

申請日期：90.5.3

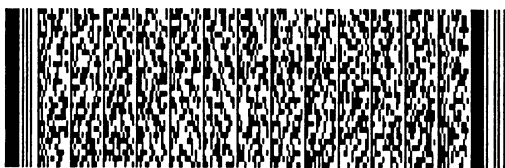
案號：90110601

類別：C07D 403/14, A61K 31/405, 31/40

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中文	將具取代基之丙烯醯偏端霉素衍生物用於治療與高量谷胱甘肽有關之腫瘤之用途
	英文	USE OF SUBSTITUTED ACRYLOYL DISTAMYCIN DERIVATIVES IN THE TREATMENT OF TUMORS ASSOCIATED WITH HIGH LEVELS OF GLUTATHIONE
二、 發明人	姓名 (中文)	1. 瑪麗亞·克里斯蒂納·羅莎·杰羅尼 2. 帕洛·考齊 3. 伊塔洛·貝里亞
	姓名 (英文)	1. Maria Cristina Rosa GERONI 2. Paolo COZZI 3. Italo BERIA
	國籍	1. 義大利 2. 義大利 3. 義大利
	住、居所	1. 義大利米蘭市科雷喬路48號 2. 義大利米蘭市贊恩拉路48/5號 3. 義大利(羅維哥)維勒馬贊納市馬特奧蒂路39號
三、 申請人	姓名 (名稱) (中文)	1. 法瑪西亞普強公司
	姓名 (名稱) (英文)	1. Pharmacia & Upjohn SPA
	國籍	1. 義大利
	住、居所 (事務所)	1. 義大利米蘭市羅伯特·科克街1.2號
	代表人 姓名 (中文)	1. 亞歷山德拉·朗戈尼
	代表人 姓名 (英文)	1. Alessandra Longoni



本案已向

國(地區)申請專利

英國 GB

申請日期

2000/05/08 0011059.3

案號

主張優先權

無

有關微生物已寄存於

寄存日期

寄存號碼

無



五、發明說明 (2)

386(1992)]。

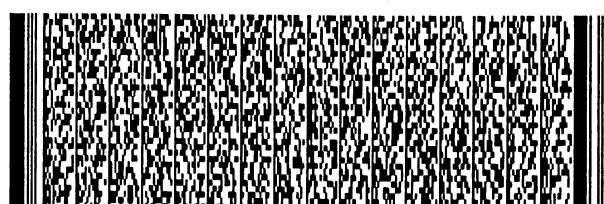
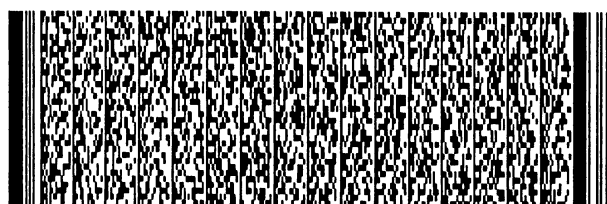
為建立GSH/GSTs在腫瘤細胞對於細胞毒性藥物之不活化及/或耐受性之角色，二種主要之實驗方法被依循。

其中第一種牽涉到GSH/GSTs之量或表現及活性提高與抗藥性之增加相關之研究。該方法亦包括以比如BSO(buthionine sulphoximine)之GSH抑制劑調節GSH/GSTs之活性，以規避或反轉抗藥性。

第二種方法，用於感染研究，對GSH/GSTs會導致抗藥性提供了直接功能上之證據。

證據顯示GSH/GSTs於對烷基化試劑(比如苯丙氨酸氮芥、苯丁酸氮芥、環磷醯胺、昇環磷醯胺芥子)及鉑複合物比如順鉑、碳鉑及草酸鉑[Biochem. Pharmacol 35: 3405-3409(1986)]之耐受性扮演主要角色。最近GSH於抗藥性所扮演之角色已被連結至多重藥物抗藥性關聯蛋白質(MRP)之活性調節上，其給予包括蔥環霉素(比如阿霉素、依達如必辛(idarubicin)、依畢如必辛(epirubicin)及其衍生物)、依畢都葉毒素(epidophyllotoxins)(如減必治(etoposide)及鬼臼噻吩甙(teniposide))、蔓長春花植物鹼(如長春鹼及長春新鹼)及紫杉烷(比如紫杉醇(paclitaxel)及歐洲紫杉醇(docetaxel))在內之不同細胞毒性物耐受性[Eur. J. Cancer 32:945-957(1996); Seminars in Oncol. 24(5):580-591, (1997)]。

不同於其他為人熟知之具細胞毒性的偏端霉素衍生物，那些具有 α -溴或 α -氯丙烯醯基官能取代基，如以下本發



五、發明說明 (3)

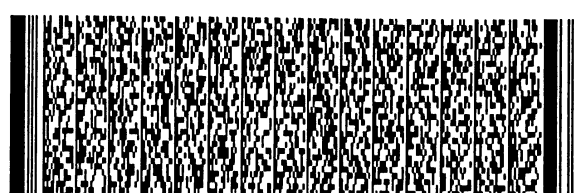
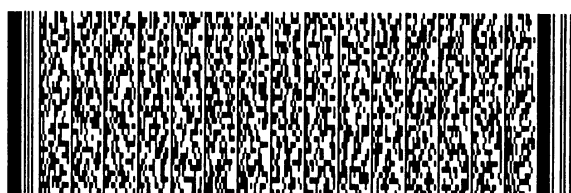
明之目的，意外的已被發現在治療過度表現GSH/GSTs系統之腫瘤有效，該腫瘤因過度表現GSH/GSTs系統，因此對一般傳統抗腫瘤療法之反應性差及/或一旦施與治療性之細胞毒性藥物後會產生抗藥性。

偏端霉素A及其類似物，以下以偏端霉素及類偏端霉素衍生物稱之，係在該技術中為人熟知用於抗腫瘤療法中之有效細胞毒性試劑。

偏端霉素A為具抗病毒及抗原生動物性之一種抗生物質，其具有一個多吡咯結構[Nature 203:1064(1964); J. Med. Chem. 32:774-778(1989)]。

