



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104902876 B

(45)授权公告日 2018.01.19

(21)申请号 201380062796.7

(22)申请日 2013.11.26

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104902876 A

(43)申请公布日 2015.09.09

(30)优先权数据

61/731,597 2012.11.30 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.06.01

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/071816 2013.11.26

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/085371 EN 2014.06.05

(73)专利权人 葛兰素史克公司

地址 美国特拉华州

(72)发明人 G·坎贝尔 F·亨利柯兹

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100

代理人 沈端 陶家蓉

(51)Int.Cl.

A61K 9/14(2006.01)

A61K 31/519(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

(56)对比文件

CN 102626394 A,2012.08.08,

CN 1872055 A,2006.12.06,

CN 102600132 A,2012.07.25,

CN 101352419 A,2009.01.28,

US 2012183613 A1,2012.07.19,

US 6077871 A,2000.06.20,

CN 102655753 A,2012.09.05,

审查员 张伟

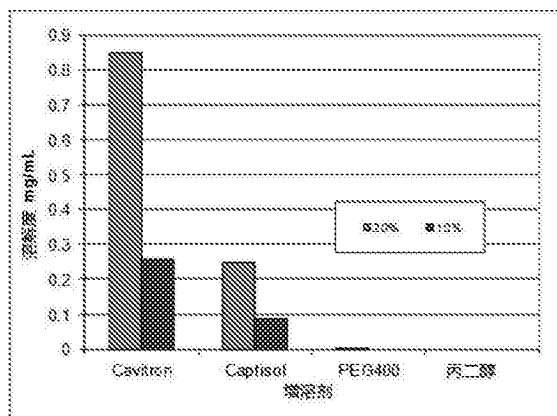
权利要求书2页 说明书23页 附图4页

(54)发明名称

新型药物组合物

(57)摘要

公开了含N-{3-[3-环丙基-5-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-6,8-二甲基-2,4,7-三氧代-3,4,6,7-四氢-2H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]苯基}乙酰胺二甲亚砜溶剂化物的新型药物制剂,使用所述组合物治疗的方法和制备其的工艺。



1. 一种口服溶液用粉剂,其包括:

药物N-{3-[3-环丙基-5-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-6,8-二甲基-2,4,7-三氧代-3,4,6,7-四氢-2H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]苯基}乙酰胺二甲亚砷溶剂化物,其中所述药物的量为0.1%w/w或者少于0.1%w/w,且所述药物的粒度分布是至少90%的所述药物的颗粒为1-20微米,和

增溶剂,其中所述增溶剂是磺丁基- β -环糊精和羟丙甲纤维素的组合,且所述增溶剂以终产物重量的30-95%的量存在。

2. 如权利要求1所述的口服溶液用粉剂,其特征在于,所述增溶剂与所述药物的重量之比大于100比1。

3. 如权利要求1所述的口服溶液用粉剂,其进一步包含缓冲剂和甜味剂。

4. 一种口服溶液,其包括如前述任一项权利要求所述的口服溶液用粉剂和水性载剂。

5. 如权利要求4所述的口服溶液,其还包括防腐剂、缓冲剂、甜味剂、表面活性剂。

6. 如权利要求5所述的口服溶液,其进一步包括增味剂。

7. 具有如下组成的口服溶液用粉剂:

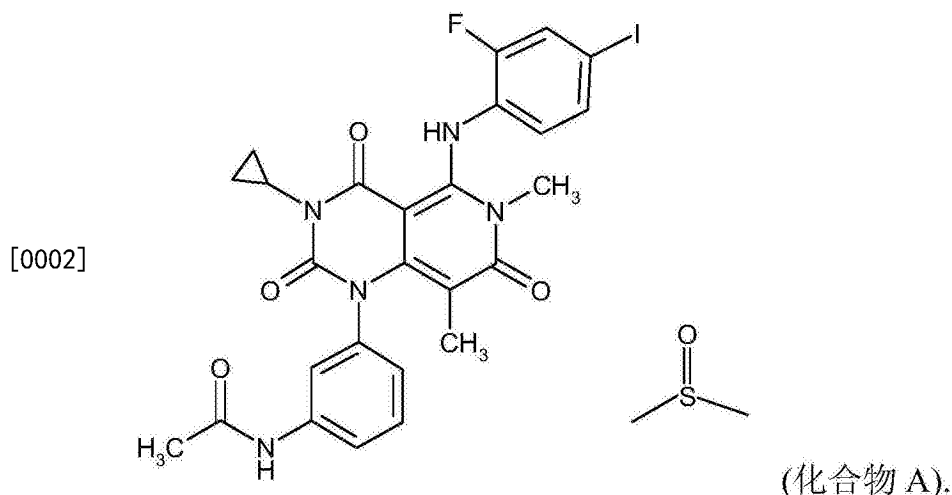
成分	单位配方 (g/瓶) (w/w%)
曲美替尼二甲亚砷, 微粒化活性物质	0.00564 (0.043%)
羟丙基- β -环糊精Cavitron	10.0000 (75.440%)

一水柠檬酸	0.6500 (4.904%)
无水磷酸氢二钠	0.5500 (4.149%)
三氯蔗糖粉末	1.4000 (10.562%)
羟丙甲纤维素	0.1400 (1.056%)
对羟基苯甲酸甲酯	0.0800 (0.604%)
山梨酸钾	0.2000 (1.509%)
草莓香料	0.2300 (1.735%)

新型药物组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及含N-{3-[3-环丙基-5-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-6,8-二甲基-2,4,7-三氧代-3,4,6,7-四氢-2H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]苯基}乙酰胺二甲亚砜溶剂化物的口服溶液用粉剂(PoS),所述溶剂化物由下式(I)表示,称为曲美替尼二甲亚砜、Mekinist®二甲亚砜、GSK1120212B,下文也称为化合物A:



背景技术

[0003] N-{3-[3-环丙基-5-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-6,8-二甲基-2,4,7-三氧代-3,4,6,7-四氢-2H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]苯基}乙酰胺作为未溶剂化化合物(下文的化合物B),是在国际申请号PCT/JP2005/011082(国际申请提交日为2005年6月10日、国际公开号为WO 2005/121142和国际公开日为2005年12月22日)中与其药学上可接受盐和溶剂化物一起,作为用做MEK活性的抑制剂,尤其在治疗癌症中公开且要求权利的化合物,所述申请的完整公开内容通过引用纳入本文。化合物B是实施例4-1的化合物。化合物B能如国际申请号PCT/JP2005/011082所述制备。化合物B能如2006年1月19日公开的美国专利公开号US 2006/0014768所述制备,所述专利的完整公开内容通过引用纳入本文。化合物B是实施例4-1的化合物。

[0004] 化合物B适宜采用二甲亚砜溶剂化物、化合物A或曲美替尼二甲亚砜形式。后文中,“曲美替尼”指曲美替尼二甲亚砜。化合物B适宜采用选自以下的溶剂化物形式:水合物、乙酸、乙醇、硝基甲烷、氯苯、1-戊醇、异丙醇、乙二醇和3-甲基-1-丁醇。溶剂化物和盐形式能由本领域技术人员根据例如国际申请号PCT/JP2005/011082或美国专利公开号US 2006/0014768所述制备。化合物A根据美国专利公开号2006/0014768的实施例4-149制备。

[0005] 口服固体药物剂型是用于分散药学活性化合物的流行且有用的药物形式。已知多种这类形式,包括片剂、胶囊、丸剂、口含锭剂和粉末剂。

[0006] 然而,达到商业规模的可接受口服固体药物剂型的配制尚未明确。体内施用,各药物化合物在治疗药物水平方面作用独特。此外,药学活性化合物尤其是抗肿瘤化合物,通

常与不需要的副作用如毒性(例如基因毒性、致畸性)和不需要的物理或心理表现相关。除了平衡药物与赋形剂的独特化学性质,药物必须以特定量施用,所述量足以提供所需治疗药物水平,但小于产生无法接受副作用的量,或在特定药物的治疗窗口内。此外,配制和制造工艺必须如此以提供完整剂型,维持其完整性直至使用。所述剂型还必须具有可接受的溶解和崩解特性以在使用中提供所需特性。溶解度低和/或采用溶剂化物形式的药学活性化合物可能在制备高质量剂型中出现特别挑战。这些挑战包括体内施用和去溶剂化后的不充足和不恒定暴露,去溶剂化会释放能显示弱药效学特性的未溶剂化化合物。

[0007] 在多种肿瘤类型中对化合物A进行评价,而且最近的III期研究中,化合物A显示在有BRAF V600-突变的阳性转移黑素瘤对象中显示抗肿瘤活性。化合物A作为单一疗法和与其它抗癌药物的组合正被开发,所述其它抗癌药物包括细胞毒性药物和靶向小分子抑制剂。已向FDA提交新药申请(NDA)用于批准0.5mg、1.0mg和2.0mg的化合物A片剂。国际申请号PCT/US2011/066021(国际申请提交日为2011年12月20日、国际公开号为W0 2012/088033和国际公开日为2012年6月28日)公开了化合物A的固体剂型,特别是0.5mg、1.0mg和2.0mg片剂并要求权利。

[0008] 尽管公开的片剂用于成人时可接受,但所述片剂不优选用于向儿童或吞咽片剂困难的个体施用化合物A。在儿童群体中,通常需要药物可作为粉末剂提高,以复原成口服悬液或溶液。该粉末剂需要尝试干燥混合多种赋形剂与活性物质,以期提供流动特性良好且含量均匀的粉末混合物。

[0009] 关于化合物A在儿童制剂中的应用,存在数种额外挑战。例如,药物物质的性质有利于二甲亚砜溶剂化物在高湿度或水环境下转化成去溶剂化形式,从而标准制剂不能提供适当的物理稳定性和水溶解度。另外,化合物A对光非常敏感,因此包装关系到剂型稳定性。此外,发现药物味苦。

[0010] 这些担忧的大量实现会对化合物A体内施用产生不利影响。

[0011] 需要提供适于向儿童群体施用的化合物A的制剂。

发明内容

[0012] 本发明涉及化合物A的口服溶液用粉剂(POS),其适合用水复原。本发明还涉及制备的水溶液、制剂,尤其是稳定的口服药物制剂,其包括与水性载剂混合的化合物A。另外,本发明涉及制备这些制剂的方法。

附图说明

[0013] 图1:图1描述曲美替尼在多种增溶剂存在下的水溶解度。

[0014] 图2:图2描述随着时间和Cavitron浓度而变化的浓度分布曲线,初始浓度为1mg/mL曲美替尼。

[0015] 图3:图3描述HPMC和多种增溶剂对曲美替尼水溶解度的影响,初始浓度为1mg/mL曲美替尼。

[0016] 图4:图4描述使用多种增溶剂下,0.05mg/mL化合物B随着时间变化的溶解度特性。

[0017] 图5:图5描述在不同的调味体系下,活性曲美替尼溶液与匹配安慰剂之间的距离值及其鉴别指数。

具体实施方式

[0018] 在一个实施方式中,本发明涉及含化合物A的口服药物剂型,所述剂型适宜是粉末形式,所述剂型适宜以商业规模生产。这些粉末形式有助于提供安全且有效的治疗。

[0019] 在一个实施方式中,本发明涉及制备的水性制剂,适宜是稳定的口服水性药物制剂,包括与赋形剂和水性载剂混合的化合物A。这些制备的水性形式有助于提供安全且有效的治疗。

[0020] 本文所用的术语“口服溶液用粉剂(POS)”指含药物赋形剂和化合物A的药物制剂。

[0021] 与赋形剂混合的化合物A的直接粉末混合物称为口服溶液用粉剂(POS)。施用前,POS用水性载剂复原形成澄清或有些许颜色的溶液。所述溶液根据患者体重或体表面积施用。

