



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107137403 B

(45) 授权公告日 2021.07.02

(21) 申请号 201710116510.9

(22) 申请日 2017.02.28

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 107137403 A

(43) 申请公布日 2017.09.08

(66) 本国优先权数据  
201610115807.9 2016.03.01 CN

(73) 专利权人 江苏恒瑞医药股份有限公司  
地址 222047 江苏省连云港市经济技术开  
发区昆仑山路7号

(72) 发明人 孙飘扬 曹国庆 唐蜜 杨昌永  
张连山

(74) 专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限  
公司 11314

代理人 程伟

(51) Int.Cl.

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件

WO 2013053273 A1, 2013.04.18

CN 103030637 A, 2013.04.10

CN 103261198 A, 2013.08.21

WO 2013053273 A1, 2013.04.18

审查员 卢立明

权利要求书1页 说明书3页 附图1页

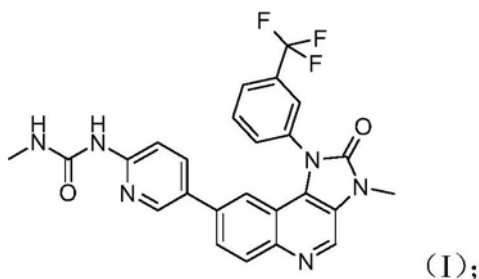
(54) 发明名称

一种PI3K/MTOR抑制剂在制备治疗胰腺癌的药物中的用途

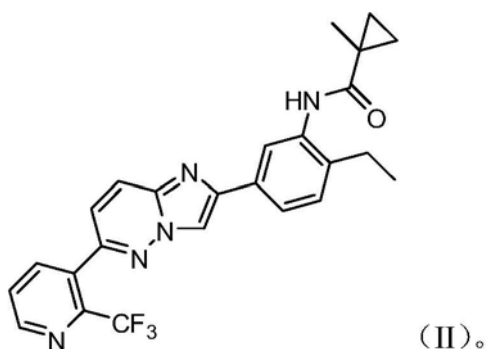
(57) 摘要

本发明涉及一种PI3K/MTOR抑制剂在制备治疗胰腺癌的药物中的用途。该PI3K/MTOR抑制剂可以与Hedgehog抑制剂联合使用。本发明还涉及包含上述两种抑制剂的药物组合物。

1. PI3K/MTOR抑制剂与Hedgehog信号通路抑制剂在制备治疗胰腺癌的药物中的用途，所述PI3K/MTOR抑制剂是式(I)所示化合物或其可药用盐，



所述的Hedgehog信号通路抑制剂为式(II)所示化合物或其可药用盐，



2. 根据权利要求1所述的用途，其中所述的PI3K/MTOR抑制剂的用量为0.1—1000mg/kg。

3. 根据权利要求2所述的用途，其中所述的PI3K/MTOR抑制剂的用量为1—100mg/kg。

4. 根据权利要求2所述的用途，其中所述的PI3K/MTOR抑制剂的用量为5—20mg/kg。

5. 根据权利要求1所述的用途，其中所述的Hedgehog信号通路抑制剂用量为1—1000mg/kg。

6. 根据权利要求5所述的用途，其中所述的Hedgehog信号通路抑制剂用量为5—500mg/kg。

7. 根据权利要求5所述的用途，其中所述的Hedgehog信号通路抑制剂用量为10—200mg/kg。

8. 根据权利要求5所述的用途，其中所述的Hedgehog信号通路抑制剂用量为20—150mg/kg。

9. 用于治疗胰腺癌的药物组合物，含权利要求1所述式(I)化合物或其可药用盐和权利要求1所述(II)所示化合物或其可药用盐，以及药学上可接受的载体。

## 一种PI3K/MTOR抑制剂在制备治疗胰腺癌的药物中的用途

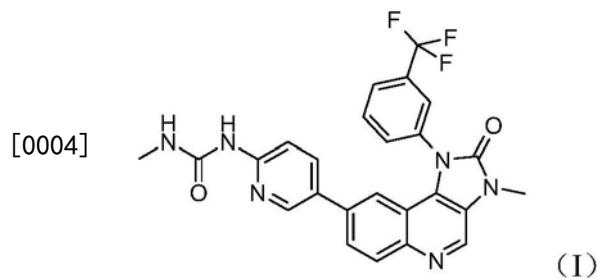
### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种PI3K/MTOR抑制剂在制备治疗胰腺癌的药物中的用途。