國際專利申請案W090/11277、W098/04525、W098/21202、W099/50265、W099/50266及一同申辦而尚未公告之國際專利申請案號PCT/EP00/11714(申請於2000年11月23日，且申請以英國專利申請案9929703.9為優先權案)，皆與本案同申請人，並併入做為參考文獻，其中揭示丙烯醯基偏端霉素衍生物，其中偏端霉素之脛基可選擇性置換為含氮終端基團比如氮脛基、氮-甲基脛基、脛基、氨基甲醯基、氮肟基、氰基等之類，及/或其中偏端霉素之多吡咯結構，或其部份被置換為各種碳環或雜環基團。

因此，本發明之第一個主體係將式(I)之 α -鹵代丙烯醯基偏端霉素衍生物或一種在製藥上可接受之鹽類：

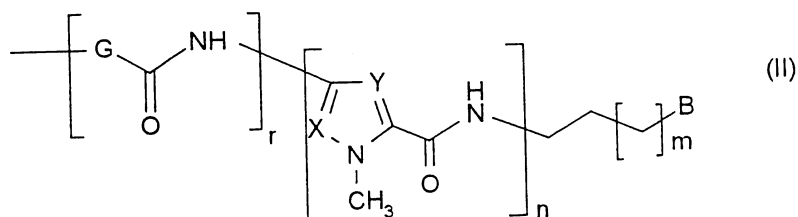


五、發明說明 (5)

本發明之範圍含蓋式(I)之化合物之所有可能異構物之用途，含括分離或混合物或是其代謝產物及式(I)之化合物在製藥上可接受之生體前驅物(亦被熟知為前驅藥)。

在式(I)之化合物中，除非特別指明，偏端霉素或類偏端霉素架構 R_2 意指所有結構相近於偏端霉素本身之部份，比如將偏端霉素終端之脛基及/或其多吡咯結構或其部份置換。

本發明之一個較佳具體例提供式(I)之化合物之用途，如以上已指出，其中 R_1 為以上已示之意而 R_2 為如以下式(II)之基團。



其中

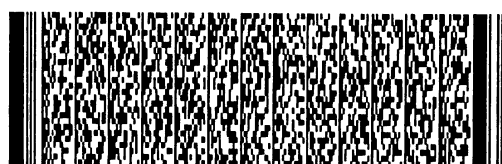
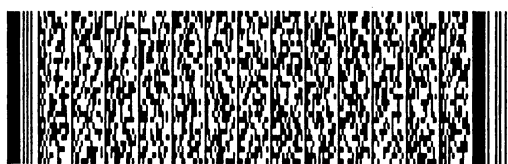
m 為一個從0至2之整數；

n 為一個從2至5之整數；

r 為0或1

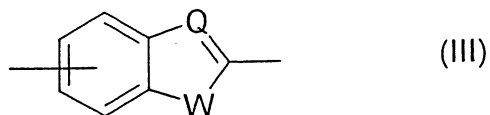
X 及 Y 為獨立在各雜環中相同或不同之氮原子或CH基團；

G 為亞苯基、一個5或6員飽和或不飽和雜環具有1至3個由氮、氧或硫所選出之異原子或為如以下式(III)所示之基



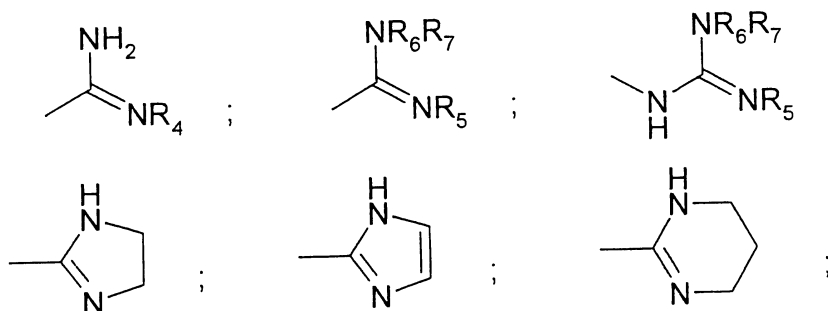
五、發明說明 (6)

團：



其中Q為一個氮原子或一個碳氫基團而W為一個氧或硫原子或為一個NR₃基團其中R₃為氫原子或1至4碳之烷基；

B 為 由



-CN; -NR₅R₆; -CON R₅R₆; NHCON R₅R₆

組成之基團中選出者，其中R₄為氰基、胺基、羥基或1至4碳之烷氧基；R₅、R₆、R₇為相同或不同，為氫原子或1至4碳之烷基。

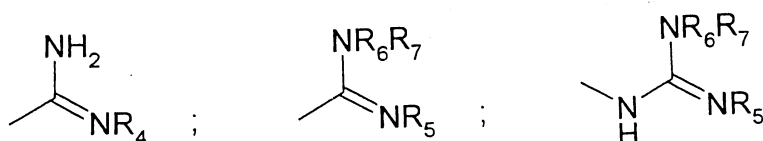


五、發明說明 (7)

在本敘述中，除非特別指明，1至4碳之烷基或烷氧基意指一個擇自甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基或第三丁氧基之直鏈或分支鏈之基團。

本發明之一個更較佳之具體例提供以上式(I)之化合物之用途，其中 R_1 為溴或氯； R_2 為以上式(II)之基團，其中 r 為0、 m 為0或1、 n 為4而B如前所述。

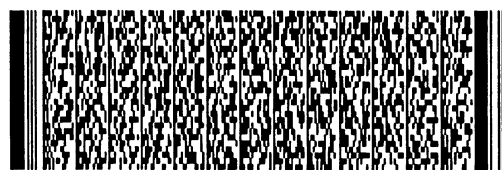
尚更較佳者為以上式(I)之化合物之用途，其中 R_1 為溴或氯； R_2 為以上式(II)之基團，其中 r 為0、 m 為0或1、 n 為4、X及Y皆為碳氫基團而B為擇自



