

[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 01811639.6

[51] Int. Cl.

A61K 31/70 (2006.01)
A61K 31/565 (2006.01)
A61K 31/475 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/335 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 2 月 15 日

[11] 授权公告号 CN 1241573C

[22] 申请日 2001.6.20 [21] 申请号 01811639.6

[30] 优先权

[32] 2000.6.23 [33] GB [31] 0015444.3

[86] 国际申请 PCT/EP2001/007059 2001.6.20

[87] 国际公布 WO2001/097789 英 2001.12.27

[85] 进入国家阶段日期 2002.12.23

[71] 专利权人 法玛西雅意大利公司

地址 意大利米兰

[72] 发明人 M·C·R·杰龙尼 P·库兹

I·博利亚

审查员 黄 强

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 李华英

权利要求书 3 页 说明书 8 页

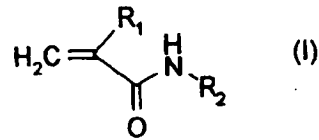
[54] 发明名称

含有丙烯酰司他霉素衍生物以及拓扑异构酶
I 和 II 抑制剂的药物组合物

[57] 摘要

本发明提供了在肿瘤治疗中丙烯酰司他霉素衍生物,特别是如说明书中列出的式(I)的 α -溴-和 α -氯-丙烯酰司他霉素衍生物,以及抗肿瘤的拓扑异构酶 I 或 II 抑制剂的联合应用。还提供了所述组合在通过抑制血管发生而治疗或预防转移或治疗肿瘤中的用途。

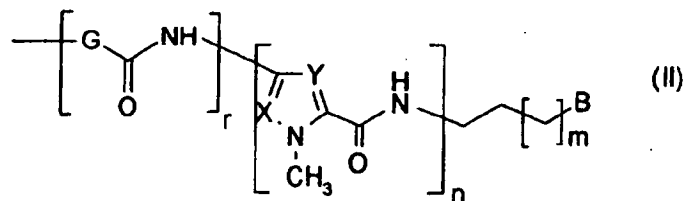
1. 药物组合物，含有可药用载体或赋形剂和作为活性成分的
-式 (I) 的丙烯酰司他霉素衍生物或其可药用盐：



其中：

R_1 为溴或氯原子；

R_2 是式 (II) 的基团：



其中：

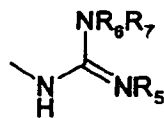
m 是 0；

n 是 4；

r 是 0；

X 和 Y 均为 CH 基团；

B 是基团：



其中 R_5 、 R_6 和 R_7 相同或不同，是氢或 C_1 - C_4 烷基，和
-抗肿瘤的 I 或 II 型拓扑异构酶抑制剂。

2. 根据权利要求 1 的药物组合物，其中所述拓扑异构酶抑制剂是拓扑异构酶 II 抑制剂，选自蒽环衍生物包括阿霉素、柔红霉素、表柔比星、尼莫比星和伊达比星；表鬼臼毒素化合物包括依托泊甙和替尼泊甙；蒽醌衍生物包括米托蒽醌和洛索蒽醌；吡啶衍生物包括安吡啶和放线菌素 D。

3. 根据权利要求 2 的药物组合物,其中拓扑异构酶 II 抑制剂是阿霉素或依托泊甙。

4. 根据权利要求 1 的药物组合物,其含有丙烯酰司他霉素衍生物,任选以可药用盐的形式,选自:

(1) N-(5-[[[5-[[[5-[[[2-[[氨基(亚氨基)甲基]氨基]乙基]氨基]羰基]-1-甲基-1H-吡咯-3-基)氨基]羰基]-1-甲基-1H-吡咯-3-基)氨基]羰基]-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-4-[(2-溴丙烯酰)氨基]-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺盐酸盐;

(2) N-(5-[[[5-[[[5-[[[2-[[氨基(亚氨基)甲基]氨基]乙基]氨基]羰基]-1-甲基-1H-吡咯-3-基)氨基]羰基]-1-甲基-1H-吡咯-3-基)氨基]羰基]-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-4-[(2-氯丙烯酰)氨基]-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺盐酸盐。

