



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101816794 A

(43) 申请公布日 2010.09.01

(21) 申请号 201010170483.1

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2002.06.24

A61K 45/06 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 45/00 (2006.01)

2001-191067 2001.06.25 JP

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 39/02 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

02816181.5 2002.06.24

(71) 申请人 味之素株式会社

地址 日本东京都中央区京桥一丁目 15-1

(72) 发明人 二瓶幸夫 森永芳弘 铃木学

须贺泰世

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 吴娟 高旭轶

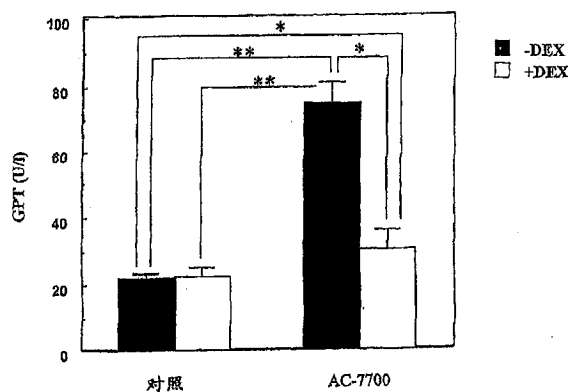
权利要求书 2 页 说明书 11 页 附图 2 页

(54) 发明名称

抗肿瘤剂

(57) 摘要

含有具抗肿瘤活性的抑制微管蛋白聚合的活性物质和抗炎活性物质(联合药物;联合使用),构成抗肿瘤剂。在同一个制剂中可以含有所述2种有效成分,也可以以分别给药的2种制剂形式组合。抗肿瘤剂中使用抑制微管蛋白聚合的活性物质作为有效成分时,可以在保持药物有效剂量的同时,大幅改善该抑制微管蛋白聚合的活性物质的药物有效剂量范围内的毒性,并提高致死剂量,扩大其安全范围。本发明还进一步提供抗肿瘤方法(生物体内肿瘤的治疗、改善、发展防止、预防等的处置方法),上述2种有效成分在抗肿瘤剂等医药制品中的应用,以及上述2种有效成分作为抗肿瘤剂等医药制品同时或分开使用的联合药物。



1. 抗肿瘤剂,其特征在于:含有具抗肿瘤活性的抑制微管蛋白聚合的活性物质和抗炎活性物质。

2. 权利要求1的抗肿瘤剂,其中所述抑制微管蛋白聚合的活性物质选自考布他汀类及其衍生物、长春花生物碱类及其衍生物、colchicinoid类及其衍生物、多拉司他汀类及其衍生物、鬼臼毒素及其衍生物、steganacin类及其衍生物、amphethinile类及其衍生物、黄烷类及其衍生物、根霉素类及其衍生物、curacin类A及其衍生物、大环内酯类A及其衍生物、大环内酯类B及其衍生物、welwistatin类及其衍生物、phenstatin类及其衍生物、2-stryl 喹唑啉-4(3H)-酮类及其衍生物、芪类及其衍生物、2-芳基-1,8-二氮杂萘-4(1H)-酮类及其衍生物、5,6-二氢吲哚并(2,1-a)异喹啉类及其衍生物、2,3-苯并(b)噻吩类及其衍生物、2,3-取代苯并(b)呋喃类及其衍生物、2,3-取代吲哚类及其衍生物以及2-甲氧基雌二醇。

3. 权利要求1的抗肿瘤剂,其中抗炎活性物质选自类固醇性抗炎活性物质及其类似化合物、非类固醇性抗炎活性物质及其类似化合物、以及具有抗炎作用或免疫抑制作用的物质。

4. 权利要求1或3的抗肿瘤剂,其中抗炎活性物质为类固醇性抗炎活性物质。

5. 权利要求1或4的抗肿瘤剂,其中抗炎活性物质选自地塞米松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙、倍他米松、曲安西龙、帕拉米松、倍氯米松、氟轻松、皮质醇以及它们的衍生物。

6. 权利要求5的抗肿瘤剂,其中地塞米松及其衍生物选自地塞米松、其酯以及它们的盐。

7. 权利要求1的抗肿瘤剂,其中所述抑制微管蛋白聚合的活性物质选自考布他汀类及其衍生物、芪类及其衍生物,抗炎活性物质选自地塞米松及其衍生物。

8. 权利要求1的抗肿瘤剂,其中所述抑制微管蛋白聚合的活性物质为(Z)-N-[2-甲氧基-5-[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)乙烯基]苯基]-L-丝氨酸或其盐。

