



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201818937 A

(43) 公開日：中華民國 107 (2018) 年 06 月 01 日

(21) 申請案號：106131943

(22) 申請日：中華民國 101 (2012) 年 11 月 08 日

(51) Int. Cl. : A61K31/47 (2006.01)

C07D215/22 (2006.01)

A61P35/04 (2006.01)

(30) 優先權：2011/11/08 美國

61/557,358

(71) 申請人：美商艾克塞里克斯公司 (美國) EXELIXIS, INC. (US)

美國

(72) 發明人：亞法特伯達納 T AFTAB, DANA T. (US) ; 辛莫勒佛克 SCHIMMOLLER, FRAUKE

(US)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：15 共 58 頁

(54) 名稱

治療癌症之方法

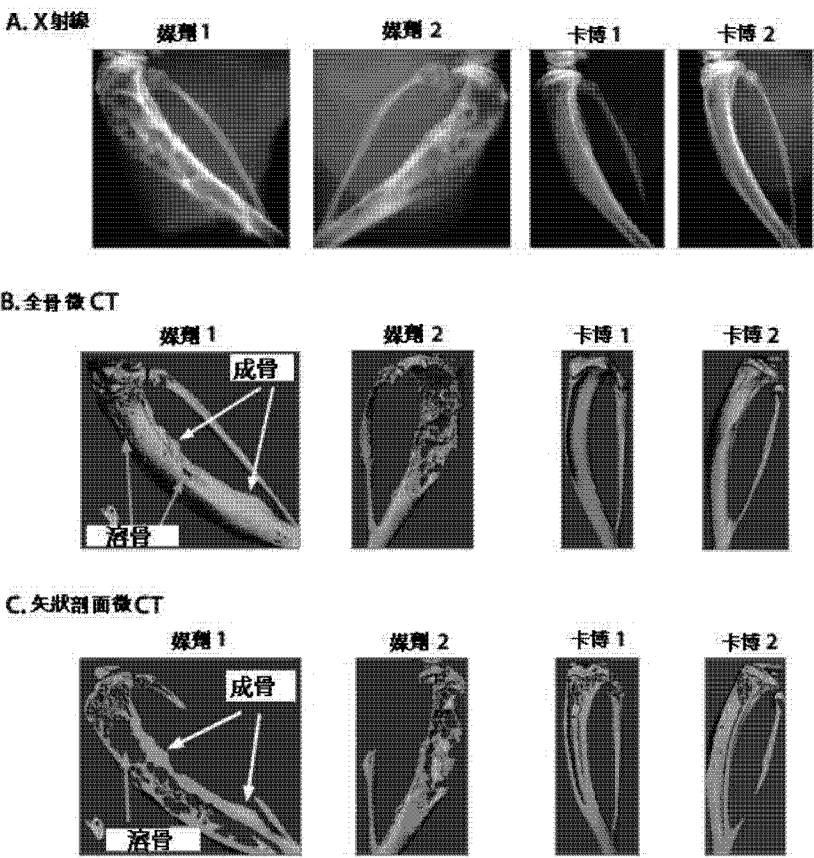
METHOD OF TREATING CANCER

(57) 摘要

本發明係有關用 MET 及 VEGF 之雙重抑制劑來治療癌症，特定言之去勢抗性前列腺癌及骨轉移。

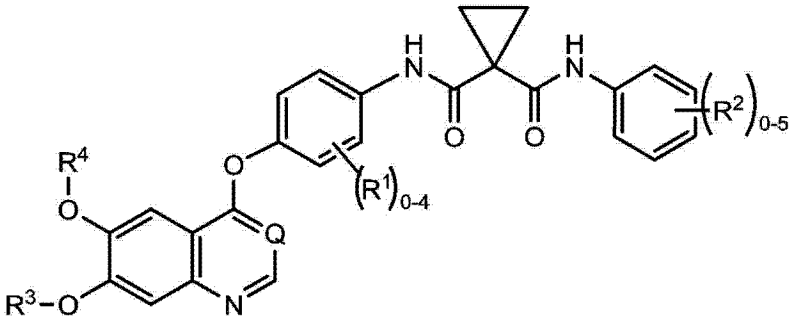
This invention is directed to the treatment of cancer, particularly castration-resistant prostate cancer and bone metastases, with a dual inhibitor of MET and VEGF.

指定代表圖：



第 5 圖

特徵化學式：



式I

【發明說明書】

【中文發明名稱】

治療癌症之方法

【英文發明名稱】

METHOD OF TREATING CANCER

【技術領域】

本發明係有關用MET及VEGF之雙重抑制劑來治療癌症，特定言之去勢抗性前列腺癌及骨轉移。

【先前技術】

去勢抗性前列腺癌(CRPC)為男性之癌症相關死亡之主要病因。儘管在用於CRPC之全身性療法方面取得進展，但存活率改良有限，且實際上所有患者皆在約2年內死於此疾病。CRPC之主要罹病及死亡原因為骨轉移，此發生在約90%之病例中。

骨轉移為一種涉及癌細胞與骨微環境之組分(包括成骨細胞、破骨細胞及內皮細胞)之間的相互作用之複雜過程。骨轉移導致正常骨再成型之局部破壞，且病變通常顯示傾向於具有成骨(骨形成)或溶骨(骨再吸收)活性。儘管大多數具有骨轉移之CRPC患者顯示兩種病變類型之特徵，但前列腺癌骨轉移常具有成骨性，具有無結構骨之異常沈積，伴有增加之骨折、脊髓壓迫及嚴重骨痛。

受體酪胺酸激酶MET在細胞運動、增殖及存活中起重要作用，且已顯示其為腫瘤血管生成、侵襲及轉移中之關鍵因素。已觀測到MET在原發性及轉移性前列腺癌中顯著表現，有證據表明相較於淋巴結轉移或原發性腫瘤，在骨轉移中之表現量較高。

血管內皮生長因子(VEGF)及其在內皮細胞上之受體被廣泛接受作為腫瘤血管生成過程中之關鍵介體。在前列腺癌中，血漿或尿中之VEGF升高與較短之總存活期相關。VEGF亦可藉由結合於神經纖毛蛋白-1(neuropilin-1)而在腫瘤細胞中活化MET路徑中起作用，該神經纖毛蛋白-1在前列腺癌中常不受調控且似乎以共受體複合物形式活化MET。靶向VEGF信號傳導路徑之藥劑已在CRPC患者中顯示某一活性。

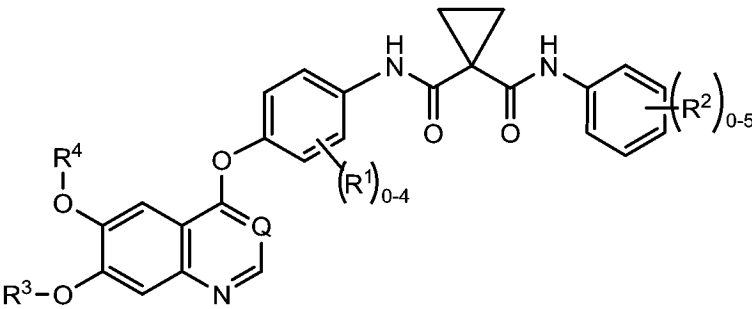
因此，仍然需要治療前列腺癌(包括CRPC)及相關骨轉移之方法。

【發明內容】

此等及其他需要係由有關一種治療骨癌、前列腺癌或與前列腺癌相關之骨癌之方法的本發明滿足。方法包含向需要此治療之患者投與治療有效量之調節MET與VEGF之化合物。在一個實施例中，骨癌為成骨性骨轉移。在另一實施例中，前列腺癌為CRPC。在另一實施例中，骨癌為與CRPC相關之骨轉移。

在一個態樣中，本發明係有關一種治療骨轉移、CRPC或與CRPC相關之成骨性骨轉移之方法，其包含向需要此治療之患者投與治療有效量之雙重調節MET及VEGF之化合物。

在此態樣及其他態樣之一個實施例中，雙重作用性MET/VEGF抑制劑為式I化合物：

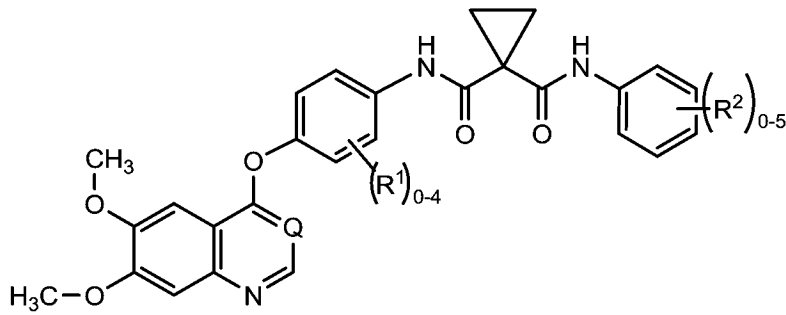


式I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

- R¹為鹵基；
- R²為鹵基；
- R³為(C₁-C₆)烷基；
- R⁴為(C₁-C₆)烷基；且
- Q為CH或N。

在另一實施例中，式I化合物為式Ia化合物：

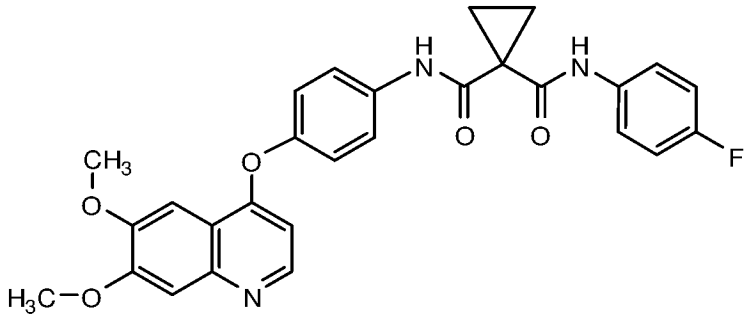


式Ia

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

- R¹為鹵基；
- R²為鹵基；且
- Q為CH或N。

在另一實施例中，式I化合物為化合物1：



化合物1

或其醫藥學上可接受之鹽。化合物1被稱為N-(4-{[6,7-雙(甲基氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺且以名稱卡博替尼(Cabozantinib) (卡博(cabo))而為吾人所知。

在另一實施例中，以包含醫藥學上可接受之添加劑、稀釋劑或賦形劑之醫藥組合物形式投與式I、式Ia化合物或化合物1。

在另一態樣中，本發明提供一種治療與CRPC相關之成骨性骨轉移之方法，其包含向需要此治療之患者投與治療有效量之醫藥組合物，其包含式I化合物或式I化合物之蘋果酸鹽或式I化合物之另一醫藥學上可接受之鹽。在一個特定實施例中，式I化合物為化合物1。

