

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发 明 专 利 说 明 书

专利号 ZL 03819110.5

[51] Int. Cl.

A61K 45/00 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 11 月 4 日

[11] 授权公告号 CN 100556456C

[22] 申请日 2003.8.5 [21] 申请号 03819110.5

[30] 优先权

[32] 2002. 8. 9 [33] GB [31] 0218526.2

[86] 国际申请 PCT/GB2003/003390 2003.8.5

[87] 国际公布 WO2004/014426 英 2004.2.19

[85] 进入国家阶段日期 2005.2.7

[73] 专利权人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 S·R·韦奇

[56] 参考文献

WO0241882A2 2002.5.30

" Effects of ZD6474, an orally active inhibitor of VEGFreceptor tyrosine kinase, in patients with solid tumors: Resultsfrom a phase I study.". HOLDEN S ET AL:.. EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, Vol. 37 No. 6. 2001

审查员 林 冠

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新 王景朝

权利要求书 1 页 说明书 15 页 附图 2 页

[54] 发明名称

用于治疗癌症的 VEGF 受体酪氨酸激酶抑制剂的组合

[57] 摘要

本发明涉及在温血动物例如人中产生抗血管生成和/或血管渗透性降低效应的方法,温血动物例如人任选地用电离辐射治疗,尤其是治疗癌症的方法,癌症尤其包括实体瘤,该方法包括联合给药 ZD6474 和 ZD1839;涉及包含 ZD6474 和 ZD1839 的药物组合物;涉及包含 ZD6474 和 ZD1839 的组合产品通过疗法在用于治疗人体或动物体的方法中的应用;涉及包含 ZD6474 和 ZD1839 的试剂盒;涉及 ZD6474 和 ZD1839 在制备用于在任选地被用电离辐射治疗的温血动物例如人中产生抗血管生成和/或血管渗透性降低效应的药物中的用途。

1. 4-(4-溴-2-氟苯胺)-6-甲氧基-7-(1-甲基哌啶-4-基甲氧基)喹唑啉或其可药用盐和 N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-胺或其可药用盐在制备用于在温血动物中产生抗肿瘤效应的药物中的用途, 其中所述肿瘤是结肠直肠肿瘤或外阴癌。

2. 4-(4-溴-2-氟苯胺)-6-甲氧基-7-(1-甲基哌啶-4-基甲氧基)喹唑啉或其可药用盐和 N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-胺或其可药用盐在制备用于正在用电离辐射治疗的温血动物中产生抗肿瘤效应的药物中的用途, 其中所述肿瘤是结肠直肠肿瘤或外阴癌。

3. 权利要求 1-2 中任一项的用途, 其中所述温血动物是人。

4. 药物组合物, 包含 4-(4-溴-2-氟苯胺)-6-甲氧基-7-(1-甲基哌啶-4-基甲氧基)喹唑啉或其可药用盐和 N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-胺或其可药用盐以及可药用赋形剂或载体, 所述组合物用于治疗结肠直肠肿瘤或外阴癌。

5. 试剂盒, 包含 4-(4-溴-2-氟苯胺)-6-甲氧基-7-(1-甲基哌啶-4-基甲氧基)喹唑啉或其可药用盐和 N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-胺或其可药用盐, 所述试剂盒用于治疗结肠直肠肿瘤或外阴癌。

用于治疗癌症的 VEGF 受体酪氨酸激酶抑制剂的组合

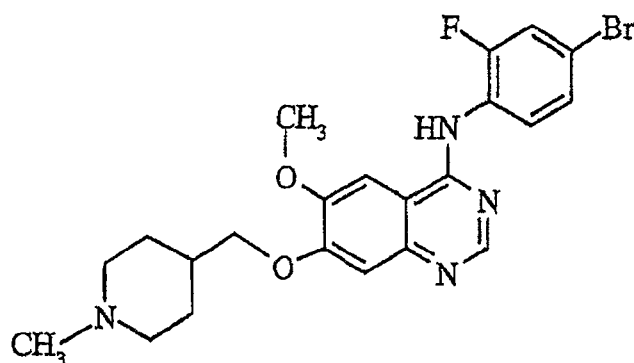
本发明涉及在温血动物例如人中产生抗血管生成和/或血管渗透性降低效应的方法，温血动物例如人任选地用电离辐射治疗，尤其是治疗癌症的方法，癌症尤其包括实体瘤，该方法包括联合给药 ZD6474 和 ZD1839；涉及包含 ZD6474 和 ZD1839 的药物组合物；涉及包含 ZD6474 和 ZD1839 的组合产品通过疗法在用于治疗人体或动物体的方法中的应用；涉及包含 ZD6474 和 ZD1839 的试剂盒；涉及 ZD6474 和 ZD1839 在制备用于在任选地被用电离辐射治疗的温血动物例如人中产生抗血管生成和/或血管渗透性降低效应的药物中的用途。

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成分在内的多种进程中起重要作用。不合需要的或病态的血管生成与包括糖尿病性视网膜病、牛皮癣、癌症、类风湿性关节炎、粥样斑、卡波西肉瘤和血管瘤在内的疾病状况有关 (Fan 等, 1995, Trends Pharmacol. Sci. 16: 57-66; Folkman, 1995, Nature Medicine 1: 27-31)。血管渗透性的改变被认为在正常和病理生理进程中起作用 (Cullinan-Bove 等, 1993, Endocrinology 133: 829-837; Senger 等, 1993, Cancer and Metastasis Reviews, 12: 303-324)。已经鉴别了一些具有体外内皮细胞生长促进活性的多肽，包括酸性和碱性成纤维细胞生长因子 (aFGF & bFGF) 以及血管内皮生长因子 (VEGF)。由于其受体受限制的表达，VEGF 的生长因子活性与 FGFs 的相反，对于内皮细胞是相对特异性的。最近的证据表明 VEGF 是正常和病理血管生成 (Jakeman 等, 1993, Endocrinology, 133: 848-859; Kolch 等, 1995, Breast Cancer Research and Treatment, 36: 139-155) 和血管渗透性 (Connolly 等, 1989, J. Biol. Chem 264: 20017-20024) 的重要刺激物。通过用抗体隔绝 VEGF 的 VEGF 的拮抗会导致肿瘤生长的抑制 (Kim 等, 1993, Nature 362: 841-844)。

