



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111514140 A

(43)申请公布日 2020.08.11

(21)申请号 202010078274.8

(22)申请日 2020.02.03

(66)本国优先权数据

201910103045.4 2019.02.01 CN

(71)申请人 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 杨健 张曼 廖成

(51)Int.Cl.

A61K 31/444(2006.01)

A61K 31/4166(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

A61P 35/02(2006.01)

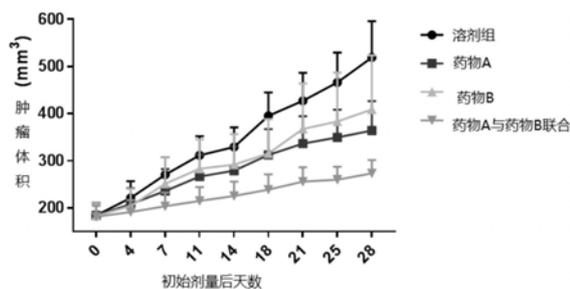
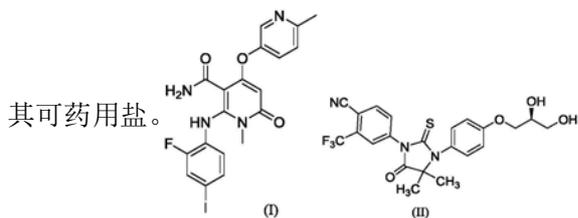
权利要求书2页 说明书6页 附图1页

(54)发明名称

一种MEK抑制剂联合雄激素受体拮抗剂在制备治疗肿瘤药物中的用途

(57)摘要

本发明涉及一种MEK抑制剂联合雄激素受体拮抗剂在制备治疗肿瘤药物中的用途。具体而言,MEK抑制剂选自式(I)所示化合物或其可药用盐,雄激素受体拮抗剂选自式(II)所示化合物或

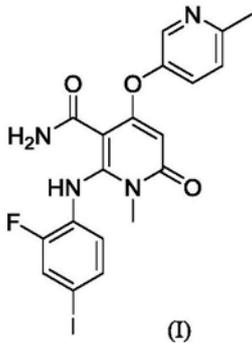


1. 一种MEK抑制剂与雄激素受体拮抗剂联合在制备治疗肿瘤的药物中的用途。

2. 根据权利要求1所述的用途,所述的肿瘤选自黑色素瘤、脑瘤、食管癌、胃癌、肝细胞癌、结肠直肠癌、肺癌、肾癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、皮肤癌、胰腺癌、神经母细胞瘤、肉瘤、骨软骨瘤、骨瘤、骨肉瘤、精原细胞瘤、睾丸肿瘤、子宫内膜样癌、头颈肿瘤、多发性骨髓瘤、恶性淋巴瘤、真性红细胞增多症、白血病、甲状腺肿瘤、输尿管肿瘤、膀胱肿瘤、胆囊癌、绒毛膜上皮癌或儿科肿瘤,优选膀胱癌、子宫内膜样癌、胰腺癌、前列腺癌、乳腺癌、输卵管癌、卵巢癌,最优选为前列腺癌。

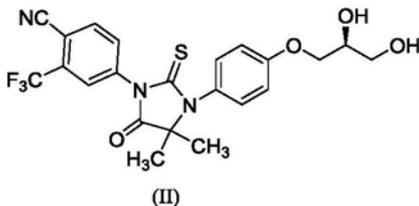
3. 根据权利要求2所述的用途,所述前列腺癌为转移性激素敏感性前列腺癌、或去势抵抗性前列腺癌,优选为经化疗耐药后的转移性去势抵抗性前列腺癌。

4. 根据权利要求1-3任一项所述的用途,所述MEK抑制剂选自AZD-8330、GDC-0623、CI-1040、WX-554、TAK-733、SL-327、APS-2-79、BI-847325、HL-085、BI-847325、CEP-1347、U-0126、Binimetinib、Pimasertib、Cobimetinib、PD-0325901、PD-318088、RO-5126766、BIX-02189、BIX-02188、PD-98059、Trametinib、Refametinib、AS-703988、E-6201、Selumetinib、或式(I)所示化合物或其可药用盐,优选式(I)所示化合物或其可药用盐,