在另一態樣中，本發明提供一種減輕或穩定化與CRPC相關之轉移性骨病變之方法，其包含向需要此治療之患者投與治療有效量之醫藥組合物，其包含式I、式Ia化合物或式I化合物之蘋果酸鹽或式I化合物之另一醫藥學上可接受之鹽。在一個特定實施例中，式I化合物為化合物1。

在另一態樣中，本發明提供一種減輕歸因於與CRPC相關之轉移性骨病變之骨痛的方法，其包含向需要此治療之患者投與治療有效量之醫藥組合物，其包含式I化合物或式I化合物之蘋果酸鹽或式I化合物之另一醫藥學上可接受之鹽。在一個特定實施例中，式I化合物為化合物1。

在另一態樣中，本發明提供一種治療或最小化歸因於與CRPC相關之轉移性骨病變之骨痛的方法，其包含向需要此治療之患者投與治療有效量之醫藥組合物，其包含式I化合物或式I化合物之蘋果酸鹽或式I化合物之另一醫藥學上可接受之鹽。在一個特定實施例中，式I化合物為化合物1。

在另一態樣中，本發明提供一種強化具有與CRPC相關之轉移性骨病變之患者之骨的方法，其包含向需要此治療之患者投與治療有效量之醫藥組合物，其包含式I化合物或式I化合物之蘋果酸鹽或式I化合物之另一醫藥學上可接受之鹽。在一個特定實施例中，式I化合物為化合物1。當例如藉由投與如本文提供之式I化合物而使正常骨再成型中歸因於骨轉移之破

環最小時，可發生骨強化。

在另一態樣中，本發明提供一種預防與CRPC相關之骨轉移之方法，其包含向需要此治療之患者投與治療有效量之式I化合物或式I化合物之蘋果酸鹽或式I化合物之另一醫藥學上可接受之鹽。在一個實施例中，以醫藥組合物形式投與式I化合物。在一個特定實施例中，式I化合物為化合物1。

在另一態樣中，本發明提供一種預防具有去勢抗性但尚未進展成轉移性疾病之前列腺癌患者之骨轉移的方法，其包含向需要此治療之患者投與治療有效量之醫藥組合物，其包含式I化合物或式I化合物之蘋果酸鹽或式I化合物之另一醫藥學上可接受之鹽。在一個特定實施例中，式I化合物為化合物1。

在另一態樣中，本發明提供一種延長CRPC患者之總存活期之方法，其包含向需要此治療之患者投與治療有效量之醫藥組合物，其包含式I化合物或式I化合物之蘋果酸鹽或式I化合物之另一醫藥學上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種抑制與前列腺癌相關之骨癌之成骨性及溶骨性進展的方法，其包含向需要此治療之患者投與治療有效量之醫藥組合物，其包含式I化合物或式I化合物之蘋果酸鹽或式I化合物之另一醫藥學上可接受之鹽。在一個實施例中，以醫藥組合物形式投與式I化合物。在一個特定實施例中，式I化合物為化合物1。

在另一態樣中，本發明提供一種抑制與前列腺癌相關之骨癌之成骨性進展的方法，其包含向需要此治療之患者投與治療有效量之醫藥組合物，其包含式I化合物或式I化合物之蘋果酸鹽或式I化合物之另一醫藥學上可接受之鹽。在一個實施例中，以醫藥組合物形式投與式I化合物。在

一個特定實施例中，式I化合物為化合物1。

在此等及其他態樣中，式I化合物治療、改善或減輕骨轉移之嚴重性之能力可使用各種生理標記(諸如循環腫瘤細胞(CTC)計數)及成像技術來定性與定量地測定。成像技術包括正電子發射斷層攝影術(PET)或電腦化斷層攝影術(CT)及磁共振成像。藉由使用此等成像技術，有可能監測並定量反應於式I化合物治療之腫瘤尺寸減小及骨病變數目及尺寸減小。

在此等及其他態樣中，當向CRPC患者投與式I化合物時，已觀測到發生軟組織及內臟病變縮小。此外，投與式I化合物使得貧血之患者CRPC患者體內之血紅素(hemoglobin)濃度增加。

【圖式簡單說明】

第1圖描繪MET及VEGFR在CRPC中之腫瘤-骨相互作用中之作用。

第2圖展示ARCaP_M活體內功效研究概述。

第3圖描繪活體外破骨細胞(OC)分化及活性分析。

第4圖描繪活體外成骨細胞(OB)分化及活性分析。

第5圖展示化合物1阻斷骨中CRPC ARCaP_M腫瘤異種移植之進展。

第6圖展示化合物1阻斷骨中CRPC ARCaP_M腫瘤異種移植之進展。

第7圖展示化合物1治療相對於媒劑會保持體積及礦物質密度。

第8圖展示化合物1治療相較於媒劑會使所分析之脛骨切片中之腫瘤面積減小及骨面積增大。

第9圖展示化合物1治療相較於媒劑會使所分析之脛骨切片中沿橫條骨，OB增加且OC無變化。

第10圖描繪化合物1治療與p-MET及與ARCaP_M腫瘤中之VEGF路徑相關之蛋白質的IHC染色減少相關。

第11圖展示化合物1以劑量依賴性方式抑制活體外破骨細胞(OC)分化，但不影響成熟OC再吸收骨之能力。

第12圖描繪化合物1對活體外成骨細胞(OB)分化及骨形成活性顯示雙相作用。

第13A-C圖展示患者1之骨掃描(第13A圖)、骨掃描反應(第13B圖)及CT掃描資料(第13C圖)。

第14A-C圖展示患者2之骨掃描(第14A圖)、骨掃描反應(第14B圖)及CT掃描資料(第14C圖)。

第15A-B圖展示患者3之骨掃描(第15A圖)、骨掃描反應(第15B圖)。

【實施方式】

[相關申請案之交叉參考]

本申請案主張2011年11月8日申請之美國臨時申請案第61/557,358號之優先權益，其整個內容以引用的方式併入本文中。

縮寫及定義

以下縮寫及術語在整篇中具有指定含義：

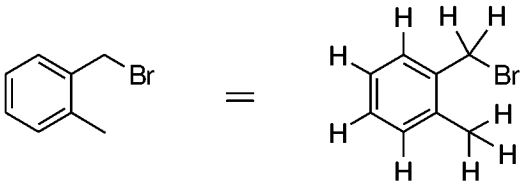
縮寫	含義
Ac	乙醯基
br	寬
°C	攝氏度
c-	環
CAB	組合之雄激素阻斷
CT	電腦化斷層攝影術
d	雙重峰
dd	兩個雙重峰
dt	兩個三重峰
DCM	二氯甲烷

縮寫	含義
DES	己烯雌酚(Diethylstilbestrol)
DMA	N,N-二甲基乙醯胺
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
Dppf	1,1'-雙(二苯基膦酸基)二茂鐵
Et	乙基
g	公克
Gy	戈雷
h或hr	小時
HPLC	高壓液相層析
KF	卡爾費雪(Karl Fisher)水含量測定
kg	公斤
L	公升
LOD	乾燥失重
Me	甲基
M	莫耳濃度
m	多重峰
mm	毫米
MEK	甲基乙基酮
mg	毫克
Min	分鐘
mL	毫升
μL	微升
μm	微米
μM	微莫耳或微莫耳濃度
mM	毫莫耳濃度
mmol	毫莫耳
Mol	莫耳
MS	質譜分析
MTBE	甲基第三丁基醚

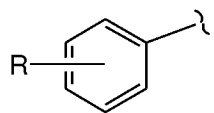
縮寫	含義
N	當量濃度
nM	奈莫耳濃度
ng	奈克
NMR	核磁共振光譜
q	四重峰
PSA	前列腺特異性抗原
rpm	每分鐘轉數
RH	相對濕度
RT	室溫
s	單峰
t或tr	三重峰
TFA	三氟乙酸
TGA	熱重分析
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析
w/w	重量比重量

符號「-」意謂單鍵，「=」意謂雙鍵。

當描繪或描述化學結構時，除非另外明確陳述，否則所有碳皆假定具有氫取代以符合4價原子價。舉例而言，在以下示意圖之左手側結構中，暗示存在9個氫。該9個氫描繪在右手結構中。有時結構中之特定原子在本文式中描述成具有一或多個氫作為取代(明確規定之氫)，例如-CH₂CH₂-。一般技藝人士應瞭解，以上提及之描述性技術在化學技術中為常見的以對否則複雜之結構的描述提供扼要性及簡單性。

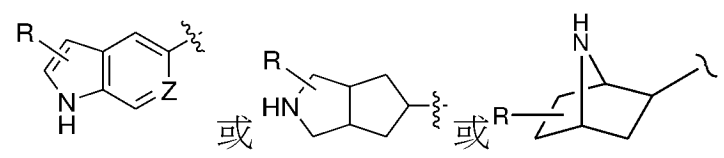


若將基團「R」描繪成在環系統上「浮動」，例如在下式中：

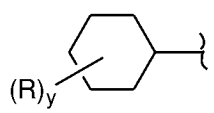


則除非另外規定，否則取代基「R」可存在於環系統之任何原子上，假定置換所描繪、所暗示或明確規定之來自一個環原子之氫，只要形成穩定結構即可。

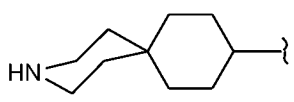
若將基團「R」描繪成在稠環系統上浮動，例如在下式中：



則除非另外規定，否則取代基「R」可存在於稠環系統之任何原子上，假定置換來自一個環原子之所描繪之氫(例如上式中之-NH-)、所暗示之氫(例如在上式中，其中氫未展示但理解成存在)或明確規定之氫(例如其中在上式中，「Z」等於=CH-)，只要形成穩定結構即可。在所述實例中，「R」基團可存在於稠環系統之5員或6員環上。當將基團「R」描繪成存在於含有飽和碳之環系統上時，例如在下式中：



其中在此實例中，「y」可大於1，假定各自置換環上之當前所描繪、所暗示或明確規定之氫；則除非另外規定，否則當所得結構穩定時，兩個「R」可存在於同一碳上。一簡單實例為當R為甲基時；所描繪環之碳(「環狀」碳)上可存在成對二甲基。在另一實例中，包括彼碳之同一碳上之兩個R可形成環，由此產生具有例如下式中所描繪環之螺環(「螺環基」)結構：



