

[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 03822711.8

[51] Int. Cl.

A61K 31/502 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

A61P 7/06 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 3 月 5 日

[11] 授权公告号 CN 100372535C

[22] 申请日 2003.9.23 [21] 申请号 03822711.8

[30] 优先权

[32] 2002.9.24 [33] US [31] 60/413,176

[86] 国际申请 PCT/EP2003/010578 2003.9.23

[87] 国际公布 WO2004/028542 英 2004.4.8

[85] 进入国家阶段日期 2005.3.24

[73] 专利权人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

共同专利权人 亚利桑那州董事会代表的亚利桑那
州立大学

[72] 发明人 M·H·杜根 A·利斯特

[56] 参考文献

CN1251097A 2000.4.19

WO01/10859A1 2001.2.15

WO00/59509A1 2000.10.12

审查员 曲 燕

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄草生 林柏楠

权利要求书 1 页 说明书 8 页

[54] 发明名称

4-吡啶基甲基-酞嗪衍生物在制备治疗骨髓
增生异常综合征的药物中的用途

[57] 摘要

本发明涉及治疗骨髓增生异常综合征的方法，
该方法包括对需要其的温血动物施用治疗有效量的
4-吡啶基甲基-酞嗪衍生物。

1. PTK787 在制备用于治疗骨髓增生异常综合征的药物中的用途。

2. 权利要求 1 的用途，其中的疾病对常规化疗有抗性。

3. 一种组合产品在制备用于治疗骨髓增生异常综合征的药物中的用途，所述组合产品包含 PTK787 和至少一种选自维生素 A、维生素 B6、维生素 D3、三氧化二砷、红细胞生成素、降低铁负荷的药物、G-CSF 和 GM-CSF 的化合物，其中在每种情况下活性成分以游离形式或以可药用盐形式存在，以及任选地至少一种可药用载体。

4. 一种药物组合物，其包含抗骨髓增生异常综合征联合治疗有效量的 PTK787 和至少一种选自维生素 A、维生素 B6、维生素 D3、三氧化二砷、红细胞生成素、降低铁负荷的药物、G-CSF 和 GM-CSF 的化合物以及至少一种可药用载体。

5. 一种市售成套包装产品，其包含 PTK787 和至少一种选自维生素 A、维生素 B6、维生素 D3、三氧化二砷、红细胞生成素、降低铁负荷的药物、G-CSF 和 GM-CSF 的化合物，以及关于其在治疗骨髓增生异常综合征中使用的说明书。

4-吡啶基甲基-酞嗪衍生物在制备治疗 骨髓增生异常综合征的药物中的用途

本发明涉及治疗患有骨髓增生异常综合征、尤其是对常规化疗有抗性的骨髓增生异常综合征的温血动物、尤其是人的方法，该方法包括对所述动物施用单独的或与其它治疗剂例如此处所定义的那些治疗剂组合使用的治疗有效量的4-吡啶基甲基-酞嗪衍生物，尤其是此处所定义的式I化合物；涉及单独的或与其它治疗剂例如此处所定义的那些治疗剂组合使用的4-吡啶基甲基-酞嗪衍生物在制备治疗骨髓增生异常综合征的药物中的用途；涉及包含4-吡啶基甲基-酞嗪衍生物、此处所定义的其他治疗剂和任选地至少一种可药用载体的组合，用于同时、分别或相继使用；并涉及包含所述组合的药物组合物和市售成套包装。

许多处于 MDS 早期阶段的患者根本没有症状。常规血试验将会显示红细胞计数减少(贫血)，有时伴有白细胞计数减少(中性白细胞减少)和/或血小板计数减少(血小板减少)。有时白细胞和血小板计数可能较低，但红细胞比容保持正常。计数降低的程度尚不足以产生症状。其它患者感受到明确的症状。这些症状取决于与哪种血细胞种类有关以及细胞计数降低的水平。