9. 权利要求1的抗肿瘤剂,其中所述抑制微管蛋白聚合的活性物质以抗肿瘤制剂的形式存在,抗炎活性物质以抗炎剂的形式存在。

10. 权利要求9的抗肿瘤剂,其中所述抗肿瘤制剂和抗炎剂以分别给药的形式存在。

11. 抗肿瘤制剂,该制剂为含有具抗肿瘤活性的抑制微管蛋白聚合的活性物质的抗肿瘤制剂,其特征在于与抗炎活性物质组合使用。

12. 含抑制微管蛋白聚合的活性物质的抗肿瘤制剂用毒性降低剂,其特征在于含有抗炎活性物质。

13. 抗肿瘤方法,其特征在于:将具抗肿瘤活性的抑制微管蛋白聚合的活性物质和抗炎活性物质给予到生物体内。

14. 权利要求13的方法,其中所述给药形式为权利要求1-11中任一项记载的抗肿瘤剂或抗肿瘤制剂的形式。

15. 具有抗肿瘤活性的抑制微管蛋白聚合的活性物质和抗炎活性物质在医药制品中的应用。

16. 权利要求15的应用,其中具有抗肿瘤活性的抑制微管蛋白聚合的活性物质和抗炎活性物质以分别的制剂形式存在。

17. 权利要求15或16的应用,其中所述在医药制品中的应用形式为权利要求1-11中

任一项记载的抗肿瘤剂或抗肿瘤制剂的形式。

18. 具有抗肿瘤活性的抑制微管蛋白聚合的活性物质和抗炎症活性物质的用于作为医药品同时或分开使用的联合药物。

抗肿瘤剂

[0001] 本申请是 PCT 申请号为 PCT/JP02/06260 (国家申请号为 02816181.5)、申请日为 2002 年 6 月 24 日、发明名称为“抗肿瘤剂”的发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及新型抗肿瘤剂,具体地说,涉及将具抗肿瘤活性的抑制微管蛋白聚合的活性物质与抗炎症活性物质组合的抗肿瘤剂。通过将含有抑制微管蛋白聚合的活性物质的抗肿瘤性药物(抗肿瘤剂)与抗炎症活性物质组合使用,大幅提高了抑制微管蛋白聚合的活性物质的致死剂量,并且药物有效剂量可保持与未联合使用时大致相同的程度,因此可以扩大药物的安全范围。同时还可显著改善药物有效剂量范围内的抑制微管蛋白聚合的活性物质的毒性。结果与传统的未联合使用的情况相比,显著扩大了医生等处方时作为抗肿瘤剂的应用性,还可减轻患者等的负担。

[0003] 本发明还提供:含有具有抗肿瘤活性的抑制微管蛋白聚合的活性物质,与抗炎症活性物质组合使用的抗肿瘤制剂;含有上述抑制微管蛋白聚合的活性物质的抗肿瘤制剂的毒性降低(减轻)剂,该毒性降低(减轻)剂还含有抗炎症活性物质。

[0004] 本发明进一步涉及抗肿瘤的方法(用于生物体内肿瘤的治疗、改善、发展防止、预防等的处置方法);上述 2 种有效成分在抗肿瘤剂等医药制品中的应用;作为抗肿瘤剂等医药制品,同时或分开使用的上述 2 种有效成分的联合等。

背景技术

[0005] 目前,作为抗肿瘤剂开发中值得期待的一个方向,以抑制微管蛋白聚合的活性物质为有效成分的药物(抗肿瘤剂)开发取得了进展(参照 Biochem. Molecular Biology Int. 35(6),1153-1159,1995;Br. Journal Cancer 71(4),705-711,1995;Journal Med. Chem. 34(8),2579-2588,1991;Biochemistry 28(17),6984-6991,1989;美国专利第 5,561,122 号说明书;特开平 7-228558 号说明书;特开平 8-301831 号说明书等。)