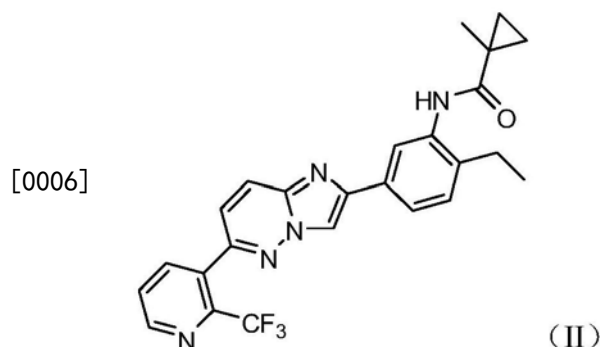
### 背景技术

[0002] 胰腺癌是一种恶性程度很高,诊断和治疗都很困难的消化道恶性肿瘤,约90%为起源于腺管上皮的导管腺癌。2000年~2011年中国胰腺癌发病率和死亡率明显上升。5年生存率<1%,是预后最差的恶性肿瘤之一。胰腺癌早期的确诊率不高,手术死亡率较高,而治愈率很低。本病发病率男性高于女性,男女之比为1.5~2:1,男性患者远较绝经前的妇女多见,绝经后妇女的发病率与男性相仿。

[0003] CN103282363A公开了一类PI3K/mTOR双重抑制剂,它们对PI3K和mTOR激酶具有很强的抑制作用,其中包括下式(I)所示的化合物,其化学名为1-甲基-3-[5-[3-甲基-2-氧-1-[3-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氢-1H-咪唑[4,5-c]喹啉-8-基]吡啶-2-基]脲,还指出了此类化合物可能应用于治疗黑素瘤、乳头状甲状腺肿瘤、胆管癌、结肠癌、卵巢癌、肺癌、恶性淋巴瘤、肝、肾、膀胱、前列腺、乳腺和胰腺癌和肉瘤、以及皮肤、结肠、甲状腺、肺和卵巢的原发和复发性实体瘤或者白血病。



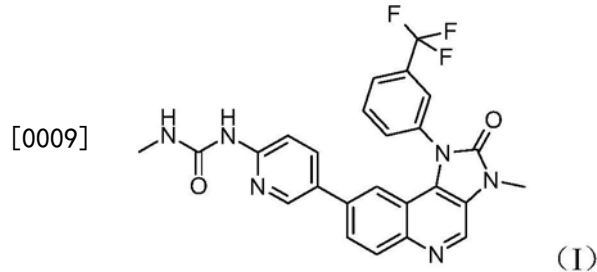
[0005] CN103261198A公开了一类Hedgehog信号通路抑制剂,其中包括如下式(II)的化合物,其化学名为N-(2-乙基-5-(6-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)苯基)-1-甲基环丙基甲酰胺,并公开了Hedgehog信号通路可能与胶质母细胞瘤、基底细胞癌以及胰腺癌有关。



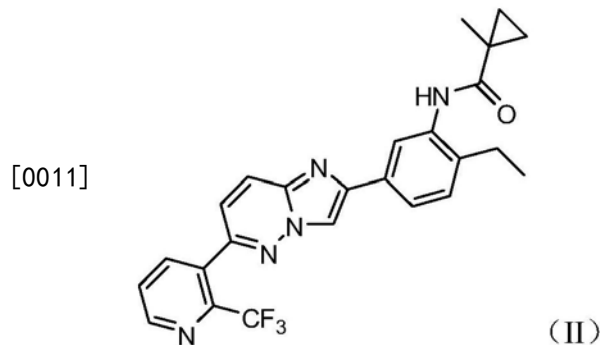
[0007] 但上述文献均没有公开特定的PI3K/mTOR与Hedgehog抑制剂的组合能否用于胰腺癌的治疗。

### 发明内容

[0008] 本发明惊奇地发现,PI3K/mTOR抑制剂对于胰腺癌具有良好的治疗效果。在本发明优选的实施方案中,所述的PI3K/mTOR抑制剂为如下的式(I)所示化合物或其可药用盐。本发明中,所述的PI3K/MTOR抑制剂的用量可以在0.1-1000mg/kg,优选1-100mg/kg,更优选5-20mg/kg,所述的用量以化合物(I)的形式计量。



[0010] 在本发明优选的实施方案中,所述的PI3K/MTOR抑制剂与Hedgehog信号通路抑制剂联合使用,二者联用,对于胰腺癌效果更佳,特别优选地,所述的Hedgehog信号通路抑制剂为如下式(II)所示化合物或其可药用盐。本发明中,所述的Hedgehog信号通路抑制剂的用量可以在1-1000mg/kg,优选5-500mg/kg,更优选10-200mg/kg,最优选20-150mg/kg,所述的用量以化合物(II)的形式计量。本发明中,联合使用指是是两种或多种药物在同一给药周期内都施予给药对象,但二者是否同时施用则不受限制,可以有先有后,可以有一定的时间间隔。