对于 MDS 的诊断最初要进行全血细胞计数。如果确定患者红细胞比容低，可能还伴有白细胞和/或血小板计数低，则要进行骨髓检查。进行骨髓检查的目的是确定胚细胞和异常成熟细胞(发育异常细胞)的百分比。将样品染色以测定铁含量。还进行染色体分析以发现任何异常(例如缺失的或多余的染色体)。定期的骨髓检查有助于确定 MDS 是否已经转化为 AML。

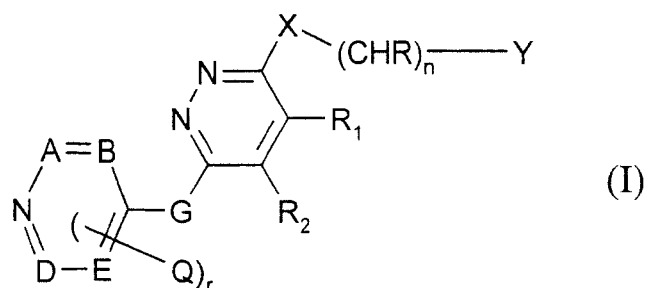
对于具有发展为 AML 的高度危险的患者，有时采用静脉内化疗。给予较强剂量的化疗以“诱导”疾病的控制。不幸的是，用现有化疗剂进行诱导化疗控制 MDS 的可能性只有约 30%。即使在成功病例中，该疾病也

常常在 12 个月内复发。而且,临床不均一性和对该疾病病理学的了解不充分限制了开发用于治疗 MDS 的治疗剂的进展。因此,非常需要用于治疗 MDS 的其它化疗剂,尤其是能以更高比例控制 MDS 和/或延长疾病复发时间的化疗剂。

现已令人惊奇地发现: 4-吡啶基甲基-酞嗪衍生物可用于治疗 MDS。

适合本发明的 4-吡啶基甲基-酞嗪衍生物、它们的制备和包含它们的药物制剂在 WO00/59509、EP02/04892、WO01/10859 和尤其是美国专利 US 6,258,812 中有描述, 在此将其引入作为参考。

4-吡啶基甲基-酞嗪衍生物和特别是式 I 的 4-吡啶基甲基-酞嗪衍生物:



其中的基团和符号具有如下定义的含义、这些 4-吡啶基甲基-酞嗪衍生物的 N-氧化物和其盐均为酪氨酸激酶抑制剂, 其被设计用于通过直接与血管内皮生长因子(VEGF)受体的 ATP-结合位点结合而抑制 VEGF 的信号转导。所述的 4-吡啶基甲基-酞嗪衍生物在动物模型中减少微脉管系统并且抑制原发性肿瘤的生长和转移, 可用于治疗与失控的血管生成相关的疾病, 尤其是肿瘤疾病(实体瘤), 例如乳腺癌、结肠癌、肺癌、尤其是小细胞肺癌和前列腺癌。

例如, PTK787(也称为 ZK222584)、其中 r、n 和 m 各自为 0、R₁ 和 R₂ 共同形成子式 I* 的桥(见下文)、A、B、D 和 E 各自为 CH、G 为亚甲基、X 为亚氨基、Y 为 4-氯苯基、以波形线表示的键为双键的式 I 化合物对 KDR 最具特异性, 而且还可抑制 Flt-1 和 Flt-4, 并对包括 c-Kit 在内的其它酪氨酸激酶受体具有抑制活性。

因此, 本发明涉及治疗 MDS、尤其是对常规化疗有抗性的 MDS 的方

法,该方法包括对需要其的温血动物施用治疗有效量的 4-吡啶基甲基-酞嗪衍生物,优选治疗有效量的式 I 的 4-吡啶基甲基-酞嗪衍生物,其中:

r 为 0 至 2,

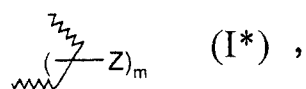
n 为 0 至 2,

m 为 0 至 4,

R₁ 和 R₂

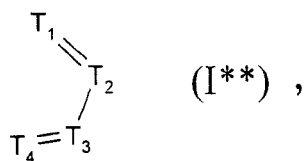
(i) 为低级烷基或

(ii) 共同形成子式 I* 的桥:



通过两个末端碳原子进行键合, 或

(iii) 共同形成子式 I** 的桥:



其中环成员 T₁、T₂、T₃ 和 T₄ 中的一个或两个为氮, 其它环成员在每种情况下为 CH, 通过 T₁ 和 T₄ 进行键合;

A、B、D 和 E 相互独立地为 N 或 CH, 条件是这些基团中不超过 2 个为 N;

G 为低级亚烷基、被酰氧基或羟基取代的低级亚烷基、-CH₂-O-、-CH₂-S-、-CH₂-NH-、氧杂(-O-)、硫杂(-S-)或亚氨基(-NH-);

Q 为低级烷基;

R 为 H 或低级烷基;

X 为亚氨基、氧杂或硫杂;

Y 为未取代的或取代的芳基、吡啶基或未取代的或取代的环烷基; 且

Z 为氨基、单-或双-取代的氨基、卤素、烷基、取代的烷基、羟基、醚化或酯化的羟基、硝基、氰基、羧基、酯化的羧基、烷酰基、氨基甲酰基、N-单-或 N,N-双-取代的氨基甲酰基、脒基、胍基、巯基、磺基、苯硫基、

苯基-低级烷基硫基、烷基苯硫基、苯磺酰基、苯基-低级烷基亚磺酰基或烷基苯基亚磺酰基, 如果存在 1 个以上的基团 Z, 则各取代基 Z 可以彼此相同或不同;

并且其中如果存在以波形线表示的键, 则其为单键或双键;

或所定义的化合物的 N-氧化物;

或含有至少一个成盐基团的所述化合物的盐。

在式 I 化合物的定义中所用的基团和符号具有 WO 98/35958 中所公开的含义, 在此将该出版物引入本申请作为参考。

式 I 的优选化合物为 PTK787。更优选地, PTK787 以其琥珀酸盐形式被使用。

根据本发明, 还优选用于治疗 MDS 的化合物是在 EP 1 259 487、WO 01/55114、EP 1 129 075、WO 00/27820、EP 1 107 964、WO 00/09495、EP 1 165 085、WO 00/59509、WO 02/090343、WO 01/85715、WO 01/85691、WO 02/092603、WO 03/040101 和 WO 03/040102 中一般地或具体地公开的、提及的或一般地或具体地要求保护的那些化合物, 在此将其全部内容引入作为参考。

应当理解: 在方法的讨论中, 对活性成分的提及也包括可药用的盐。如果这些活性成分具有例如至少一个碱性中心, 则它们可以形成酸加成盐。如果需要, 也可以形成具有额外存在的碱性中心的相应的酸加成盐。具有酸性基团(例如 COOH)的活性成分也可以与碱形成盐。活性成分或其可药用盐也可以以水合物形式使用或者包含结晶所用的其它溶剂。

此处所用的术语“治疗”包括对患有 MDS 的患者或处于所述疾病早期阶段的患者的治疗, 其在所述患者中产生延缓疾病发展的效果。

对于 MDS 的治疗, 可以施用单独的或与其它形式的治疗例如输血、骨髓移植或施用其它治疗剂例如维生素如维生素 D3 或维生素 A(视黄酸)、三氧化二砷和/或以下所提及的那些物质组合使用的 4-吡啶基甲基-酞嗪衍生物。

对于不能产生足够血红细胞的患者, 可以给予输血形式的辅助治疗。

如果患者非常贫血(红细胞比容持续低于 25%), 则他们将接受定期输血, 典型地每 2 至 6 周 2 单位。或者, 可以每周 3 至 7 次皮下注射红细胞生成素。

如果骨髓染色显示在红细胞中有铁沉积, 表明有铁粒幼细胞贫血, 则患者应使用吡醇羧乙酯(维生素 B6), 例如每天 2 次 100mg。

在心脏和肝脏中沉积过多铁会缩短预期寿命。在由红细胞输血导致的铁超负荷的情况下, 可以应用降低铁负荷的药物, 例如甲磺酸去铁胺(DEFERAL™)。

对于患有至少一种感染的白细胞计数低的患者, 值得尝试生长因子药物, 即对所述患者每周 1 至 7 次皮下施用粒细胞集落刺激因子(G-CSF, 例如以商标名 NEUPOGEN 上市的形式)和/或粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF, 例如以商标名 LEUCOMAX 上市的形式)。