-CN; -CON $R_5 R_6$; -NHCON $R_5 R_6$

其中， R_4 為氰基或羥基而 R_5 、 R_6 及 R_7 為相同或相異，為氫原子或1至4碳之烷基。

式(I)之化合物之製藥上可接受之鹽類為製藥上可接受之無機或有機鹽類，比如氫氯酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、醋酸、丙酸、丁二酸、丙二酸、檸檬酸、酒石酸、甲磺



五、發明說明 (8)

酸、對甲苯磺酸等之類。

將式(I)之化合物用於製造治療過度表現GSH/GSTs系統之腫瘤之藥劑，可選擇性的以製藥上可接受鹽類之形式，較佳為氫氯酸鹽，較佳的例子有：

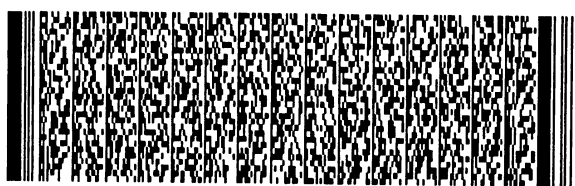
1. N-(5-{[(5-{[(5-{[(2-{[胺基(亞胺基)甲基]胺基}乙基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-4-[(2-溴丙烯醯基)胺基]-1-甲基-1H-吡咯-2-碳草醯胺氫化氫；

2. N-(5-{[(5-{[(5-{[(2-{[胺基(亞胺基)甲基]胺基}丙基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-4-[(2-溴丙烯醯基)胺基]-1-甲基-1H-吡咯-2-碳草醯胺氫化氫；

3. N-(5-{[(5-{[(5-{[(3-胺基-3-亞胺基丙基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-4-[(2-溴丙烯醯基)胺基]-1-甲基-1H-吡咯-2-碳草醯胺氫化氫；

4. N-(5-{[(5-{[(5-{[(3-胺基-3-亞胺基丙基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-4-[(2-溴丙烯醯基)胺基]-1-甲基-1H-咪唑-2-碳草醯胺氫化氫

5. N-(5-{[(5-{[(5-{[(3-胺基-3-亞胺基丙基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯



五、發明說明 (9)

-3-基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-3-[(2-溴丙烯
醯基)胺基]-1-甲基-1H-吡唑-5-碳草醯胺氯化氫

6. N-(5-{[(5-{[(5-{[(3-胺基-3-氧代丙基)胺基]羰基}
-1-甲基-1H-吡咯-3-基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-
基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-3-[(2-溴丙烯醯
基)胺基]-1-甲基-1H-吡唑-5-碳草醯胺氯化氫

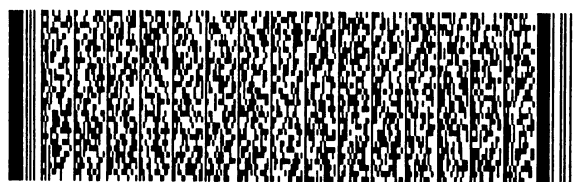
7. N-(5-{[(5-{[(5-{[(2-{[胺基(亞胺基)甲基]胺基}乙
基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)胺基]羰基}-1-甲
基-1H-吡咯-3-基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-4-
[(2-氯丙烯醯基)胺基]-1-甲基-1H-吡咯-2-碳草醯胺氯化
氫

8. N-(5-{[(5-{[(3-{[胺基(亞胺基)甲基]胺基}丙基)胺
基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-
吡咯-3-基)-4-[(2-溴丙烯醯基)胺基]-1-甲基-1H-吡咯
-2-碳草醯胺氯化氫

9. N-(5-{[(5-{[(3-胺基-3-亞胺基丙基)胺基]羰基}-1-
甲基-1H-吡咯-3-基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)
-4-[(2-溴丙烯醯基)胺基]-1-甲基-1H-吡咯-2-碳草醯胺
氯化氫及

10. N-{5-[(5-[(5-[(3-[(胺基羰基)胺基]丙基}胺基
)羰基]-1-甲基-1H-吡咯-3-基}胺基)羰基]-1-甲基-1H-吡
咯-3-基}胺基)羰基]-1-甲基-1H-吡咯-3-基}-4-[(2-溴
丙烯醯基)胺基]-1-甲基-1H-吡咯-2-碳草醯胺氯化氫。

以上式(I)之化合物，無論是特別指出或藉一般式表示



五、發明說明 (10)

者皆為依照已知之方法可被輕易的製備，比如在前述之國際專利申請案W090/11277、W098/04524、W098/21202、W099/50265及W099/50266及仍在審查中之國際專利申請案號PCT/EP00/11714。

藥理

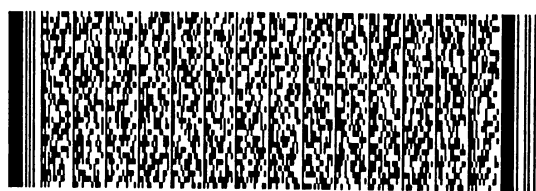
依照本發明之式(I)之化合物，為對於治療與高量之GSH/GSTs相關之腫瘤相當有效且也應用於治療數種腫瘤其對於傳統之化學治療試劑不大有反應或甚至無效者。

式(I)之化合物在GSH對細胞毒性之角色已藉由測試該化合物對於一個表現高於母細胞純細胞株之GSH/GSTs之抗化性腫瘤子細胞株而被調查。所採用之模式為一個抗苯丙氨酸氮芥(L-PAM)鼠白血病(L1210/L-PAM)其相對於正常之L1210純細胞株(7.7nmole/10⁶細胞)表現有3倍量(25.8nmole/10⁶細胞)之GSH(表I)。