5. 根据权利要求4所述的用途,所述MEK抑制剂为式(I)所示化合物对甲苯磺酸盐。

6. 根据权利要求1-5任一项所述的用途,所述的雄激素受体拮抗剂选自enzalutamide、apalutamide、ozarelix、nilutamide、quisinostat、HC-1119、proxalutamide、cortexolone 17alpha-propionate、Liproca Depot、IONIS-AR-2.5Rx、bicalutamide、darolutamide、phenethyl isothiocyanate、ASCJ-9、APC-100、TRC-253、seviteronel、apatorsen sodium、ONC1-0013B、ONC1-13B、antiandrogens或式(II)所示化合物或其可药用盐,优选式(II)所示化合物或其可药用盐,



7. 根据权利要求1-6任一项所述的用途,其特征在于所述MEK抑制剂的剂量范围选自0.01-500mg,优选自0.25mg、0.5mg、0.75mg、1mg、2mg、3mg、4mg、10mg、15mg、20mg、30mg、45mg、50mg、60mg、75mg、100mg;给药频次为每天2次、每天1次、每2天1次、每3天一次,优选每天2次或每天1次,最优选每天1次。

8. 根据权利要求7所述的用途,所述MEK抑制剂的单位剂型中MEK抑制剂的量为0.125mg

或0.5mg或2mg。

9. 根据权利要求7-8任一项所述的用途,所述的雄激素受体拮抗剂的剂量选自选自1-1000mg,优选自40mg、80mg、160mg、240mg、360mg或480mg,最优选240mg;给药频次选自每天2次、每天1次,优选每天1次。

10. 一种药物组合,所述药物组合物含权利要求1-9任一项所述的MEK抑制剂和雄激素受体拮抗剂,进一步含有一种或多种可药用的赋型剂、稀释剂或载体。

一种MEK抑制剂联合雄激素受体拮抗剂在制备治疗肿瘤药物中的用途

技术领域

[0001] 本发明涉及MEK抑制剂与雄激素受体 (AR) 拮抗剂联合在制备治疗或者预防雄激素受体介导的疾病的药物中的用途,属于医药领域。

背景技术

[0002] 前列腺癌是全球男性发病率排第2、死亡率排第6的恶性肿瘤。我国的前列腺癌发病率低于西方国家,但近年来呈迅速上升趋势。根据国家癌症中心的最新统计数据,2015年我国新发前列腺癌病例约6.03万例,死亡病例约2.66万例,发病率和死亡率分别居男性恶性肿瘤的第7和10位。

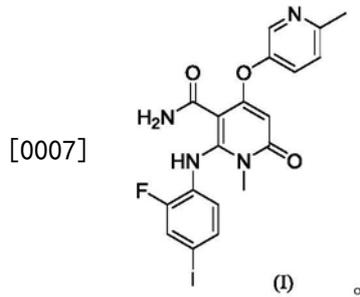
[0003] 我国大多数前列腺癌患者在前列腺癌细胞的生长具有特征性的雄激素依赖性,因此抑制雄激素作用的内分泌治疗是前列腺癌治疗的重要手段 (Endocr Relat Cancer.2003年6月;10(2):209-16),且主要通过以下方式:1)雄激素去除疗法 (ADT,包括手术去势或药物去势),抑制睾酮合成;2)阻断雄激素与雄激素受体 (AR) 结合,即应用AR拮抗剂竞争性阻断雄激素与前列腺癌细胞胞浆内AR的结合。经过ADT治疗的前列腺癌往往进展为去势抵抗性前列腺癌 (Castration Resistant Prostate Cancer,CRPC)。此时,肿瘤恶性程度上升,常规ADT治疗无效。目前,FDA批准的在CRPC阶段的标准治疗包括多西他赛化疗,阿比特龙 (睾酮合成关键酶CYP-17的抑制剂) 和恩扎鲁胺 (第二代AR拮抗剂),然而,患者在经过5-14个月的治疗后,将对上述治疗方案产生耐药并再次出现疾病进展。然而,对于ADT联合药物 (多西他赛、阿比特龙和恩杂鲁胺) 进展后的CRPC,目前尚缺乏有效的治疗方案。