[0022] 发现化合物A可能受光不稳定性影响。无法接受水平的光降解的可能性尤其重要,因为光催化的降解产物可能有毒。

[0023] 在一个实施方式中,本发明涉及含一定量化合物A的口服溶液用粉剂(POS),所述量选自:约0.1%w/w,适宜小于0.1%w/w,适宜约0.043%w/w。这些制剂有助于提供安全且有效的治疗。

[0024] 在一个实施方式中,本发明涉及含化合物A的口服溶液用粉剂(POS),其中增溶剂与化合物A之比大于100比1,适宜大于1000比1,适宜大于1500比1,适宜约1771比1。这些制剂有助于提供安全且有效的治疗。

[0025] 发现化合物A可在操作和配制过程中经历去溶剂化,导致形成未溶剂化的化合物B。化合物B的溶解度远低于化合物A,当从药物组合物中释放时对其药效产生负面影响。本发明制剂适宜包含一定量的去溶剂化化合物B,所述量相较化合物A不超过30%,适宜不超过25%,适宜不超过20%,适宜不超过15%,适宜不超过10%,适宜不超过5%,适宜不超过2%。该制剂有助于提供安全且有效的治疗。

[0026] 发现化合物A在体内施用后能显示弱暴露和吸收。本发明的口服溶液用粉剂(POS)适宜包含微粒化的化合物A,其中至少90%的化合物A颗粒为1-20微米,适宜为2.2-10.5微米,该制剂提供可接受的暴露/吸收特性。本发明的口服溶液用粉剂(POS)适宜包含微粒化的化合物A,其中至少50%的化合物A颗粒为1-6微米,适宜为1.5-4.3微米,该制剂提供可接受的暴露/吸收特性。本发明的口服溶液用粉剂(POS)适宜包含微粒化的化合物A,其中至少10%的化合物A颗粒为0.01-3.0微米,适宜为0.77-1.3微米,该制剂提供可接受的暴露/吸收特性。这些制剂有助于提供安全且有效的治疗。

[0027] 在一个实施方式中,本发明口服溶液用粉剂(POS)中化合物A未微粒化颗粒的粒径分布是90%的化合物A颗粒不大于140微米,适宜为120微米或更小。该制剂提供可接受的暴露/吸收特性。这些制剂有助于提供安全且有效的治疗。

[0028] 本文所用的术语“改善性质”和其衍生词考虑化合物A从POS(采用本发明的一方面)体内释放的药代动力学特性相较某一制剂(不采用本发明该方面)的数种优势,所述制剂适宜以商业规模生产。改善性质的示例包括:当POS与水性载剂混合时,口服生物利用度增加、物理和化学稳定性提高、光稳定性提高、药代动力学特性恒定、药代动力学特性改善、溶出速率恒定以及口服药物制剂稳定。

[0029] 除非另有定义,本文所用的术语“药物”或“活性成分”和其衍生词指化合物A或N-{3-[3-环丙基-5-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-6,8-二甲基-2,4,7-三氧代-3,4,6,7-四氢-2H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]苯基}乙酰胺二甲亚砷。

[0030] 本文所用的术语“化合物B”和其衍生物指N-{3-[3-环丙基-5-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-6,8-二甲基-2,4,7-三氧代-3,4,6,7-四氢-2H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]苯基}乙酰胺,作为游离或无盐和未溶剂化的化合物。化合物B还指一定量化合物A中所述量的游离或无盐和未溶剂化的化合物。

[0031] 本文所用的术语“商业规模”和其衍生词指制备大于约20kg POS的批量规模,适宜大于50kg,适宜大于75kg,或适于制备至少约10,000POS剂量的批量大小,适宜至少约25,000剂,适宜至少约50,000剂。

[0032] 术语“有效量”和其衍生词指一定量的药物或活性成分,其会引起例如研究人员或临床医生所探寻的组织、系统、动物或人的生物或医学响应。此外,术语“治疗有效量”指与未接受所述量的对应对象相比,引起治疗改善、治愈、防止或减轻疾病、紊乱或副作用,或者疾病或紊乱进展速度降低的任何量。该术语的范围还包括有效提高正常生理功能的量。

[0033] 本文所用的术语“共施用”指同时施用或以任何方式分开依序施用含化合物A的固体或液体口服药物剂型和其他一种或多种活性剂,所述活性剂已知用于治疗癌症,包括化疗和放疗。本文所用的术语“其它一种或多种活性剂”包括已知或证明在施用于需要癌症治疗的患者时显示有利性质的任何化合物或治疗剂。如本文所用,“其它一种或多种活性剂”与其它一种或多种抗肿瘤剂可互换使用。优选地,若非同时施用,所述化合物在彼此接近的时间内施用。此外,化合物是否以同一剂型施用无关紧要,例如一种化合物可注射施用而另一化合物可口服施用。适当地,“共施用”基本由含化合物A的液体口服药物剂型和含其它活性剂的第二药物剂型组成。适当地,“共施用”基本由含化合物A的液体口服药物剂型、含其它活性剂的第二药物剂型以及含另一活性剂的第三药物剂型组成。

[0034] 通常,对所治疗易感肿瘤有活性的任何抗肿瘤剂可在本发明的癌症治疗中共施用。所述药剂的示例可参见《癌——肿瘤学原理与实践》(Cancer-Principles and Practice of Oncology), V.T.Devita和S.Hellman(编),第6版(2001年2月15日),利平科特·威廉斯·威尔金斯出版公司(Lippincott Williams&Wilkins Publishers)。本领域普通技术人员能根据药物和所涉及癌症的具体特征鉴别哪种药剂组合有用。用于本发明的典型抗肿瘤剂包括但不限于抗微管剂如双萜类和长春花生物碱;铂配位络合物;烷化剂如氮芥、噻嗪磷、烷基磺酸盐、亚硝基脲和三氮烯;抗生素如蒽环类抗生素、放线菌素和博来霉素;拓扑异构酶II抑制剂如表鬼臼毒素;抗代谢剂如嘌呤和嘧啶类似物和抗叶酸化合物;拓扑异构酶I抑制剂如喜树碱;激素和激素类似物;信号转导通路抑制剂;非受体酪氨酸激酶血管发生抑制剂;免疫治疗剂;促凋亡剂;细胞周期信号抑制剂;蛋白酶体抑制剂;和癌代谢抑制剂。

[0035] 与本发明药物剂型联用或共施用的其它一种或多种活性剂(抗肿瘤剂)示例是化疗剂。

[0036] 抗微管剂或抗有丝分裂剂是在细胞周期的M期或有丝分裂期针对肿瘤细胞微管具有活性的时相特异性药剂。抗微管剂的示例包括但不限于双萜类和长春花生物碱。

[0037] 源自天然来源的双萜类是时相特异性抗癌剂,其在细胞周期的G₂/M期运作。双萜类被认为通过结合微管的β-微管蛋白使其亚基稳定。然后,蛋白分解看来受到抑制,有丝分

裂被阻滞且随后细胞死亡。双萜类示例包括但不限于紫杉醇和其类似物多西他赛。

[0038] 紫杉醇,即具有(2R,3S)-N-苯甲酰-3-苯基异丝氨酸的5 β ,20-环氧-1,2 α ,4,7 β ,10 β ,13 α -六羟基紫杉烷-11-烯-9-酮-4,10-二乙酸酯-2-苯甲酸酯-13-酯;是分离自太平洋紫杉短叶红豆杉(*Taxus brevifolia*)的天然双萜产物,可作为注射液TAXOL®市售可得。

其是萜烯的紫杉烷家族成员。美国已批准紫杉醇临床用于治疗难治性卵巢癌和乳腺癌。

[0039] 多西他赛,即具有5 β ,20-环氧-1,2 α ,4,7 β ,10 β ,13 α -六羟基紫杉烷-11-烯-9-酮-4-乙酸酯-2-苯甲酸酯三水合物的(2R,3S)-N-羧基-3-苯基异丝氨酸,N-叔丁基酯,13-酯;可作为注射液TAXOTERE®市售可得。多西他赛适用于治疗乳腺癌。多西他赛是紫杉醇q.v.的半合成衍生物,用萃取自欧洲紫杉针叶的天然前体10-脱乙酰-巴卡亭III制备。多西他赛的剂量限制性毒性是嗜中性白血球减少症。

[0040] 长春花生物碱是源自长春花植物的时相特异性抗肿瘤剂。长春花生物碱通过特异性结合微管蛋白而在细胞周期的M期(有丝分裂)起作用。因此,结合的微管蛋白分子不能聚合成微管。有丝分裂被认为滞留于中期,随后是细胞死亡。长春花生物碱示例包括但不限于长春花碱、长春新碱和长春瑞滨。

[0041] 长春花碱,即硫酸长春碱可作为注射液VELBAN®市售可得。尽管其可能适用于多种实体瘤的二线治疗,其主要适用于治疗睾丸癌和多种淋巴瘤,包括霍奇金病;淋巴细胞性淋巴瘤和组织细胞性淋巴瘤。骨髓抑制是长春花碱的剂量限制副作用。

[0042] 长春新碱,即22-氧代硫酸长春碱,可作为注射液ONCOVIN®市售可得。长春新碱适用于治疗急性白血病,也被发现用于霍奇金和非霍奇金恶性淋巴瘤的治疗方案。秃头症和神经系统影响是长春新碱最常见的副作用,骨髓抑制和胃肠粘膜炎症影响出现的程度较小。

[0043] 长春瑞滨,即3',4'-二去氢-4'-去氧-C'-去甲长春碱[R-(R*,R*)-2,3-二羟基丁二酸盐(1:2)(盐)],可作为酒石酸长春瑞滨注射液(NAVELBINE®)市售可得,其是半合成长春花生物碱。长春瑞滨适合作为单一药剂或与其它化疗剂如顺铂联合治疗多种实体瘤,尤其是非小细胞肺癌、晚期乳腺癌和激素抵抗性前列腺癌。骨髓抑制是长春瑞滨最常见的剂量限制副作用。

[0044] 铂配位络合物是非时相特异性抗癌剂,其与DNA相互作用。铂络合物进入肿瘤细胞,经历水合作用并与DNA形成链内和链间交联,引起对肿瘤的不利生物作用。铂配位络合物示例包括但不限于顺铂和卡铂。

[0045] 顺铂,即顺式二氨二氯铂可作为注射液PLATINOL®市售可得。顺铂主要适于治疗转移性睾丸癌和卵巢癌以及晚期膀胱癌。顺铂的主要剂量限制副作用是中毒性肾损害和耳毒性,中毒性肾损害可通过水合和利尿来控制。

[0046] 卡铂,即二氨[1,1-环丁烷-二羧酸(2-)-0,0']铂可作为注射液PARAPLATIN®市售可得。卡铂主要适用于晚期卵巢癌的一线 and 二线治疗。骨髓抑制是卡铂的剂量限制性毒性。

[0047] 烷化剂是非时相特异性抗癌剂和强亲电试剂。通常,烷化剂经DNA分子的亲核部分如磷酸、氨基、巯基、羟基、羧基和咪唑基团通过烷化与DNA形成共价连接。这类烷化破坏核酸功能,导致细胞死亡。烷化剂示例包括但不限于氮芥如环磷酰胺、美法仑和苯丁酸氮芥;

烷基磺酸盐如白消安；亚硝基脲如卡莫司汀；和三氮烯如达卡巴嗪。

[0048] 环磷酰胺，即2-[双(2-氯乙基)氨基]四氢-2H-1,3,2-噁磷-2-氧化物一水合物可作为注射液或片剂**CYTOXAN®**市售可得。环磷酰胺适合作为单一药剂或与其它化疗剂联合治疗恶性淋巴瘤、多发性骨髓瘤和白血病。秃头症、恶心、呕吐和白血球减少症是环磷酰胺最常见的剂量限制性副作用。

[0049] 美法仑，即4-[双(2-氯乙基)氨基]-L-苯丙氨酸可作为注射液或片剂**ALKERAN®**市售可得。美法仑适用于多发性骨髓瘤和非可切除卵巢上皮癌的姑息疗法。骨髓抑制是美法仑最常见的剂量限制副作用。