「(C₁-C₆)烷基」或「烷基」意謂具有一至六個碳原子之直鏈或分支鏈烴基。低碳烷基之實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第二丁基、第三丁基、異丁基、戊基、己基及其類似基團。「C₆烷基」係指例如正己基、異己基及其類似基團。

「鹵素」或「鹵基」係指氟、氯、溴或碘。

本文所述之各反應之「產率」係表示為理論產率之百分比。

出於本發明之目的，「患者」包括人類及其他動物，特定言之哺乳動物，及其他生物體。因此，方法可適用於人類療法與獸醫學應用。在另一實施例中，患者為哺乳動物，且在另一實施例中，患者為人類。

化合物之「醫藥學上可接受之鹽」意謂醫藥學上可接受且具有母體化合物之所要藥理學活性之鹽。應瞭解醫藥學上可接受之鹽為無毒的。關於適合之醫藥學上可接受之鹽的其他資訊可見於 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第17版, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985(其以引用的方式併入本文中)或 S. M. Berge 等人, 「Pharmaceutical Salts」, *J. Pharm. Sci.*, 1977; 66:1-19中, 該等文獻皆以引用的方式併入本文中。

醫藥學上可接受之酸加成鹽之實例包括與以下形成之鹽：無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似物；以及有機酸，諸如乙酸、三氟乙酸、丙酸、己酸、環戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、乙二酸、順丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、蘋果酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、3-(4-羥基苯甲酰基)苯甲酸、杏仁酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、1,2-乙烷二磺酸、2-羥基乙烷磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦磺酸、葡萄庚酸、4,4'-亞甲基雙-(3-羥基-2-烯

-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、第三丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、麩胺酸、羥基萘甲酸、水楊酸、硬脂酸、黏康酸、對甲苯磺酸及水楊酸及其類似物。

「前藥」係指例如藉由在血液中水解而在活體內轉化(通常快速)以產生上式母體化合物之化合物。常見實例包括(但不限於)具有攜帶羧酸部分之活性形式之化合物的酯及醯胺形式。本發明化合物之醫藥學上可接受之酯的實例包括(但不限於)烷基酯(例如具有約1個與約6個之間的碳)，烷基為直鏈或分支鏈的。可接受之酯亦包括環烷基酯及芳基烷基酯，諸如(但不限於)苯甲酯。本發明化合物之醫藥學上可接受之醯胺的實例包括(但不限於)一級醯胺及二級及三級烷基醯胺(例如具有約1個與約6個之間的碳)。可根據習知方法製備本發明化合物之醯胺及酯。對前藥之透徹討論提供於T. Higuchi及V. Stella, 「Pro-drugs as Novel Delivery Systems」, A.C.S. Symposium Series 之第14卷及 Bioreversible Carriers in Drug Design, Edward B. Roche編, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987中，該等文獻皆出於所有目的以引用的方式併入本文中。

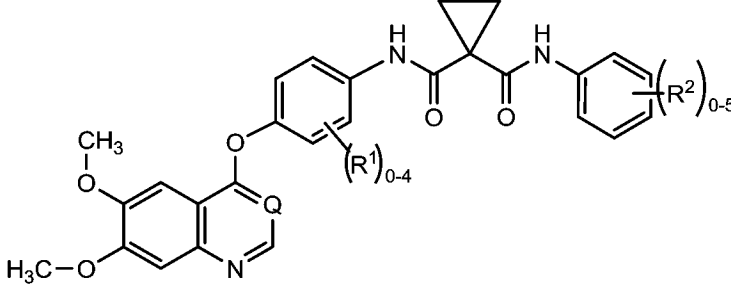
「治療有效量」為在向患者投與時改善疾病症狀之本發明化合物的量。治療有效量意欲包括單獨或與有效調節c-Met及/或VEGFR2或有效治療或預防癌症之其他活性成分組合之化合物的量。構成「治療有效量」之本發明化合物的量將視化合物、疾病病況及其嚴重性、欲治療之患者之年齡及其類似因素而變化。治療有效量可由一般技藝人士在考慮其知識及本揭示案之情況下確定。

如本文所用之對疾病、病症或症候群之「治療」包括(i)預防該疾病、病症或症

候群在人類中發生，亦即使該疾病、病症或症候群之臨床症狀不在可暴露於或易患該疾病、病症或症候群但尚未經歷或顯示該疾病、病症或症候群之症狀的動物中顯現；
(ii)抑制該疾病、病症或症候群，亦即遏止其發展；及(iii)減輕該疾病、病症或症候群，亦即使該疾病、病症或症候群消退。如此項技術中所知，可能必須針對全身性傳遞相對於局部傳遞、年齡、體重、一般健康狀況、性別、膳食、投藥時間、藥物相互作用及病狀嚴重性進行調整，且該等調整將可用常規經驗確定。

實施例

在一個實施例中，式I化合物為式Ia化合物：

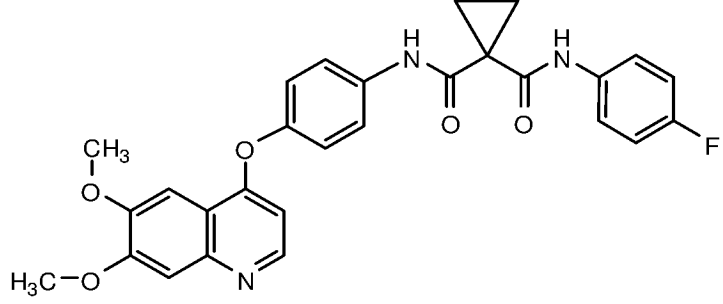


式Ia

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

- R¹為鹵基；
- R²為鹵基；且
- Q為CH或N。

在另一實施例中，式I化合物為化合物1：



化合物1

或其醫藥學上可接受之鹽。如先前所指示，化合物1在本文中稱為N-

(4-{[6,7-雙(甲基氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺。WO 2005/030140揭示化合物1且描述其如何製備(實例12、37、38及48)且亦揭示此化合物抑制、調控及/或調節激酶之信號轉導之治療活性(分析，表4，條目289)。實例48係在WO 2005/030140中之段落[0353]中。

在其他實施例中，以醫藥組合物形式投與式I、式Ia化合物或化合物1或其醫藥學上可接受之鹽，其中該醫藥組合物另外包含醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑。在一個特定實施例中，式I化合物為化合物1。

本文所述之式I、式Ia化合物及化合物1包括所述化合物以及個別異構體及異構體混合物。在各情況下，式I化合物包括所述化合物及其任何個別異構體或異構體混合物的醫藥學上可接受之鹽、水合物及/或溶劑合物。

在其他實施例中，式I、式Ia化合物或化合物1可為(L)-蘋果酸鹽。式I化合物及化合物1之蘋果酸鹽揭示於PCT/US2010/021194及美國專利申請案第61/325095號中。

在其他實施例中，式Ia化合物可為蘋果酸鹽。

在其他實施例中，式I化合物可為(D)-蘋果酸鹽。

在其他實施例中，式Ia化合物可為(L)-蘋果酸鹽。

在其他實施例中，化合物1可為蘋果酸鹽。

在其他實施例中，化合物1可為(D)-蘋果酸鹽。

在其他實施例中，化合物1可為(L)-蘋果酸鹽。

在另一實施例中，蘋果酸鹽呈化合物1之(L)蘋果酸鹽及/或(D)蘋果酸鹽之結晶N-1形式，如美國專利申請案第61/325095號中所揭示。對於包

括化合物1之蘋果酸鹽之N-1及/或N-2結晶形式的結晶對映異構體之性質，亦參見WO 2008/083319。製備及表徵此等形式之方法充分描述於PCT/US10/21194中，該專利以全文引用的方式併入本文中。

在另一實施例中，本發明係有關一種改善成骨性骨轉移之症狀之方法，其包含向需要此治療之患者投與治療有效量之本文揭示之任何實施例中的式I化合物。在一個特定實施例中，式I化合物為化合物1。

在另一實施例中，在泰索帝(taxotere)治療後投與式I化合物。在一個特定實施例中，式I化合物為化合物1。

在另一實施例中，式I化合物與米托蒽醌(mitoxantrone)加潑尼松(prednisone)同樣有效或比其更有效。在一個特定實施例中，式I化合物為化合物1。

在另一實施例中，以錠劑或膠囊形式每日一次經口投與式I、式Ia化合物或化合物1或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一實施例中，化合物1係以其游離鹼或蘋果酸鹽形式以膠囊或錠劑形式經口投與。