[0012] 本发明中的式(I)、式(II)化合物的可药用盐可以选自本领域公知的各种无机酸或有机酸盐。

[0013] 式(I)和(II)化合物或它们的药学上可接受的盐也可以与药学上可接受的载体一起制成本领域熟知的组合物形式,如片剂、胶囊、颗粒剂、注射剂等。本发明还涉及含有选自式(I)和式(II)化合物或者它们的药学上可接受的盐的组合物在制备治疗前述胰腺癌的药物中的用途。

### 附图说明

[0014] 图1显示化合物(I)、(II)单用或二者合用对人胰腺癌BXPc-3裸小鼠移植瘤的疗效。

[0015] 图2显示化合物(I)、(II)单用或二者合用对人胰腺癌BXPc-3裸小鼠移植瘤的疗效(肿瘤照片)。

## 具体实施方式

[0016] 以下结合实施例用于进一步描述本发明,但这些实施例并非限制本发明的范围。

[0017] 实施例1:评价化合物(I)、化合物(II)单用或二者合用对人胰腺癌BxPC-3裸小鼠移植瘤的疗效。

[0018] 1受试药物

[0019] 受试化合物(I)、化合物(II)分别参照CN103282363A和CN103261198A公开的内容合成。配制方法:化合物(I)用70%PEG 400配制,化合物(II)用30%PEG 400配制。

[0020] 2实验动物

[0021] BALB/cA-nude裸小鼠,6-7周,♀,购自上海斯莱克实验动物有限责任公司。合格证号:SCXK(沪)2007-0005。饲养环境:SPF级。

[0022] 3实验步骤

[0023] 裸小鼠皮下接种人胰腺癌BxPC-3细胞,待肿瘤生长至100-200mm<sup>3</sup>后,将动物随机分组(D0)。给药剂量和给药方案见表1。每周测2-3次瘤体积,称鼠重,记录数据。肿瘤体积(V)计算公式为:

[0024]  $V=1/2 \times a \times b^2$ 其中a、b分别表示长、宽。

[0025]  $T/C(\%) = (T-T_0) / (C-C_0) \times 100$ 其中T、C为实验结束时的肿瘤体积;T<sub>0</sub>、C<sub>0</sub>为实验开始时的肿瘤体积。

[0026] 4结果

[0027] 化合物(II) (75mg/kg, PO, QD×16)和化合物(I) (10mg/kg, PO, QD×16)单用均对人胰腺癌BxPC-3裸小鼠移植瘤生长有一定抑制作用,抑瘤率分别为33%和40%;二者合用,抑瘤作用明显增强,抑瘤率达到77%,明显强于二药单用疗效)。

[0028] 表1化合物(I)、化合物(II)单用或二者合用对人胰腺癌BxPC-3裸小鼠移植瘤的疗效

分组	给药	途径	平均肿瘤 体积 (mm <sup>3</sup> )		平均肿瘤 体积 (mm <sup>3</sup> )		% 抑瘤率		p值	每组 动物数
			D0	SD	D21	SD	D21	D21		
[0029] 溶剂	D0-10,16-20	PO	98.5	±7.2	579.9	±195.6	-	-	-	10
化合物(I) 10mg/kg	D0-10,16-20	PO	102.7	±10.7	393.2	±224.0	60	40	*0.092	6
化合物(II) 75 mg/kg	D0-10,16-20	PO	96.3	±9.6	419.2	±206.8	67	33	*0.146	6
化合物(I) 10 mg/kg+(II) 75 mg/kg	D0-10,16-20	PO	100.9	±9.0	209.3	±65.2	23	77	0.001	6

[0030] D0:第一次给药时间。P值指与对照相比;\*P<0.05vs化合物(I)+化合物(II), Student's t' 检验。对照组n=10,治疗组n=6。