[0050] 苯丁酸氮芥，即4-[双(2-氯乙基)氨基]苯丁酸可作为**LEUKERAN®**片剂市售可得。苯丁酸氮芥适用于慢性淋巴性白血病、恶性淋巴瘤如淋巴肉瘤、巨滤泡性淋巴瘤和霍奇金病的姑息疗法。骨髓抑制是苯丁酸氮芥最常见的剂量限制副作用。

[0051] 白消安，即1,4-丁二醇二甲烷磺酸盐可作为**MYLERAN®**片剂市售可得。白消安适用于慢性髓细胞性白血病的姑息疗法。骨髓抑制是白消安最常见的剂量限制副作用。

[0052] 卡莫司汀，即1,3-[双(2-氯乙基)-1-亚硝基脲]可作为单一冻干材料药瓶**BiCNU®**市售可得。卡莫司汀适用于作为单一药剂或与其它药剂联合以姑息治疗脑肿瘤、多发性骨髓瘤、霍奇金病和非霍奇金淋巴瘤。延迟性骨髓抑制是卡莫司汀最常见的剂量限制副作用。

[0053] 达卡巴嗪，即5-(3,3-二甲基-1-三氮烯)-咪唑-4-羧酰胺可作为单一材料药瓶**DTIC-Dome®**市售可得。达卡巴嗪适用于治疗转移性恶性黑素瘤，以及与其它药剂联用于霍奇金病的二线治疗。恶心、呕吐和厌食是达卡巴嗪最常见的剂量限制性副作用。

[0054] 抗生素抗肿瘤药是结合或插入DNA的非时相特异性试剂。通常，这类作用产生稳定的DNA复合物或链断裂，其破坏核酸的正常功能，导致细胞死亡。抗生素抗肿瘤药的示例包括但不限于放线菌素如更生霉素，蒽环霉素如道诺霉素和阿霉素；以及博来霉素。

[0055] 更生霉素也称为放线菌素D，可作为**COSMEGEN®**注射形式市售可得。更生霉素适用于治疗威尔母氏瘤(Wilm's tumor)和横纹肌肉瘤。恶心、呕吐和厌食是更生霉素最常见的剂量限制性副作用。

[0056] 道诺霉素，即(8S-顺式)-8-乙酰基-10-[(3-氨基-2,3,6-三去氧- α -L-来苏-六吡喃基) 氧基]-7,8,9,10-四氢-6,8,11-三羟基-1-甲氧基-5,12四并苯醌盐酸盐，可作为**DAUNOXOME®**脂质体注射形式或**CERUBIDINE®**注射剂市售可得。道诺霉素适用于急性非淋巴细胞性白血病和晚期HIV相关卡波西氏肉瘤治疗中的缓解诱导。骨髓抑制是道诺霉素最常见的剂量限制性副作用。

[0057] 阿霉素，即(8S,10S)-10-[(3-氨基-2,3,6-三去氧- α -L-来苏-六吡喃基) 氧基]-8-羟基乙酰基，7,8,9,10-四氢-6,8,11-三羟基-1-甲氧基-5,12-四并苯醌盐酸盐，可作为注射形式**RUBEX®**或**ADRIAMYCINRDF®**市售可得。阿霉素主要适用于治疗急性成淋巴细胞性白血病和急性髓系白血病，但也是治疗一些实体瘤和淋巴瘤的有用组分。骨髓抑制是阿霉素最常见的剂量限制性副作用。

[0058] 博来霉素，即分离自轮枝链霉菌(*Streptomyces verticillus*)菌株的细胞毒性糖

肽抗生素混合物,可作为**BLENOXANE®**市售可得。博来霉素适用于作为单一药剂或与其它药剂联合以姑息治疗鳞状细胞癌、淋巴瘤和睾丸癌。肺和皮肤毒性是博来霉素最常见的剂量限制性副作用。

[0059] 拓扑异构酶II抑制剂包括但不限于表鬼臼毒素。

[0060] 表鬼臼毒素是源自曼德拉草植物的时相特异性抗肿瘤剂。表鬼臼毒素通常通过与拓扑异构酶II和DNA形成三元复合物,导致DNA链断裂影响细胞周期中S和G₂期的细胞。所述链断裂积聚,随后细胞死亡。表鬼臼毒素的示例包括但不限于依托泊苷和替尼泊苷。

[0061] 依托泊苷,即4'-脱甲基-表鬼臼毒素9[4,6-O-(R)-亚乙基-β-D-吡喃葡萄糖苷],可作为注射液或胶囊**VePESID®**市售可得且通常称为VP-16。依托泊苷适用于作为单一药剂或与其它化疗剂联合治疗睾丸癌和非小细胞肺癌。骨髓抑制是依托泊苷最常见的副作用。白细胞减少的发病率往往比血小板减少更严重。

[0062] 替尼泊苷,即4'-脱甲基-表鬼臼毒素9[4,6-O-(R)-噻吩亚甲基-β-D-吡喃葡萄糖苷],可作为注射液**VUMON®**市售可得且通常称为VM-26。替尼泊苷适用于作为单一药剂或与其它化疗剂联合治疗儿童的急性白血病。骨髓抑制是替尼泊苷最常见的剂量限制性副作用。替尼泊苷能诱导白细胞减少和血小板减少。

[0063] 抗代谢物肿瘤剂是在细胞周期S期(DNA合成)作用的时相特异性抗肿瘤剂,其通过抑制DNA合成或者抑制嘌呤或嘧啶碱基合成并从而限制DNA合成。因此,S期不进展且随之细胞死亡。抗代谢物肿瘤剂的示例包括但不限于氟尿嘧啶、氨甲蝶呤、阿糖胞苷、巯基嘌呤、硫鸟嘌呤和吉西他滨。

[0064] 5-氟尿嘧啶,即5-氟-2,4-(1H,3H)嘧啶二酮作为氟尿嘧啶市售可得。施用5-氟尿嘧啶导致胸苷酸合成抑制且还掺入RNA和DNA。结果通常是细胞死亡。5-氟尿嘧啶适用于作为单一药剂或与其它化疗剂联合治疗乳腺癌、结肠癌、直肠癌、胃癌和胰腺癌。骨髓抑制和粘膜炎是5-氟尿嘧啶的剂量限制性副作用。其它氟嘧啶类似物包括5-氟脱氧尿苷(氟尿苷)和5-氟脱氧尿苷单磷酸盐。

[0065] 阿糖胞苷,即4-氨基-1-β-D-阿拉伯呋喃糖基-2(1H)-嘧啶酮,作为**CYTOSAR-U®**市售可得且通常称为Ara-C。阿糖胞苷被认为通过末端掺入增长的DNA链,抑制DNA链延长而在S期显示细胞周期特异性。阿糖胞苷适用于作为单一药剂或与其它化疗剂联合治疗急性白血病。其它胞苷类似物包括5-氮胞苷和2',2'-二氟脱氧胞嘧啶核苷(吉西他滨)。阿糖胞苷诱导白细胞减少、血小板减少和粘膜炎。

[0066] 巯基嘌呤,即1,7-二氢-6H-嘌呤-6-硫酮一水合物,作为**PURINETHOL®**市售可得。巯基嘌呤通过未指明机制抑制DNA合成而在S期显示细胞周期特异性。巯基嘌呤适用于作为单一药剂或与其它化疗剂联合治疗急性白血病。骨髓抑制和胃肠粘膜炎是高剂量巯基嘌呤的预期副作用。有用的巯基嘌呤类似物是硫唑嘌呤。

[0067] 硫鸟嘌呤,即2-氨基-1,7-二氢-6H-嘌呤-6-硫酮,作为**TABLOID®**市售可得。硫鸟嘌呤通过未指明机制抑制DNA合成而在S期显示细胞周期特异性。硫鸟嘌呤适用于作为单一药剂或与其它化疗剂联合治疗急性白血病。包括白细胞减少、血小板减少和贫血的骨髓抑制是施用硫鸟嘌呤最常见的剂量限制性副作用。然而,胃肠道副作用会发生且为剂量限制性。其它嘌呤类似物包括喷司他丁、赤型-羟基壬基腺嘌呤、磷酸氟达拉滨和克拉屈滨。

[0068] 吉西他滨,即2'-脱氧-2',2'-二氟胞嘧啶单盐酸盐(β -异构体),作为GEMZAR®市售可得。吉西他滨通过阻断细胞经由G1/S期边界进展而在S期显示细胞周期特异性。吉西他滨适用于与顺铂联合治疗局部晚期非小细胞肺癌,以及单独治疗局部晚期胰腺癌。包括白细胞减少、血小板减少和贫血的骨髓抑制是施用吉西他滨最常见的剂量限制性副作用。

[0069] 氨甲蝶呤,即N-[4[[(2,4-二氨基-6-蝶啶基) 甲基] 甲氨基] 苯甲酰]-L-谷氨酸,作为甲氨蝶呤钠市售可得。氨甲蝶呤通过抑制嘌呤核苷酸和胸苷酸合成所需的二氢叶酸还原酶抑制DNA合成、修复和/或复制而在S期显示细胞周期特异性。氨甲蝶呤适用于作为单一药剂或与其它化疗剂联合治疗绒毛膜癌、脑膜白血病、非霍奇金淋巴瘤以及乳腺癌、头部癌、颈部癌、卵巢癌和膀胱癌。骨髓抑制(白细胞减少、血小板减少和贫血)和粘膜炎是施用氨甲蝶呤的预期副作用。

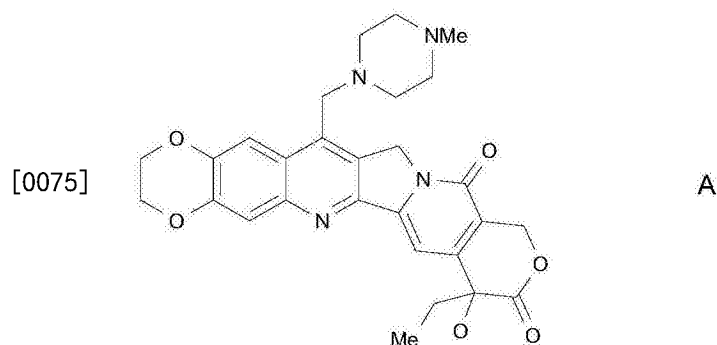
[0070] 包括喜树碱和喜树碱衍生物在内的喜树碱作为拓扑异构酶I抑制剂可获得,或正在开发中。喜树碱细胞毒素活性被认为与其拓扑异构酶I抑制剂活性相关。喜树碱的示例包括但不限于伊立替康、托泊替康和下述不同光学形式的7-(4-甲基哌嗪-亚甲基)-10,11-乙二氧基-20-喜树碱。

[0071] 盐酸伊立替康,即(4S)-4,11-二乙基-4-羟基-9-[(4-哌啶基哌啶) 羰氧基]-1H-吡喃并[3',4',6,7] 吡嗪[1,2-b] 喹啉-3,14(4H,12H)-二酮盐酸盐,作为注射液CAMPTOSAR®市售可得。

[0072] 伊立替康是喜树碱衍生物,与其活性代谢物SN-38一起结合拓扑异构酶I-DNA复合体。细胞毒性被认为是不可修复双链断裂的结果,其由拓扑异构酶I:DNA:伊立替康或SN-38三元复合物与复制酶相互作用导致。伊立替康适用于治疗结肠或直肠的转移性癌症。盐酸伊立替康的剂量限制性副作用是包括嗜中性白血球减少症的骨髓抑制和包括腹泻的GI作用。

