吉西他滨	8/8	1/8	3/8	0/8	443 +/- 61	17.0 +/- 2.0

与对照组的肿瘤平均重量 (1320 mg) 相比, 接受治疗的动物组中的肿瘤达到 687 mg (吉西他滨)、541mg (ZD6126) 和 443 mg (吉西他滨

+ ZD6126)的平均重量。淋巴结转移瘤在对照组中为 10/10，在接受吉西他滨治疗的动物中为 10/10，但是在接受 ZD6126 或联合疗法的动物中分别只有 2/8 和 3/8。腹膜癌在对照组动物中为 7/10，但是在接受单独的 ZD6126 或 ZD6126 和吉西他滨治疗的动物中为 0/8。

5