受体酪氨酸激酶 (RTKs) 在生物化学信号跨细胞质膜的传递中是重要的。这些跨膜分子特有地包含通过质膜内的区段与细胞内酪氨酸激酶域相连的细胞外配体结合域。配体与受体的结合导致与受体关联的酪氨酸激酶活性的刺激，这导致酪氨酸残基在受体和其它细胞内分子

上的磷酸化。酪氨酸磷酸化中的这些变化启动了导致多种细胞响应的信号串联。迄今为止，已经鉴别了由氨基酸序列同源性定义的至少十九种不同的 RTK 亚科。目前这些亚科中的一种包含 fms 样酪氨酸激酶受体—Flt-1、包含激酶插入片段域的受体—KDR（也称作 Flk-1）以及另一种 fms 样酪氨酸激酶受体—Flt-4。已经显示这些相关 RTKs 中的两种—Flt-1 和 KDR 结合 VEGF 具有高度亲和性(De Vries 等, 1992, Science 255: 989-991; Terman 等, 1992, Biochem Biophys. Res. Comm 1992, 187 : 1579-1586)。VEGF 与在异种细胞中表达的这些受体的结合与细胞蛋白和钙通量的酪氨酸磷酸化中的变化有关。

在国际专利申请公开号 W098/13354 和 W0 01/32651 中公开了是 VEGF 受体酪氨酸激酶抑制剂的喹唑啉衍生物。在 W0 98/13354 和 W0 01/32651 中，化合物被描述具有抗 VEGF 受体酪氨酸激酶 (VEGF RTK) 活性同时具有某些抗表皮生长因子 (EGF) 受体酪氨酸激酶 (EGF RTK) 活性。ZD6474 是 4- (4-溴-2-氟苯胺)-6-甲氧基-7- (1-甲基哌啶-4-基甲氧基) 喹唑啉：



ZD6474

ZD6474 落入了 W098/13354 的广泛一般的公开并且在 W0 01/32651 中被举例说明。ZD6474 是 VEGF RTK 的强效抑制剂，并且也具有某些抗 EGF RTK 活性。已有显示 ZD6474 在一天一次口服给药后在一系列模型中引发广谱抗肿瘤活性 (Wedge S. R., Ogilvie D. J., Dukes M. 等, Proc. Am. Assoc. Canc. Res. 2001; 42: abstract 3126)。

在 W0 98/13354 和 W0 01/32651 中，陈述了它们发明的化合物“可以作为单独治疗剂应用，或者除本发明的化合物外可以包含一种或多种其它的物质和/或疗法。这些联合疗法可以通过同时、相继或分隔给药治疗的单独成分的途径来完成”。

然后 WO 98/13354 和 WO 01/32651 继续描述了这种联合疗法的实施例，包括手术、放射疗法和包括生长因子功能抑制剂在内的各种类型的化学治疗剂。

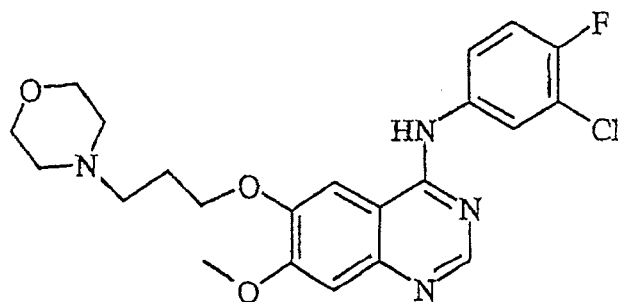
在 WO 98/13354 和 WO 01/32651 中没有暗示本发明的化合物与表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂组合来治疗包括癌症在内的任何疾病状况。

在 WO 98/13354 和 WO 01/32651 中没有建议 ZD6474 和 ZD 1839 的特定组合。

在 WO 98/13354 和 WO 01/32651 中没有陈述本发明中的任意化合物与其它疗法的应用将产生令人惊奇的有益效果。

现在我们出乎意料地和令人惊奇地发现，特定化合物 ZD6474 与来自在 WO 98/13354 和 WO 01/32651 中列出的组合疗法的广泛说明的特定选择——称作 ZD1839 的组合使用，产生超过单独使用 ZD6474 和 ZD1839 中任一个的显著更好的效果。ZD6474 与 ZD1839 的组合使用尤其在实体瘤上产生超过单独使用 ZD6474 和 ZD1839 中任一个的显著更好的效果。

ZD1839 是 N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-胺：



ZD1839

ZD1839 也称作 gefitinib 并且还称作 Iressa[™] (AstraZeneca UK Limited 的商标) 并且它是表皮生长因子受体 (EGFR) 酪氨酸激酶抑制剂。在国际专利申请公开号 WO 96/33980 中描述了 ZD1839。

近年来，人们已经发现某些生长因子酪氨酸激酶在启动细胞复制的生物化学信号的传递中是重要的。它们是跨细胞膜的大蛋白，并且具有生长因子的细胞外结合域，例如结合表皮生长因子 (EGF) 的表皮生长因子受体 (EGFR)，并且蛋白中的细胞内部分作为磷酸化酪氨酸氨