被測試之式(I)之化合物為：

N-(5-{[(5-{[(5-{[(2-{[胺基(亞胺基)甲基]胺基}乙基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-4-[(2-溴丙烯醯基)胺基]-1-甲基-1H-吡咯-2-碳草醯胺氯化氫-內部碼PNU 166196;及

N-(5-{[(5-{[(5-{[(3-胺基3-亞胺基丙基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-4-[(2-溴丙烯醯基)胺基]-1-甲基-1H-吡咯-2-碳草醯胺氯化氫-內部碼



五、發明說明 (11)

PNU 151807;

偏端霉素衍生物3-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[1-甲基-4-[氮, 氮-二(2-氯乙基)胺基]苯碳草醯胺]吡咯-2-碳草醯胺]吡咯-2-碳草醯胺]吡咯-2-碳草醯胺]丙酸脛, 以托里目斯丁(tallimustine)較為人知, 而L-PAM被在相同實驗條件下測試以作為對照。

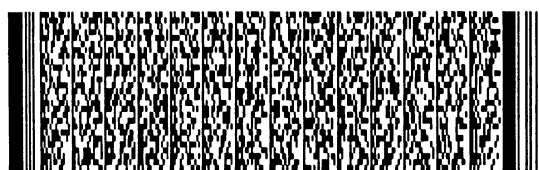
如表I顯示之數據, 很清楚的式(I)之化合物之細胞毒性對應於L1210細胞在 L1210/L-PAM細胞增為3倍(PNU166196分別為 IC_{50} 0.49及1.62ng/ml; PNU151807分別為 IC_{50} 0.26及0.86ng/ml)。托里目斯丁之細胞毒性在兩個純細胞株上作比較; 相反的L-PAM之細胞毒性在L1210/L-PAM細胞較在L1210細胞為低。

表 I

純細胞株	GSH (nmole/ 10^6 細胞)	細胞毒性 ^a IC_{50} (ng/ml)			
		PNU 166196	PNU 151807	托里目斯丁 Tallimustine	L-PAM
L1210	7.7	1.62	0.86	22.5	1650
L1210/ L-PAM	25.8	0.49	0.26	27.4	8100

a) 細胞以該化合物培養48小時。生長抑制係以計算存活細胞決定。

更進一步之關於式(I)之化合物對GSH量相關之細胞毒性之證據已藉事先以BSO(L-S, R buthionine sulfoximine)處理於易感之A2780人類卵巢細胞細胞之影響決定其細胞



五、發明說明 (12)

毒性及細胞凋零效應。

BSO 係一種對於 γ -谷氨醯半胱胺酸合成酶GSH 合成速率決定步驟之強有力且特殊之抑制劑。以BSO 將細胞內之GSH 耗盡顯著的增進許多抗腫瘤藥物之細胞毒性，該等抗腫瘤藥物主要是烷基化試劑如苯丙氨酸氮芥、苯丁酸氮芥及鉑化合物如順鉑、碳鉑及草酸鉑[Chemico-Biological Interactions 111:239-254(1998)]。

如表(II)所示，PNU 166196 的細胞毒性(生長抑制之百分比)及細胞凋零效應(具有細胞凋零形態之細胞百分比)，作為一個式(I)化合物之代表，在事先以BSO 處理之A2780 細胞中對應於沒有以BSO 處理者顯著的減少。

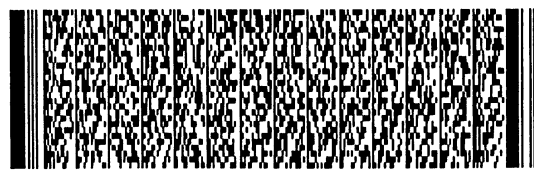
表II

處理 ^(a)	劑量	生長抑制 %	細胞凋零 %
PNU166196	300 (ng/ml)	43 ± 2.5	17.5 ± 6.5
	1000 (ng/ml)	64.5 ± 14.5	49.5 ± 15.5
	3000 (ng/ml)	77.5 ± 6.5	74.0 ± 15.5
PNU166196 + BSO 0.1 mM	300 (ng/ml)	31.5 ± 2.5	1.5 ± 0.5
	1000 (ng/ml)	33 ± 11	5.5 ± 2.5
	3000 (ng/ml)	38 ± 7	11.5 ± 5.5
BSO ^(b)	MM	2.5 ± 0.2	0

a) 細胞以該化合物培養48小時。生長抑制係以計算存活細胞決定而細胞凋零係以形態檢視評估。

b) 細胞在處理PNU166196之前及期間暴露於BSO 24小時。

PNU166196 在事先以BSO 處理之A2780 細胞中對應於沒有以BSO 處理者顯示降低之細胞毒性(在3000ng/ml 下，生長



五、發明說明 (13)

抑制各為38及77.5%)。在事先以BSO處理之腫瘤細胞中 PNU166196之效價減低亦藉測試在+/-BSO下具有細胞凋零形態之細胞百分比(在3000ng/ml各為11.5及74.5%)加以確認。

以上之結果支持了式(I)之化合物之 α -溴及 α -氯丙烯醯偏端霉素衍生物在體外活性大大的受到高量GSH存在之影響之證據，且因此該等化合物對於治療過度表現GSH/GSTs之腫瘤特別有效。

本發明之化合物可以藉通常之路徑被投予，比如，非口服性，如靜脈內注射或點滴、肌內、皮下、局部外用或口服。

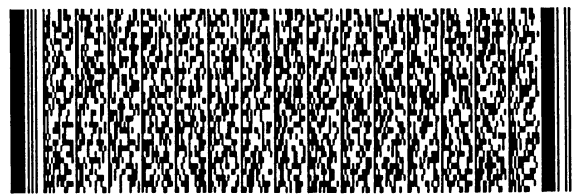
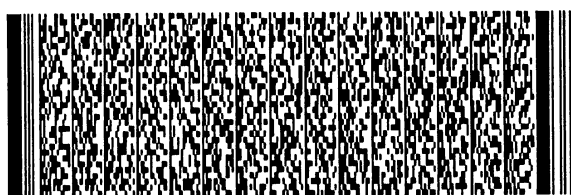
劑量依年齡、體重及病人狀況與投予路徑而定。比如對成人適合之投予劑量可在一日一至四次每次劑量約0.05至約100mg。