因此, 本发明还涉及一种组合, 其包含 4-吡啶基甲基-酞嗪衍生物、优选如上所定义的式 I 化合物和至少一种选自维生素 A、维生素 B6、维生素 D3、三氧化二砷、红细胞生成素、降低铁负荷的药物例如甲磺酸去铁胺、G-CSF 和 GM-CSF 的化合物, 其中在每种情况下活性成分以游离形式或以可药用盐形式存在, 以及任选地至少一种可药用载体, 用于同时、分别或相继使用, 尤其是用于治疗 MDS 的方法中。在本发明的一个实施方案中, 在所述组合中使用低剂量的 4-吡啶基甲基-酞嗪和至少一种维生素和/或生长因子如红细胞生成素或 GM-CSF。

一种组合包含 4-吡啶基甲基-酞嗪衍生物和至少一种选自维生素 A、维生素 B6、维生素 D3、三氧化二砷、红细胞生成素、降低铁负荷的药物、G-CSF 和 GM-CSF 的化合物, 其中在每种情况下活性成分以游离形式或以可药用盐形式存在, 以及任选地至少一种可药用载体, 其在下文中被称为本发明的组合。

本发明的组合可以是组合制剂或药物组合物。

此处所用的术语“组合制剂”尤其定义了“成套药盒(kit of parts)”, 含义是: 以上所定义的活性成分可以被独立地给药或通过使用含不同量成

分的不同的固定组合给药，即同时或在不同的时间点给药。那么，药盒中的各组分可以例如被同时或按时间顺序交错施用，即在不同的时间点并且以相同或不同的时间间隔施用成套药盒中的任何组分。非常优选地，选择时间间隔使得组合使用各组分对所治疗的疾病的效果大于仅使用活性成分中的任一种所获得的效果。组合制剂中待施用的活性成分 1 与活性成分 2 的总量的比例可以改变例如以便符合待治疗的患者亚群(sub-population)的需要或由于患者的年龄、性别、体重等原因导致的单个患者的不同需要。优选地，存在至少一种有益作用，例如第一种和第二种活性成分的效果相互增强，特别是协同作用，例如超过相加的作用、额外的有利作用、更少的副作用，非有效剂量的两种活性成分之一或非有效剂量的第一种和第二种活性成分的组合治疗效果，和尤其是第一种和第二种活性成分的强协同作用。

此外，本发明提供了治疗 MDS 的方法，该方法包括以抗 MDS 联合治疗的有效量对需要其的温血动物施用本发明的组合。

相关领域的技术人员完全能够选择相关试验模型来证明上文和下文提及的 4-吡啶基甲基-酞嗪衍生物或本发明的组合对 MDS 的有益作用。4-吡啶基甲基-酞嗪衍生物或本发明的组合的药理学活性可以例如在合适的临床研究中被证明。合适的临床研究是例如在患有晚期 MDS 的患者中进行的公开标记(open-label)、非随机研究。所述研究特别证明了用本发明的组合所观察到的协同作用。对 MDS 的有益作用可以通过所述研究的结果或通过本领域技术人员所熟知的研究设计中的变化来直接确定。例如，在一项组合研究中，一种组合组分可以以固定剂量被施用，并且第二种组合组分的剂量逐渐递增直至达到最大耐受剂量(MTD)。或者，可进行安慰剂对照、双盲研究以证明此处所提及的本发明的组合的益处。

本发明的一个目的是提供药物组合物，其包含抗 MDS 联合治疗有效量的本发明的组合。在该组合物中，各组合组分可以以一个组合单位剂量形式或以两个单独的单位剂量形式被一起、相继或分别施用。单位剂量形式也可以是固定组合。