在另一實施例中，化合物1係以其游離鹼或蘋果酸鹽形式以含有多達100 mg化合物1之膠囊或錠劑形式每日一次經口投與。

在另一實施例中，化合物1係以其游離鹼或蘋果酸鹽形式以含有100 mg化合物1之膠囊或錠劑形式每日一次經口投與。

在另一實施例中，化合物1係以其游離鹼或蘋果酸鹽形式以含有95 mg化合物1之膠囊或錠劑形式每日一次經口投與。

在另一實施例中，化合物1係以其游離鹼或蘋果酸鹽形式以含有90 mg化合物1之膠囊或錠劑形式每日一次經口投與。

在另一實施例中，化合物1係以其游離鹼或蘋果酸鹽形式以含有85 mg化合物1之膠囊或錠劑形式每日一次經口投與。

在另一實施例中，化合物1係以其游離鹼或蘋果酸鹽形式以含有80 mg化合物1之膠囊或錠劑形式每日一次經口投與。

在另一實施例中，化合物1係以其游離鹼或蘋果酸鹽形式以含有75 mg化合物1之膠囊或錠劑形式每日一次經口投與。

在另一實施例中，化合物1係以其游離鹼或蘋果酸鹽形式以含有70 mg化合物1之膠囊或錠劑形式每日一次經口投與。

在另一實施例中，化合物1係以其游離鹼或蘋果酸鹽形式以含有65 mg化合物1之膠囊或錠劑形式每日一次經口投與。

在另一實施例中，化合物1係以其游離鹼或蘋果酸鹽形式以含有60 mg化合物1之膠囊或錠劑形式每日一次經口投與。

在另一實施例中，化合物1係以其游離鹼或蘋果酸鹽形式以含有55 mg化合物1之膠囊或錠劑形式每日一次經口投與。

在另一實施例中，化合物1係以其游離鹼或蘋果酸鹽形式以含有50 mg化合物1之膠囊或錠劑形式每日一次經口投與。

在另一實施例中，化合物1係以其游離鹼或蘋果酸鹽形式以含有45 mg化合物1之膠囊或錠劑形式每日一次經口投與。

在另一實施例中，化合物1係以其游離鹼或蘋果酸鹽形式以含有40 mg化合物1之膠囊或錠劑形式每日一次經口投與。

在另一實施例中，化合物1係以其游離鹼或蘋果酸鹽形式以含有35 mg化合物1之膠囊或錠劑形式每日一次經口投與。

在另一實施例中，化合物1係以其游離鹼或蘋果酸鹽形式以含有30

mg 化合物1之膠囊或錠劑形式每日一次經口投與。

在另一實施例中，化合物1係以其游離鹼或蘋果酸鹽形式以含有25 mg 化合物1之膠囊或錠劑形式每日一次經口投與。

在另一實施例中，化合物1係以其游離鹼或蘋果酸鹽形式以含有20 mg 化合物1之膠囊或錠劑形式每日一次經口投與。

在另一實施例中，化合物1係以其游離鹼或蘋果酸鹽形式以含有15 mg 化合物1之膠囊或錠劑形式每日一次經口投與。

在另一實施例中，化合物1係以其游離鹼或蘋果酸鹽形式以含有10 mg 化合物1之膠囊或錠劑形式每日一次經口投與。

在另一實施例中，化合物1係以其游離鹼或蘋果酸鹽形式以含有5 mg 化合物1之膠囊或錠劑形式每日一次經口投與。

在另一實施例中，化合物1係以其游離鹼或蘋果酸鹽形式以如下表中提供之錠劑形式每日一次經口投與。

成分	(% w/w)
化合物1	31.68
微晶纖維素	38.85
無水乳糖	19.42
羥丙基纖維素	3.00
交聯羧甲基纖維素鈉	3.00
總顆粒內	95.95
膠態二氧化矽	0.30
交聯羧甲基纖維素鈉	3.00
硬脂酸鎂	0.75
總計	100.00

在另一實施例中，化合物1係以其游離鹼或蘋果酸鹽形式以如下表中

提供之錠劑形式每日一次經口投與。

成分	(% w/w)
化合物1	25.0-33.3
微晶纖維素	補足
羥丙基纖維素	3
泊洛沙姆(Poloxamer)	0-3
交聯羧甲基纖維素鈉	6.0
膠態二氧化矽	0.5
硬脂酸鎂	0.5-1.0
總計	100

在另一實施例中，化合物1係以其游離鹼或蘋果酸鹽形式以如下表中提供之錠劑形式每日一次經口投與。

成分	理論量(毫克/單位劑量)
化合物1	100.0
微晶纖維素PH-102	155.4
無水乳糖60M	77.7
羥丙基纖維素EXF	12.0
交聯羧甲基纖維素鈉	24
膠態二氧化矽	1.2
硬脂酸鎂(非牛)	3.0
歐巴代黃(Opadry Yellow)	16.0
總計	416

以上提供之任何錠劑調配物皆可根據所要化合物1之劑量加以調整。因此，各調配成分之量可按比例調整以提供含有如先前段落中提供之各種量之化合物1的表列調配物。在另一實施例中，調配物可含有20、40、60或80 mg化合物1。

投藥

呈純形式或適當醫藥組合物形式之式I、式Ia化合物或化合物1或其醫藥學上可接受之鹽的投與可經由任何接受之投藥模式或起類似效用之試劑來進行。因此，投藥可例如以固體、半固體、凍乾散劑或液體劑型形式，諸如錠劑、栓劑、丸劑、軟質彈性及硬質明膠劑量(其可呈膠囊或錠劑形式)、散劑、溶液、懸浮液或氣霧劑或其類似物，詳言之以適於簡單投與精確劑量的單位劑型經口、經鼻、非經腸(靜脈內、肌肉內或皮下)、表面、經皮、陰道內、膀胱內、腦池內或經直腸達成。

組合物將包括習知醫藥載劑或賦形劑及作為活性劑之式I化合物，且此外亦可包括載劑及佐劑等。

佐劑包括防腐劑、濕潤劑、懸浮劑、甜味劑、調味劑、芳香劑、乳化劑及分散劑。防止微生物作用可藉由各種抗細菌及抗真菌劑(例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸及其類似物)來確保。亦可能需要包括等張劑，例如糖、氯化鈉及其類似物。延長可注射醫藥形式之吸收可藉由使用延遲吸收之試劑，例如單硬脂酸鋁及明膠來達成。

必要時，式I化合物之醫藥組合物亦可含有少量輔助物質，諸如濕潤劑或乳化劑、pH值緩衝劑、抗氧化劑及其類似物，諸如檸檬酸、去水山梨醇單月桂酸酯、油酸三乙醇胺、丁基化羥基甲苯等。

對組合物之選擇取決於各種因素，諸如藥物投與模式(例如對於經口投藥，組合物呈錠劑、丸劑或膠囊形式)及藥物物質之生物可用性。近來，已基於生物可用性可藉由增大表面積，亦即減小粒度來增大之原理開發出尤其用於顯示不良生物可用性之藥物之醫藥組合物。舉例而言，美國專利第4,107,288號描述一種具有尺寸在10 nm至1,000 nm之範圍內之粒子

的醫藥組合物，其中活性物質負載於交聯巨分子基質上。美國專利第 5,145,684 號描述製造一種醫藥組合物，其中在表面改質劑存在下將藥物物質粉碎成奈米粒子(平均粒度 400 nm)且接著使其分散於液體介質中以得到一種展現顯著較高生物可用性的醫藥組合物。

適於非經腸注射之組合物可包含生理學上可接受之無菌水性或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳液、及用於復原成無菌可注射溶液或分散液之無菌散劑。適合之水性及非水性載劑、稀釋劑、溶劑或媒劑之實例包括水、乙醇、多元醇(丙二醇、聚乙二醇、甘油及其類似物)、其適合混合物、植物油(諸如橄欖油)及可注射有機酯，諸如油酸乙酯。適當流動性可例如藉由使用包衣(諸如卵磷脂(*lecithin*))、在分散液之情況下藉由維持所需粒度及藉由使用界面活性劑加以維持。

一種特定投藥途徑為使用可根據欲治療之疾病病況之嚴重程度調整的便利日劑量方案經口達成。

用於經口投藥之固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、散劑及顆粒劑。在此等固體劑型中，活性化合物與以下混合：至少一種慣用之惰性賦形劑(或載劑)，諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣或(a)填充劑或增量劑，例如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及矽酸；(b)黏合劑，例如纖維素衍生物、澱粉、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖及阿拉伯膠；(c)保濕劑，例如甘油；(d)崩解劑，例如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、交聯羧甲基纖維素鈉、複合矽酸鹽及碳酸鈉；(e)溶解阻滯劑，例如石蠟；(f)吸收促進劑，例如四級銨化合物；(g)濕潤劑，例如十六醇及甘油單硬脂酸酯、硬脂酸鎂及其類似物；(h)吸附劑，例如高嶺土(*kaolin*)及膨潤土(*bentonite*)；及(i)潤滑劑，例如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固

體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉；或其混合物。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型亦可包含緩衝劑。

可製備具有包衣及外殼，諸如腸溶包衣及此項技術中熟知之其他包衣及外殼的如上所述之固體劑型。其可含有安慰劑，且亦可為使其以延遲方式在腸道之某一部分中釋放一或多種活性化合物之組合物。可使用之包埋組合物之實例為聚合物質及蠟。活性化合物亦可呈微囊封形式，適當時，連同一或多種以上提及之賦形劑一起。

用於經口投藥之液體劑型包括醫藥學上可接受之乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。此等劑型係例如藉由將式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽及視情況選用之醫藥佐劑溶解、分散(等)於以下中：載劑，諸如水、生理鹽水、右旋糖水溶液、甘油、乙醇及其類似物；增溶劑及乳化劑，例如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺；油，特定言之棉籽油、花生油、玉米胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇及去水山梨醇之脂肪酸酯；或此等物質之混合物及其類似物，藉此形成溶液或懸浮液來製備。

除活性化合物之外，懸浮液亦可含有懸浮劑，例如乙氧基化異硬脂醇、聚氧化乙烯山梨糖醇及去水山梨醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨土、瓊脂及黃蓍、或此等物質之混合物及其類似物。

用於經直腸投藥之組合物為例如栓劑，其可藉由混合式I化合物與例如適合之非刺激性賦形劑或載劑(諸如可可脂、聚乙二醇或栓劑蠟)製備，其在常溫下為固體但在體溫下為液體，因此當在適合體腔中時熔融且釋放其中之活性組分。

用於表面投與式I化合物之劑型包括軟膏劑、散劑、噴霧劑及吸入劑。活性組分在無菌條件下與生理學上可接受之載劑及如可能需要之任何防腐劑、緩衝劑或推進劑混合。眼用組合物、眼用軟膏劑、散劑及溶液亦涵蓋在本揭示案之範疇內。

壓縮氣體可用於以氣霧劑形式分散式I化合物。適於此目的之惰性氣體為氮氣、二氧化碳等。

一般而言，視預定投藥模式而定，醫藥學上可接受之組合物將含有約1重量%至約99重量%式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及99重量%至1重量%適合之醫藥賦形劑。在一個實例中，組合物將包含約5重量%與約75重量%之間的式I、式Ia化合物或化合物1或其醫藥學上可接受之鹽，其餘為適合之醫藥賦形劑。

製備此等劑型之實際方法為熟習此項技術者所知或將為其顯而易知；例如參見 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版 (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990)。在任何情況下，欲投與之組合物皆將含有治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽以根據本揭示案之教示治療疾病病況。

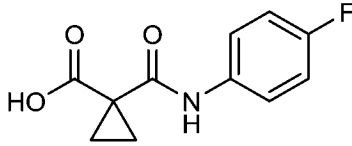
本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物係以將視多種因素而變之治療有效量投與，該等因素包括所用特定化合物之活性、化合物之代謝穩定性及作用時長、年齡、體重、一般健康狀況、性別、膳食、投藥模式及時間、排泄速率、藥物組合、特定疾病病況之嚴重性、及經受療法之宿主。式I、式Ia化合物或化合物1可在每日約0.1 mg至約1,000 mg之範圍內之劑量下向患者投與。對於體重為約70公斤之正常人類成人，在每日每公斤體重約0.01 mg至約100 mg之範圍內的劑量為一個實

例。然而，所用特定劑量可變化。舉例而言，劑量可取決於許多因素，包括患者之要求、所治療病狀之嚴重性、及所用化合物之藥理學活性。用於特定患者之最佳劑量之確定為一般技藝人士所熟知。