[0073] 盐酸托泊替康,即(S)-10-[(二甲基氨基) 甲基]-4-乙基-4,9-二羟基-1H-吡喃并[3',4',6,7] 吡嗪[1,2-b]-喹啉-3-14(4H,12H)-二酮单盐酸盐,作为注射液HYCAMTIN®市售可得。托泊替康是喜树碱衍生物,其结合拓扑异构酶I-DNA复合体并防止单链断裂再连接,所述断裂由拓扑异构酶I响应DNA分子扭应变导致。托泊替康适用于转移性卵巢癌和小细胞肺癌的二线治疗。盐酸托泊替康的剂量限制性副作用是骨髓抑制,主要是嗜中性白血球减少症。

[0074] 还对下式A的喜树碱衍生物感兴趣,包括外消旋混合物(R,S)型以及R和S对映异构体:



[0076] 化学名为“7-(4-甲基哌嗪基-亚甲基)-10,11-亚乙二氧基-20(R,S)-喜树碱”(外

消旋混合物)或“7-(4-甲基哌嗪基-亚甲基)-10,11-亚乙二氧基-20(R)-喜树碱”(R对映异构体)或“7-(4-甲基哌嗪基-亚甲基)-10,11-亚乙二氧基-20(S)-喜树碱”(S对映异构体)。这类化合物以及相关化合物(包括制备方法)描述于美国专利号6,063,923;5,342,947;5,559,235和5,491,237。

[0077] 激素和激素类似物是治疗癌症的有用化合物,其中激素与癌生长和/或不生长之间存在关联。用于癌症治疗的激素和激素类似物示例包括但不限于肾上腺皮质甾类如强的松和泼尼松龙,其用于治疗儿童的恶性淋巴瘤和急性白血病;氨鲁米特和其它芳香酶抑制剂如阿那曲唑、来曲唑、伏氯唑和依西美坦,用于治疗肾上腺皮质癌和含雌激素受体的激素依赖性乳腺癌;孕激素如醋酸甲地孕酮,用于治疗激素依赖性乳腺癌和子宫内膜癌;雌激素,雄激素和抗雄激素如氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、醋酸环丙孕酮以及5 α -还原酶如非那雄胺和度他雄胺,用于治疗前列腺癌和良性前列腺肥大;抗雌激素如它莫西芬、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬、碘昔芬以及选择性雌激素受体调节剂(SERMS)如美国专利号5,681,835、5,877,219和6,207,716所述的那些,用于治疗激素依赖性乳腺癌和其它易感性癌症;促性腺激素释放激素(GnRH)和其类似物,其刺激促黄体生成激素(LH)和/或促滤泡激素(FSH)释放以治疗前列腺癌,例如LHRH激动剂和拮抗剂如醋酸戈舍瑞林和亮丙瑞林。

[0078] 信号转导通路抑制剂是阻断或抑制引起胞内变化的化学过程的抑制剂。如本文所用,此变化是细胞增殖或分化。用于本发明的信号转导抑制剂包括以下的抑制剂:受体酪氨酸激酶、非受体酪氨酸激酶、SH2/SH3结构域阻断剂、丝氨酸/苏氨酸激酶、磷脂酰肌醇3-激酶、肌醇信号传递和Ras癌基因。

[0079] 数种蛋白酪氨酸激酶催化细胞生长调节所涉及的多种蛋白中特定酪氨酸残基的磷酸化。这些蛋白酪氨酸激酶能大致分成受体或非受体激酶。

[0080] 受体酪氨酸激酶是跨膜蛋白,具有胞外配体结合域、跨膜结构域和酪氨酸激酶结构域。受体酪氨酸激酶参与细胞生长调节且一般称为生长因子受体。不恰当或不受控活化许多这些激酶即异常激酶生长因子受体活性,例如通过过表达或突变,显示导致不受控的细胞生长。因此,所述激酶的异常活性与恶性组织生长相关。因而,这类激酶的抑制剂能提供癌症治疗方法。例如,生长因子受体包括表皮生长因子受体(EGFr)、血小板来源的生长因子受体(PDGFr)、erbB2、erbB4、血管内皮生长因子受体(VEGFr)、具有免疫球蛋白样和表皮生长因子同源结构域的酪氨酸激酶(TIE-2)、胰岛素生长因子-I(IGFI)受体、巨噬细胞集落刺激因子(cfms)、BTK、ckit、cmet、成纤维细胞生长因子(FGF)受体、Trk受体(TrkA、TrkB和TrkC)、肝配蛋白(eph)受体和RET原癌基因。数种生长受体抑制剂正在开发中且包括配体拮抗剂、抗体、酪氨酸激酶抑制剂和反义寡核苷酸。生长因子受体和抑制生长因子受体功能的试剂描述于例如Kath, John C.,《治疗学专利中的专家意见》(Exp.Opin.Ther.Patents)(2000)10(6):803-818;Shawver等DDT第2卷第2期,1997年2月;和Lofts,F.J.等,“作为靶标的生长因子受体(Growth factor receptors as targets)”,《癌症化疗的新分子靶标》(New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy),Workman,Paul和Kerr,David编,伦敦的CRC出版社(CRC press)1994。

[0081] 非生长因子受体激酶的酪氨酸激酶称为非受体酪氨酸激酶。用于本发明的非受体酪氨酸激酶是抗癌药的靶点或潜在靶点,包括cSrc、Lck、Fyn、Yes、Jak、cAbl、FAK(粘着斑激酶)、布鲁顿酪氨酸激酶和Bcr-Abl。这类非受体激酶和抑制非受体酪氨酸激酶功能的试剂

描述于Sinh,S.和Corey,S.J.,(1999)《血液疗法和干细胞研究期刊》(Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research) 8 (5):465-80;和Bolen,J.B.,Brugge,J.S.,(1997)《免疫学年鉴》(Annual review of Immunology).15:371-404。

[0082] SH2/SH3结构域阻断剂是破坏多种酶或衔接蛋白中SH2或SH3结构域结合的试剂,所述酶或衔接蛋白包括PI3-K p85亚基、Src家族激酶、衔接分子(Shc、Crk、Nck、Grb2)和Ras-GAP。作为抗癌药靶标的SH2/SH3结构域参见Smithgall,T.E.(1995),《药理学和毒物学方法期刊》(Journal of Pharmacological and Toxicological Methods).34(3)125-32。

[0083] 丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂包括MAP激酶级联阻断剂,其包括Raf激酶(rafk)、丝裂原或胞外调节激酶(MEK)和胞外调节激酶(ERK)的阻断剂;蛋白激酶C家族成员阻断剂,包括PKC(alpha,beta,gamma,epsilon,mu,lambda,iota,zeta)。Ikb激酶家族(IKKa、IKKb)、PKB家族激酶、akt激酶家族成员、PDK1和TGFβ受体激酶阻断剂。这类丝氨酸/苏氨酸激酶和其抑制剂描述于Yamamoto,T.,Taya,S.,Kaibuchi,K.,(1999),《生物化学期刊》(Journal of Biochemistry).126(5)799-803;Brodt,P,Samani,A.和Navab,R.(2000),《生物化学药理学》,(Biochemical Pharmacology),60.1101-1107;Massague,J.,Weis-Garcia,F.(1996)《癌症调查》(Cancer Surveys).27:41-64;Philip,P.A.和Harris,A.L.(1995),《癌症治疗和研究》(Cancer Treatment and Research).78:3-27,Lackey,K.等《生物有机和药物化学杂志》(Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters), (10),2000,223-226;美国专利号6,268,391;Pearce,L.R等.《分子细胞生物学自然综述》(Nature Reviews Molecular Cell Biology) (2010) 11,9-22和Martinez-Iacaci,L.等,《国际癌症期刊》(Int.J.Cancer) (2000),88(1),44-52。

[0084] 本发明的药学活性化合物适宜与B-Raf抑制剂联用。适当地,国际申请号PCT/US2009/042682(国际申请提交日为2009年5月4日)公开了N-{3-[5-(2-氨基-4-嘧啶基)-2-(1,1-二甲基乙基)-1,3-噻唑-4-基]-2-氟苯基}-2,6-二氟苯磺酰胺或其药学上可接受盐并要求权利,所述申请的完整公开内容通过引用纳入本文。N-{3-[5-(2-氨基-4-嘧啶基)-2-(1,1-二甲基乙基)-1,3-噻唑-4-基]-2-氟苯基}-2,6-二氟苯磺酰胺能如国际申请号PCT/US2009/042682所述制备。

[0085] 本发明的药学活性化合物适宜与Akt抑制剂联用。适当地,国际申请号PCT/US2008/053269(国际申请提交日为2008年2月7日、国际公开号W02008/098104和国际公开日为2008年8月14日)公开了N-{(1S)-2-氨基-1-[(3,4-二氟苯基)甲基]乙基}-5-氯-4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-呋喃羧酰胺或其药学上可接受盐并要求权利,所述申请的完整公开内容通过引用纳入本文。N-{(1S)-2-氨基-1-[(3,4-二氟苯基)甲基]乙基}-5-氯-4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-呋喃羧酰胺是实施例224的化合物且能如国际申请号PCT/US2008/053269所述制备。

[0086] 本发明的药学活性化合物适宜与Akt抑制剂联用。适当地,国际申请号PCT/US2008/053269(国际申请提交日为2008年2月7日、国际公开号W02008/098104和国际公开日为2008年8月14日)公开了N-{(1S)-2-氨基-1-[(3-氟苯基)甲基]乙基}-5-氯-4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噻吩羧酰胺或其药学上可接受盐并要求权利,所述申请的完整公开内容通过引用纳入本文。N-{(1S)-2-氨基-1-[(3-氟苯基)甲基]乙基}-5-氯-4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噻吩羧酰胺是实施例96的化合物且能如国际申请号PCT/

US2008/053269所述制备。N-[(1S)-2-氨基-1-[(3-氟苯基)甲基]乙基]-5-氯-4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噻吩羧酰适宜采用盐酸盐形式。所述盐形式能由本领域技术人员根据国际申请号PCT/US2010/022323(国际申请提交日为2010年1月28日)所述制备。

[0087] 磷脂酰肌醇3-激酶家族成员的抑制剂也可用于本发明,包括PI3-激酶、ATM、DNA-PK和Ku的阻断剂。这些激酶参见Abraham,R.T.(1996),《免疫学新观点》(Current Opinion in Immunology).8(3)412-8;Canman,C.E.,Lim,D.S.(1998),《致癌基因》(Oncogene)17(25)3301-3308;Jackson,S.P.(1997),《国际生物化学和细胞生物学期刊》(International Journal of Biochemistry and Cell Biology).29(7):935-8;和Zhong,H.等,《癌症研究》(Cancer res), (2000)60(6),1541-1545。

[0088] 本发明还对肌醇信号传递抑制剂感兴趣,如磷脂酶C阻断剂和肌醇类似物。这种信号抑制剂描述于Powis,G.和Kozikowski A.,(1994)《癌症化疗的新分子靶标》,Paul Workman和David Kerr编,伦敦的CRC出版社1994。

[0089] 另一组信号转导通路抑制剂是Ras癌基因抑制剂。这类抑制剂包括法呢基转移酶、香叶基-香叶基转移酶和CAAX蛋白酶以及反义寡核苷酸、核酶和免疫治疗的抑制剂。该抑制剂显示在含野生型突变ras的细胞中阻断ras活化,从而用作抗增殖剂。Ras癌基因抑制参见Scharovsky,O.G.,Rozados,V.R.,Gervasoni,S.I.Matar,P.(2000),《生物医学科学期刊》(Journal of Biomedical Science).7(4)292-8;Ashby,M.N.(1998),《脂类学新观点》(Current Opinion in Lipidology).9(2)99-102;和《生物化学与生物物理学学报》(Biochim.Biophys.Acta), (1989)1423(3):19-30。