[0006] 本发明人对以抑制微管蛋白聚合的活性物质为有效成分的药物进行了详细研究,结果本发明人从该药物在安全范围(致死剂量和药物有效剂量之比)和药物有效剂量范围内的毒性问题而使其应用受到限制出发,推测通过在保持其药物有效剂量的同时提高致死剂量,并改善药物有效剂量范围内的毒性,可以大幅提高该药物的利用价值,本发明人认为在保持该抗肿瘤剂有效成分的药物有效剂量的同时提高致死剂量,扩大其安全范围,并降低(减轻)药物有效剂量范围内的毒性,应该可以制造出能够扩大药物应用性、减轻患者负担的药物,并对此进行了调查、研究。

[0007] 在上述情况下,需要开发出保持以抑制微管蛋白聚合的活性物质为有效成分的抗肿瘤剂的有效性(药效),只改善毒性的抗肿瘤剂。

[0008] 本发明要解决的课题是:开发出当使用抑制微管蛋白聚合的活性物质作为抗肿瘤剂的有效成分时,能在保持该有效成分的药物有效剂量的同时大幅改善该抑制微管蛋白聚合的活性物质的致死剂量和药物有效量范围内的毒性的药物(抗肿瘤剂)。

发明内容

[0009] 本发明人为解决上述课题,以考布他汀类和芪类以及它们的衍生物等为中心,对作为可用于抗肿瘤剂有效成分的抑制微管蛋白聚合的活性物质进行了调查研究,深入探讨了在保持其药物有效剂量的同时提高致死剂量,并改善在该药物有效剂量范围内产生的各种毒性,特别是消化道毒性、肝毒性和循环器官毒性的方法,结果发现:通过与抗炎症活性物质,特别是类固醇性抗炎症活性物质联合使用,可大幅提高抑制微管蛋白聚合的活性物质的致死剂量,有的可提高约 2 倍以上,毒性特别是消化道毒性、肝毒性和循环器官毒性大幅降低,另一方面,不管是否联合使用,药物有效剂量均大体相同,即,作为药物的安全范围显著扩大,同时在药物有效剂量范围内毒性显著改善等。本发明人根据上述各种认识完成了本发明。

[0010] 即,本发明涉及抗肿瘤剂(本发明的抗肿瘤剂),其特征在于含有具抗肿瘤活性的抑制微管蛋白聚合的活性物质和抗炎症活性物质(包括将两者组合)。

[0011] 本发明的抗肿瘤剂可以是在一种制剂中至少含有该抑制微管蛋白聚合的活性物质和抗炎症活性物质的制剂形式,也可以是以包含 2 种制剂例如抗炎症剂、该抑制微管蛋白聚合的活性物质的抗肿瘤制剂的形式成套存在,还可以是以 2 种组合使用的形式分别存在。

[0012] 该抑制微管蛋白聚合的活性物质只要具有抑制微管蛋白聚合的活性即可,并无特别限定。需要选择具有抗肿瘤活性作用的物质,目前已知或今后开发的这样的物质均可使用。例如可以选自考布他汀类及其衍生物、长春碱等长春花生物碱类及其衍生物、colchicinoid 类及其衍生物、多拉司他汀类及其衍生物、鬼臼毒素及其衍生物、steganacin 类及其衍生物、amphethinile 类及其衍生物、黄烷类及其衍生物、根霉素类及其衍生物、curacin 类 A 及其衍生物、大环内酯类 A 及其衍生物、大环内酯类 B 及其衍生物、welwistatin 类及其衍生物、phenstatin 类及其衍生物、2-stryl 喹唑啉-4(3H)-酮类及其衍生物、芪类及其衍生物、2-芳基-1,8-二氮杂萘-4(1H)-酮类及其衍生物、5,6-二氢吲哚并(2,1-a)异喹啉类及其衍生物、2,3-苯并(b)噻吩类及其衍生物、2,3-取代苯并(b)呋喃类及其衍生物、2,3-取代吲哚类及其衍生物以及 2-甲氧基雌二醇(参照 W000/48606 说明书等)。

[0013] 关于具有抗肿瘤活性作用的考布他汀类、芪类以及它们的衍生物已有各种报道(参照 J. Med. Chem. 41:3022-3032,1998;Bioorg. Med. Chem. Lett. 8:3153-3158,1998;Bioorg. Med. Chem. Lett. 8:3371-3374,1998;美国第 5,561,122 号、美国第 5,430,062 号专利、特开平 7-228558 号公报;特开平 8-301831 号公报、W093/23357 号说明书、W099/51246 号说明书等。),其中记载的物质可在本发明中使用(这些关于抑制微管蛋白聚合的活性物质的记载全部引入本说明书中作为参考),其代表性衍生物可例举(Z)-N-[2-甲氧基-5-[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)乙烯基]苯基]-L-丝氨酸酰胺盐酸盐;以下简称为“AC-7700”)。