在其他實施例中，式I、式Ia化合物或化合物1可與其他癌症治療劑同時向患者投與。此等治療劑尤其包括其他癌症化學治療劑、激素替代療法、放射療法或免疫療法。對其他療法之選擇將取決於許多因素，包括化合物之代謝穩定性及作用時長、年齡、體重、一般健康狀況、性別、膳食、投藥模式及時間、排泄速率、藥物組合、特定疾病病況之嚴重性、及經受療法之宿主。

製備化合物1

製備1-(4-氟苯基胺甲醯基)環丙烷甲酸(化合物A-1)



在25°C下用亞硫醯氯(1.05當量)在約8倍體積之乙酸異丙酯中處理起始1,1-環丙烷二甲酸5小時。所得混合物接著歷經1小時用4-氟苯胺(1.1當量)及三乙胺(1.1當量)於乙酸異丙酯(2倍體積)中之溶液中處理。產物漿料用5 N NaOH溶液(5倍體積)淬滅且棄置水相。有機相用0.5 N NaOH溶液(10倍體積)萃取且鹼性萃取物用庚烷(5倍體積)洗滌且隨後用30% HCl溶液酸化以得到漿料。藉由過濾分離化合物A-1。

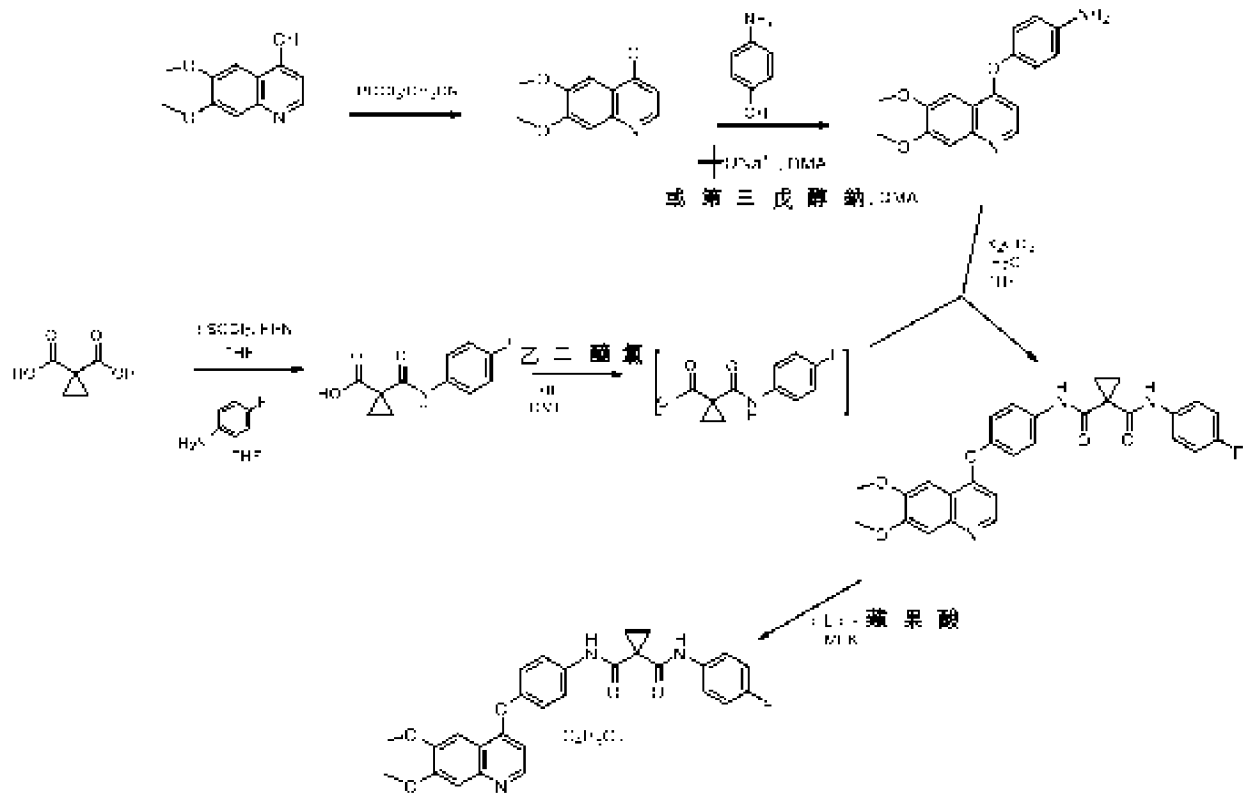
使用1,1-環丙烷二甲酸作為限制試劑以1.00 kg規模製備化合物A-1以提供1.32 kg具有99.92%純度(HPLC)及100.3%分析之化合物A-1 (77%分離產率；84%質量平衡)。

製備N-(4-{[6,7-雙(甲基氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)環丙烷

-1,1-二甲醯胺(化合物1)及其(L)-蘋果酸鹽。

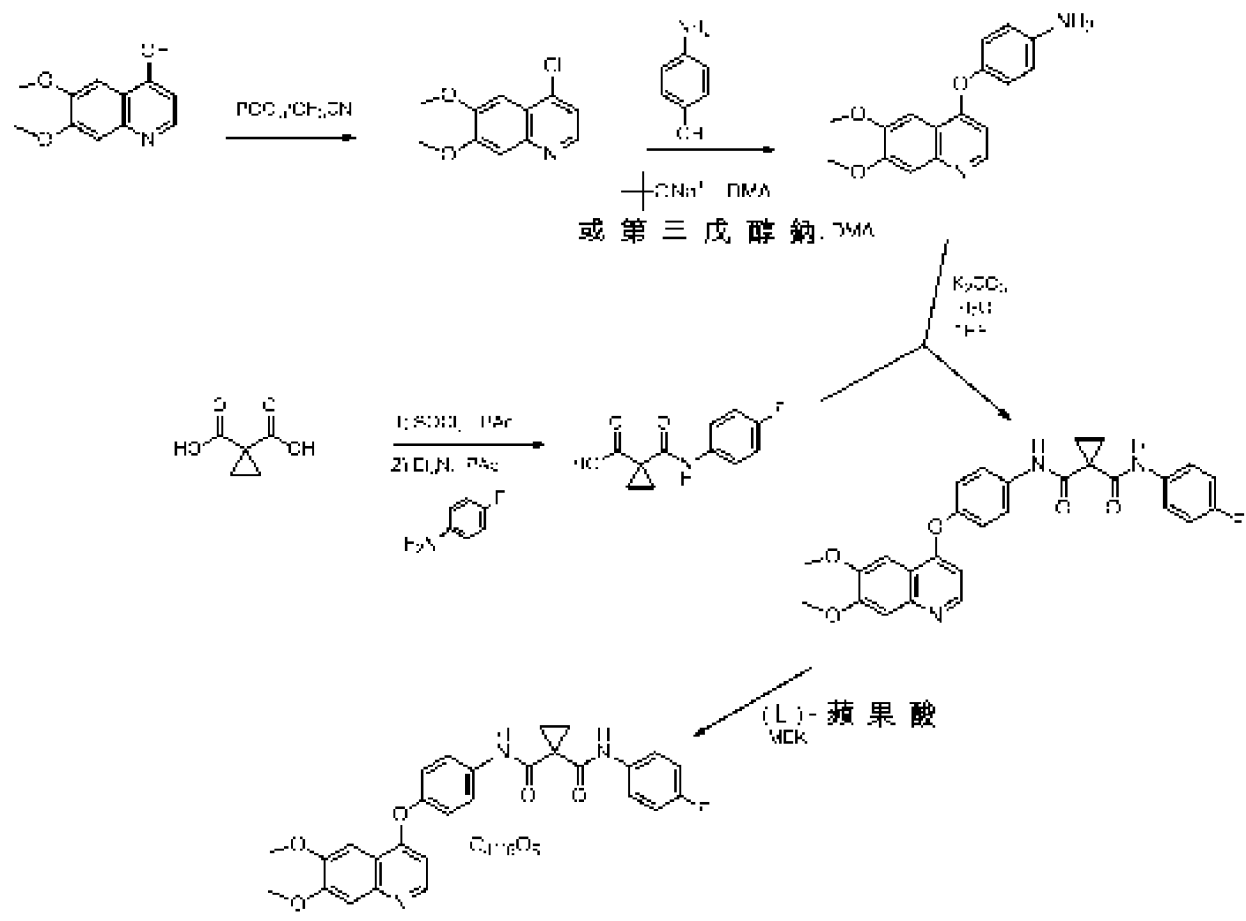
可用於製備N-(4-{[6,7-雙(甲基氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺及其(L)-蘋果酸鹽之合成途徑描繪於流程1中。

流程1



可用於製備N-(4-{[6,7-雙(甲基氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺及其(L)-蘋果酸鹽之另一合成途徑描繪於流程2中。

流程2



製備4-氯-6,7-二甲氧基-喹啉

向反應器中依序饋入6,7-二甲氧基-喹啉-4-醇(47.0 kg)及乙腈(318.8 kg)。將所得混合物加熱至約60℃且添加磷酰氯(POCl₃，130.6 kg)。在添加POCl₃之後，使反應混合物之溫度升高至約77℃。當剩餘小於3%起始物質時(過程中高效液相層析[HPLC]分析)，反應視為完成(約13小時)。將反應混合物冷卻至約2℃至7℃，接著淬滅入二氯甲烷(DCM，482.8 kg)、26% NH₄OH(251.3 kg)及水(900 L)之冷卻溶液中。將所得混合物溫至約20℃至25℃，且分離各相。有機相經AW hyflo super-cel NF(矽藻土；5.4 kg)床過濾，且濾床用DCM(118.9 kg)洗滌。合併之有機相用鹽水(282.9 kg)洗滌且與水(120 L)混合。分離各相且有機相藉由真空蒸餾移除溶劑加以濃縮(殘餘體積為約95 L)。將DCM (686.5 kg)饋入含有有機相之反應器中且藉由真空蒸餾移除溶劑加以濃縮(殘餘體積為約90 L)。接著饋入甲基

第三丁基醚(MTBE, 226.0 kg)且將混合物之溫度調整至-20至-25℃且保持2.5小時，從而產生固體沈澱，接著過濾該固體沈澱且用正庚烷(92.0 kg)洗滌，且在約25℃下在氮氣下在過濾器上乾燥以得到標題化合物(35.6 kg)。