[0004] 大量研究已证实,恶性肿瘤的发生和发展与细胞内信号传导通路的异常持续激活密切相关。有丝分裂原活化的蛋白激酶 (Mitogen-Activated Protein Kinase,MAPK) 组成的信号通路调控着细胞的多个重要生理过程,在脊椎动物以及所有的多细胞生物中共有4条MAPK通路,其中ERK途径 (RAS-RAF-MEK1/2-ERK1/2) 是在人类肿瘤中最常发生级联信号失调的一条经典的MAPK信号通路。ERK通路的异常激活通常是由RAS和RAF基因家族成员的获得性突变导致,比如33%的胆管癌,36%的大肠癌,19%的肺癌,18%的膀胱癌,63%的胰腺癌,15%的前列腺癌存在RAS编码基因 (主要是KRAS,NRAS和HRAS) 的突变;50%的黑色素瘤,45%的乳头状甲状腺瘤和36%的低分级卵巢癌中存在BRAF基因突变。MEK (MEK1和MEK2) 是ERK通路上的一种丝/苏氨酸和酪氨酸双功能激酶,可被上游的RAS和RAF激酶磷酸化,激活后将信号传导至下游,最终可以磷酸化一些核心的转录因子,从而参与细胞增殖与分化的调控。所以抑制MEK的磷酸化可以阻止信号的进一步传导,从而达到抑制信号通路持续活化、抑制肿瘤生长的作用。

[0005] Naderi et al等人 (Naderi et al.Breast Cancer Research 2011,13:R36) 研究发现AR拮抗剂Flutamide和MEK抑制剂CI-1040或者PD0325901联合可用于ER阴性的乳腺癌的治疗,关于AR拮抗剂与MEK抑制剂联合的其他效果,鲜有报道。

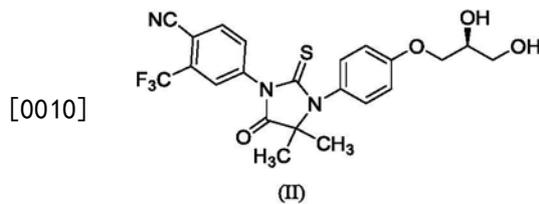
[0006] 目前已公开了一系列MEK抑制剂,其中WO2015058589公开了其结构和制备方法,体

外研究显示具有较好的肿瘤抑制活性,具体结构如式I所示,



[0008] CN106795116A公开了式I所示化合物的对甲苯磺酸盐及晶型。

[0009] 中国专利申请CN103958480A公开了一种新型的AR拮抗剂,结构如下所示:



发明内容

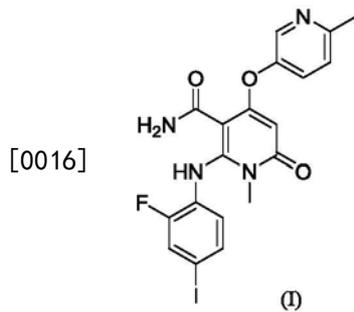
[0011] 本申请提供一种MEK抑制剂与雄激素受体拮抗剂联合在制备治疗肿瘤的药物中的用途。

[0012] 本申请中所述肿瘤选自黑色素瘤、脑瘤、食管癌、胃癌、肝细胞癌、结肠直肠癌、肺癌、肾癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、皮肤癌、胰腺癌、神经母细胞瘤、肉瘤、骨软骨瘤、骨瘤、骨肉瘤、精原细胞瘤、睾丸肿瘤、子宫内膜样癌、头颈肿瘤、多发性骨髓瘤、恶性淋巴瘤、真性红细胞增多症、白血病、甲状腺肿瘤、输尿管肿瘤、膀胱肿瘤、胆囊癌、绒毛膜上皮癌或儿科肿瘤,优选膀胱癌、子宫内膜样癌、胰腺癌、前列腺癌、乳腺癌、输卵管癌、卵巢癌,最优选为前列腺癌。

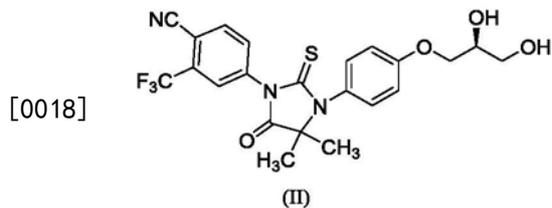
[0013] 在一些实施方案中,本申请中所述的前列腺癌为转移性激素敏感性前列腺癌(mHSPC)、去势抵抗性前列腺癌(CRPC)。本申请中所述的去势抵抗性前列腺癌(CRPC)是指经过初次持续雄激素去除治疗后病变复发、进展的前列腺癌,包括雄激素非依赖性前列腺癌(AIPC)和激素抵抗性前列腺癌(HRPC)。对二线治疗仍然有效称为AIPC,对二线治疗无效或者二线治疗过程中病变继续发展的称为HRPC。