[0014] 进一步,W000/48606 说明书中所示的具有微管蛋白聚合抑制活性的物质均可作为本发明中使用的抑制微管蛋白聚合的活性物质使用,所示的具有微管蛋白聚合抑制活性的物质或与该物质有关的该国际公报(说明书)的记载和其中引用的先有文献(有关记载)

也全部引进本说明书作为参考。

[0015] 本发明中使用的抗炎症活性物质并没有特别限定,可以优选选自类固醇性抗炎症活性物质及其类似化合物、非类固醇性抗炎症活性物质及其类似化合物、以及具有抗炎症作用或免疫抑制作用的物质。

[0016] 本发明中使用的抗炎症活性物质可更优选使用类固醇性抗炎症活性物质。

[0017] 上述抗炎症活性物质可以选自地塞米松及其衍生物、泼尼松龙及其衍生物、甲基泼尼松龙及其衍生物、倍他米松及其衍生物、曲安西龙及其衍生物、帕拉米松及其衍生物、倍氯米松及其衍生物、氟轻松及其衍生物以及皮质醇(天然糖皮质类固醇)及其衍生物。

[0018] 可优选选择地塞米松及其衍生物,特别优选地塞米松、其磷酸酯及其盐(钠盐等)。可以容易地从市场上购得作为抗炎症剂销售的药物。

[0019] 若从上述2种有效成分中例举代表性的例子,则作为该抑制微管蛋白聚合的活性物质,可以选自考布他汀类及其衍生物、芪类及其衍生物;作为抗炎症活性物质,可以选自地塞米松及其衍生物(酯等)。

[0020] 含有该抑制微管蛋白聚合的活性物质的制剂(抗肿瘤制剂)和含有抗炎症活性物质的制剂(抗炎症剂)可以同时使用(给予),也可以不同时使用(给予)。因此可以是分别给予的形式,也可以是同一个制剂的形式。两者的给药形式可以分别不同,此时需要制成分别不同的制剂。

[0021] 可以将该抑制微管蛋白聚合的活性物质以抗肿瘤制剂的形式,将抗炎症活性物质以抗炎症剂的形式使用。

[0022] 作为本发明的一种实施方式,有具下述特征的抗肿瘤制剂(本发明的抗肿瘤制剂):是含有具抗肿瘤活性的抑制微管蛋白聚合的活性物质的抗肿瘤制剂,与抗炎症活性物质组合或成套使用。

[0023] 作为本发明的另一实施方式,有以含有抗炎症活性物质为特征的含抑制微管蛋白聚合的活性物质的抗肿瘤制剂用毒性降低(减轻)剂(本发明的毒性降低剂)。

[0024] 首先,本发明中包括本发明的上述抗肿瘤剂,还包括除此之外的上述2种不同形式的发明,这2种不同形式的发明在将2种有效成分,即,具抗肿瘤活性的抑制微管蛋白聚合的活性物质和抗炎症活性物质组合而成药物这点上,与上述本发明的抗肿瘤剂实质上相同,因此根据对上述抗肿瘤剂的发明的说明,可以容易地实施。“抗肿瘤制剂”是为了与本发明的所述“抗肿瘤剂”区别而使用的名称,只要是含有该抑制微管蛋白聚合的活性物质的肿瘤的治疗、改善等药物,包括抗肿瘤剂以及其他名称,均具有同等的意义。

[0025] 本发明中,用作抗肿瘤的药物可以是例如可以将上述2种有效成分以分别不同的制剂形式组合,并且可以以同时或不同时的给药时间的形式组合。另外,还可以将2种成分包含在一个制剂中,按照制剂单位分别给药,上述应用形式以及至少包含上述2种成分的药物均包含在本发明的抗肿瘤剂中。

[0026] 因此,例如无需将分别含有本发明中使用的至少2种有效成分的多个制剂一起固定包含在特定的包装容器内,即使分别独立存在,只要是为了上述目的(取得抗肿瘤效果)而使用,就包含在本发明的抗肿瘤剂中。