[0090] 如上所述,受体激酶配体结合的抗体拮抗剂还可充当信号转导抑制剂。该组信号转导通路抑制剂包括使用受体酪氨酸激酶胞外配体结合域的人源化抗体。例如,Imclone C225 EGFR特异性抗体(参见Green,M.C.等,《实体瘤的单克隆抗体疗法》(Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors),《癌症治疗综述》(Cancer Treat.Rev.), (2000), 26(4),269-286); Herceptin®erbB2抗体;和2CB VEGFR2特异性抗体(参见Brekken,R.A.等,《单克隆抗VEGF抗体选择性抑制VEGFR2活性可阻断小鼠的肿瘤生长》(Selective Inhibition of VEGFR2Activity by a monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice),《癌症研究》(Cancer Res.) (2000)60,5117-5124)。

[0091] 非受体激酶血管生成抑制剂还可用于本发明。血管生成相关VEGFR和TIE2的抑制剂如以上关于信号转导抑制剂所述(2种受体都是受体酪氨酸激酶)。血管生成一般与erbB2/EGFR信号传递相关,因为erbB2和EGFR的抑制剂显示抑制血管生成,主要是VEGF表达。因此,非受体酪氨酸激酶抑制剂可与本发明化合物联用。例如,抗VEGF抗体不识别VEGFR(受体酪氨酸激酶)但结合配体;整合素($\alpha_v\beta_3$)的小分子抑制剂会抑制血管生成;内皮抑素和血管抑素(非RTK)也证明与所公开化合物组合时有用。

[0092] 免疫治疗方案所用药剂还可与式(I)化合物联用。有一些免疫策略可产生免疫应答。这些策略一般在肿瘤疫苗领域内。免疫方法的功效可通过用小分子抑制剂联合抑制信号通路来大幅提高。针对erbB2/EGFR的免疫/肿瘤疫苗方法参见Reilly RT等.(2000),《癌症研究》(Cancer Res.)60:3569-3576;和Chen Y,Hu D,Eling DJ,Robbins J,和Kipps TJ.(1998),《癌症研究》(Cancer Res.)58:1965-1971。

[0093] 用于促凋亡方案的试剂(如bcl-2反义寡核苷酸)也可用于本发明组合。Bcl-2蛋白

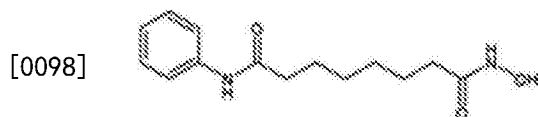
家族成员阻断细胞凋亡。因此,bcl-2上调与化学抗性相关。研究显示表皮生长因子(EGF)刺激bcl-2家族的抗凋亡成员(即mcl-1)。因此,设计成下调肿瘤中bcl-2表达的策略显示临床益处,即Genta G3139bcl-2反义寡核苷酸。所述针对bcl-2采用反义寡核苷酸策略的促凋亡策略参见Water JS等.(2000),J.Clin.Oncol.18:1812-1823;和Kitada S等.(1994),《反义研究进展》(Antisense Res.Dev.)4:71-79。

[0094] 细胞周期信号抑制剂抑制参与细胞周期控制的分子。称为细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)的蛋白激酶家族和其与称为细胞周期蛋白的蛋白家族的相互作用通过真核细胞周期控制进展。不同细胞周期蛋白/CDK复合体的配位活化和失活在细胞周期中对于正常进展是必须的。数种细胞周期信号抑制剂正在开发。例如,包括CDK2、CDK4和CDK6在内的细胞周期蛋白依赖性激酶和其抑制剂的示例描述于例如Rosania等,《治疗学专利中的专家意见》(Exp.Opin.Ther.Patents)(2000)10(2):215-230。此外,p21WAF1/CIP1被描述为细胞周期蛋白依赖性激酶(Cdk)的有效且通用的抑制剂(Ball等.,《细胞周期进展研究》(Progress in Cell Cycle Res.),3:125(1997))。已知诱导p21WAF1/CIP1表达的化合物参与细胞增殖抑制且具有肿瘤抑制活性(Richon等.,《美国科学院院报》(Proc.Nat Acad.Sci.)U.S.A.97(18):10014-10019(2000)),并作为细胞周期信号抑制剂被纳入。组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂参与p21WAF1/CIP1转录激活(Vigushin等.,《抗癌药物》(Anticancer Drugs),13(1):1-13(Jan 2002)),是本文使用的合适的细胞周期信号抑制剂。

[0095] 这类HDAC抑制剂的示例包括:

[0096] 1. 伏立诺他,包括其药学上可接受盐。Marks等.,《自然生物技术》(Nature Biotechnology)25,84-90(2007);Stenger,《社区肿瘤学》(Community Oncology)4,384-386(2007)。

[0097] 伏立诺他具有以下化学结构和名称:

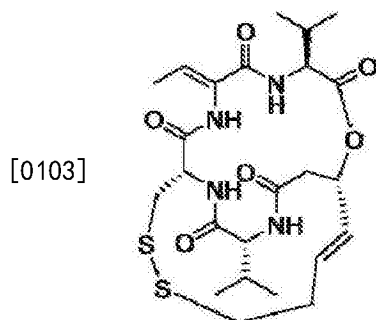


[0099] N-羟基-N'-苯基-辛二酰胺

[0100] 2. 罗米地辛,包括其药学上可接受盐。

[0101] Vinodhkumar等.,《生物医药和药物治疗》(Biomedicine&Pharmacotherapy)62(2008)85-93。

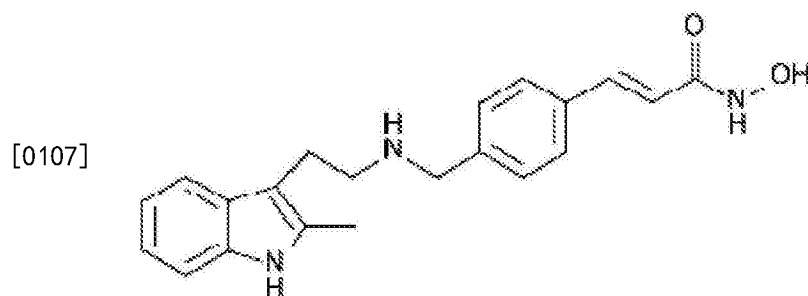
[0102] 罗米地辛,具有以下化学结构和名称:



[0104] (1S,4S,7Z,10S,16E,21R)-7-亚乙基-4,21-二(丙-2-基)-2-氧杂-12,13-二硫杂-5,8,20,23-四氮杂双环[8.7.6]二十三碳-16-烯-3,6,9,19,22-五酮

[0105] 3. 帕比司他, 包括其药学上可接受盐。《未来药物》(Drugs of the Future) 32 (4) : 315-322 (2007) .

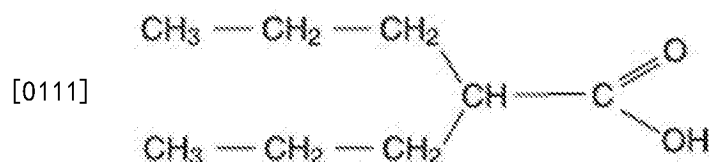
[0106] 帕比司他, 具有以下化学结构和名称:



[0108] (2E)-N-羟基-3-[4-({[2-(2-甲基-1H-咪唑-3-基)乙基]氨基}甲基)苯基]丙烯酸胺

[0109] 4. 丙戊酸, 包括其药学上可接受盐。Gottlicher等., EMO J. 20 (24) : 6969-6978 (2001) .

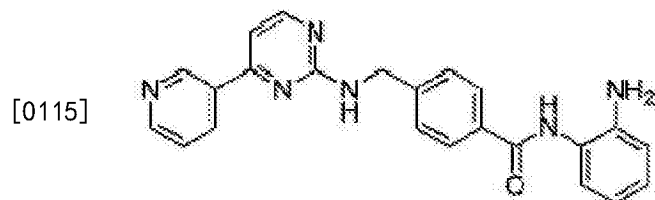
[0110] 丙戊酸, 具有以下化学结构和名称:



[0112] 2-丙戊酸

[0113] 5. Mocetinostat (组蛋白去乙酰化酶抑制剂) (MGCD0103), 包括其药学上可接受盐。Balasubramanian等., 《癌症期刊》(Cancer Letters) 280:211-221 (2009) .

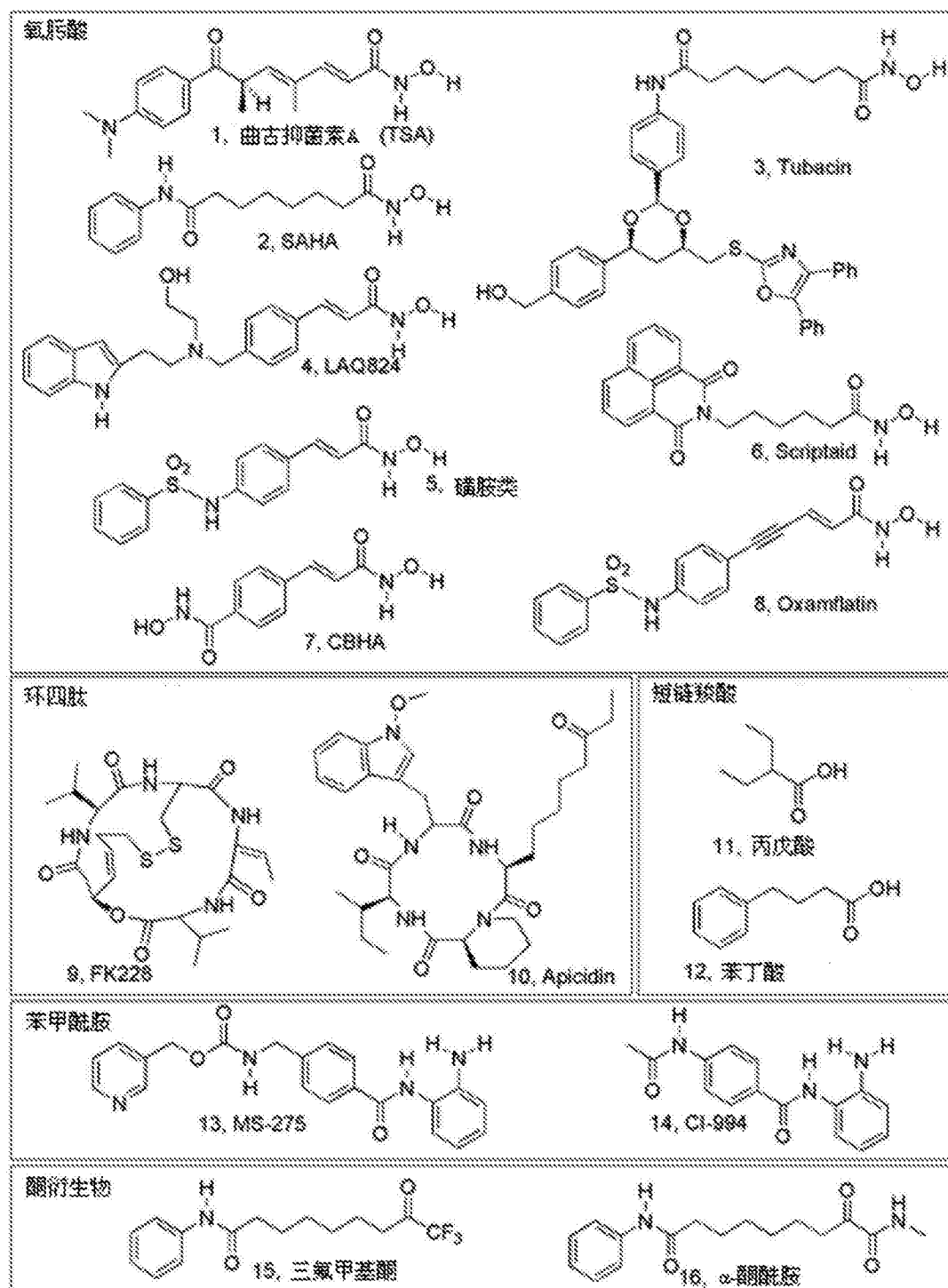
[0114] Mocetinostat, 具有以下化学结构和名称:



[0116] N-(2-氨基苯基)-4-[[(4-吡啶-3-基噻唑-2-基)氨基]甲基]苯甲酰胺

[0117] 所述HDAC抑制剂的其它示例包括于《伯特兰欧洲医学化学杂志》(Bertrand European Journal of Medicinal Chemistry) 45, (2010) 2095-2116, 尤其是其中表3的化合物, 如下所示。

[0118]

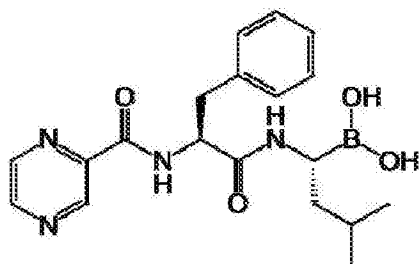


[0119] 蛋白酶体抑制剂是阻断蛋白酶体作用的药物,是分解蛋白如p53蛋白的细胞复合体。数种蛋白酶体抑制剂市售可得或在癌症治疗中被研究。本文所用的合适蛋白酶体抑制剂包括:

[0120] 1. 硼替佐米 (Velcade®), 包括其药学上可接受盐。Adams J, Kauffman M (2004), 《癌症投资》(Cancer Invest) 22 (2): 304-11.