[0014] 本申请优选的实施方案中所述的去势抵抗性前列腺癌是指经治疗后耐药的转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)。所述化疗药物可选Docetaxel、Abiraterone、Enzalutamide、Cabazitaxel等。

[0015] 本申请中所述的MEK抑制剂选自AZD-8330、GDC-0623、CI-1040、WX-554、TAK-733、SL-327、APS-2-79、BI-847325、HL-085、BI-847325、CEP-1347、U-0126、Binimetinib、Pimasertib、Cobimetinib、PD-0325901、PD-318088、RO-5126766、BIX-02189、BIX-02188、PD-98059、Trametinib、Refametinib、AS-703988、E-6201、Selumetinib、或式(I)所示化合物或其可药用盐,优选式(I)所示化合物或其可药用盐,



[0017] 本申请中所述的雄激素受体拮抗剂选自Enzalutamide、Apalutamide、Ozarelis、Nilutamide、Quisinostat、HC-1119、Proxalutamide、Cortexolone 17alpha-propionate、Liproca Depot、IONIS-AR-2.5Rx、Bicalutamide、Darolutamide、Phenethyl Isothiocyanate、ASCJ-9、APC-100、TRC-253、Seviteronel、Apatorsen sodium、ONC1-0013B、ONC1-13B、antiandrogens或式(II)所示化合物或其可药用盐,优选式(II)所示化合物或其复合物或其可药用盐,



[0019] 本申请中提供的MEK抑制剂与雄激素受体拮抗剂联合可以调节剂量方案以提供最适期望应答,例如,最大治疗应答和/或最小不良作用。

[0020] 在一些实施方案中,所述MEK抑制剂的剂量范围选自0.01-500mg,优选自0.1mg、0.25mg、0.5mg、0.75mg、1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、12.5mg、15mg、17.5mg、20mg、22.5mg、25mg、30mg、45mg、50mg、60mg、70mg、75mg、80mg、90mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、400mg、500mg,更优选0.25mg、0.5mg、1mg、2mg、3mg、4mg、10mg、15mg、20mg、30mg、45mg、50mg、60mg、75mg、100mg;给药频次为每天2次、每天1次、每2天1次、每3天一次,优选每天2次或每天1次,最优选每天1次。

[0021] 本申请中雄激素受体拮抗剂作为统一剂量施用,具体选自1-1000mg,例如10mg、20mg、40mg、60mg、80mg、100mg、120mg、140mg、160mg、180mg、200mg、220mg、240mg、260mg、280mg、300mg、320mg、340mg、360mg、380mg、400mg、420mg、440mg、460mg、480mg、500mg、520mg、540mg、560mg、580mg、600mg、620mg、640mg、660mg、680mg、700mg、720mg、740mg、760mg、780mg、800mg、820mg、840mg、860mg、880mg、900mg、920mg、940mg、960mg、980mg、1000mg,优选40mg、80mg、160mg、240mg、360mg或480mg,最优选240mg;给药频次选自每天2次、每天1次,优选每天1次。

[0022] 在一些实施方案中,本申请中所述MEK抑制剂的单位剂型中MEK抑制剂的量为0.125mg或0.5mg或2mg。

[0023] 本申请优选的实施方案中所述的MEK抑制剂给药剂量为0.25mg、0.5mg、1mg、2mg、3mg、4mg、10mg、15mg、20mg、30mg、45mg、50mg、60mg、75mg、100mg,给药频次为每天1次;所述的雄激素受体拮抗剂给药剂量为40mg、80mg、160mg、240mg、360mg或480mg,最优选240mg,给

药频次为每天1次。

[0024] 本申请优选的实施方案中所述的MEK抑制剂为式(I)所示化合物或其可药用盐,所述的雄激素受体拮抗剂为式(II)所示化合物或其可药用盐。

[0025] 本申请优选的实施方案中,所述的MEK抑制剂为式(I)所示化合物或其复合物或其可药用盐,给药剂量为0.25mg、0.5mg、1mg、2mg、3mg、4mg、10mg、15mg、20mg、30mg、45mg、50mg、60mg、75mg、100mg,给药频次为每天1次;所述的雄激素受体拮抗剂为式(II)所示化合物或其可药用盐,给药剂量为40mg、80mg、160mg、240mg、360mg或480mg,最优选240mg,给药频次为每天1次。