製備4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯基胺

在20-25℃下將溶解於N,N-二甲基乙醯胺(DMA, 184.3 kg)中之4-胺基苯酚(24.4 kg)饋入含有4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(35.3 kg)、第三丁醇鈉(21.4 kg)及DMA (167.2 kg)之反應器中。接著將此混合物加熱至100-105℃持續約13小時。如使用過程中HPLC分析所測定，在反應被視為完成(剩餘小於2%起始物質)之後，在15℃至20℃下冷卻反應器內含物且在維持15℃至30℃溫度之速率下饋入水(經預冷卻，2℃至7℃，587 L)。過濾所得固體沈澱，用水(47 L)與DMA (89.1 kg)之混合物洗滌且最終用水(214 L)洗滌。接著在約25℃下在過濾器上乾燥濾餅，得到粗4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯基胺(基於LOD來計算，59.4 kg濕重，41.6 kg乾重)。使粗4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯基胺在四氫呋喃(THF, 211.4 kg)與DMA (108.8 kg)之混合物中回流(約75℃)約1小時，接著冷卻至0℃至5℃並老化約1小時，在該時間之後過濾固體，用THF (147.6 kg)洗滌且在約25℃下在真空下在過濾器上乾燥，得到4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯基胺(34.0 kg)。

替代性製備4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯基胺

將4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(34.8 kg)及4-胺基苯酚(30.8 kg)及第三戊醇鈉(1.8當量，88.7 kg，35重量%於THF中)饋入反應器中，隨後饋入N,N-二甲基乙醯胺(DMA, 293.3 kg)。接著將此混合物至加熱105℃至

115°C 持續約9小時。如使用過程中HPLC分析所測定，在反應被視為完成(剩餘小於2%起始物質)之後，在15°C至25°C下冷卻反應器內含物且歷經兩小時階段添加水(315 kg)，同時維持溫度介於20°C與30°C之間。接著在20°C至25°C下再攪拌反應混合物1小時。藉由過濾收集粗產物且用88 kg水與82.1 kg DMA之混合物洗滌，隨後用175 kg水洗滌。在過濾乾燥器上乾燥產物53小時。LOD顯示小於1% w/w。

在一個替代性程序中，使用1.6當量第三戊醇鈉且使反應溫度自110°C增加至120°C。此外，使冷卻溫度增加至35°C至40°C且添加水之起始溫度調整至35°C至40°C，允許放熱至45°C。

製備1-(4-氟-苯基胺甲醯基)-環丙烷甲醯氯

在使批料溫度不超過25°C之速率下將乙二醯氯(12.6 kg)添加至1-(4-氟-苯基胺甲醯基)-環丙烷甲酸(22.8 kg)於THF (96.1 kg)與N,N-二甲基甲醯胺(DMF；0.23 kg)之混合物中之溶液中。此溶液不經進一步處理即用於下一步驟中。

替代性製備1-(4-氟-苯基胺甲醯基)-環丙烷甲醯氯

向反應器中饋入1-(4-氟-苯基胺甲醯基)-環丙烷甲酸(35 kg)、344 g DMF及175 kg THF。將反應混合物調整至12°C至17°C，接著歷經1小時之階段將19.9 kg乙二醯氯饋入反應混合物中。使反應混合物在12°C至17°C下攪拌3至8小時。此溶液不經進一步處理即用於下一步驟中。

製備環丙烷-1,1-二甲酸[4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯基]-醯胺(4-氟-苯基)-醯胺

在使批料溫度不超過30°C之速率下將先前步驟之含有1-(4-氟-苯基胺甲醯基)-環丙烷甲醯氯之溶液添加至化合物4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧

基)-苯基胺(23.5 kg)及碳酸鉀(31.9 kg)於THF (245.7 kg)及水(116 L)中之混合物中。當反應完成(在約20分鐘內)時，添加水(653 L)。在20℃至25℃下攪拌混合物約10小時，此使產物沈澱。產物藉由過濾回收，用預先製備之THF (68.6 kg)及水(256 L)之溶液洗滌，且首先在過濾器上在氮氣下在約25℃下，接著在約45℃下在真空下乾燥得到標題化合物(41.0 kg，38.1 kg，基於LOD所計算)。

替代性製備環丙烷-1,1-二甲酸[4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯基]-醯胺(4-氟-苯基)-醯胺

向反應器中依次饋入4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯基胺(35.7 kg，1當量)及412.9 kg THF。向反應混合物中饋入48.3 kg K_2CO_3 於169 kg水中之溶液。歷經最少兩小時將以上替代性製備1-(4-氟-苯基胺甲醯基)-環丙烷甲醯氯中所述之酸氯化物溶液轉移至含有4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯基胺之反應器中，同時將溫度維持於20℃至30℃之間。在20℃至25℃下攪拌反應混合物最少三小時。接著將反應溫度調整至30℃至25℃，且攪拌混合物。停止攪拌且使混合物之各相分離。移除且棄置下部水相。向剩餘之上部有機相中添加804 kg水。使反應在15℃至25℃下攪拌最少16小時。

產物沈澱。過濾產物且用179 kg水與157.9 kg THF之混合物以兩份方式洗滌。在真空下乾燥粗產物至少兩小時。接著將乾燥產物溶解於285.1 kg THF中。將所得懸浮液轉移至反應容器中且攪拌直至懸浮液變成澄清(溶解)溶液為止，此需要加熱至30℃至35℃持續約30分鐘。接著向溶液中添加456 kg水以及20 kg SDAG-1乙醇(歷經兩小時用甲醇變性之乙醇)。在15℃至25℃下攪拌混合物至少16小時。過濾產物且用143 kg水與

126.7 kg THF之混合物以兩份方式洗滌。在最高溫度設置點40°C下乾燥產物。

在一個替代性程序中，將酸氯化物形成期間之反應溫度調整至10°C至15°C。持續1小時使再結晶溫度自15°C至25°C變至45°C至50°C，接著歷經2小時冷卻至15°C至25°C。

製備環丙烷-1,1-二甲酸[4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯基]-醯胺(4-氟-苯基)-醯胺，XL184 (L)蘋果酸鹽

將環丙烷-1,1-二甲酸[4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯基]-醯胺(4-氟-苯基)-醯胺(13.3 kg)、L-蘋果酸(4.96 kg)、甲基乙基酮(MEK；188.6 kg)及水(37.3 kg)饋入反應器中且將混合物加熱至回流(約74°C)持續約2小時。使反應器溫度降低至50°C至55°C，且過濾反應器內含物。以類似量之環丙烷-1,1-二甲酸[4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯基]-醯胺(4-氟-苯基)-醯胺(13.3 kg)、L-蘋果酸(4.96 kg)、MEK (198.6 kg)及水(37.2 kg)為起始物，再重複上述此等依序步驟兩次。使用MEK (1133.2 kg) (殘餘體積為約711 L；KF < 0.5% w/w)在約74°C下在大氣壓下共沸乾燥經合併之濾液。使反應器內含物之溫度降低至20°C至25°C且保持約4小時，從而產生固體沈澱，將其過濾，用MEK (448 kg)洗滌且在50°C下在真空下乾燥以得到標題化合物(45.5 kg)。

替代性製備環丙烷-1,1-二甲酸[4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯基]-醯胺(4-氟-苯基)-醯胺，(L)蘋果酸鹽

將環丙烷-1,1-二甲酸[4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯基]-醯胺(4-氟-苯基)-醯胺(47.9 kg)、L-蘋果酸(17.2 kg)、658.2 kg甲基乙基酮及129.1 kg水(37.3 kg)饋入反應器中且將混合物加熱至50°C至55°C持續約1

至3小時，接著在55℃至60℃下再加熱4至5小時。藉由經1 μm濾筒過濾使混合物澄清。將反應器溫度調整至20℃至25℃且在150 mm Hg至200 mm Hg之真空下在最高夾套溫度55℃下真空蒸餾至558 L至731 L之體積範圍。

分別用380 kg及380.2 kg甲基乙基酮之饋料再進行兩次真空蒸餾。在第三次蒸餾之後，藉由饋入159.9 kg甲基乙基酮以得到總體積880 L將批料體積調整至18份體積/份重量之環丙烷-1,1-二甲酸[4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯基]-醯胺(4-氟-苯基)-醯胺。藉由調整245.7 kg甲基乙基酮來再進行真空蒸餾。使反應混合物在20℃至25℃下溫和攪拌至少24小時。過濾產物且用415.1 kg甲基乙基酮以三份方式洗滌。在夾套溫度設置點45℃下在真空下乾燥產物。

在一個替代性程序中，改變添加順序以使17.7 kg L-蘋果酸溶解於129.9 kg水中之溶液添加至環丙烷-1,1-二甲酸[4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯基]-醯胺(4-氟-苯基)-醯胺(48.7 kg)之甲基乙基酮(673.3 kg)溶液中。

病例研究

MET及**VEGF**信號傳導路徑似乎在成骨細胞及破骨細胞功能中起重要作用。已在發育骨中之兩種細胞類型中皆觀測到**MET**之強烈免疫組織化學染色。**HGF**及**MET**由成骨細胞及破骨細胞在活體外表現且介導細胞反應，諸如增殖、遷移及表現**ALP**。已提出由成骨細胞分泌**HGF**為成骨細胞/破骨細胞偶合及由表現**MET**之腫瘤細胞達成之骨轉移之發展中的關鍵因素。成骨細胞及破骨細胞亦表現**VEGF**及其受體，且此等細胞中之**VEGF**信號傳導涉及調控細胞遷移、分化及存活之潛在自分泌及/或旁分泌

反饋機制。

骨轉移存在於90%之去勢抗性前列腺癌(CRPC)患者中，導致顯著罹病率及死亡率。MET及VEGFR信號傳導路徑之活化牽涉於CRPC中骨轉移之發展。用作為MET及VEGFR之抑制劑之化合物1治療的三名轉移性CRPC患者具有顯著反應，伴有骨病變近乎完全消退、骨痛顯著減輕且總血清鹼性磷酸酶(tALP)含量顯著降低且可量測疾病減輕。此等結果表明雙重調節MET及VEGFR信號傳導路徑為一種適用於治療CRPC之治療方法。

化合物1為一種針對MET及VEGFR2具有強力活性之經口生物可用之多靶向酪胺酸激酶抑制劑。在異種移植腫瘤模型中，化合物1抑制MET及VEGFR2信號傳導，快速誘導內皮細胞及腫瘤細胞凋亡，且使腫瘤消退。在鼠類胰腺神經內分泌腫瘤模型中，化合物1亦顯著降低腫瘤侵襲性及轉移且實質上改良總存活率。在1期臨床研究中，化合物1通常耐受良好，其中疲勞、腹瀉、厭食、皮疹及手掌-足底紅腫症為最通常觀測到之不利事件。

基於目標基本原理及在臨床研究中觀測到之抗腫瘤活性，在包括CRPC之多種適應症中進行適應性2期試驗(<http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00940225>，針對研究NCT00940225，2011年9月20日末次訪問)，其中化合物1以100 mg劑量形式向患者投與。在以下病例研究中描述對招募至此研究中之根據骨掃描有骨轉移跡象之前三名CRPC患者的發現。所有患者皆在研究篩檢之前提供知情同意書。

患者1-3之基線特徵概述於表1中。患者1-3之結果亦描繪於第13-15

圖中。

表1.