[0027] 本发明的抗肿瘤剂的必要条件是含有上述2种有效成分,并适当地组合,只要不妨碍本发明的效果——有效地寻求抗肿瘤效果,还可以将其他有效成分(相同药效成分

“抗肿瘤成分”或其他药效成分、提高目标药效或进一步降低（减轻）毒性（副作用）的成分等）组合使用，或可包含在本发明药物中使用，在药物的制备中，可以适当选择使用药物制备上必要的添加成分。

[0028] 本发明的另一种实施方式，有抗肿瘤的方法（肿瘤的治疗、改善、发展防止和 / 或预防方法），其特征在于：将具抗肿瘤活性的抑制微管蛋白聚合的活性物质和抗炎活性物质给予到生物体内。可以将这 2 种有效成分同时或分别不同时间给予到生物体内。

[0029] 该给予形式可以选自上述本发明的抗肿瘤剂、抗肿瘤制剂或毒性降低剂等各种形式。

[0030] 本发明的其他实施方式有：具抗肿瘤活性的抑制微管蛋白聚合的活性物质和抗炎活性物质在抗肿瘤制剂医药制品中的应用。具抗肿瘤活性的抑制微管蛋白聚合的活性物质和抗炎活性物质可以分别以不同的制剂形式使用。

[0031] 在所述医药制品中的应用形式可以从上述本发明的抗肿瘤剂、抗肿瘤制剂或毒性降低剂等各种形式中选择采用。

[0032] 本发明的实施方式还有：具抗肿瘤活性的抑制微管蛋白聚合的活性物质和抗炎活性物质的作为抗肿瘤剂等医药制品同时或分开使用的联合药物。

[0033] 附图简述

[0034] [图 1]

[0035] 图 1 表示实施例 1 中肿瘤移植大鼠的毒性试验结果 (Sceffe's F 检验；* $p < 0.05$ ，** $p < 0.01$)。

[0036] 皮下移植 MT-9 肿瘤的 F344 大鼠 / 地塞米松 (1mg/kg) / AC-7700 (10mg/kg)；血液生化指标：GPT、■：-DEX；□：+DEX。

[0037] [图 2]

[0038] 图 2 表示实施例 1 中肿瘤移植大鼠的毒性试验结果 (Sceffe's F 检验；* $p < 0.05$)。

[0039] 皮下移植 MT-9 肿瘤的 F344 大鼠 / 地塞米松 (1mg/kg) / AC-7700 (10mg/kg)；血液生化指标：CPK、■：-DEX；□：+DEX。

[0040] 发明的实施方式

[0041] 下面以本发明的抗肿瘤剂为中心，对本发明的实施方式进行说明。由于在将 2 种药物成分即具抗肿瘤活性的抑制微管蛋白聚合的活性物质和抗炎活性物质组合这点上都是相同的，因此基于这些说明，同样也可以理解其他形式的发明。

[0042] 本发明的抗肿瘤剂至少含有上述 2 种有效成分，可将给药时间定为同时或不同时地给予多种成分，以将该 2 种成分制成一个制剂或另外组合给药的制剂形式使用，是以改善、预防、治疗、抑制肿瘤增殖等广泛的肿瘤抑制作用为目的而使用的药物，只要能实现上述效果，还可以含有或组合其他药效成分，制剂中也可以含有制备制剂必需的成分。

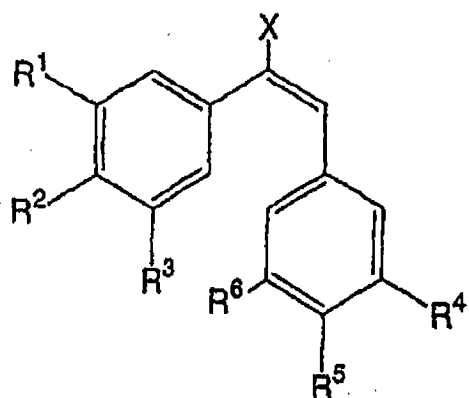
[0043] 本发明中使用的抑制微管蛋白聚合的活性物质，可以如上说明，从已知作为具抗肿瘤活性的抑制微管蛋白聚合的活性物质当中选择（参考上述先有文献），特别优选的例子有下述芪衍生物。

[0044] 作为可在本发明中使用的芪衍生物的例子，可以采用以顺式芪为基本骨架的化合物并且体外显示微管蛋白聚合抑制活性和抗肿瘤活性的化合物。关于抗肿瘤活性，特别优