基酸的激酶起作用，并因此影响细胞复制。

EGFR 是受体酪氨酸激酶 erbB 科的成员，其包括 EGFR、erbB2、erbB3 和 erbB4，并且已知这些受体酪氨酸激酶频繁涉及驱动肿瘤细胞的增殖和存活（回顾 Olayioye 等，EMBO J.，2000，19，3159）。通过其使这能够实现的一个机制是通过在蛋白质水平的受体的过表达，通常作为基因扩增的结果。已经在许多常见人类癌症中观察到了这一点（回顾 Klapper 等，Adv. Cancer Res.，2000，77，25），例如乳腺癌（Sainsbury 等，Brit. J. Cancer，1988，58，458；Guerin 等，Oncogene Res.，1988，3，21；Slamon 等，Science，1989，244，707；Klijn 等，Breast Cancer Res. Treat.，1994，29，73 和回顾 Salomon 等，Crit. Rev. Oncol. Hematol.，1995，19，183），非小细胞肺癌 (NSCLCs) 包括腺癌 (Cerny 等，Brit. J. Cancer，1986，54，265；Reubi 等，Int. J. Cancer，1990，45，269；Rusch 等，Cancer Research，1993，53，2379；Brabender 等，Clin. Cancer Res.，2001，7，1850) 以及其它肺癌 (Hendler 等，Cancer Cells，1989，7，347；Ohsaki 等，Oncol. Rep.，2000，7，603)，膀胱癌 (Neal 等，Lancet，1985，366；Chow 等，Clin. Cancer Res.，2001，7，1957，Zhau 等，Mol Carcinog.，3，254)，食道癌 (Mukaida 等，Cancer，1991，68，142)，肠胃癌例如结肠、直肠或胃癌 (Bolen 等，Oncogene Res.，1987，1，149；Kapitanovic 等，Gastroenterology，2000，112，1103；Ross 等，Cancer Invest.，2001，19，554)，前列腺癌 (Visakorpi 等，Histochem J.，1992，24，481；Kumar 等，2000，32，73；Scher 等，J. Natl. Cancer Inst.，2000，92，1866)，白血病 (Konaka 等，Cell，1984，37，1035，Martin-Subero 等，Cancer Genet Cytogenet.，2001，127，174)，卵巢癌 (Hellstrom 等，Cancer Res.，2001，61，2420)，头和颈癌 (Shiga 等，Head Neck，2000，22，599) 和胰腺癌 (Ovotny 等，Neoplasma，2001，48，188)。

人们广泛相信作为一种或多种这些受体功能障碍的调解后果，许多肿瘤在临床上变得更有攻击性，并且这与患者的较差的预后不良有关 (Brabender 等，Clin. Cancer Res.，2001，7，1850；Ross 等，Cancer Investigation，2001，19，554，Yu 等，Bioessays，

2000, 22, 7, 673)。除了这些临床发现, 临床前信息资源暗示受体酪氨酸激酶 erbB 族涉及细胞转化。这包括观察, 即许多肿瘤细胞系过表达一种或多种 erbB 受体, 并且当转染入非肿瘤细胞时 EGFR 或 erbB2 具有转化这些细胞的能力。除了这一点, 许多临床前研究已经证明通过小分子抑制剂、显性负相或抑制性抗体破坏一种或多种 erbB 活性能够诱发抗-增殖效应(回顾 Mendelsohn 等, *Oncogene*, 2000, 19, 6550)。因此人们认识到这些受体酪氨酸激酶的抑制剂作为哺乳动物癌细胞增殖的选择性抑制剂应该是有价值的 (Yaish 等 *Science*, 1988, 242, 933, Kolibaba 等, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1997, 133, F217-F248; Al-Obeidi 等, 2000, *Oncogene*, 19, 5690-5701; Mendelsohn 等, 2000, *Oncogene*, 19, 6550-6565)。除了这一临床前数据, 已经证明抗 EGFR 和 erbB2 的抑制性抗体(分别为 c-225 和曲妥单抗)的应用在治疗选择的实体瘤的临床中是有益的(回顾 Mendelsohn 等, 2000, *Oncogene*, 19, 6550-6565)。

人们相信 erbB 型受体酪氨酸激酶科的成员可能会牵涉多种非恶性增殖性疾病, 因为已经在牛皮癣(Ben-Bassat, *Curr. Pharm Des.*, 2000, 6, 933; Elder 等, *Science*, 1989, 243, 811)、良性前列腺增生(BPH)(Kumar 等, *Int. Urol. Nephrol.*, 2000, 32, 73)、动脉粥样硬化和再狭窄(Bokemeyer 等, *Kidney Int.*, 2000, 58, 549)中检测到了 erbB 受体酪氨酸激酶的扩增和活动。因此, 预期 erbB 型受体酪氨酸激酶的抑制剂将被用于治疗这些包括过度细胞增殖的其它非恶性疾病。

从国际专利申请公开号 W09633980 得知 ZD1839 具有 EGF RTK 抑制活性(J R Woodburn 等 in *Proc. Amer. Assoc. Canc. Res.*, 1997, 38, 633 和 *Pharmacol. Ther.*, 1999, 82, 241-250)并且是癌组织增殖的抑制剂。

在 W0 96/33980 中陈述了包括 ZD1839 在内的该发明的化合物可以与其它癌症疗法结合地给予。其中陈述了“上文定义的抗增殖治疗可以作为单独的疗法应用, 或者除本发明的喹唑啉衍生物外可以包含一种或多种其它的抗肿瘤物质, 例如细胞毒素的或细胞生长抑制的抗肿瘤物质, 例如选自如下的那些, 例如核分裂抑制剂, 例如长春碱、长春地辛和长春瑞滨; 微管蛋白分解抑制剂例如紫杉醇; 烷化剂例如顺

铂、卡铂和环磷酰胺；抗代谢物例如 5-氟尿嘧啶、替加氟、甲氧蝶呤、胞嘧啶阿糖胞苷和羟基脲，或者例如在欧洲专利申请号 239362 中公开的优选的抗代谢物中的一种，例如 N- {5- [N- (3, 4-二氢-2-甲基-4-氧代喹唑啉-6-基甲基)-N- 甲氨基]-2-噻吩甲酰}-L-谷氨酸；嵌入抗生素，例如阿霉素、丝裂霉素和博来霉素；酶，例如门冬酰胺酶；拓扑异构酶抑制剂，例如依托泊苷和喜树碱；生物效应调节剂，例如干扰素；抗激素，例如抗雌激素药例如他莫昔芬，例如抗雄激素药例如 4'-氟基-3- (4-氟苯基磺酰)-2-羟基-2-甲基-3'- (三氟甲基)-丙酰基苯胺，或者例如 LHRH 拮抗剂或 LHRH 激动剂例如戈舍瑞林、亮丙瑞林或布舍瑞林，和激素合成抑制剂例如芳香酶抑制剂，例如在欧洲专利申请号 0296749 中公开的那些，例如 2, 2'- [5- (1H- 1, 2, 4-甲基)-1, 3-次苯基] 双 (2-甲基丙酰肼)，和例如 5 α -还原酶抑制剂例如 17 β - (N-叔丁基氨基甲酰)-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-3-酮。”