[0121] 硼替佐米具有以下化学结构和名称

[0122]

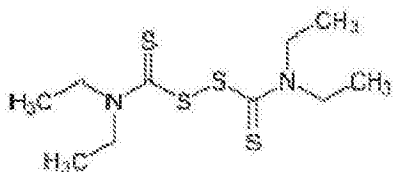


[0123] [(1R)-3-甲基-1-((2S)-3-苯基-2-[(吡嗪-2-基羰基)氨基]丙酰)氨基)丁基]硼酸

[0124] 2. 双硫仑, 包括其药学上可接受盐。Bouma等. (1998).《抗生素化学治疗期刊》(J. Antimicrob. Chemother.) 42 (6): 817-20.

[0125] 双硫仑具有以下化学结构和名称

[0126]

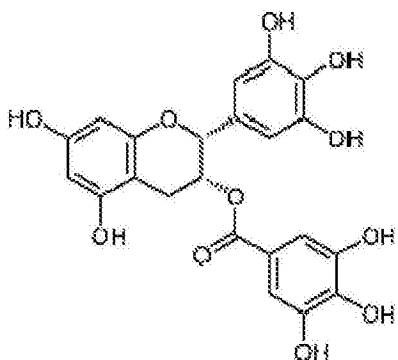


[0127] 1,1',1'',1'''-[二硫烷二基双(硫羰基次氨基)]四乙烷

[0128] 3. 表没食子儿茶素 (EGCG), 包括其药学上可接受盐。Williamson et al., (December 2006),《过敏与临床免疫学期刊》(The Journal of Allergy and Clinical Immunology) 118 (6): 1369-74.

[0129] 表没食子儿茶素具有以下化学结构和名称

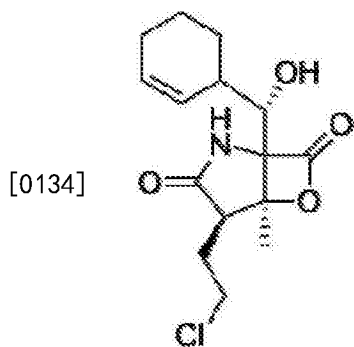
[0130]



[0131] [(2R,3R)-5,7-二羟基-2-(3,4,5-三羟基苯基)色满-3-基]3,4,5-三羟基苯甲酸酯

[0132] 4. Salinosporamide A, 包括其药学上可接受盐。Feling等., (2003),《德国应用化学》(Angew. Chem. Int. Ed. Engl.) 42 (3): 355-7.

[0133] Salinosporamide A具有以下化学结构和名称



[0135] (4R,5S)-4-(2-氯乙基)-1-((1S)-环己-2-烯(羟基)甲基)-5-甲基-6-氧杂-2-氮杂双环3.2.0庚烷-3,7-二酮

[0136] 癌代谢(许多肿瘤细胞显示与正常组织显著不同的代谢)的抑制剂。例如,将葡萄糖转化成丙酮酸的代谢过程中糖酵解速率增加,所产生的丙酮酸还原成乳酸,而不是在线粒体中通过三羧酸(TCA)循环进一步氧化。此作用甚至在需氧条件下常见且被称为瓦博格效应。

[0137] 乳酸脱氢酶A(LDH-A)是肌肉细胞中表达的乳酸脱氢酶同种型,通过使丙酮酸还原成乳酸在肿瘤细胞代谢中起关键作用,乳酸可随后运送出细胞。所述酶在许多肿瘤类型中显示上调。瓦博格效应所述的葡萄糖代谢改变对于癌细胞生长和增殖关键,用RNA-i敲减(knocking down)LDH-A显示在异种移植模型中导致细胞增殖和肿瘤生长减少。

[0138] D.A.Tennant等.,《自然综述》(Nature Reviews),2010,267.

[0139] P.Leder等.,《癌症细胞》(Cancer Cell),2006,9,425.

[0140] 包括LDH-A抑制剂在内的癌代谢抑制剂适合与本发明制剂联用。

[0141] 增溶剂、表面活性剂、缓冲剂、防腐剂、甜味剂和增味剂的示例为本领域理解,所述组分一般描述于例如《马丁代尔氏大药典》(Martindale—The Extra Pharmacopoeia)伦敦的医药出版社(Pharmaceutical Press)(1993)和Martin(编),《雷明顿药物科学》(Remington's Pharmaceutical Sciences)以及《药物赋形剂手册》(the Handbook of Pharmaceutical Excipients)。

[0142] 本文所用的“增溶剂”是帮助保持药物在溶液中均匀散布和溶解的物质(液体或固体)。增溶剂防止所溶解药物从溶液中再结晶并沉淀。对于本发明应用,合适的增溶剂包括但不限于羟丙甲纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、磺丁基B-环糊精(Captisol)和羟丙基B-环糊精(Cavitron)。还能使用增溶剂组合。例如,羟丙甲纤维素和羟丙基B-环糊精赋予化合物A良好水溶性。由于化合物A在聚乙二醇和丙二醇中的水溶性极低,这些增溶剂被认为有缺点。增溶剂在本发明所述制剂中的量适宜选自:终产物重量的约30-95%;适宜约50-80%;适宜约65-75%。增溶剂在本发明所述制剂中的量适宜选自:终产物重量的约30%;适宜约35%;适宜约40%;适宜约45%;适宜约50%;适宜约55%;适宜约60%;适宜约65%;适宜约70%;适宜约75%;适宜约80%;适宜约85%;适宜约90%;适宜约95%。

[0143] 本文所用的“表面活性剂”是降低液体表面张力、2种液体之间的界面张力、液体与固体间界面张力的表面活性试剂,从而增加药物颗粒润湿性,使其易于溶解。例如,合适的表面活性剂包括但不限于:羟丙甲纤维素(HPMC)、聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯20和十二烷基硫酸钠(SLS)。优选的表面活性剂是羟丙甲纤维素,因为在此情况中,发现其同时充当表面

活性剂和增溶剂。表面活性剂在本发明所述制剂中的量适宜选自：终产物重量的约0-5%；适宜约0.5-4%，适宜约0.5-2%。表面活性剂(如果存在)在本发明所述制剂中的量适宜选自：终产物重量的约0.5%；适宜约1%，适宜约1.5%。

[0144] 本文所用的“缓冲剂”是弱酸与其共轭碱或弱碱与其共轭酸的混合物，其用于抵抗由加入少量酸或碱引起的pH变化。本文所用的合适缓冲剂包括一水柠檬酸和无水磷酸氢二钠或其组合。全部缓冲剂在本发明所述制剂中的量适宜选自：终产物重量的约5-25%；适宜约8-20%，适宜约10-20%。全部缓冲剂在本发明所述制剂中的量适宜选自：终产物重量的约5%；适宜约10%，适宜约15%，适宜约20%。

[0145] 本文所用的“防腐剂”用于防止细菌和/或真菌在液体制剂中生长。例如，合适的防腐剂包括但不限于对羟基苯甲酸酯类(甲酯、乙酯、丙酯和丁酯)、对羟基苯甲酸酯钠盐、山梨酸钾、苯甲酸钠和山梨酸。全部防腐剂在本发明所述制剂中的量适宜选自：终产物重量的约0.5-4%；适宜约1-3%，适宜约1-2.5%。全部防腐剂在本发明所述制剂中的量适宜选自：终产物重量的约0.5%；适宜约1%，适宜约1.5%，适宜约2%。

[0146] 本文所用的“甜味剂”是用于提高制剂适口性的物质(固体或液体)。例如，合适的甜味剂包括但不限于木糖醇甙(xylitab)、木糖醇、甘露醇、蔗糖、三氯蔗糖、糖精、甘草酸铵和甘草酸钠、阿斯巴特和山梨醇。甜味剂在本发明所述制剂中的量适宜选自：终产物重量的约5-25%；适宜约8-20%，适宜约10-20%。甜味剂在本发明所述制剂中的量适宜选自：终产物重量的约5%；适宜约10%，适宜约15%，适宜约20%。

[0147] 本文所用的“增味剂”是为制剂提供独特味道和香味的物质(液体或固体)。增味剂还有助于提高制剂适口性。所述增味剂适宜是草莓味。增味剂在本发明所述制剂中的量适宜选自：终产物重量的约0.5-4%；适宜约1-3%，适宜约1-2.5%。增味剂在本发明所述制剂中的量适宜选自：终产物重量的约0.5%；适宜约1%，适宜约1.5%，适宜约2%。

[0148] 本文所用的“载剂”是用于将粉末复原成口服悬液或溶液的液体。所述载剂需要与制剂相容，从而能获得并维持稳定性。例如，合适的载剂包括但不限于纯净水、无菌注射用水和无菌冲洗用水。根据一个实施方式，所述载剂是纯净水或无菌水。

[0149] 曲美替尼的溶解度

[0150] 图1显示加入羟丙基B-环糊精(Cavitron)、磺丁基B-环糊精(Captisol)、聚乙二醇(PEG)和丙二醇制剂中的曲美替尼的水溶性。Cavitron表现出最高的溶解度，然后是captisol。曲美替尼一般不溶于PEG或丙二醇溶液。

[0151] 曲美替尼的浓度

[0152] 图2显示cavitron浓度和时间对曲美替尼溶解度的影响。此实验中，曲美替尼初始浓度是1mg/mL，5天后，曲美替尼浓度降至初始浓度的~7-10%。图2结果表明在本文所用条件下，化合物B起始浓度是~0.05mg/mL时，没有大量药物会从溶液沉淀出。

[0153] 加入HPMC

[0154] 图3显示cavitron溶液中HPMC的存在通过抑制曲美替尼从溶液沉淀来增加曲美替尼溶液的稳定性。

[0155] 曲美替尼的溶解度特性

[0156] 图4显示曲美替尼在cavitron和captisol溶液中随时间变化的溶解度特性。2种增溶剂都能维持溶解度并使溶液在25℃和60%相对湿度的贮存条件下稳定30天。

[0157] 随后,抗菌效果测试显示存在曲美替尼的cavitron促进真菌(霉菌)生长且就微生物稳定性而言需要更高水平的防腐剂。

[0158] 调味

[0159] 曲美替尼的味道被概括为苦。溶液制剂的味知觉通过Astree®电子舌(e-舌)评价。e-舌测量活性悬浮制剂与其匹配安慰剂之间味道的相对重划分和接近度并且作图。通过主成分分析(PCA)分析e-舌测得值。由于苦味活性组分不存在,假定安慰剂代表理想“目标”味道特性。因此,苦味掩盖或味道接近度用PCA图上活性剂与安慰剂之间的欧几里得距离定量,距离越小表明增味剂掩盖的效果越好并从而使活性剂和安慰剂e-舌“指纹”更接近。鉴别指数(DI%)考虑各对制剂的传感器输出重力中心之间的差异以及就所述制剂而言传感器输出内的差量。鉴别指数值越高(接近100%),所述制剂之间的相似性越低且出现的掩蔽越少。