5. 如权利要求 1 所定义的式(I)的丙烯酰司他霉素衍生物在制备用于在肿瘤治疗中与抗肿瘤的拓扑异构酶 I 或 II 抑制剂联合治疗的药物中的用途。

6. 根据权利要求 5 的用途,其中所述药物进一步包含所述拓扑异构酶 I 或 II 抑制剂。

7. 根据权利要求 5 或 6 的用途,其中所述拓扑异构酶抑制剂是拓扑异构酶 II 抑制剂,选自依托泊甙或阿霉素。

8. 根据权利要求 5 或 6 的用途,其中所述丙烯酰司他霉素衍生物选自如权利要求 4 中所定义的组。

9. 根据权利要求 5 或 6 的用途,其中所述肿瘤选自乳腺、卵巢、肺、结肠、肾、胃、胰腺、肝、黑素瘤、白血病和脑肿瘤。

10. 如权利要求 1 所定义的式(I)的丙烯酰司他霉素衍生物在制备用于与抗肿瘤的拓扑异构酶 I 或 II 抑制剂的联合疗法中以通过抑制血管生成而预防或治疗转移或治疗肿瘤的药物中的用途。

11. 根据权利要求 10 的用途,其中所述药物还包含所述拓扑异构酶 I 或 II 抑制剂。

12. 根据权利要求 1 的药物组合物,其中所述司他霉素衍生物,

任选以可药用盐的形式，为 N-(5-[[[5-[[[5-[[2-[[氨基(亚氨基)甲基]氨基]乙基)氨基]羰基]-1-甲基-1H-吡咯-3-基)氨基]羰基]-1-甲基-1H-吡咯-3-基)氨基]羰基]-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-4-[(2-溴丙烯酰)氨基]-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺，而其中所述拓扑异构酶抑制剂是选自依托泊甙或阿霉素的拓扑异构酶 II 抑制剂。

含有丙烯酰司他霉素衍生物以及 拓扑异构酶 I 和 II 抑制剂的药物组合物

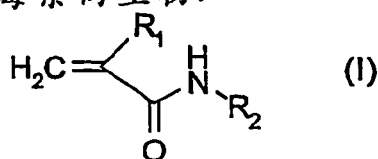
本发明涉及癌症治疗领域，提供含有取代的丙烯酰司他霉素衍生物，更具体地是 α -溴-或 α -氯-丙烯酰司他霉素衍生物，以及 I 或 II 型拓扑异构酶抑制剂的抗肿瘤组合物，其具有协同的抗肿瘤作用。

已知司他霉素 A 及其类似物，以下称作司他霉素及司他霉素样衍生物，在本领域中作为细胞毒性剂用于抗肿瘤治疗。

司他霉素 A 是一种具有抗病毒和抗原生动物的抗生素物质，其具有聚吡咯骨架[Nature 203: 1064 (1964); J. Med. Chem. 32: 774-778(1989)]。国际专利申请 WO 90/11277, WO 98/04524, WO 98/21202, WO 99/50265, WO 99/50266 和 WO 01/40181 (要求英国专利申请 No. 9928703.6 的优先权)，均以申请人本身的名义并在此引作参考，公开了丙烯酰司他霉素衍生物，其中司他霉素的脒基任选被含氮端基如氰脒、N-甲基脒、胍基、氨基甲酰基、脲基、胍基等代替，和/或其中司他霉素的聚吡咯骨架或其部分被不同的碳环或杂环部分代替。

本发明在第一方面提供用于在包括人在内的哺乳动物中抗肿瘤治疗的药物组合物，其含有可药用载体或赋形剂；

-式 (I) 的丙烯酰司他霉素衍生物：



其中：

R_1 为溴或氯原子；

R_2 为司他霉素或司他霉素样骨架；或其可药用盐；和

-抗肿瘤的 I 或 II 型拓扑异构酶抑制剂。

本发明的范围包括含有由式 (I) 化合物覆盖的任何可能异构体

(单独考虑或混合), 以及式 (I) 化合物的代谢产物和可药用生物前体 (或称为前药) 的药物组合物。

在本说明书中, 除非特别指明, 术语司他霉素或司他霉素样构架 R_2 意指任何在结构上与司他霉素本身密切相关的部分, 如通过任选替换司他霉素的末端脒基部分和/或其聚吡咯构架或其部分。