在 WO 96/33980 中没有建议任何用于治疗任何疾病状况包括癌症的 EGF RTK 抑制剂与 VEGF RTK 抑制剂的组合。

国际专利申请公开号 WO 02/41882 一般性地描述了降低 VEGF 活性的药剂与降低 EGF 活性的药剂的组合。进行了一项检测 KDR 和 EGFR 的抗体共同给药的研究 (Shaheen, R. M. , 等, Brit. J. Cancer, 2001, 85, 584-589)。

现在我们出乎意料地和令人惊讶地发现，特定化合物 ZD6474 与特定化合物 ZD1839 的组合使用，产生显著地超过单独使用 ZD6474 和 ZD1839 中每一个的更好的抗肿瘤效应。

本发明的治疗方法的抗癌效应包括但不限于抗肿瘤效应、应答率、疾病进展的时间和生存率。本发明的治疗方法的抗癌效应包括但不限于抑制肿瘤生长、肿瘤生长延迟、肿瘤退化、肿瘤收缩、在治疗停止基础上肿瘤再生的时间延长、减缓疾病进程。据预期当本发明的治疗方法被施用于患有或未患实体瘤的需要癌症治疗的温血动物例如人时，所述治疗方法将产生例如通过抗肿瘤效应范围、响应率、疾病进展的时间和生存率中的一种或多种测量到的效应。

按照本发明，其提供在温血动物例如人中产生抗血管生成和/或血管渗透性降低效应的方法，其包括在给予有效量的 ZD1839 或其可药用盐之前、之后或同时，给予所述动物有效量的 ZD6474 或其可药用盐。

按照本发明的另一方面，提供治疗温血动物例如人癌症的方法，其包括在给予有效量的 ZD1839 或其可药用盐之前、之后或同时，给予所述动物有效量的 ZD6474 或其可药用盐。

按照本发明的另一方面，提供治疗温血动物例如人的癌症包括实体瘤的方法，其包括在给予有效量的 ZD1839 或其可药用盐之前、之后或同时，给予所述动物有效量的 ZD6474 或其可药用盐。

按照本发明的另一方面，其提供在温血动物例如人中产生抗血管生成和/或血管渗透性降低效应的方法，其包括在给予有效量的 ZD1839 或其可药用盐之前、之后或同时，给予所述动物有效量的 ZD6474 或其可药用盐；其中 ZD6474 和 ZD1839 每一个可任选地与可药用赋形剂或载体一起给药。

按照本发明的另一方面，其提供治疗温血动物例如人的癌症的方法，其包括在给予有效量的 ZD1839 或其可药用盐之前、之后或同时，给予所述动物有效量的 ZD6474 或其可药用盐；其中 ZD6474 和 ZD1839 每一个可任选地与可药用赋形剂或载体一起给药。

按照本发明的另一方面，提供治疗温血动物例如人的癌症包括实体瘤的方法，其包括在给予有效量的 ZD1839 或其可药用盐之前、之后或同时，给予所述动物有效量的 ZD6474 或其可药用盐；其中 ZD6474 和 ZD1839 每一个可任选地与可药用赋形剂或载体一起给药。

按照本发明的另一方面，其提供包含 ZD6474 或其可药用盐，和 ZD1839 或其可药用盐，连同可药用赋形剂或载体的药物组合物。

按照本发明的另一方面，其提供通过治疗用于治疗人体或动物体的方法的包含 ZD6474 或其可药用盐和 ZD1839 或其可药用盐的组合产品。

按照本发明的另一方面，其提供包含 ZD6474 或其可药用盐和 ZD1839 或其可药用盐的试剂盒。

按照本发明的另一方面，其提供试剂盒，包含：

- a) 在第一单元剂型中的 ZD6474 或其可药用盐；
- b) 在第二单元剂型中的 ZD1839 或其可药用盐；
- 和
- c) 包含所述第一和第二剂型的容器。

按照本发明的另一方面，其提供试剂盒，包含：

a) 在第一单元剂型中的 ZD6474 或其可药用盐,连同可药用赋形剂或载体;

b) 在第二单元剂型中的 ZD1839 或其可药用盐,连同可药用赋形剂或载体 ;

和

c) 包含所述第一和第二剂型的容器。

按照本发明的另一方面,其提供 ZD6474 或其可药用盐和 ZD1839 或其可药用盐在制备用于在温血动物例如人中产生抗血管生成的和/或血管渗透性降低效应的药物中的用途。

按照本发明的另一方面,其提供 ZD6474 或其可药用盐和 ZD1839 或其可药用盐在制备用于在温血动物例如人中产生抗癌效应的药物中的用途。

按照本发明的另一方面,其提供 ZD6474 或其可药用盐和 ZD1839 或其可药用盐在制备用于在温血动物例如人中产生抗肿瘤效应的药物中的用途。

根据本发明的另一方面,其提供治疗组合疗法,包括给予需要这种治疗疗法的温血动物例如人有效量的 ZD6474 或其可药用盐,任选地连同可药用赋形剂或载体,和同时、相继或分隔给予有效量的 ZD1839 或其可药用盐;其中 ZD1839 可以任选地同时给予可药用赋形剂或载体。

这种治疗疗法包括抗血管生成和/或血管渗透性效应、抗癌效应和抗肿瘤效应。

如本文所定义的本发明的组合疗法可以通过同时、相继或分隔的给予所述疗法的单独组分的方式完成。如本文所定义的组合疗法可以作为单独的疗法应用或者除本发明的组合疗法之外可以包括手术或放射疗法或另外的化学治疗剂。