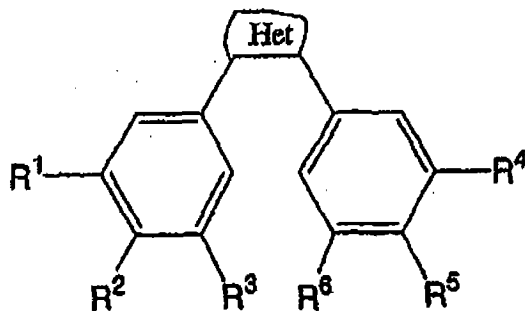
选显示肿瘤细胞增殖抑制活性的化合物。除公知化合物外,对于今后发现的化合物,如果属于该芪衍生物,则包含在本发明可使用的芪衍生物中。该芪衍生物中还包括在动物体内转化为芪衍生物的衍生物。只要在体内使用时显示所述目标抗肿瘤活性,只要是医药上可接受的衍生物,各种盐、酯、水合物等溶剂合物等衍生物均可在本发明中作为显示微管蛋白聚合抑制活性的芪衍生物使用。

[0045] 以顺式芪为基本骨架的代表性芪衍生物中,优选包含下述通式(1)和(2)所示的化合物。这些化合物包括各种盐、酯、水合物或溶剂合物形式的化合物,特别包括医药上可接受的形式化合物。

[0046]



(1)



(2)

[0047] 上式中, R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立表示低级烷氧基; R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立,表示氢原子、卤原子(氟原子、氯原子等)、硝基、羟基、低级烷氧基、磷酸酯(与羟基之间磷酸酯化形成的取代基: $-\text{OPO}_3\text{H}_2$ 、以下相同。)、磷酸酰胺(与氨基之间磷酸酰胺化形成的取代基: $-\text{NHPO}_3\text{H}_2$ 、以下相同。)、氨基低级烷氧基、低级烷基氨基低级烷氧基、二低级烷基氨基低级烷氧基、巯基、低级烷硫基、氨基、低级烷基氨基、二低级烷基氨基、低级烷基、氨基低级烷基、三氟甲基、低级烷酰基、低级烷酰基氨基和氨基酸酰氨基中的任一种取代基; X 表示氢原子或腈基;Het表示杂环。

[0048] 上述低级烷基和低级烷氧基中的碳原子数分别为1-5个。低级烷酰基中的碳原子

数为 2-6 个。

[0049] 氨基酸酰氨基中的氨基酸酰基是由氨基酸衍生的酰基,氨基酸有 α -氨基酸、 β -氨基酸、 γ -氨基酸。优选的氨基酸有甘氨酸、丙氨酸、亮氨酸、丝氨酸、赖氨酸、谷氨酸、天冬氨酸、苏氨酸、缬氨酸、异亮氨酸、鸟氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、酪氨酸、苯丙氨酸、半胱氨酸、甲硫氨酸、精氨酸、 β -丙氨酸、色氨酸、脯氨酸、组氨酸等。从药效和安全性考虑,特别优选苏氨酸或丝氨酸。这些氨基酸可以是 L- 体、D- 体和 DL- 体的任意一种,优选 L- 体。

[0050] 杂环的例子有四唑环、噻唑环等。杂环为噻唑环时可以具有取代基,此时的取代基有低级烷基、氨基、一低级烷基氨基、二低级烷基氨基、胍基、卤原子(氟原子、氯原子等)、低级烷氧基。低级烷基和低级烷氧基的碳原子数为 1-5。

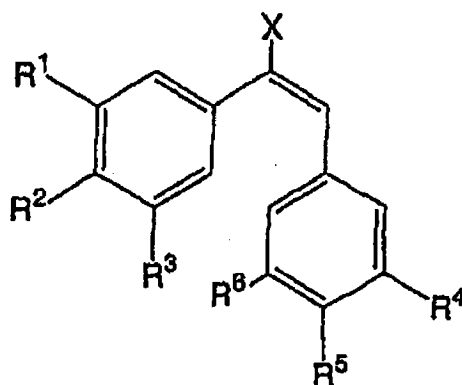
[0051] 如上所述,本发明可使用的芪衍生物是结构上具有顺式芪骨架的化合物,是显示微管蛋白聚合抑制活性和/或抗肿瘤活性的化合物。芪衍生物的具体例子有考布他汀-A4,但并不限于此,有先有文献例如专利公报等公开的具有肿瘤增殖抑制性的芪衍生物(参照美国专利第 4,996,237 号、第 5,561,122 号和第 5,430,062 号专利、日本特开平 7-228558 号、特开平 8-301831 号公报、特开平 10-81673 号公报等)。这些先有文献中记载的芪衍生物只要包含上述定义,均可作为本发明中可使用的芪衍生物使用,如上所述,这些先有文献的内容也作为本说明书内容的一部分引进本说明书。