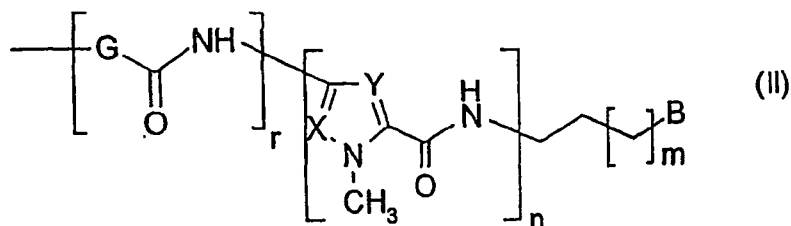
拓扑异构酶 I 和 II 是本领域已知的, 如各种科学出版物中所述。

拓扑异构酶 I 抑制剂的主要代表是喜树碱衍生物, 如 CPT-11、托泊替堪、9-氨基-喜树碱、9-硝基-喜树碱和 10, 11-亚甲二氧基-喜树碱。

拓扑异构酶 II 抑制剂具体是蒽环衍生物, 如阿霉素、柔红霉素、表柔比星、尼莫比星 (nemorubicin) 和伊达比星; 鬼臼毒素化合物依托泊甙和替尼泊甙; 蒽醌衍生物象米托蒽醌和洛索蒽醌; 吡啶衍生物象安吡啶和放线菌素 D。参见 Cancer, Principles and Practice of Oncology, Lippincott-Raven Ed. (1997), 452-467。

根据本发明的优选技术方案, 在此提供了上述药物组合物, 其中拓扑异构酶抑制剂是拓扑异构酶 II 抑制剂, 特别是阿霉素和依托泊甙。

根据本发明的另一个优选技术方案, 在此提供了上述药物组合物, 其中在式 (I) 的丙烯酰司他霉素衍生物中, R_1 具有上述定义而 R_2 是下面式 (II) 的基团:



其中:

m 是 0-2 的整数;

n 是 2-5 的整数;

r 是 0 或 1;

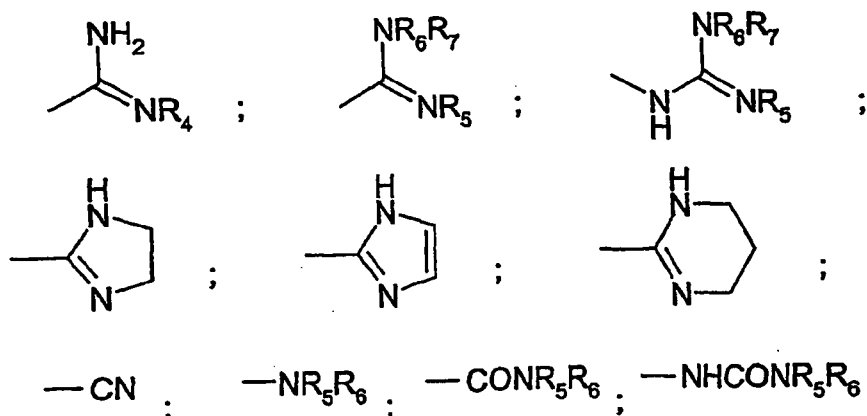
X 和 Y 相同或不同, 对各杂环独立地是氮原子或 CH 基团;

G 是亚苯基、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5 或 6 元饱和或不饱和杂环，或它是下面式 (III) 的基团：



其中 Q 是氮原子或 CH 基团而 W 是氧或硫原子或它是基团 NR_3 ，其中 R_3 是氢或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基；

B 选自下列基团：

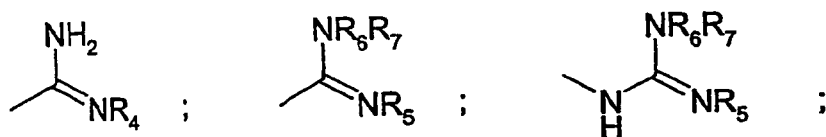


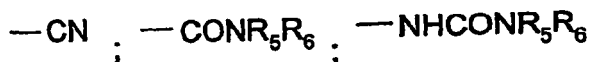
其中 R_4 是氰基、氨基、羟基或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基； R_5 、 R_6 和 R_7 相同或不同，是氢或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基。

在本说明书中，除非指明，术语 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基或烷氧基意指直链或支链基团，选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基。

甚至更优选的本发明的药物组合物含有上述式 (I) 的丙烯酰司他霉素衍生物，其中 R_1 是溴或氯； R_2 是上述式 (II) 的基团，其中 r 是 0， m 是 0 或 1， n 是 4 并且 B 具有上述定义。

在该类别中，更优选的药物组合物含有式 (I) 的化合物，其中 R_1 是溴或氯； R_2 是上述式 (II) 的基团，其中 r 是 0， m 是 0 或 1， n 是 4，X 和 Y 均是 CH 基团并且 B 选自：





其中 R_4 是氰基或羟基并且 R_5 、 R_6 和 R_7 相同或不同，为氢或 C_1 - C_4 烷基。

式 (I) 化合物的可药用盐是那些与可药用无机酸或有机酸形成的盐，所述酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、丙二酸、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸、对甲苯磺酸等。