手术可以包括在给予利用本文描述的 ZD6474 的组合疗法之前、之中或之后部分或完全肿瘤切除的步骤。

与本发明的组合疗法任选一起应用的其它化学治疗剂包括在 W001/32651 中描述的那些,其在此被引入作为参考。这些化学疗法覆盖五种主要种类的治疗剂:

(i) 包括靶向血管的药剂的其它抗血管生成药;

- (ii) 细胞生长抑制剂;
- (iii) 生物效应调节剂 (例如干扰素);
- (iv) 抗体 (例如依决洛单抗); 和
- (v) 用于医学肿瘤学中的抗增殖药/抗肿瘤药和它们的组合。

ZD6474、ZD1839 和电离辐射的三重组合的给药会产生大于单独应用 ZD6474、ZD1839 和电离辐射中任何一个获得的效应例如抗肿瘤效应, 大于 ZD6474 和 ZD1839 的组合获得的效应, 大于 ZD6474 和电离辐射的组合获得的效应且大于 ZD1839 和电离辐射的组合获得的效应。

按照本发明, 其提供在温血动物例如人中产生抗血管生成和/或血管渗透性降低效应的方法, 其包括在给予有效量的 ZD1839 或其可药用盐之前、之后或同时和给予有效量的电离辐射之前、之后和同时, 给予所述动物有效量的 ZD6474 或其可药用盐。

按照本发明的另一方面, 其提供治疗温血动物例如人的癌症的方法, 其包括在给予有效量的 ZD1839 或其可药用盐之前、之后或同时和给予有效量的电离辐射之前、之后和同时, 给予所述动物有效量的 ZD6474 或其可药用盐。

按照本发明的另一方面, 其提供治疗温血动物例如人的癌症包括实体瘤的方法, 其包括在给予有效量的 ZD1839 或其可药用盐之前、之后或同时和给予有效量的电离辐射之前、之后和同时, 给予所述动物有效量的 ZD6474 或其可药用盐。

按照本发明的另一方面, 其提供在温血动物例如人中产生抗血管生成和/或血管渗透性降低效应的方法, 其包括在给予有效量的 ZD1839 或其可药用盐之前、之后或同时和给予有效量的电离辐射之前、之后和同时, 给予所述动物有效量的 ZD6474 或其可药用盐; 其中 ZD6474 和 ZD1839 每一个可以任选地与可药用赋形剂或载体一起给药。

按照本发明的另一方面, 其提供治疗温血动物例如人的癌症的方法, 其包括在给予有效量的 ZD1839 或其可药用盐之前、之后或同时和给予有效量的电离辐射之前、之后和同时, 给予所述动物有效量的 ZD6474 或其可药用盐; 其中 ZD6474 和 ZD1839 每一个可以任选地与可药用赋形剂或载体一起给药。

按照本发明的另一方面, 其提供治疗温血动物例如人的癌症包括实体瘤的方法, 其包括在给予有效量的 ZD1839 或其可药用盐之前、之

后或同时和给予有效量的电离辐射之前、之后和同时，给予所述动物有效量的 ZD6474 或其可药用盐；其中 ZD6474 和 ZD1839 每一个可以任选地与可药用赋形剂或载体一起给药。

按照本发明的另一方面，其提供 ZD6474 或其可药用盐和 ZD1839 或其可药用盐在制备用于正在用电离辐射治疗的温血动物例如人中产生抗血管生成的和/或血管渗透性降低效应的药物中的用途。

按照本发明的另一方面，其提供 ZD6474 或其可药用盐和 ZD1839 或其可药用盐在制备用于在用电离辐射治疗的温血动物例如人中产生抗癌效应的药物中的用途。

按照本发明的另一方面，其提供 ZD6474 或其可药用盐和 ZD1839 或其可药用盐在制备用于正在用电离辐射治疗的温血动物例如人中产生抗肿瘤效应的药物中的用途。

根据本发明的另一方面，其提供治疗组合法，包括给予需要这种治疗疗法的温血动物例如人有效量的 ZD6474 或其可药用盐，任选地连同可药用赋形剂或载体，和给予有效量的 ZD1839 或其可药用盐，任选地连同可药用赋形剂或载体，和给予有效量的电离辐射，其中 ZD6474、ZD1839 和电离辐射是同时、相继或分隔地和以任何顺序给予。

正在用电离辐射治疗的温血动物例如人指在给予包含 ZD6474 和 ZD1839 的药物或组合法之前、之后或同时用电离辐射治疗温血动物例如人。例如所述电离辐射可以在给予包含 ZD6474 和 ZD1839 的药物或组合法一星期前至一星期后的时间段内给予所述温血动物例如人。这表明 ZD6474、ZD1839 和电离辐射可以以任何顺序分隔地或顺序地给予或可以同时给予。温血动物会同时经历 ZD6474、ZD1839 和电离辐射每一个的效应。

按照本发明的一个方面，电离辐射在给予 ZD6474 和 ZD1839 中的一个之前或 ZD6474 和 ZD1839 中的一个之后给予。

按照本发明的一个方面，电离辐射在给予 ZD6474 和 ZD1839 之前或 ZD6474 和 ZD1839 之后给予。

按照本发明的一个方面，在动物用电离辐射治疗之后给予温血动物 ZD6474。

在本发明的另一个方面，在周期性地给予电离辐射时间期间持续

每天给药 ZD6474 和 ZD1839 较长时间段, 即几天, 例如在 1、2、3、4 或 5 天某时。

按照本发明的另一方面, 预期本发明的治疗方法的效应至少等价于单独使用所述治疗的每个成分的效应的加和, 即单独使用 ZD6474 和 ZD1839 中每一个或 ZD6474、ZD1839 和电离辐射中每一个。

按照本发明的另一方面, 预期本发明的治疗方法的效应大于单独使用所述治疗的每个成分的效应的加和, 即单独使用 ZD6474 和 ZD1839 中每一个或 ZD6474、ZD1839 和电离辐射中每一个。