[0052] 制备上述芪衍生物时,可通过包括上述文献所公开方法等的常规技术制备。今后开发的芪衍生物也可如上所述制备并使用。

[0053] 如上所述,只要在动物体内显示所述活性,本发明中可使用的芪衍生物也包括盐、酯、水合物等溶剂合物、其他衍生物形式的化合物,以及在体内可转化为芪衍生物的衍生物。

[0054] 本发明中可使用的芪衍生物更优选下述通式 (1') 所示的化合物。

[0055]

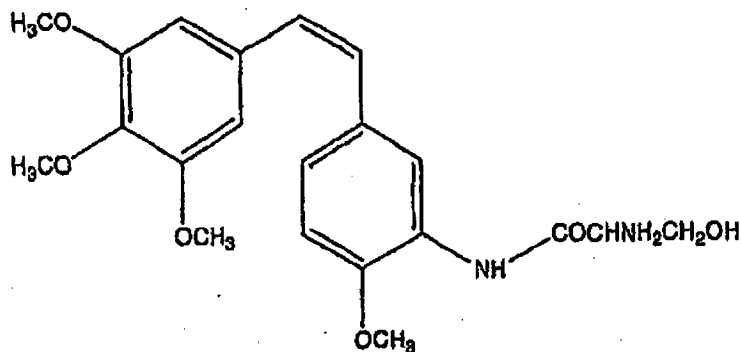


(1')

[0056] 上式 (1') 中, R^1 、 R^3 、 R^5 和 R^6 分别表示甲氧基; R^4 表示氨基和氨基酸酰氨基中的任何取代基; R^6 和 X 分别表示氢原子。

[0057] 上述通式 (1') 所示的化合物中,特别优选下述结构式 (3) 所示的化合物 ((Z)-N-[2-甲氧基-5-[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)乙烯基]苯基]-L-丝氨酰胺(以下也称为化合物 (3))。所述化合物 (3) 可以是盐的形式,其盐的形式有盐酸盐 (AC-7700)、乙酸盐和甲磺酸盐等。

[0058]



(3)

[0059] 关于上述化合物 (3) (包括其医药上可接受的盐、水合物和溶剂合物) 的制备以及含有该化合物 (3) 和非活性医药上可接受的载体或稀释剂的经口和非经口药物组合物的制备, 已在特开平 8-301831 号公报中广范公开, 制备时可以参考。

[0060] 本发明的药物可以以含有具抗肿瘤活性的抑制微管蛋白聚合的活性物质的制剂的形式使用。这种情况下, 可以以含有该抑制微管蛋白聚合的活性物质作为有效成分 (主成分) 的单独制剂的形式使用, 也可以在该成分中联合使用上述抗炎症活性物质的制剂 (2 种有效成分联合使用制剂) 的形式使用。这种情况下的制剂的形式并没有特别限定。可以以经口制剂、非经口制剂、特别是注射剂的形式使用。对于抑制微管蛋白聚合的活性物质, 对其中一些物质 (例如考布他汀类、长春花生物碱类、秋水仙碱类 (colchicinoid)、多拉司他汀类、鬼臼毒素类、根霉素类、2-甲氧基雌二醇等) 作为抗肿瘤剂已经得到研究, 依据由此而获得的公知技术, 可容易地制备其制剂。

[0061] 本发明的抗肿瘤剂中, 所用抗炎症活性物质可在上述制剂中联合使用, 也可以将已知并应用的抗炎症剂与含有具上述抗肿瘤活性的抑制微管蛋白聚合的活性物质的制剂以其它形式组合使用。使用方法等可以按照已知抗炎症剂的方法。通过联合使用本发明中使用的联合使用成分抗炎症活性物质, 可以提高抑制微管蛋白聚合的活性物质的致死剂量, 有的可提高约 2 倍或以上, 并可大幅改善药物有效剂量范围内的毒性, 特别是消化道毒性 (改善腹泻等)、肝毒性 (降低 GPT 等)、循环器官毒性 (CPK 的降低等), 另一方面发现了: 不管有否进行本发明的联合使用, 药物有效剂量均大体相同。