用化合物1治療之CRPC患者之基線特徵及初步最佳反應的概述。

基線特徵	患者1	患者2	患者3
年齡(歲)	77	73	66
診斷	1993	2009	2009
ECOG體能狀態	1	0	1
疾病位置	肺、LN、骨	肝、LN、骨	LN、骨
先前癌症療法	根治性前列腺 切除術、對前 列腺床之放 射、CAB、 DES、多西他 賽(docetaxel)	對恥骨支及髖 臼之放射、 CAB	CAB、多西他賽
雙膦酸鹽	否	否	是
麻醉藥	是	否	否
疼痛	是	是	是
PSA (ng/mL)	430.4	14.7	2.8
tALP (U/L)	689	108	869
血紅素(g/dL)	13.5	13.3	10.2
最佳反應之概述			
腫瘤反應	-41%	-20%	-51%
骨掃描	完全消退	改良	近乎消退
疼痛	改良	無疼痛	無疼痛
PSA	-78%	+61%	-57%
tALP	-77%	-6%	-77%
血紅素(g/dL)	+1.4	+1.8	+2.2

ADT，雄激素去除療法；CAB，組合之雄激素阻斷劑(亮丙瑞林(leuprolide)+比卡魯胺(bicalutamide))；DES，己烯雌酚；LN，淋巴結；PSA，前列腺特異性抗原；tALP，總鹼性磷酸酶。

患者1在1993年診斷有局部前列腺癌且用根治性前列腺切除術治療

(格里森(Gleason)計分不可用；PSA，0.99 ng/mL)。在2000年，局部疾病復發用放射療法治療。在2001年，起始使用亮丙瑞林與比卡魯胺之組合雄激素阻斷劑(CAB)以升高PSA (3.5 ng/mL)。在2006年，短暫投與己烯雌酚(DES)。在2007年，因新的肺轉移而給予6個週期之多西他賽。升高之PSA對抗雄激素戒斷無反應。繼續雄激素切除療法直至臨床進展為止。在2009年10月，伴有對脊髓之影響及背痛之向脊柱的骨轉移用放射療法(37.5 Gy)治療。在2010年2月，由於骨痛增加而進行骨掃描且顯示放射性示蹤劑在中軸骨骼及附肢骨骼中經彌漫性攝取。CT掃描揭示新的肺部及縱隔淋巴結轉移。PSA為430.4 ng/mL。

患者2在呈現病理性骨折之後在2009年4月被診斷(格里森計分，4 + 5 = 9；PSA，45.34 ng/mL)。骨掃描顯示放射性示蹤劑在左側髌骨翼、左側骶髌關節、股骨頭及恥骨聯合中經攝取。左側恥骨支之生檢確認具有混合溶解性及急變性病變之轉移性腺癌。對左側恥骨支及髌臼施用之亮丙瑞林與比卡魯胺之CAB以及放射療法(8 Gy)使得骨痛減輕及PSA正常化。在2009年11月升高之PSA (16 ng/mL)對抗雄激素戒斷無反應。在2010年2月，骨掃描顯示在整個中軸及附肢骨骼中存在多個病灶。CT掃描揭示腹膜後淋巴結腫大及肝轉移(PSA，28.1 ng/mL)。其他疾病進展以復發之骨痛、新的肺及肝轉移為標記。

患者3在呈現右側臀部疼痛之後在2009年4月被診斷(格里森計分，4 + 5 = 9；PSA，2.6 ng/mL)。骨掃描顯示放射性示蹤劑在整個中軸及附肢骨骼中多個部位經攝取。CT掃描揭示腹膜後、總胯及鎖骨上腺病。起始使用亮丙瑞林與比卡魯胺之CAB。患者接受6個週期之多西他賽直至2009年12月。在治療之後，骨掃描顯示無變化。CT掃描揭示腹膜後及總胯腺

病近乎消退。在2010年3月，PSA開始升高，且骨痛惡化。重複骨掃描顯示新的病灶，且CT掃描顯示腹膜後、主動脈旁及雙側總胯腺病增加。在2010年4月升高之PSA (2.8 ng/mL)及增加之骨痛對抗雄激素戒斷無反應。

結果

第1圖描繪MET及VEGFR在CRPC中之腫瘤-骨相互作用中之作用。

第2圖展示ARCaP_M活體內功效研究概述。人類CRPC ARCaP_M細胞表現高含量之MET及VEGF共受體神經纖毛蛋白-1 (MRP-1)，且VEGF經由NRP-1活化MET。在第1日(D1)將細胞注射入裸小鼠之兩個脛骨中，且在第31日(D31)開始治療。在7週治療階段結束時處死小鼠且獲取所有脛骨之X射線影像。每組五根代表性脛骨藉由微CT加以分析。各小鼠之一根脛骨經固定、去鈣、包埋且在50%骨層面處切片以便組織學及組織形態測定分析。

第3圖描繪活體外破骨細胞(OC)分化及活性分析。在包括M-CSF及RANK-L之生長因子存在下在牛骨切片上培養源於人類骨髓之CD34+細胞。

第4圖描繪活體外成骨細胞(OB)分化及活性分析。利用小鼠KS482細胞，其會分化成能夠形成礦化骨結節之OB。

第5圖展示化合物1阻斷骨中CRPC ARCaP_M腫瘤異種移植物之進展。其展示在用媒劑或30 mg/kg化合物1治療7週之後，脛骨之(5A) X射線、(5B)全骨(皮層)微CT、及(5C)矢狀剖面(橫條骨)微CT分析之代表性影像。

第6圖展示化合物1阻斷骨中CRPC ARCaP_M腫瘤異種移植物之進展。其展示取自媒劑1及化合物1脛骨之切片上之蘇木精(hematoxylin)及曙紅(Eosin) (H&E)染色。

第7圖展示化合物1治療相對於媒劑會保持體積及礦物質密度。(7A)展示在用媒劑或10 mg/kg或30 mg/kg化合物1治療7週之後的骨體積/組織體積(BV/TV)且(7B)展示骨礦物質密度。使用基於微CT之對每組5根脛骨之定量(Scanco 40儀器)，各脛骨量測2次。(●)表示藉由組織學所評估，在切片中缺乏可偵測腫瘤之媒劑脛骨。

第8圖展示化合物1治療相較於媒劑會使所分析之脛骨切片中之腫瘤面積減小及骨面積增大。(8A)展示在用媒劑或10 mg/kg或30 mg/kg化合物1治療7週之後，相對於總組織面積之腫瘤面積，且(8B)展示相對於總組織面積之骨面積。Bioquant®影像分析軟體用於H&E染色切片之組織形態測定。腫瘤(8A)及骨面積(8B)係在所評估之切片中藉由追蹤其在接近生長板中心之 $1 \times 1 \text{ mm}^2$ 面積(總組織面積)內的輪廓來量測。計算相對於總組織面積之百分比。

第9圖展示化合物1治療相較於媒劑會使所分析之脛骨切片中沿橫條骨，OB增加且OC無變化。其展示在用媒劑或10 mg/kg或30 mg/kg化合物1治療7週之後的(9A)破骨細胞(OC)及(9B)成骨細胞(OB)定量。Bioquant®影像分析軟體用於連續H&E及TRAP染色切片之組織形態測定。(9A)基於TRAP染色，沿用於評估腫瘤及骨面積之相同組織面積(第8圖)內之橫條骨的邊緣計數OC數目。計算OC/骨周長之比率(OC/mm)。(9B)沿H&E染色切片上之相同面積中之橫條骨表面對OB計數且計算OB數目/骨周長(OB/mm)。(●)表示在相應腫瘤面積分析(第8A圖)中無可偵測腫瘤之媒劑治療之小鼠。(A)表示在相應腫瘤面積分析(第8A圖)中具有可偵測腫瘤之化合物1治療之小鼠。

第10圖描繪化合物1治療與p-MET及與ARCaP_M腫瘤中之VEGF路徑

相關之蛋白質的IHC染色減少相關。藉由用媒劑或10 mg/kg或30 mg/kg化合物1治療7週之三隻小鼠之脛骨切片中的IHC及單量子點標記(5013L)來分析(10A)顯示活化之MET(p-MET)、(10B) VEGF、(10C) NRP-1及(10D) HIF1 α 。基於相對類似之腫瘤/骨比率選擇三個切片。IHC資料由三個個體評估且代表性照片取自染色腫瘤區域。藉由Vectra多光譜成像系統評估SQDL定量(每個細胞之螢光強度)。先前顯示VEGF在ARCaP_M細胞中經由NRP-1活化MET。未分析總MET。

第11圖展示化合物1以劑量依賴性方式抑制活體外破骨細胞(OC)分化，但不影響成熟OC再吸收骨之能力。(11A)展示基於分泌之TRACP 5b含量在第7日之OC分化。C，對照組，骨保護素(osteoprotegerin) (5 nM)。(11B)展示基於相對於分化OC之數目(第7日之TRACP 5b含量)校正之分泌之CTX，在第10日成熟OC之活性。C，對照組，半胱胺酸蛋白酶抑制劑E64 (1 μ M)；BL，基線(無添加之化合物)。 $***P<0.0001$

第12圖描繪化合物1對活體外成骨細胞(OB)分化及骨形成活性顯示雙相作用。(12A)展示OB分化(第8日之細胞ALP活性)。(12B)展示有機(左圖)及無機骨基質(右圖)之OB骨形成活性。C，對照組，17- β -雌二醇(10 nM)；BL，基線(無添加之化合物)。OB活性分析確定分化及活性之淨作用。 $*P<0.05$ ； $**P<0.01$ ； $***P<0.001$ ；圓括號中之星號表示反方向顯著作用。

患者1在2010年2月12日開始使用化合物1。四週後，報導骨痛顯著減輕。在第6週，骨掃描顯示由骨轉移達成之放射性示蹤劑攝取顯著減少(第13A圖)。CT掃描顯示可量測目標病變減少33%之部分反應(PR) (第13C圖)。在第12週，觀測到骨病變近乎完全消退且目標病變減少44%且穩定

直至第18週。與骨掃描反應一致，在初始升高之後，血清tALP含量自基線時之689 U/L降至第18週時之159 U/L (第13B圖及表1)。此外，相較於基線，在第2週時血紅素增加1.4 g/dL (表1)。PSA自基線時之430 ng/mL降至第18週時之93.5 ng/mL (第13B圖及表1)。患者處於開放標籤治療直至第18週，此時其在顯現3級腹瀉之後退出。