[0031] 5结论

[0032] 化合物(I)和(II)单用均对人胰腺癌BxPC-3裸小鼠移植瘤生长有一定抑制作用,二者合用,抑瘤作用明显增强。

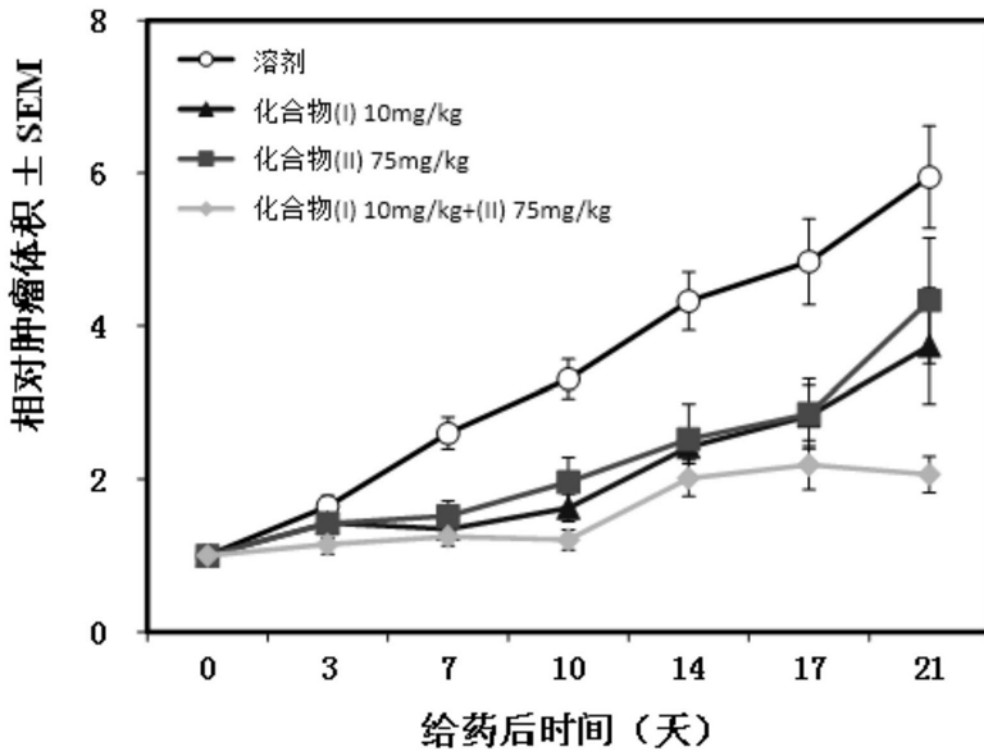


图1

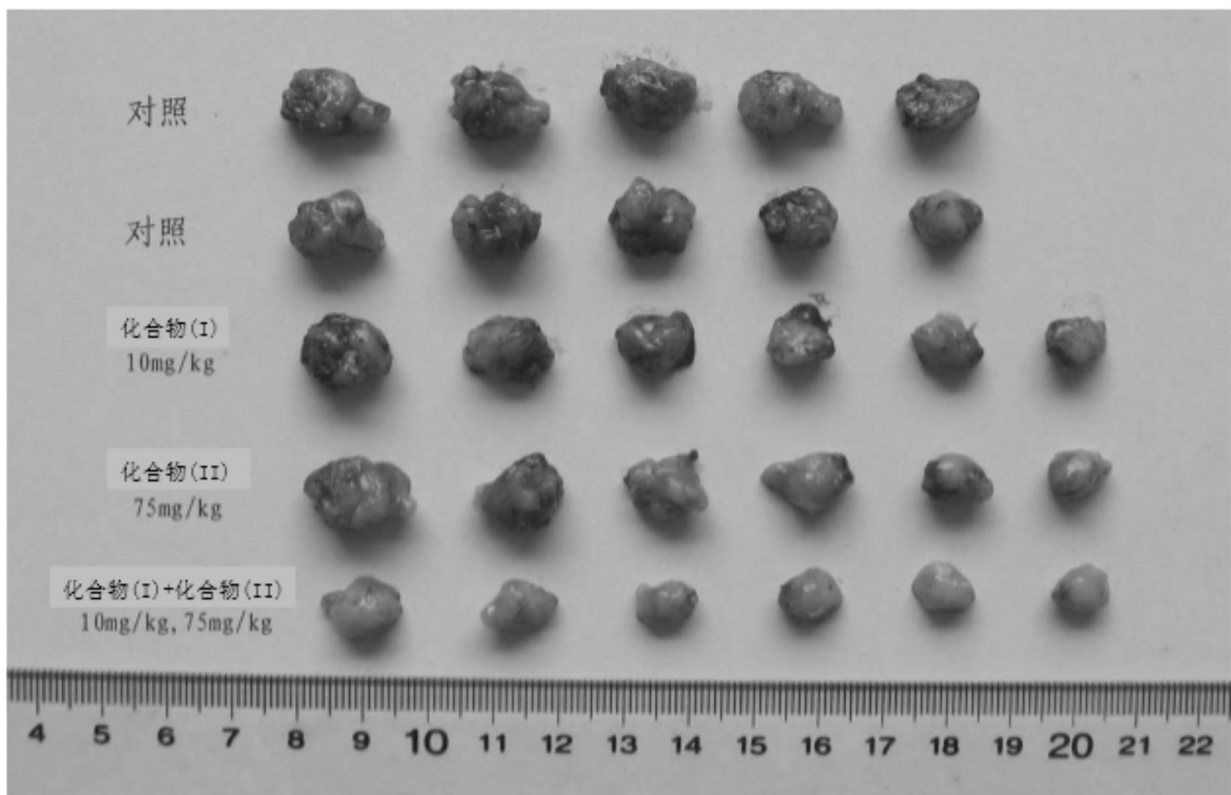


图2