按照本发明的另一方面, 预期本发明治疗方法的效应有协同效应。

也应该理解, 如果效应在治疗上优于以常规剂量给药组合疗法中的成分的不管哪一个获得的效应, 则组合疗法被定义为提供协同效应, 这一点例如通过响应范围、响应率、减少进程的时间或存活期来测量。例如, 如果效应在治疗上优于单独用 ZD6474 或 ZD1839 或电离辐射获得的效应, 则该组合疗法的效应是协同的。此外, 如果在一组对单独的 ZD6474 或 ZD1839 或电离辐射不响应 (或响应很差) 的患者身上获得了有益效果, 则该组合疗法的效应是协同的。另外, 如果成分中的一种以它的常规剂量给药且其它成分以减少的剂量给药, 并且如通过响应范围、响应率、减少进程的时间或存活期测量的治疗效应等价于给药组合疗法中成分的常规剂量获得的效应, 则该组合疗法的效应被定义为提供协同效应。特别地, 与当使用每个成分的常规剂量发生的效应相比, 如果 ZD6474 或 ZD1839 或电离辐射的常规剂量可以降低而没有对响应范围、响应率、减少进程的时间或存活期中的一种或多种的危害, 尤其是不危害响应的持续, 但是有很少和/或不麻烦的副作用, 则协同被认为存在。

如上所述, 对如本文定义的本发明的组合疗法感兴趣的是它们的抗血管生成和/或血管渗透性作用。本发明的组合疗法被预期用于预防和治疗在其中不适当的血管生成发生的广泛的疾病状况, 包括癌症、糖尿病、牛皮癣、类风湿性关节炎、卡波西肉瘤、血管瘤、急性和慢性肾病、粥样斑、动脉再狭窄、自身免疫疾病、急性炎症、淋巴管性水肿、子宫内膜异位症、功能障碍性子宫出血和有视网膜血管增殖的眼睛疾病包括黄斑变性。本发明的这种组合疗法尤其被预期能有利地

减缓例如结肠、乳腺、前列腺、肺和皮肤的原发的和继发的实体瘤。更具体地，本发明的组合疗法被预期能有利地减缓肺癌肿瘤的生长，尤其是非小细胞肺癌（NSCLC）。更特别地，本发明的这种组合疗法被预期能抑制任何形式的与 VEGF 相关的癌症包括白血病、多发性骨髓瘤和淋巴瘤，并且例如也能抑制那些与 VEGF 相关的原发的和再发的实体瘤的生长，特别是那些它们的生长和扩散显著地依赖于 VEGF 的肿瘤，包括例如某些结肠、乳腺、前列腺、肺、外阴和皮肤肿瘤，尤其是 NSCLC。

在本发明的另一方面中，ZD6474 和 ZD1839，任选地连同电离辐射被预期能抑制与 EGF 相关的那些原发和再发实体瘤的生长，特别是它们的生长和扩散显著地依赖于 EGF 的那些肿瘤。

在本发明的另一方面中，ZD6474 和 ZD1839，任选地连同电离辐射被预期能抑制与 VEGF 和 EGF 相关的那些原发和再发实体瘤的生长，特别是它们的生长和扩散显著地依赖于 VEGF 和 EGF 的那些肿瘤。

本文描述的组合物可以是适于口服给药的形式，例如作为片剂或胶囊，适于鼻内给药或通过吸入给药的形式，例如粉剂或溶液剂，适于胃肠外注射的形式（包括静脉内、皮下、肌内、血管内或输注）例如作为无菌溶液、混悬液或乳剂，适于局部给药的形式，例如软膏或乳膏，用于直肠给药的形式，例如栓剂，或可以通过直接注射入肿瘤或通过局域给药或局部给药的给药途径。在本发明的其它实施方案中，组合疗法的 ZD6474 可以内窥镜地、气管内地、内部损害地、经皮地、静脉内地、皮下地、腹膜内地或肿瘤内地给药。优选地，ZD6474 是口服给药。通常，本文描述的组合物可以利用常规赋形剂以常规方式制备。本发明的组合物有利地以单元剂型存在。

ZD6474 一般以每平方米动物机体面积 10-500mg 范围内的单元剂量给予温血动物，例如大约 0.3-15mg/kg 给予人。设想单元剂量的范围例如是 0.3-15mg/kg，优选 0.5-5mg/kg，并且这通常是治疗有效量。例如片剂或胶囊的单元剂型通常将包含例如 25-500mg 活性成分。优选使用 0.5-5mg/kg 范围的日剂量。

至于 ZD1839，可以使用用于人口服给药的包含 50mg、100mg、250mg 或 500mg 活性成分的常规片剂制剂。方便地，ZD1839 的每日口服剂量例如是 25-750mg、优选 50-600mg，更优选 100-400mg。

放射疗法可以按照临床放射疗法中已知的实践给予。电离辐射的

剂量将是在临床放射疗法中应用已知的那些。使用的辐射疗法将包括例如应用 γ -射线、X-射线、和/或来自来自放射性同位素的直接传递。DNA 损害因子的其它形式也包括在本发明中例如微波和紫外线照射。例如 X-射线可以以 1.8—2.0Gy 的日剂量，一周五天给药 5-6 星期。通常总分次剂量在 45-60Gy 范围。单次较大剂量，例如 5-10Gy 可以作为放射疗法过程的部分给予。单次剂量可以在手术中给予。可以采用超分割放射疗法，其中经一段时间规则地给予小剂量的 X-射线，例如经许多天每小时 0.1Gy。放射疗法的剂量范围变化很广，并且依赖于同位素的半衰期、发射的辐射的强度和类型和细胞的摄取。

如上所述，需要用来治疗性或预防性治疗特定疾病状况的每一疗法的剂量的大小将必须取决于治疗的宿主、给药途径和被治疗的疾病的严重性而变化。因此，可以由治疗任何特定患者的医生决定最适宜剂量。例如，可能是必须或希望的能减少上述组合疗法中成分的剂量以便减少毒性。

本发明涉及 ZD1839 或其盐与 ZD6474 或与 ZD6474 的盐的组合。

用于药物组合物的 ZD1839 的盐是可药用盐，但是其它盐可以用于生产 ZD1839 或其可药用盐。盐包括，例如 ZD1839 的酸加成盐，例如单或二酸加成盐，例如与无机或有机酸，例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、三氟醋酸、柠檬酸、马来酸、酒石酸、富马酸、甲烷磺酸或 4-甲苯磺酸。