患者2在2010年3月31日開始使用化合物1。在第4週，報導骨痛減輕。在第6週，骨掃描顯示由骨病變達成之放射性示蹤劑攝取有輕微爆發(slight flair) (第14A圖)，且CT掃描顯示目標病變減少13%(第14C圖)。在第12週，觀測到放射性示蹤劑攝取實質性減少(第14A圖)且可量測疾病減少20% (表1)。在第12週隨機化以使用安慰劑之後，患者顯現嚴重骨痛及骶神經根影響。對脊柱投與放射，且患者在第15週跨越至開放標籤化合物1治療。血清tALP含量在正常範圍(101-144 U/L)內(第14B圖)。相較於基線，血紅素在第12週時增加1.8 g/dL (表1)。截至第16週，PSA達到接近基線6倍之峰值，但接著在自安慰劑跨越至化合物1之後截至第18週，降低至基線之2倍(第14B圖及表1)。患者繼續進行化合物1治療直至2010年9月。

患者3在2010年4月26日開始使用化合物1。在三週之後，報導疼痛完全消退。在第6週，骨掃描顯示放射性示蹤劑攝取顯著減少(第15A圖)，且CT掃描顯示可量測目標病變減少43%之PR。在第12週根據骨掃描觀測到骨病變完全消退(第15A圖)且觀測到可量測疾病減少51% (表1及第3B圖)。在初始升高之後，血清tALP含量穩定降低，其中tALP在基線時為869 U/L且在第18週時為197 U/L (第15B圖及表1)。相較於基線，血紅素在第2週時增加2.2 g/dL (表1)。PSA自篩檢時之2.4 ng/mL降至第18週時

之1.2 ng/mL (第15B圖及表1)。患者繼續進行化合物1治療直至2010年9月。

討論

在用化合物1治療後，根據骨掃描，所有三名患者皆經歷放射性示蹤劑攝取之顯著減少。此等發現伴隨有在用化合物1之療法期間骨痛之實質性減輕及軟組織病變中反應或穩定化之跡象。在兩名患者中，起效極快，其中在前6週中發生骨掃描之實質性改良或近乎消退及疼痛改良。在第三名患者中，在第6週觀測到在骨掃描中有明顯爆發，隨後截至12週觀測到改良。根據吾人所知，對骨性疾病與軟組織疾病兩者之此全面且快速之影響尚未在此患者群體中觀測到。

放射性示蹤劑在骨中之攝取取決於局部血流量與成骨活性兩者，其兩者皆可由與骨病變相關之腫瘤細胞病理性調節。因此，消除攝取可歸因於中斷局部血流量、直接調節成骨活性(對骨中腫瘤細胞之直接作用)或此等過程之組合。然而，儘管用此等藥劑進行眾多試驗，但根據骨掃描，在用VEGF/VEGFR靶向療法之情況下，在CRPC男性中僅難得注意到攝取減少。類似地，根據骨掃描，CRPC患者中之攝取減少的觀測結果僅已針對直接靶向癌細胞之阿比特龍(abiraterone)及針對靶向癌細胞與破骨細胞兩者之達沙替尼(dasatinib)難得報導。因此，僅靶向血管生成或選擇性靶向腫瘤細胞及/或破骨細胞尚未產生與在用化合物1治療之患者中觀測到之作用類似的作用。

此等結果表明MET及VEGF信號傳導路徑在CRPC進展中之潛在重要作用且表明同時靶向此等路徑有希望可在降低此患者群體中之罹病率及死亡率中有效。

其他實施例

已藉由說明及舉例方式較詳細地描述了上述揭示內容以達成明確及理解之目的。本發明已參考各種特定及較佳實施例及技術加以描述。然而，應瞭解可在保持在本發明之精神及範疇內之同時作出許多變化及修改。熟習此項技術者將顯而易知，變化及修改可在隨附申請專利範圍之範疇內實施。因此，應瞭解以上說明書意欲具有說明性而非限制性。

因此，本發明之範疇應在不參考以上說明書之情況下確定，而應代之以參考以下隨附申請專利範圍以及此等申請專利範圍所授權之等效物的完整範疇來確定。

【符號說明】

無

【發明摘要】

【中文發明名稱】

治療癌症之方法

【英文發明名稱】

METHOD OF TREATING CANCER

【中文】

本發明係有關用MET及VEGF之雙重抑制劑來治療癌症，特定言之去勢抗性前列腺癌及骨轉移。

【英文】

This invention is directed to the treatment of cancer, particularly castration-resistant prostate cancer and bone metastases, with a dual inhibitor of MET and VEGF.

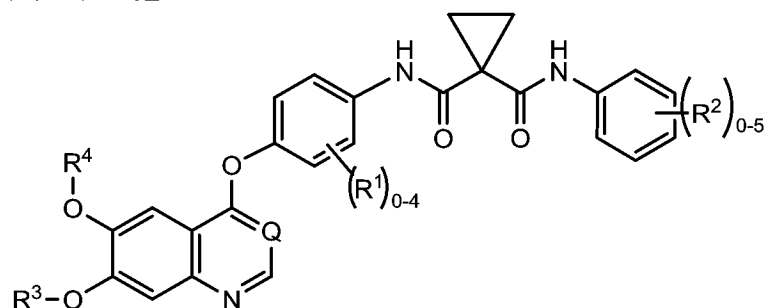
【指定代表圖】

第5圖

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

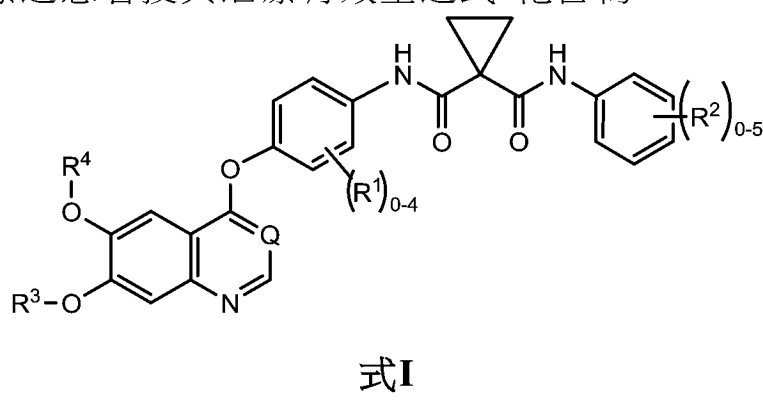


式I

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種抑制與前列腺癌相關之骨癌之成骨性及溶骨性進展的方法，其包含向需要此治療之患者投與治療有效量之式I化合物：

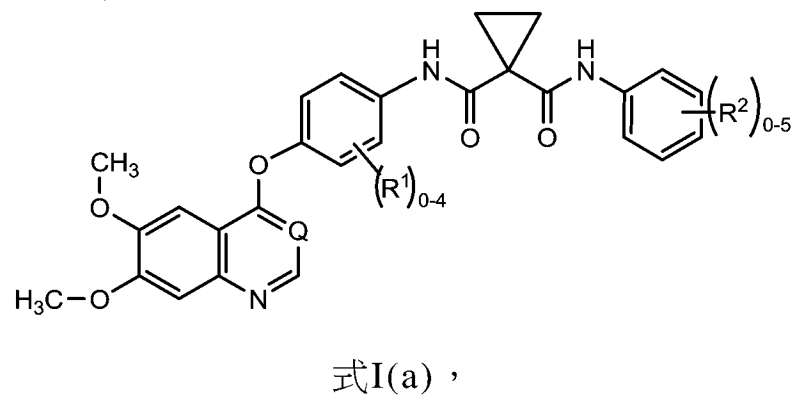


或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

- R¹為鹵基；
- R²為鹵基；
- R³為(C₁-C₆)烷基；
- R⁴為(C₁-C₆)烷基；且
- Q為CH或N。

【第2項】

如申請專利範圍第1項之方法，其中該式I化合物為式Ia化合物：

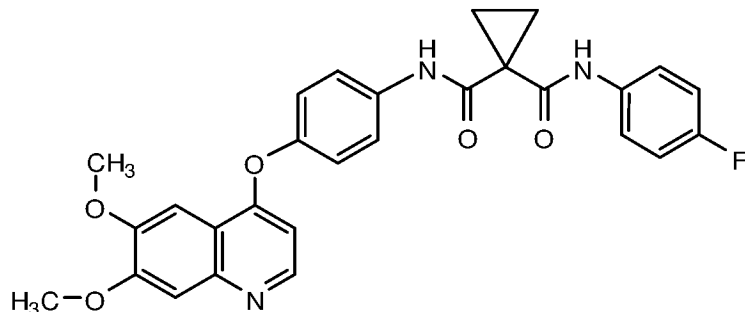


- R¹為鹵基；
- R²為鹵基；且

Q為CH或N。

【第3項】

如申請專利範圍第1至2項之方法，其中該式I化合物為化合物1：



化合物1

或其醫藥學上可接受之鹽。

【第4項】

如申請專利範圍第3項之化合物，其為N-(4-{[6,7-雙(甲基氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺。

【第5項】

如申請專利範圍第1至4項之方法，其中該式(I)、式I(a)化合物及化合物I為(L)-蘋果酸鹽或(D)-蘋果酸鹽。

【第6項】

如申請專利範圍第1至5項之方法，其中該式(I)化合物係呈該(L)蘋果酸鹽及/或該(D)蘋果酸鹽之結晶N-1形式。

【第7項】

一種抑制與前列腺癌相關之骨癌之成骨性進展的方法，其包含向需要此治療之患者投與治療有效量之醫藥組合物，該醫藥組合物包含式I、式Ia化合物或化合物1，或式I、式Ia化合物或化合物1之蘋果酸鹽，或式I、式Ia化合物或化合物1之另一醫藥學上可接受之鹽。

【第8項】

一種抑制與前列腺癌相關之骨癌之溶骨性進展的方法，其包含向需要此治療之患者投與治療有效量之醫藥組合物，該醫藥組合物包含式I、式Ia化合物或化合物1，或式I、式Ia化合物或化合物1之蘋果酸鹽，或式I、式Ia化合物或化合物1之另一醫藥學上可接受之鹽。

【第9項】

如申請專利範圍第1至8項之方法，其中該式I、式Ia化合物或化合物1係以醫藥組合物形式投與。

【第10項】

如申請專利範圍第1至3項之方法，其中該前列腺癌為CRPC。