本发明的用于单独施用组合组分和用于以固定组合形式、即包含至少2种组合组分的单一盖仑组合物形式施用的药物组合物可用本身已知的方法制备，并且是那些适于经肠例如口服或直肠和经胃肠外施用于包括人在内的哺乳动物(温血动物)的药物组合物，其包含单独的或与一种或多种可药用载体、尤其是适于经肠或胃肠外应用的可药用载体组合使用的治疗有效量的至少一种药理学活性组合组分。

新的药物组合物含有例如约10%至约100%、优选约20%至约60%的活性成分。用于经肠或胃肠外施用的组合治疗的药物制剂是例如那些单位剂量形式的药物制剂，例如糖衣片、片剂、胶囊剂或栓剂，此外还有安瓿剂。如果未另外指出，这些制剂均用本身已知的方法制备，例如通过常规的混合、制粒、包糖衣、溶解或冷冻干燥方法制备。应当理解：每个剂量形式的单个剂量中所包含的组合组分的单位含量本身不必须构成有效量，因为通过施用多个剂量单位可达到必需的有效量。

特别地，本发明的组合的每种组合组分的治疗有效量可以被同时或相继和以任何顺序施用，各组分可以被单独地或作为固定组合施用。例如，本发明的治疗MDS的方法可以包括：(i)施用游离或可药用盐形式的组合组分(a)和(ii)施用游离或可药用盐形式的组合组分(b)，同时或以任何顺序相继施用，施用量为联合治疗有效量，优选为协同有效量，例如相当于此处所述的量的日剂量。本发明的组合的各个组合组分可以在治疗期间的不同时间分别施用或以分开的或单个的组合形式并行施用。而且，术语“施用”也包括使用组合组分的前药，所述前药在体内可转化为该组合组分。因此，应当理解本发明包括所有所述的同时或交替治疗的方案，术语“施用”也应作相应地解释。

4-吡啶基甲基-酞嗪衍生物和本发明的组合中所用的组合组分的有效剂量可以根据所用的具体化合物或药物组合物、施用方式、所治疗的MDS的种类、所治疗的MDS的严重性以及共用的药物而改变。因此，本发明的组合的剂量方案可根据多种因素进行选择，包括施用途径和患者的肾和肝功能。普通技术的内科医生、临床医生或兽医可容易地确定并开具预防、

逆转或阻止病症发展所需的 4-吡啶基甲基-酞嗪衍生物或本发明的组合中的单个活性成分的有效量。使活性成分的浓度达到产生功效而无毒性的范围内的最佳精度需要以活性成分对靶位有效性的动力学为基础的方案。

如果温血动物是成年人，则式 I 化合物、尤其是 PTK787 的剂量优选为约 200 至 2000 mg/天，更优选约 500 至 1800 mg/天，最优选 800 至 1500 mg/天。优选地，式 I 化合物的总日剂量可通过施用 2 个含有相同或不同量式 I 化合物的单独的单位而被施用于温血动物，例如，1500 mg/天的总剂量可通过每天 2 次对温血动物施用 750 mg 的单位而被施用。

如果未另外说明，当本发明的组合中所用的组合组分作为单个药物以市售形式应用时，它们的剂量和施用方式可以按照各个市售药物的包装说明书上提供的信息进行以便产生此处所述的有益作用。

此外，本发明提供了一种市售成套包装，其包含作为活性成分的本发明的组合以及关于其治疗 MDS 中同时、分别或相继使用的说明书。

本发明还提供了 4-吡啶基甲基-酞嗪衍生物和本发明的组合在制备治疗 MDS 的药物中的用途。

实施例

12 名患有未经治疗的晚期 MDS 的患者每天两次口服接受 500 或 750 mg PTK787。两名患有 MDS 的患者表现出稳定的病症，在相当长的时间内有良好的性能状况，即一名基线为 18%骨髓胚细胞的患者保持在 30%达 8 个月，第二名基线为 11.5%胚细胞的患者保持在≤16%达 4 个月。

该实施例证明：PTK787 在至少一些患有 MDS 的患者中可减缓疾病的发展。