用于药物组合物的 ZD6474 的盐是可药用盐，但是其它盐可以用于生产 ZD6474 和其可药用盐。这种盐可以用提供可药用阳离子的无机或有机碱形成。这种用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，铵盐或用甲胺、二甲胺、三甲胺、哌啶、吗啉或三-(2-羟乙基)胺的盐。

ZD6474 可以按照任何已知用于制备 ZD6474 的方法来合成。例如 ZD6474 可以按照在 W001/32651 中描述的任何方法来制备；例如在 W001/32651 的实施例 2(a)、2(b) 和 2(c) 中描述的那些。

ZD1839 可以按照任何已知用于制备 ZD1839 的方法来合成。例如 ZD1839 可以按照在 W096/33980 中描述的方法来制备(见实施例 1、10 和 24-31)

利用下述试验证明 ZD6474 与 ZD1839 组合的活性。

裸小鼠内的人 Lovo 结肠肿瘤异体移植

将在 0.1ml 无血清的达尔伯克氏改良伊格尔氏培养基 (DMEM) 中的 10^7 Lovo 肿瘤细胞皮下地 (s.c.) 注射入每只无胸腺 (nu/nu 基因型) 小鼠的侧腹。通过两侧的游标卡尺测量, 取跨肿瘤最长的直径作为长度并取相应的垂线作为宽度, 利用公式 (长度 $\times$ 宽度) $\times$ (长度 $\times$ 宽度) 的平方根 $\times$ ($\pi/6$) 计算来评价肿瘤体积。在移植后五天, 当肿瘤达到大约 0.3cm^3 的平均体积时, 用 ZD6474 (6mg/kg/给药)、ZD1839 (50mg/kg/给药) 或它们的组合治疗小鼠, 每天口服 (p.o.) 给药 15 天 (第 0 天—第 14 天)。ZD6474、ZD1839 或组合, 以 0.1ml/10g 体重给药, 作为在 1% 多乙氧基醚中的混悬液 (即聚氧乙烯 (20) 脱水山梨糖醇单油酸酯在去离子水中的 1% (v/v) 溶液)。通过比较对照和治疗组之间肿瘤体积的差异来评价从治疗开始的肿瘤生长的抑制。使用单尾双样本 t-检验来评价肿瘤生长抑制的显著性。

表 I

治疗	在第 14 天肿瘤生长的抑制百分率
ZD6474 (6mg/kg/天, 第 0 天—第 14 天, 口服)	38%
ZD1839 (50mg/kg/天, 第 0 天—第 14 天, 口服)	50%
ZD6474+ ZD1839	71%

ZD6474 与 ZD1839 的组合与 ZD6474 和 ZD1839 单独每个相比产生更高的肿瘤生长抑制。

数据用图表示在图 1 中。

裸小鼠内的人 A431 外阴癌肿瘤异体移植

将在 0.1ml 无血清的达尔伯克氏改良伊格尔氏培养基 (DMEM) 中的 5×10^6 A431 肿瘤细胞皮下地 (s.c.) 注射入每只无胸腺 (nu/nu 基因型) 小鼠的侧腹。接种后 11 天, 切除肿瘤并将其切割以产生 $0.5\text{--}1\text{mm}^3$ 的立方体肿瘤碎片, 将其植入另一只用于治疗试验的裸鼠。通过两侧的游标卡尺测量, 取跨肿瘤最长的直径作为长度并取相应的垂线作为宽度, 利用公式 (长度 $\times$ 宽度) $\times$ (长度 $\times$ 宽度) 的平方

根 $x(\pi/6)$ 计算来评价肿瘤体积。在移植后二十八天，当肿瘤达到大约 0.7cm^3 的平均体积时，用 ZD6474 (50mg/kg/给药)、ZD1839 (50mg/kg/给药) 或它们的组合治疗小鼠，每天口服 (p.o.) 给药 31 天 (第 28 天—第 59 天)。ZD6474、ZD1839 或组合，以 $0.1\text{ml}/10\text{g}$ 体重给药，作为在 1% 多乙氧基醚中的混悬液 (即聚氧乙烯 (20) 脱水山梨糖醇单油酸酯在去离子水中的 1% (v/v) 溶液)。在第 49 天 (由于肿瘤负担，对照动物被撤出试验的点) 通过比较对照和治疗组之间肿瘤体积的差异来评价从治疗开始的肿瘤生长的抑制。此外，在治疗 31 天后，肿瘤退化的数目是确定的 (如果在第 59 天肿瘤体积小于在第 28 天的治疗前值，则肿瘤退化是明显的)。

表 I

治疗	在治疗 21 天后 (治疗从第 28 天到第 49 天) 肿瘤生长的平均抑制百分率 [双尾 t-检验的 P 值]	在治疗 31 天后 (治疗从第 28 天—第 59 天) 肿瘤退化的数目
ZD6474 (50mg/kg/天, 第 28 天—第 59 天, 口服)	116% ($p<0.001$) (即 16% 肿瘤退化)	6/9
ZD1839 (50mg/kg/天, 第 28 天—第 59 天, 口服)	93% ($P=0.001$)	3/9
ZD6474+ ZD1839	157% ($p<0.001$) (即 57% 肿瘤退化)	9/9

在第 59 天，ZD6474 与 ZD1839 的组合与 ZD6474 和 ZD1839 单独每个相比产生更高的肿瘤生长抑制 ($p<0.001$ 对单独 ZD6474，和 $P<0.009$ 对单独 ZD1839，单尾 t-检验)。与单独用 ZD6474 或 ZD1839 对比，在用 ZD6474 和 ZD1839 的组合治疗的所有 A431 外阴癌异体移植上诱导退化。通过该组合诱导的肿瘤退化的量值 (通过比较治疗前肿瘤体积 (第 28 天) 和治疗 31 天后的体积计算得出)，在试验结束时达到了 $71\pm3\%$ (平均值 $\pm$ SE)。