製藥組成物可包含一有效量之式(I)之化合物以作為有效物質，並搭配以其他一或多種製藥上可接受之賦形劑，以通常依循之傳統方法製備。

比如，靜脈內注射或點滴之溶液可包含無菌水以作為載體，或較佳者，其為無菌等張之鹽水溶液。

用於肌內注射之懸浮液或溶液可包含有效物質及一種製藥上可接受之載體，比如無菌水、棕櫚油、油酸乙酯、二醇類，比如丙二醇及若須要的話，適量之利多卡因氯化氫。

於局部外用之應用例中，比如用於皮膚治療用之乳膏、



五、發明說明 (14)

乳液、或糊狀物，其有效成份可與傳統之油狀或乳化賦形劑混合。

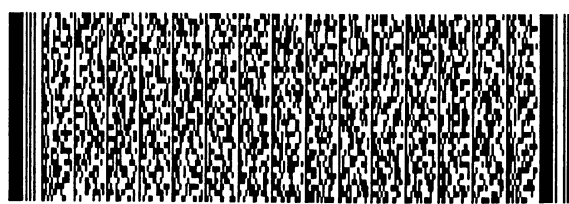
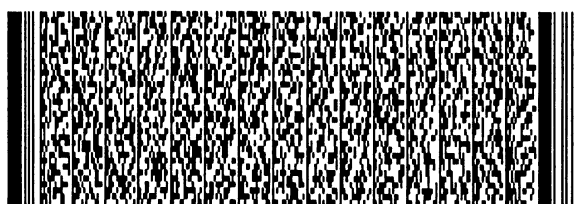
固體之口服形式，比如錠劑及膠囊，可能包含有效成份及稀釋劑，比如乳糖、葡萄糖、蔗糖、纖維素、玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；潤滑劑比如矽石、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂或硬脂酸鈣及/或乙二醇；結合劑，比如澱粉、阿拉伯膠、動物膠、甲基纖維素、羧基甲基纖維素、聚乙烷基吡咯烷酮；去聚集劑，比如澱粉、藻酸、藻酸鹽、澱粉乙醇酸鈉；起泡混合物；染劑；甜味劑；溼化劑，比如卵磷脂、聚山梨酸酯、硫酸月桂酯及一般用於製藥處方上之非毒性且藥理非活性物質。該製藥調劑可以用比如藉混合、造粒、打錠、糖衣覆膜、或覆膜等已知之方法製造。

再者，依本發明，其提供一種方法治療過度表現GSH/GSTs系統之腫瘤之病人所需，其包含給以該病人本發明之一種組成物。

以下之例子將意圖將本發明作更佳闡釋而不對其作任何限定。

實施例1式(I)之化合物對於與高量GSH相關之腫瘤之細胞毒性

化合物N-(5-{[(5-{[(5-{[(2-{[胺基(亞胺基)甲基]胺基}乙基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-4-[(2-溴丙烯醯基)胺基]-1-甲基-1H-吡咯-2-碳草醯胺氯化氫(PNU 166196)及N-(5-{[(5-{[(5-{[(3-胺基3-亞



五、發明說明 (15)

胺基丙基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-4-[(2-溴丙烯醯基)胺基]-1-甲基-1H-吡咯-2-碳草醯胺氯化氫(PNU 151807)，各如W098/04254及W090/11277所述製備，溶解於無菌水並立即使用於實驗中。

細胞毒性係在L1210鼠淋巴細胞性白血病純細胞株及L-PAM耐受性細胞子株L1210/L-PAM上決定。細胞在試管中以穩定懸浮培養物生長。L1210細胞被維持在含有 β -巯基乙醇($10\text{ }\mu\text{M}$)之RPMI1640培養基中。L1210/L-PAM細胞被維持在含有 β -巯基乙醇($50\text{ }\mu\text{M}$)之RPMI1640培養基中。所有之培養基(Biowhittaker，英國)被添加10%之胎牛血清(Biological Industries，以色列)及2mM之L-谷氨醯胺(Biowhittaker，英國)

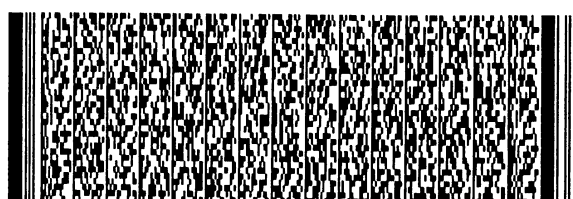
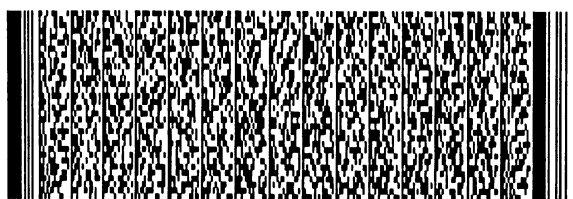
細胞毒性以對於對數生長細胞來決定。L1210及L1210/L-PAM細胞以50,000個細胞/ml之濃度被接種於24穴盤並立即以該藥物處理48小時。

對於細胞生長之抑制係以考特計數器計算存活細胞數來評價。藥物之抗增殖活性係由劑量-反應曲線所計算出並以 IC_{50} (在被處理比未處理細胞中抑制50%之細胞生長之濃度)表示。所有實驗被實施2次。

結果被報告並評註於表I。

實施例2

PNU166196對以BSO預處理A2780細胞之細胞毒性及細胞凋零效應



五、發明說明 (16)