[0026] 本申请优选的实施方案中所述的所述的MEK抑制剂为式(I)所示化合物或其复合物或其可药用盐,给药剂量为0.25mg、0.5mg、1mg、2mg、3mg、4mg、10mg,给药频次为每天1次;所述的雄激素受体拮抗剂为式(II)所示化合物或其可药用盐,给药剂量为40mg、80mg、160mg、240mg、360mg或480mg,最优选240mg,给药频次为每天1次。

[0027] 本申请优选的实施方案中所述的MEK抑制剂为式(I)所示化合物或其复合物或其可药用盐,给药剂量为0.25mg、0.5mg、1mg、2mg、3mg、4mg、10mg,给药频次为每天1次;所述的雄激素受体拮抗剂为式(II)所示化合物或其可药用盐,给药剂量为240mg,给药频次为每天1次。

[0028] 本申请优选的实施方案中所述的MEK抑制剂为式(I)所示化合物或其复合物或其可药用盐,给药剂量为0.25mg,给药频次为每天1次;所述的雄激素受体拮抗剂为式(II)所示化合物或其可药用盐,给药剂量为240mg,给药频次为每天1次。

[0029] 本申请优选的实施方案中所述的MEK抑制剂为式(I)所示化合物或其复合物或其可药用盐,给药剂量为0.5mg,给药频次为每天1次;所述的雄激素受体拮抗剂为式(II)所示化合物或其可药用盐,给药剂量为240mg,给药频次为每天1次。

[0030] 本申请优选的实施方案中所述的MEK抑制剂为式(I)所示化合物或其复合物或其可药用盐,给药剂量为1mg,给药频次为每天1次;所述的雄激素受体拮抗剂为式(II)所示化合物或其可药用盐,给药剂量为240mg,给药频次为每天1次。

[0031] 本申请优选的实施方案中所述的MEK抑制剂为式(I)所示化合物或其复合物或其可药用盐,给药剂量为2mg,给药频次为每天1次;所述的雄激素受体拮抗剂为式(II)所示化合物或其可药用盐,给药剂量为240mg,给药频次为每天1次。

[0032] 本申请优选的实施方案中所述的MEK抑制剂为式(I)所示化合物或其复合物或其可药用盐,给药剂量为4mg,给药频次为每天1次;所述的雄激素受体拮抗剂为式(II)所示化合物或其可药用盐,给药剂量为240mg,给药频次为每天1次。

[0033] 本申请优选的实施方案中所述的MEK抑制剂为式(I)所示化合物或其复合物或其可药用盐,给药剂量为10mg,给药频次为每天1次;所述的雄激素受体拮抗剂为式(II)所示化合物或其可药用盐,给药剂量为240mg,给药频次为每天1次。

[0034] 本申请中所述式(I)所示化合物或式(II)所示化合物的药学上可接受的盐可以是盐酸盐、磷酸盐、磷酸氢盐、硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、乙酸盐、草酸盐、丙二酸盐、戊酸盐、谷氨酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、硼酸盐、对甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、羟乙基磺酸盐、马来酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、苯甲酸盐、双羟萘酸盐、水杨酸盐、香草酸盐、扁桃酸盐、琥珀酸盐、葡萄糖酸盐、乳糖酸盐或月桂基磺酸盐等。

[0035] 在一些实施方案中本申请中式(I)所示化合物的药学上可接受的盐为甲苯磺酸盐。

[0036] 本申请所述MEK抑制剂与雄激素受体拮抗剂联合给药时,给药途径选自经口给药、胃肠外给药、经皮给药,所述胃肠外给药包括但不限于静脉注射、皮下注射、肌肉注射。

[0037] 本申请提供一种包含上述MEK抑制剂和雄激素受体拮抗剂的药物组合物,所述药物组合物除含有MEK抑制剂和雄激素受体拮抗剂作为活性成分外,另含有一种或多种可药用的赋型剂、稀释剂或载体。本发明中所述的组合物可以配制为片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂、注射剂(包括注射液、注射用无菌粉末与注射用浓溶液)、栓剂、吸入剂或喷雾剂。