在本发明的组合物中，任选以可药用盐形式，优选盐酸盐形式的优选的式 (I) 的丙烯酰司他霉素衍生物的实例为：

1. N-(5-{[(5-{[(5-{[(2-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}乙基)氨基]羧基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)氨基]羧基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)氨基]羧基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-4-[(2-溴丙烯酰)氨基]-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺盐酸盐；

2. N-(5-{[(5-{[(5-{[(2-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}丙基)氨基]羧基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)氨基]羧基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)氨基]羧基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-4-[(2-溴丙烯酰)氨基]-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺盐酸盐；

3. N-(5-{[(5-{[(5-{[(3-氨基-3-亚氨基丙基)氨基]羧基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)氨基]羧基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)氨基]羧基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-4-[(2-溴丙烯酰)氨基]-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺盐酸盐；

4. N-(5-{[(5-{[(5-{[(3-氨基-3-亚氨基丙基)氨基]羧基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)氨基]羧基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)氨基]羧基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-4-[(2-溴丙烯酰)氨基]-1-甲基-1H-咪唑-2-甲酰胺盐酸盐；

5. N-(5-{[(5-{[(5-{[(3-氨基-3-亚氨基丙基)氨基]羧基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)氨基]羧基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)氨基]羧基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-3-[(2-溴丙烯酰)氨基]-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺盐酸盐；

6. N-(5-{{(5-{{(5-{{(3-氨基-3-氧代丙基)氨基}羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)氨基}羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)氨基}羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-3-[(2-溴丙烯酰)氨基]-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺;

7. N-(5-{{(5-{{(5-{{(2-{{(氨基(亚氨基)甲基)氨基}乙基)氨基}羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)氨基}羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)氨基}羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-4-[(2-氯丙烯酰)氨基]-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺盐酸盐;

8. N-(5-{{(5-{{(3-{{(氨基(亚氨基)甲基)氨基}丙基)氨基}羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)氨基}羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-4-[(2-溴丙烯酰)氨基]-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺盐酸盐;

9. N-(5-{{(5-{{(3-氨基-3-亚氨基丙基)氨基}羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)氨基}羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-4-[(2-溴丙烯酰)氨基]-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺盐酸盐; 和

10. N-{5-[(5-[(5-[(3-[(氨基羰基)氨基]丙基)氨基)羰基]-1-甲基-1H-吡咯-3-基)氨基)羰基]-1-甲基-1H-吡咯-3-基)氨基}羰基]-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-4-[(2-溴丙烯酰)氨基]-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺。

上述式(I)化合物,如此特别指明或以通式表示,是已知的或可以根据报道的已知方法容易地制备,如在上述国际专利申请 WO/11277、WO 98/04524、WO 98/21202、WO 99/50265、WO 99/50266 和 WO 01/40181。

本发明进一步提供含有如上定义的式(I)的丙烯酰司他霉素衍生物以及抗肿瘤的拓扑异构酶 I 或 II 抑制剂的产品,作为联合制剂以同时、分别或序贯用于抗肿瘤治疗中。

本发明的另一方面提供治疗患有肿瘤疾病的包括人在内的哺乳动物的方法,该方法包括给所述哺乳动物施用有效量的上述式(I)的丙烯酰司他霉素衍生物和抗肿瘤的拓扑异构酶 I 或 II 抑制剂,以产生协同的抗肿瘤作用。

本发明还提供了降低在包括人在内的需要治疗的哺乳动物中用抗肿瘤剂进行抗肿瘤治疗所引起的副作用的方法，该方法包括给所述哺乳动物施用含有有效量的抗肿瘤的拓扑异构酶 I 或 II 抑制剂和如上定义的式 (I) 的丙烯酰司他霉素衍生物的联合制剂，以产生协同的抗肿瘤作用。

本文所用的术语“协同的抗肿瘤作用”是指通过向包括人在内的哺乳动物施用有效量的含有式 (I) 的丙烯酰司他霉素衍生物和拓扑异构酶 I 或 II 抑制剂的组合而抑制肿瘤生长，优选肿瘤完全消退。本文所用的术语“施用”是指胃肠外和/或经口施用；术语“胃肠外”指静脉内、皮下和肌肉内施用。

在本发明的方法中，丙烯酰司他霉素衍生物可以与具有拓扑异构酶 I 或 II 抑制活性的化合物同时施用，例如与喜树碱、蒽环、米托蒽醌、表鬼臼毒素或吡啶类化合物同时施用。或者，两种化合物可以以任何次序序贯施用。