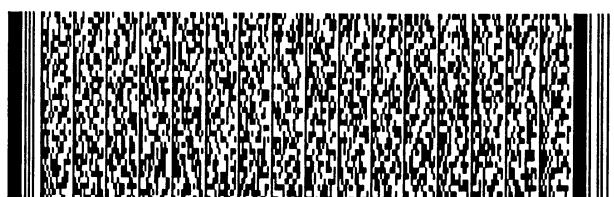
PNU166196(見以上實施例1)被溶解於無菌水並立即使用於實驗。BSO被溶解於無菌水並以 0.2μ 過濾器過濾。

細胞毒性係在A2780人類卵巢癌細胞株上決定。細胞被於被添加10%之胎牛血清(Biological Industries, 以色列)及2mM之L-谷氨醯胺(Biowhittaker, 英國)之RMPI1640培養基(Biowhittker, 英國)上以單層培養物於試管中生長。

細胞毒性以對於對數生長細胞來決定。A2780細胞以100,000個細胞/ml之濃度被接種2ml於6穴盤並以GSH之抑制劑BSO培養24小時,最終並暴露於不同濃度之PNU166196(未處理之細胞僅以培養基培養)。

以該藥物處理24小時之後,細胞生長抑制於單層細胞上評量而漂浮細胞則用來做形態之評量。

細胞凋零係以螢光顯微鏡評價。在處理終了時,漂浮的細胞被收集,以PBS清洗,固定於70%冰浴之乙醇並保存於 -20°C 直到分析時(最多5天)。細胞然後被離心而小碎片被以 $50\mu\text{g/ml}$ PI(propidium iodide)、0.001% 諾乃洗滌劑(Nonidet) P40及60U/ml核糖核酸酶染色,並於 37°C 下保存於黑暗下30分鐘。細胞被離心而小碎片被以 $50\mu\text{M}$ PBS再懸浮。至少600個細胞被從2個獨立製備之塗抹物中隨機選出並以螢光顯微鏡檢視其細胞核形態之改變(染色質凝聚及去氧核糖核酸斷片)[見 Int. J. Cancer 65:491-497(1996)]。所有實驗被實施2次。結果被報告並評註於表II。



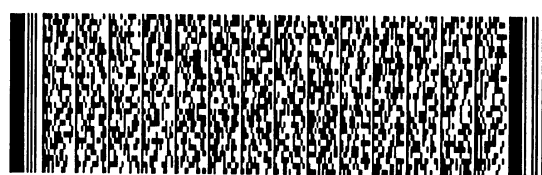
圖式簡單說明

四、中文發明摘要 (發明之名稱：將具取代基之丙烯醯偏端霉素衍生物用於治療與高量谷胱甘肽有關之腫瘤之用途)

如式(I)之 α -鹵代丙烯醯偏端霉素衍生物之化合物或其製藥上可接受之鹽類，為細胞毒性試劑特別有效於治療過度表現谷胱甘肽及/谷胱甘肽硫轉移酶家族系統之腫瘤且該腫瘤對於傳統之抗腫瘤療法為低反應性或甚至具耐受性者，其中 R_1 為溴或氯原子； R_2 為如指明之偏端霉素或類偏端霉素架構。

英文發明摘要 (發明之名稱：USE OF SUBSTITUTED ACRYLOYL DISTAMYCIN DERIVATIVES IN THE TREATMENT OF TUMORS ASSOCIATED WITH HIGH LEVELS OF GLUTATHIONE)

Compounds which are α -halogenoacryloyl distamycin derivatives of formula (I) wherein R_1 is a bromine or chlorine atom ; R_2 is a distamycin or distamycin-like framework as set forth in the specification ; or a pharmaceutically acceptable salt thereof ; are cytotoxic agents particularly effective in the treatment of tumors over expressing GSH/GSTs system and which are poorly responsive or even resistant to conventional antitumor therapies.



五、發明說明 (1)

本發明係關於具取代基之丙烯醯偏端霉素衍生物之用途，特別是 α -溴及 α -氯丙烯醯偏端霉素衍生物之用途，用於治療與高量谷胱甘肽及/或谷胱甘肽硫轉移酶家族(GSH/GSTs)有關之腫瘤。

更特定而言，本發明係關於以上述丙烯醯偏端霉素衍生物治療患有腫瘤的人，該腫瘤被診斷有過度表現之谷胱甘肽及/或谷胱甘肽硫轉移酶家族，以下以GSH/GSTs表示。

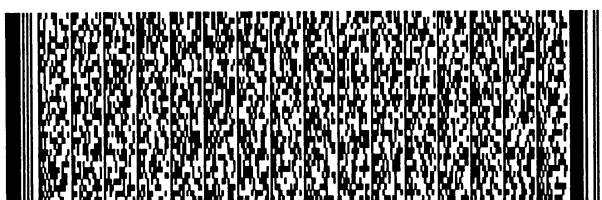
GSH於對抗各種毒物所引起之細胞受損上扮演決定性之保護角色。預臨床及臨床研究已建立了GSH/GSTs過度表現及與癌症或癌病對化學治療之反應速率間之相關性。

改變以GSH為主之解毒系統(包括GSH及與GSH相關之酵素，GSTs)亦與對數種抗腫瘤藥之不同反應性有關聯。

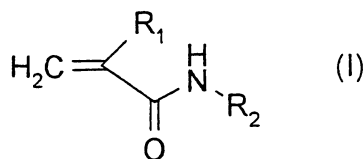
GSH及GSTs二者皆普遍存在於數種人類組織中，比如血球細胞、血漿、血清、循環胚體及病原性(腫瘤)組織。

GSH及GSTs之一般參考，見Cancer Res. 54:4313-4320(1994); Brit. J. Cancer 72(2):324-326(1995); DDT 3:113-121(1998)。

GSTs及其最重要之GST- π ，係高量表現於優勢腫瘤型式中。較於平常組織高之GSH/GSTs活性已在數種腫瘤細胞中被發現，包含比如腸胃性腫瘤(包括食道、胃、直腸、肝細胞及胰)，子宮及卵巢癌、腦及頸癌、肺癌及NSCL癌(非小細胞肺癌)及由直腸、胃及膽囊起源之轉移性肝腫瘤 [Cancer Res. 49:5225-5229(1989); Clinical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology 27(4.5):337-