[0038] 本申请提供的上述含MEK抑制剂和雄激素受体拮抗剂的药物组合物可用于治疗肿瘤。

[0039] 本申请提供一种治疗肿瘤的方法,包括给与患者治疗有效量的上述MEK抑制剂和治疗有效量的雄激素受体拮抗剂。

[0040] 本申请提供的治疗肿瘤的方法,所述MEK抑制剂与雄激素受体拮抗剂联合给药时,给药途径任选相同或者不同,所述给药途径选自经口给药、胃肠外给药、经皮给药,所述胃肠外给药包括但不限于静脉注射、皮下注射、肌肉注射,优选二者均经口给药。

[0041] 在某些实施方案中,本申请公开的任意组合治疗持续至少3周、或至少1个月、或至少3个月、或至少6个月、或9个月、或至少1年、或至少18个月、或至少24个月。

[0042] 本申请中所述的“联合”是一种给药方式,是指在一定时间期限内给予至少一种剂量的MEK抑制剂或其药学上可接受的盐和雄激素受体拮抗剂,其中两种药物都显示药理学作用。所述的时间期限可以是一个给药周期内,优选4周内,3周内,2周内,1周内,或24小时以内。可以同时或依次给予MEK抑制剂或其药学上可接受的盐和雄激素受体拮抗剂。这种期限包括这样的治疗,其中通过相同给药途径或不同给药途径给予给予MEK抑制剂或其药学上可接受的盐和雄激素受体拮抗剂。

附图说明

[0043] 图1. 给药后各组小鼠肿瘤体积;

[0044] 图2. 给药后各组小鼠体重。

具体实施方式

[0045] 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。

[0046] 实施例1. 式(II)所示化合物(药物A)单药或联合式(I)所示化合物对甲苯磺酸盐(药物B)在去势前列腺癌小鼠模型上的药效研究本实验的主要观察指标为:

[0047] 肿瘤体积,以及相对肿瘤抑制率,TGI(%),计算公式为:

[0048] $TGI\% = (1 - T/C) \times 100\%$ (T和C分别为治疗组和对照组在某一特定时间点的相对肿瘤体积(RTV)或瘤重(TW))。

[0049] 本实验中药物A按CN103958480A按公开的方法制备;药物B依据专利CN106795116A公开的方法制备。

[0050] 细胞培养:肿瘤细胞系VCaP使用培养基DMEM(包含10%胎牛血清)在37°C,5%CO₂

培养箱中培养。在肿瘤细胞生长到对数生长期时,收集肿瘤细胞,PBS重悬至适合浓度用于裸鼠皮下肿瘤接种。

[0051] 肿瘤接种

[0052] 每只实验小鼠于右侧背部皮下接种 1×10^7 VCaP肿瘤细胞,细胞重悬在PBS中(0.1ml/只),按照每只小鼠0.1ml体积进行接种。定期观察肿瘤生长情况。

[0053] 随机分组

[0054] 当皮下接种肿瘤的平均大小达到200mm³时,对小鼠进行去势手术,随后对小鼠进行观察,待小鼠肿瘤停止萎缩并恢复生长到约200mm³时,使用随机分组方法按照表格1随机分入4个实验小组中,每组6只。详细的给药方法、给药剂量和给药途径见表1

[0055] 表1. 去势小鼠VCaP模型药效实验的给药途径,给药剂量及分组

分组	动物数	剂量(mg/kg)	浓度(mg/ml)	体积(μ L/g)	给药途径	给药频率/给药周期
[0056] 溶剂组	6	--	--	--	口服	每天2次*32天
药物A	6	10	1	10	口服	每天1次*32天
药物B	6	0.5	0.05	10	口服	每天2次*32天
药物A+ 药物B	6	10 0.5	1 0.05	10 10	口服	每天1次*32 days 每天2次*32天

[0057] 实验结果及结论:

[0058] 分组后对小鼠进行给药,并定期测量小鼠肿瘤大小,到给药第28天停止给药,计算抑瘤率,结果如下:

[0059] 表2. 联用在去势小鼠VCaP模型中的药效

分组	MTV (mm ³) (Mean \pm SEM) Day 0	MTV (mm ³) (Mean \pm SEM) Day 28	抑瘤率 (Day 28)	<i>p</i> value vs 溶剂组
[0060] 溶剂组	184.18 \pm 25.81	519.33 \pm 76.67	-	-
药物A	184.18 \pm 26.64	364.14 \pm 62.41	30.81%	0.131
药物B	183.05 \pm 27.1	408.85 \pm 114.81	21.27%	0.442
药物A+ 药物B	181.64 \pm 22.78	273.32 \pm 28.03	47.29%	0.013