在这方面，可以理解实际上优选的施用方法和次序会特别根据以下因素而变化：所用的式 (I) 的丙烯酰司他霉素的特定制剂、所用的拓扑异构酶 I 或 II 抑制剂的特定制剂，例如喜树碱类如 CPT-11、托泊替堪、9-AC；蒽环类如阿霉素、柔红霉素、表柔比星、伊达比星、尼莫比星；蒽醌类如米托蒽醌和洛索蒽醌；表鬼臼毒素如依托泊甙和替尼泊甙；吡啶衍生物如安吡啶和放线菌素 D；所治疗的特定肿瘤型以及所治疗的特定宿主。

为了根据本发明的方法施用式 (I) 的丙烯酰司他霉素衍生物，通常所采用的疗程包括从大约 0.05 至大约 100mg/m² 体表面积的剂量，更优选剂量从大约 0.1 至大约 50mg/m² 体表面积。

为了根据本发明的方法施用拓扑异构酶 I 或 II 抑制剂，通常所采用的疗程包括

-当施用喜树碱时：剂量从大约 1 至大约 1000 mg/m² 体表面积，更优选从大约 10 至大约 500 mg/m² 体表面积；

-当施用蒽环类时：剂量从大约 0.1 至大约 1000 mg/m² 体表面积，

更优选从大约 0.5 至大约 500 mg/m²体表面积;

-当施用表鬼臼毒素类时: 剂量从大约 1 至大约 500 mg/m²体表面积, 更优选从大约 10 至大约 400 mg/m²体表面积;

-当施用蒽醌类时: 剂量从大约 1 至大约 300 mg/m²体表面积, 更优选从大约 5 至大约 100 mg/m²体表面积;

-当施用吡啶和放线菌素 D 衍生物时: 剂量从大约 1 至大约 1000mg/m²体表面积, 更优选从大约 10 至大约 500 mg/m²体表面积。

本发明的抗肿瘤治疗特别适合于治疗包括人在内的哺乳动物中的乳腺、卵巢、肺、结肠、肾、胃、胰腺、肝、黑素瘤、白血病和脑肿瘤。

在另一方面, 本发明涉及含有有效量的如上定义的式 (I) 的丙烯酰司他霉素衍生物和抗肿瘤的拓扑异构酶 I 或 II 抑制剂的药物组合物的制剂, 在制备用于通过抑制血管发生而预防或治疗转移或治疗肿瘤的药物中的用途。

如上所述, 式 (I) 的丙烯酰司他霉素衍生物和拓扑异构酶 I 或 II 抑制剂如蒽环或依托泊甙衍生物的作用显著增强, 而毒性未平行增加。换句话说, 本发明的联合治疗增强了丙烯酰司他霉素衍生物和拓扑异构酶 I 或 II 抑制剂的抗肿瘤作用, 从而提供了对肿瘤最有效并且毒性最小的治疗。

本发明的联合制剂的添加效应通过如下列体内试验得到显示, 其旨在举例说明本发明而不对本发明施加任何限制。

表 1 显示了通过联合作为式 (I) 的代表化合物的 N-(5-{[(5-{[(5-{[(2-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}乙基)氨基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)氨基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)氨基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-4-[(2-溴丙烯酰)氨基]-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺盐酸盐(内部编号 PNU 166196)与阿霉素获得的对播散的 L1210 鼠白血病的抗白血病活性。将单独阿霉素 10mg/kg 的剂量(肿瘤注射后+1 天和 PNU 166196 施用后 2 小时)和单独 PNU 166196 0.52mg/kg 的剂量(+1 天)相联系, 无毒性, ILS%值分别为 58 和 33。

采用相同方案以相同剂量联合阿霉素和 PNU 166196, 观察到活性增加, ILS%值为 100, 从而表明协同作用。

表 1: 丙烯酰司他霉素衍生物 (I) 与阿霉素联合对播散的 L1210¹ 鼠白血病的抗白血病活性

化合物	治疗 ² 方案	剂量 (mg/kg/天)	ILS% ³	Tox ⁴
PNU 166196	iv +1	0.52	33	0/10
阿霉素	iv +1 (*)	10	58	0/10
PNU 166196 +阿霉素	iv +1 iv +1 (*)	0.52 + 10	100	0/10

1. 在第 0 天 IV 注射 L1210 白血病细胞 (10^5 /小鼠 CD2F1)。
2. IV 给予治疗。
3. 寿命延长: [(治疗小鼠的中数存活时间/对照的中数存活时间) × 100] - 100。
4. 中毒死亡数/小鼠数。

(*) 阿霉素在施用 PNU 166196 后 2 小时施用。

对于这些试验, 将 PNU 166196 和阿霉素溶于水进行注射。