五、發明說明 (4)



其中：

R₁ 係溴或氯原子；

R₂ 係偏端霉素或類偏端霉素結構；

用於製造治療過度表現GSH/GSTs系統之腫瘤之藥劑。

依照本發明之較佳具體例，以上式(I)中之化合物為有益於治療過度表現GSH/GSTs系統之腫瘤，且包含腸胃性腫瘤，包括食道、胃、直腸、肝細胞及胰臟腫瘤，子宮及卵巢癌、腦及頸癌、肺及NSCL癌及由胃腸道、子宮、卵巢及肺所起源之轉移性肝腫瘤。

本發明更進一步之具體例為式(I)中之化合物於治療腫瘤之用途，該腫瘤係因之前之化學治療而過度表現GSH/GSTs之系統，比如以烷基化試劑、鉑衍生物或蒽環霉素所作之第一線之化學治療。

更特定而言之，之前之化學治療可能包含烷基化試劑，比如苯丙氨酸氮芥、苯丁酸氮芥、環磷醯胺、昇環磷醯胺芥子及卡莫司汀(carmustine, BCNU)；鉑複合物，比如順鉑、碳鉑及草酸鉑；蒽環霉素，比如阿霉素、依達如必辛、依畢如必辛及其衍生物)；依畢都葉毒素，如減必治及鬼臼噻吩甙)；蔓長春花植物鹼，如長春鹼及長春新鹼；紫杉烷，比如紫杉醇及歐洲紫杉醇。

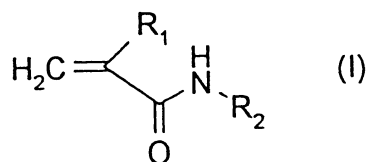


六、申請專利範圍

補充

本15年2月18日

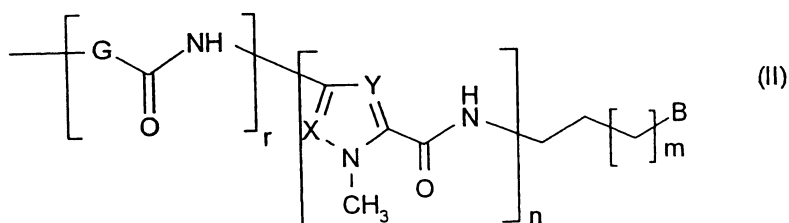
1. 一種用於治療過度表現谷胱甘肽/谷胱甘肽硫轉移酶 (GSH/GSTs) 系統腫瘤之醫藥組成物，其包含如式(I)之 α - 鹵代丙烯醯基偏端霉素衍生物或其醫藥上可接受之鹽類，



其中：

R_1 係溴或氯原子；

R_2 係為如式(II)之偏端霉素或類偏端霉素結構



其中

m 為一個從0至2之整數；

n 為一個從2至5之整數；

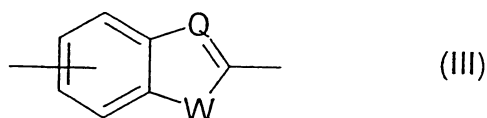
r 為0或1

X 及 Y 為獨立在各雜環中相同或不同之氮原子或碳氫基團；

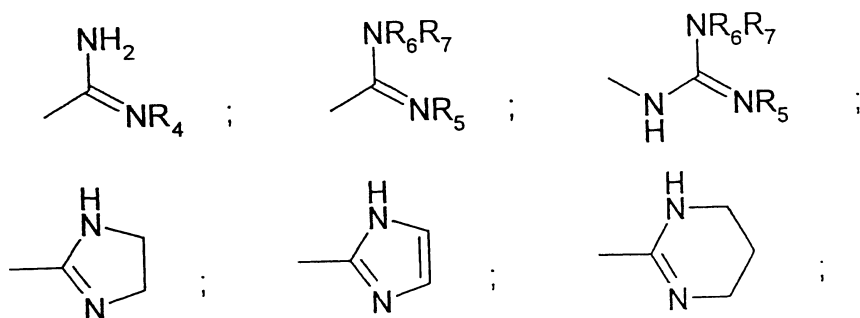


六、申請專利範圍

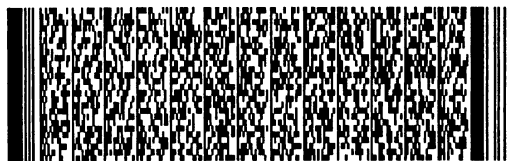
G 為亞苯基、一個5或6員飽和或不飽和雜環具有1至3個由氮、氧或硫所選出之異原子或為如以下式(III)所示之基團：



其中Q為一個氮原子或一個碳氫基團，而W為一個氧或硫原子或為一個氮 R_3 基團，其中 R_3 為氫原子或1至4碳之烷基；B為由



-CN; -NR₅R₆; -CONR₅R₆; -NHCONR₅R₆



六、申請專利範圍

組成之基團中選出者，其中 R_4 為氰基、胺基、羥基或1至4碳之烷氧基； R_5 、 R_6 、 R_7 為相同或不同，為氫原子或1至4碳之烷基；

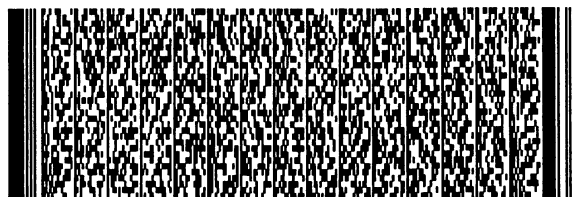
以作為活性成份及醫藥上可接受之賦形劑。

2. 如申請專利範圍第1項之醫藥組成物，其中該過度表現GSH/GSTs系統之腫瘤係擇自腸胃性腫瘤，包括食道、胃、直腸、肝細胞及胰臟腫瘤，子宮及卵巢癌、腦及頸癌、肺癌及NSCL癌（非小細胞肺癌）及由胃腸道、子宮、卵巢及肺所起源之轉移性肝腫瘤。