[0160] 5种不同香味(草莓、香草、柠檬、葡萄和樱桃)在曲美替尼二甲亚砷溶液制剂和其匹配安慰剂中以0.3%测试从而评价其掩盖功效。结果示于图5。不是所有香味都减少未掩蔽曲美替尼二甲亚砷溶液的距离。特别地,制剂4(柠檬味)和5(葡萄味)显示距离和鉴别指数都增加,因而被认为对掩盖溶液味道不太有效。制剂1(草莓)、2(香草)和6(樱桃)显示距离值和鉴别指数相较原味制剂(F0)减小,表明活性溶液的味道改善。制剂F1、F2和F6的鉴别指数小于20%,表明这3种制剂的味道掩盖效果相似。基于这些结果,所述香味能根据曲美替尼二甲亚砷溶液的味道掩盖效果排列为香草>樱桃>草莓。草莓增味剂由于其香气浓郁而具有额外优势。味道的人工评价在相对生物利用度研究中通过问卷调查评估,总响应是所述制剂可接受且味道不苦。

[0161] 在一个实施方式中,提供直接粉末混合物制剂,所述制剂包括<1.0w/w%,优选小于0.04%w/w微粒化的5N-(3-{3-环丙基-5-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-6,8-二甲基-2,4,7-三氧代-3,4,6,7-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-1(2H)-基}苯基)乙酰胺二甲亚砷,50.0-80.0w/w%磺丁基B-环糊精作为增溶剂,约4.9w/w%柠檬酸和约4.2w/w%磷酸钠作为缓冲剂,5.0-15.0w/w%三氯蔗糖作为甜味剂,0.2-2.0w/w%对羟基苯甲酸甲酯作为抗菌性防腐剂,1.0-3.0w/w%山梨酸钾作为抗菌性防腐剂,以及1.0-5.0w/w%草莓香料。

[0162] 直接粉末混合物的组分可以任何顺序组合,单独或与预拌混合物的2种或更多组分组合。根据一个实施方式,磺丁基B-环糊精和三氯蔗糖在与其它成分组合前合并以及预拌干燥。根据一个实施方式,所有赋形剂混合在一起,随后将活性药物成分(API)置于2个半份预拌混合物之间。

[0163] 在一个实施方式中,提供口服溶液,所述溶液包括5N-(3-{3-环丙基-5-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-6,8-二甲基-2,4,7-三氧代-3,4,6,7-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-1(2H)-基}苯基)乙酰胺二甲亚砷,磺丁基B-环糊精作为增溶剂,柠檬酸和磷酸钠作为缓冲剂,对羟基苯甲酸甲酯和山梨酸钾作为抗菌性防腐剂,三氯蔗糖作为甜味剂,草莓香料和水。

[0164] 在一个实施方式中,提供口服溶液,所述溶液包括5N-(3-{3-环丙基-5-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-6,8-二甲基-2,4,7-三氧代-3,4,6,7-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-1(2H)-基}苯基)乙酰胺二甲亚砷,磺丁基B-环糊精作为增溶剂,柠檬酸和磷酸钠作为缓冲剂,羟丙甲纤维素作为增溶剂和表面活性剂,对羟基苯甲酸甲酯和山梨酸钾作为抗菌性防腐剂,三氯蔗糖作为甜味剂,草莓香料和水。

[0165] 本发明的口服溶液用粉剂(POS)可以治疗有效量施用以治疗或预防疾病状态,如上面引用的国际申请号PCT/JP2005/011082和美国专利公开号US2006/0014768所述。

[0166] 一种抑制人中MEK活性的本发明方法包括向需要所述活性的对象施用治疗有效量的本发明的直接粉末混合物制剂。

[0167] 本发明还提供化合物A在生产本发明直接粉末混合物制剂中的应用。

[0168] 本发明还提供化合物A在生产用于治疗癌症的本发明直接粉末混合物制剂中的应用。

[0169] 本发明还提供化合物A在生产用于抑制MEK的本发明直接粉末混合物制剂中的应用。

[0170] 本发明还提供用作MEK抑制剂的直接粉末混合物制剂,所述制剂包括本发明的化合物A和药学上可接受的载体。

[0171] 本发明还提供用于治疗癌症的直接粉末混合物制剂,所述制剂包括本发明的化合物A和药学上可接受的载体。

[0172] 本发明还提供用于抑制MEK的直接粉末混合物制剂,所述制剂包括本发明的化合物A和药学上可接受的载体。

[0173] 认为本领域技术人员能根据前面说明充分利用本发明,而不需进一步阐述。因此,下列实施例仅用于说明而不是限制本发明范围。

[0174] 本文所用的全部赋形剂是标准医药级赋形剂,可获自本领域众多熟知的厂商。

[0175] 实施例

[0176] 本文所采用代号与其在这些工艺、反应图与实施例中惯用法均符合现行科学文献的用法,例如:Journal of the American Chemical Society或Journal of Biological Chemistry。除非另有说明,否则所有温度均以℃(摄氏度数)表示。

[0177] 实施例1

[0178] 制剂制备

[0179] (i) 用于复原制剂的曲美替尼粉末混合物(实施例,批量大小10,000克)

[0180] 4步式二次生产工艺用于复原溶液制剂的粉末,所述工艺包括混合、研磨、混合及填充。第一工艺步骤是混合,在该工艺阶段中,所有赋形剂经20目筛来过筛,曲美替尼经35目筛来过筛,转至合适的搅拌机如Servolift 50L箱式搅拌机。所有材料(除曲美替尼)以20+/-3rpm混合10分钟。第二工艺步骤是研磨,此单元操作用于去团块(delump)并缩小混合物粒度分布,采用组装有032C conidur筛(2A032C02916)的Quadro® Co-mil®,2000rpm。第三步中,将去团块的材料放回搅拌机并以20+/-3rpm混合10分钟。随后,在2个半份混料之间加入曲美替尼,以20+/-3rpm混合40分钟从而实现药物物质和赋形剂的均匀分布。

[0181] • 实施例1的工艺产生具有以下表1所示组成的组合物。

[0182] • 目标量13.126克的粉末剂设计成用90mL载剂(无菌或纯净水)复原以达到0.05mg/mL的化合物B终浓度。

[0183] 表1

[0184]

成分	单位配方 (g/瓶) (w/w%)	功能
曲美替尼二甲亚砷, 微粒化活性物质	0.00564 (0.043%)	活性物质
磺丁基B-环糊精 (Captisol)	10.0000 (76.187%)	增溶剂
一水柠檬酸	0.6500 (4.952%)	缓冲剂
无水磷酸氢二钠	0.5500 (4.190%)	缓冲剂
三氯蔗糖粉末	1.4000 (10.666%)	甜味剂
对羟基苯甲酸甲酯	0.0800 (0.609%)	防腐剂
山梨酸钾	0.2100 (1.600%)	防腐剂
草莓香料	0.2300 (1.752%)	增味剂
总计	13.12600	
复原载剂		
纯净水	90 mL	载剂

[0185] 实施例2

[0186] 制剂制备

[0187] 表2描述与实施例1质量上相似的制剂。2种制剂用相同单元操作和工艺参数生产。实施例2中,Captisol被Cavitron取代。

[0188] 实施例2的工艺产生具有表2所示组成的制剂。

[0189] 表2

[0190]

成分	单位配方 (g/瓶) (w/w%)	功能
曲美替尼二甲亚砷, 微粒化活性物质	0.00564 (0.043%)	活性物质
羟丙基B-环糊精(Cavitron)	10.0000 (76.187%)	增溶剂
一水柠檬酸	0.6500 (4.952%)	缓冲剂
无水磷酸氢二钠	0.5500 (4.190%)	缓冲剂
三氯蔗糖粉末	1.4000 (10.666%)	甜味剂
对羟基苯甲酸甲酯	0.0800 (0.609%)	防腐剂
山梨酸钾	0.2100 (1.600%)	防腐剂
草莓香料	0.2300 (1.752%)	增味剂
总计	13.12600	
复原载剂		
纯净水	90 mL	载剂

[0191] 实施例3

[0192] 制剂制备

[0193] 表3描述与实施例1质量上相似的制剂。2种制剂用相同单元操作和工艺参数生产。实施例3中,Captisol被Cavitron和羟丙甲纤维素 (HPMC) 取代。

[0194] 实施例3的工艺产生具有表3所示组成的制剂。

[0195] 表3

[0196]

成分	单位配方 (g/瓶) (w/w%)	功能
曲美替尼二甲亚砜, 微粒化活性物质	0.00564 (0.043%)	活性物质
羟丙基B-环糊精(Cavitron)	10.0000 (75.440%)	增溶剂
一水柠檬酸	0.6500 (4.904%)	缓冲剂
无水磷酸氢二钠	0.5500 (4.149%)	缓冲剂
三氯蔗糖粉末	1.4000 (10.562%)	甜味剂
羟丙甲纤维素	0.1400 (1.056%)	增溶剂和表面活性剂
对羟基苯甲酸甲酯	0.0800 (0.604%)	防腐剂
山梨酸钾	0.2000 (1.509%)	防腐剂
草莓香料	0.2300 (1.735%)	增味剂
总计	13.256	
复原载剂		
纯净水	90 mL	载剂

[0197] 实施例4

[0198] 制剂制备

[0199] 表4描述与实施例1质量上相似的制剂。2种制剂用相同单元操作和工艺参数生产。实施例4中,未使用防腐剂且Captisol被5g Cavitron取代。

[0200] 实施例4的工艺产生具有表4所示组成的制剂。

[0201] 表4

[0202]

成分	单位配方 (g/瓶) (w/w%)	功能
曲美替尼二甲亚砷, 微粒化活性物质	0.00564 (0.07125%)	活性物质
磺丁基B-环糊精 (Captisol)	5.0000 (63.16608%)	增溶剂
一水柠檬酸	0.6500 (8.21159%)	缓冲剂
无水磷酸氢二钠	0.5500 (6.94826%)	缓冲剂
三氯蔗糖粉末	1.4000 (17.6865%)	甜味剂
对羟基苯甲酸甲酯	0.0800 (1.01065%)	防腐剂
草莓香料	0.2300 (2.90563%)	增味剂
总计	7.91564	
复原载剂		
纯净水	90 mL	载剂