[0061] Day 0: 第一次给药时间;

[0062] 实验结果表明药物A单用(10mg/kg)或药物B(0.5mg/kg)单用均未表现出显著抑制去势小鼠VCaP皮下移植瘤的生长。药物A(10mg/kg)分别与药物B(0.5mg/kg)联合给药表现出协同抑瘤作用,肿瘤抑制率接近50%,显示出该联用方案在去势前列腺癌中良好的临床应用前景。各组荷瘤小鼠均没有出现明显的体重下降情况,表明荷瘤小鼠对该剂量下药物联用的耐受性良好。

[0063] 各组给药后肿瘤体积见附图1,小鼠体重见附图2。

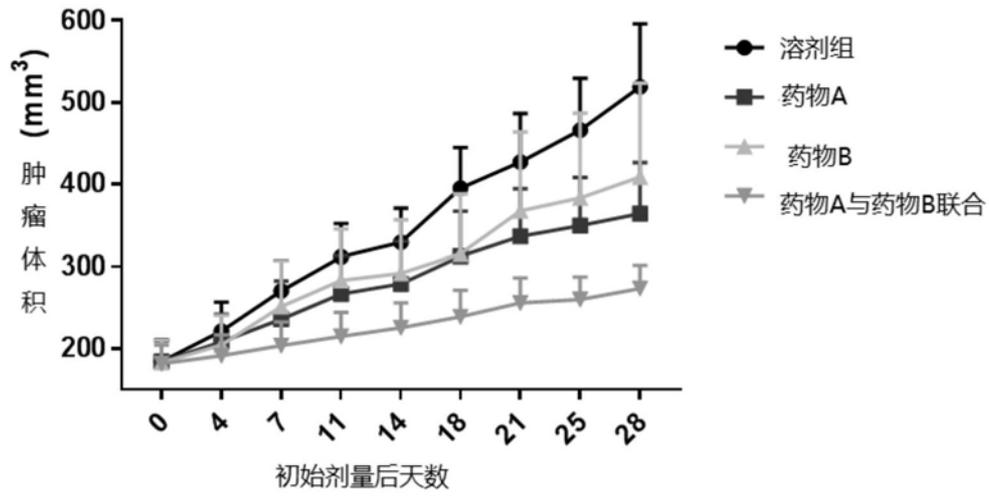


图1

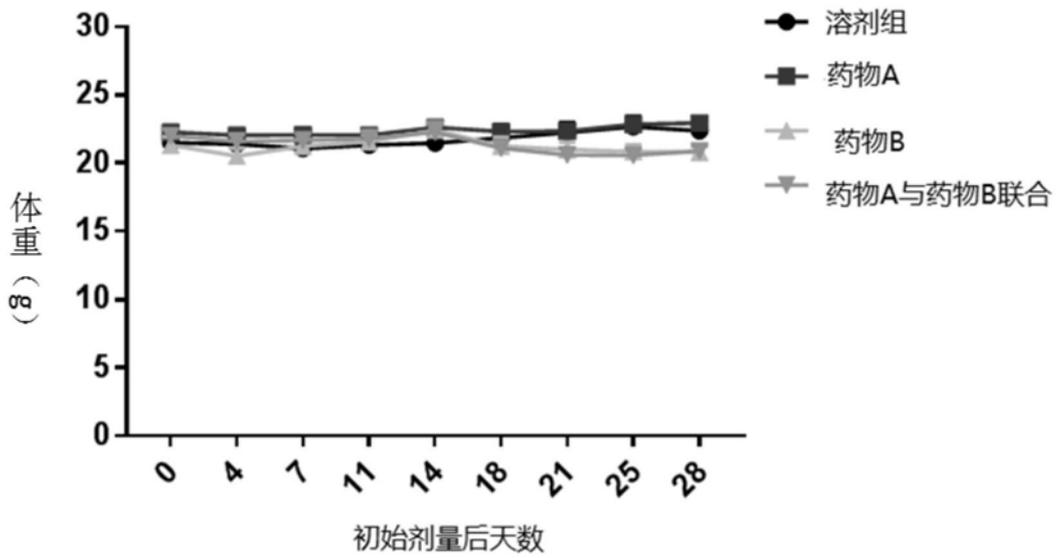


图2