3. 如申請專利範圍第1項之醫藥組成物，其中該GSH/GSTs系統之過度表現係導因於先前以細胞毒性試劑作第一線之化學治療。

4. 如申請專利範圍第3項之醫藥組成物，其中該細胞毒性試劑係由烷基化試劑所選出，包括苯丙氨酸氮芥、苯丁酸氮芥、環磷醯胺、昇環磷醯胺芥子及卡莫司汀（carmustine，BCNU）；鉑複合物，包括順鉑、碳鉑及草酸鉑；蒽環霉素，包括阿霉素、依達如必辛（idarubicin）、依畢如必辛（topotecan）及其衍生物；依畢都葉毒素（epidophyllotoxins），包括減必治（etoposide）及鬼臼噻吩甙（teniposide）；蔓長春花植物鹼，包括長春鹼及長春新鹼及紫杉烷，包括紫杉醇（paclitaxel）及歐洲紫杉醇（docetaxel）。

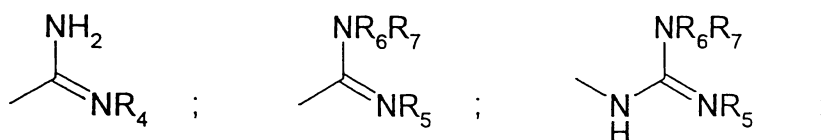
5. 如申請專利範圍第1項之醫藥組成物，其中在式(I)之 α -鹵代丙烯醯基偏端霉素衍生物中， R_1 為溴或氯原子， R_2



六、申請專利範圍

為如式(II)之基團，其中 r 為0， m 為0或1， n 為4而B為如申請專利範圍第1項中所定義者。

6. 如申請專利範圍第5項之醫藥組成物，其中在式(I)之 α -鹵代丙烯醯基偏端霉素衍生物中， R_1 為溴或氯原子， R_2 為如申請專利範圍第1項中所定義之式(II)之基團且其中 r 為0， m 為0或1， n 為4，X及Y皆為碳氫基團而B係擇自

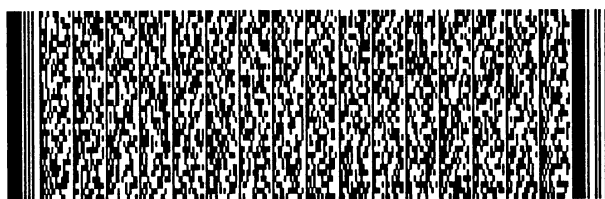


-CN; -CONR₅R₆; -NHCONR₅R₆

其中 R_4 為氰基或羥基且 R_5 、 R_6 、 R_7 為相同或不同，為氫原子或1至4碳之烷基。

7. 如申請專利範圍第1項之醫藥組成物，其中如式(I)之 α -鹵代丙烯醯基偏端霉素衍生物，或選擇性的呈醫藥上可接受鹽類之形式，其係擇自

(1) N-(5-{[(5-{[(5-{[(2-{[胺基(亞胺基)甲基]胺基}乙基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-



六、申請專利範圍

基)-4-[(2-溴丙烯醯基)胺基]-1-甲基-1H-吡咯-2-碳草醯胺氯化氫；

(2)N-(5-{[(5-{[(5-{[(2-{[胺基(亞胺基)甲基]胺基}丙基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-4-[(2-溴丙烯醯基)胺基]-1-甲基-1H-吡咯-2-碳草醯胺氯化氫；

(3)N-(5-{[(5-{[(5-{[(3-胺基-3-亞胺基丙基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-4-[(2-溴丙烯醯基)胺基]-1-甲基-1H-吡咯-2-碳草醯胺氯化氫；

(4)N-(5-{[(5-{[(5-{[(3-胺基-3-亞胺基丙基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-4-[(2-溴丙烯醯基)胺基]-1-甲基-1H-咪唑-2-碳草醯胺氯化氫；

(5)N-(5-{[(5-{[(5-{[(3-胺基-3-亞胺基丙基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-3-[(2-溴丙烯醯基)胺基]-1-甲基-1H-吡唑-5-碳草醯胺氯化氫；

(6)N-(5-{[(5-{[(5-{[(3-胺基-3-氧代丙基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-3-[(2-溴丙烯醯基)胺基]-1-甲基-1H-吡唑-5-碳草醯胺氯化氫；

(7)N-(5-{[(5-{[(5-{[(2-{[胺基(亞胺基)甲基]胺基}



六、申請專利範圍

乙基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-4-[(2-氯丙烯醯基)胺基]-1-甲基-1H-吡咯-2-碳草醯胺氯化氫;

(8)N-(5-{[(5-{[(3-{[胺基(亞胺基)甲基]胺基}丙基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-4-[(2-溴丙烯醯基)胺基]-1-甲基-1H-吡咯-2-碳草醯胺氯化氫;

(9)N-(5-{[(5-{[(3-胺基-3-亞胺基丙基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-4-[(2-溴丙烯醯基)胺基]-1-甲基-1H-吡咯-2-碳草醯胺氯化氫;及

(10)N-{5-[(5-{[(5-{[(3-{[(胺基羰基)胺基]丙基}胺基)羰基]-1-甲基-1H-吡咯-3-基}胺基)羰基]-1-甲基-1H-吡咯-3-基}胺基)羰基]-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-4-[(2-溴丙烯醯基)胺基]-1-甲基-1H-吡咯-2-碳草醯胺氯化氫。

8. 如申請專利範圍第7項之醫藥組成物,其中式(I)之 α -鹵代丙烯醯基偏端霉素衍生物為

N-(5-{[(5-{[(5-{[(2-{[胺基(亞胺基)甲基]胺基}乙基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)胺基]羰基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-4-[(2-氯丙烯醯基)胺基]-1-甲基-1H-吡咯-2-碳草醯胺氯化氫。