[0203] 尽管本发明的优选实施方式如上所述,应理解本发明不限于本文所公开的精确说明且保留下列权利要求书范围内所有修改的权利。

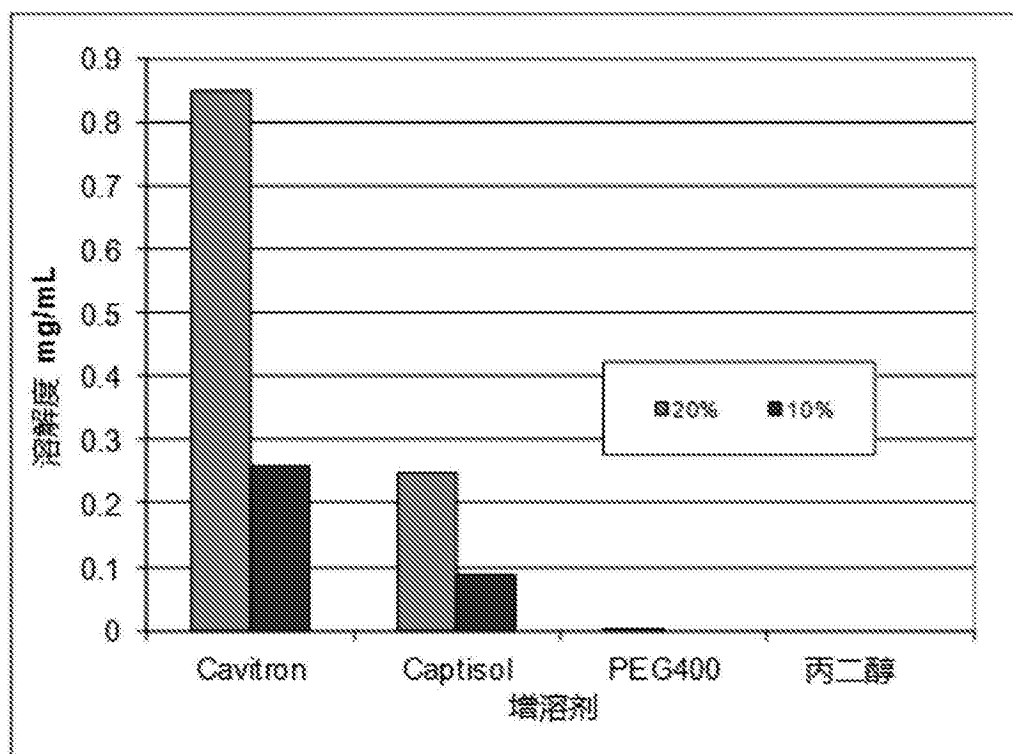


图1

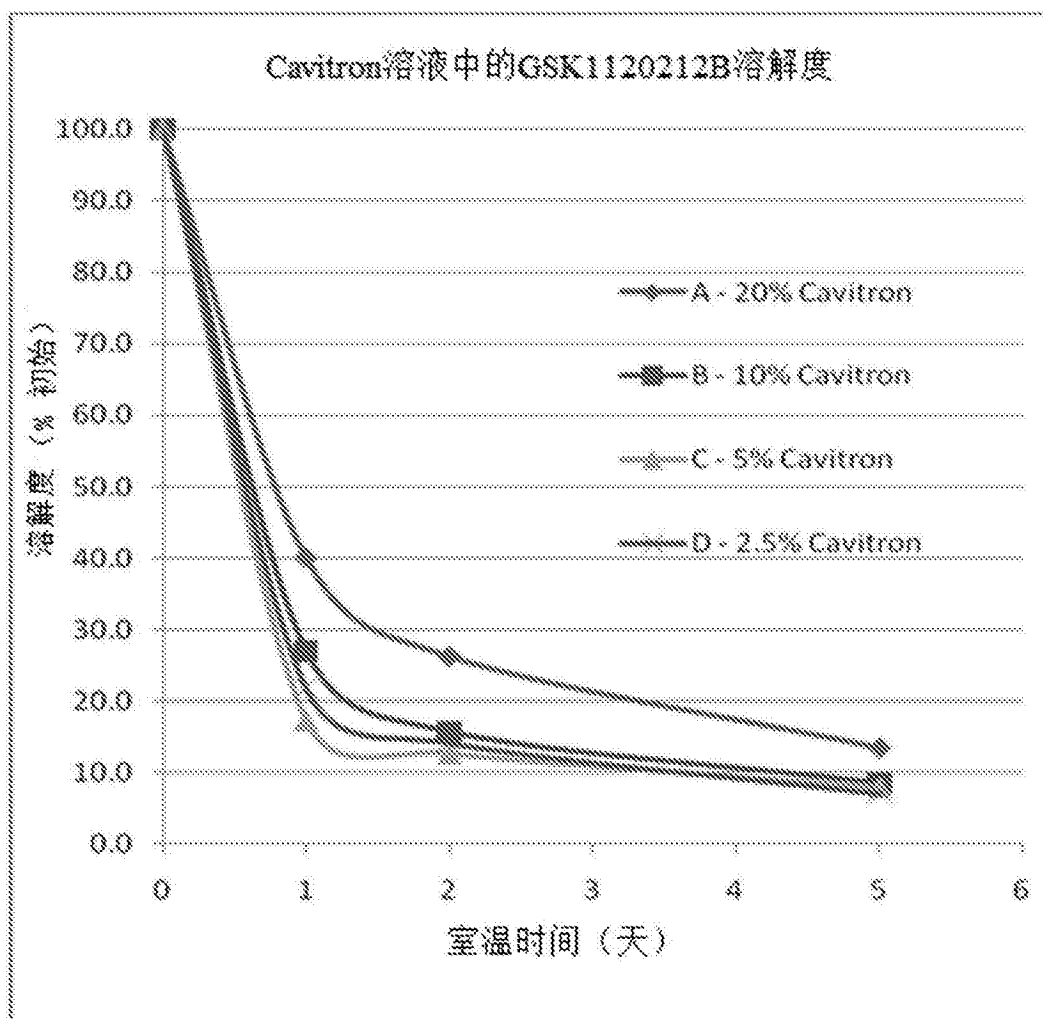


图2

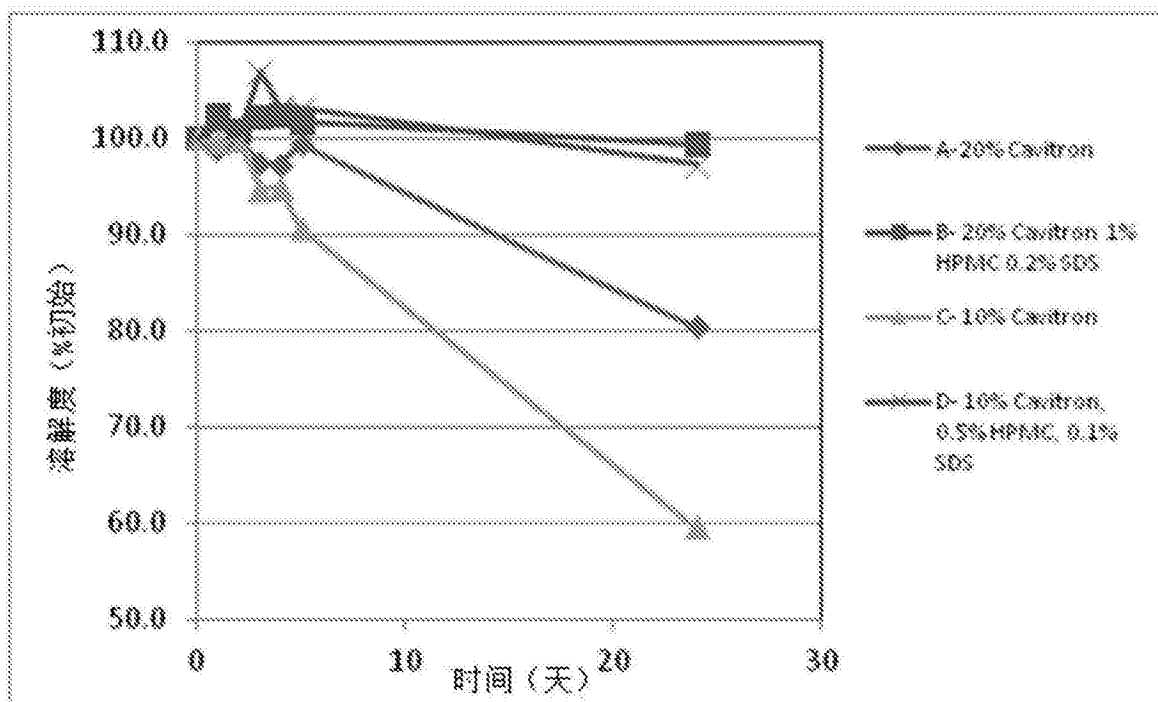


图3

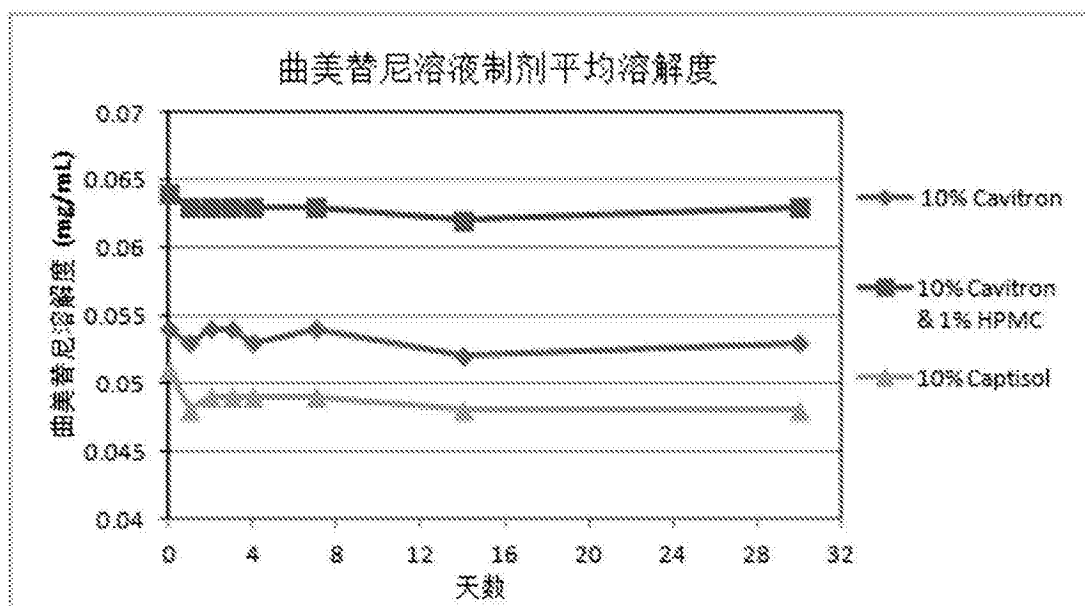


图4

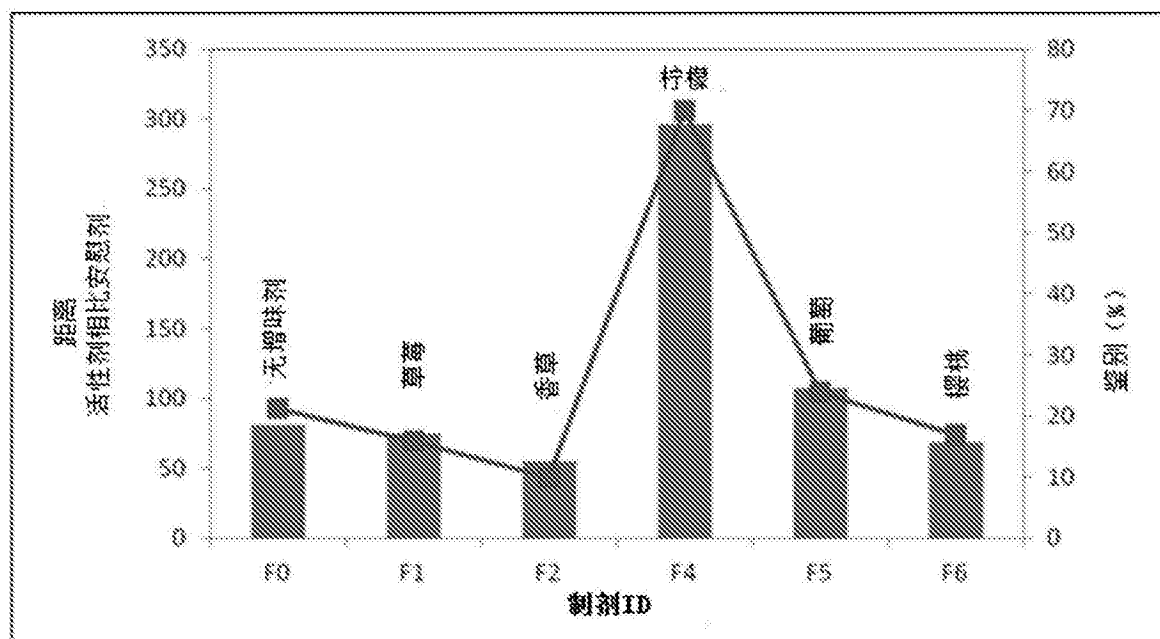


图5