数据用图显示在图 2 中。

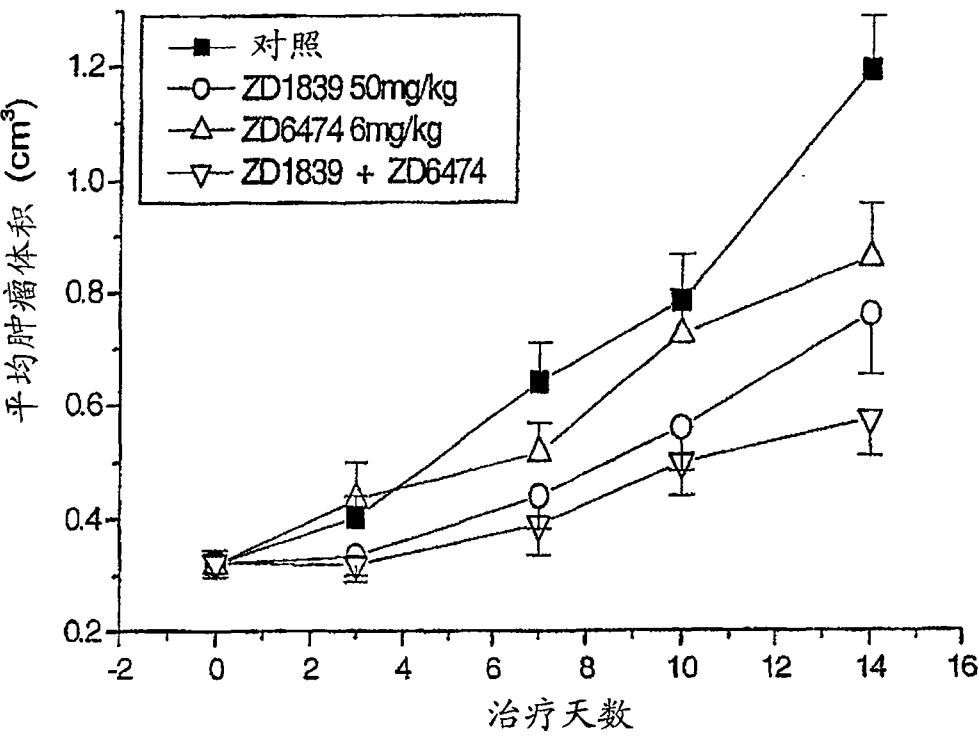


图 1

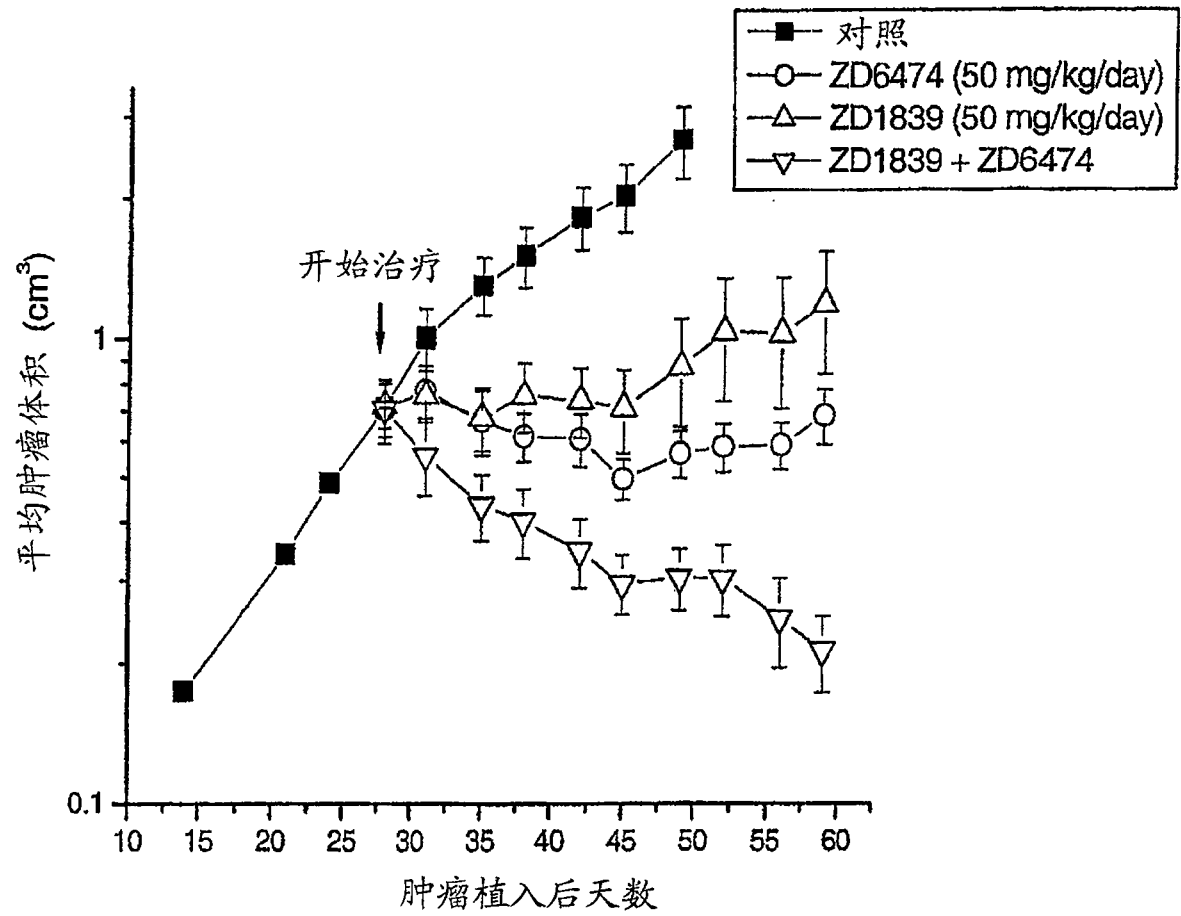


图 2