[0062] 结果, 使用抑制微管蛋白聚合的活性物质作为抗肿瘤剂时, 由于其致死毒性和药物有效剂量范围内的毒性得到大幅改善, 医生等相关人员可以方便地使用该药物, 服用患者的负担也得到大幅减轻。

[0063] 例如使用 AC-7700 (注射剂) 时, 根据患者症状等, 抑制微管蛋白聚合的活性物质的给药量可优选约为每天 0.1-10000mg, 更优选约 0.5-1000mg, 进一步优选约 1-500mg。将例如磷酸地塞米松钠 (注射剂) 给予患者时, 本发明中联合使用的抗炎症活性物质的给药量可优选每天使用约 0.1-10000mg, 更优选约 0.5-1000mg, 进一步优选约 1-500mg。

[0064] 作为经口制剂使用时, 可以分别以上述注射剂成分量的约 2-20 倍范围给药。

[0065] 另外, 本发明中, 如果使用上述成分以外的成分或使用其衍生物作为本发明的 2 种有效成分, 则给药量可分别参考上述给药量范围, 利用传统技术、方法进行适当选择。

[0066] 可以将本发明中使用的必须成分即上述 2 种成分分别包含在不同的制剂形式中,

分别给予寻求抗肿瘤效果的患者,也可以如上所述,作为含有或组合除上述 2 种以外的药物成分,发挥抗肿瘤效果的药物使用,这种情况下,只要能表达抗肿瘤效果,也当然包含在本发明中。另外还可以将抑制微管蛋白聚合的活性物质与抗炎症活性物质组合使用,这种情况下,除上述 2 种成分以外,还可以含有或与其组合其他成分使用,同样地,发挥抗肿瘤效果的抑制微管蛋白聚合的活性物质的应用也包含在本发明中。

[0067] 关于制剂的制备,可以含有药理学上可接受的各种制剂用辅料(作为助剂等)。制剂用辅料可以根据制剂的剂型适当选择,例如可以有赋形剂、稀释剂、添加剂、崩解剂、粘合剂、包衣剂、润滑剂、滑动剂、光滑剂、芳香剂、甜味剂、增溶剂等。进一步例举制剂用辅料有碳酸镁、二氧化钛、乳糖、甘露糖醇及其他糖类、滑石粉、乳酪蛋白、明胶、淀粉、纤维素及其衍生物、动物及植物油、聚乙二醇、以及溶剂如灭菌水、一元或多元醇如甘油。

[0068] 本发明使用的有效成分无需全部包含在一个制剂中,可以将各种成分或其中 2 种成分包含在适当的 1 种或 2 种制剂中。这种情况下,可以制备成公知的或将来开发的各种药物制剂形式,例如经口给药、腹腔内给药、经皮给药、吸入给药等各种给药形式。为了将本发明中使用的药物成分制备成上述各种药物制剂的形式,可以适当采用公知的或将来开发的方法。

[0069] 上述各种药物制剂的形式例如有适当的固体或液体制剂形式,例如颗粒、散剂、包衣片剂、片剂、(微)胶囊、栓剂、糖浆剂、浸膏、混悬液、乳剂、滴剂、注射用溶液、延缓活性物质释放的制剂等。

[0070] 毋庸置疑,本发明的以上例举的制剂形式的药物应至少含有可发挥目标药效的有效量的上述成分。

[0071] (本发明的抗肿瘤制剂)

[0072] 如上所述,具有下述特征的抗肿瘤制剂也包含在本发明中:是含有具抗肿瘤活性的抑制微管蛋白聚合的活性物质的抗肿瘤制剂,与抗炎症活性物质组合使用。将 2 种药物成分组合,这与上述本发明的抗肿瘤剂实质相同,因此根据上述详细的说明和后述的实施例,并根据公知技术,同样可以容易地实施该发明。

[0073] (本发明的毒性降低剂)

[0074] 同样地,以含有抗炎症活性物质为特征的含抑制微管蛋白聚合的活性物质的抗肿瘤制剂用毒性降低剂也包含在本发明中,与前述相同,将 2 种药物成分组合,这与上述本发明的抗肿瘤剂实质相同,因此根据上述详细说明和后述的实施例以及公知技术,同样可以容易地实施该发明。

[0075] 如上所述,本发明的其他形式有:

[0076] (1) 抗肿瘤方法(肿瘤的治疗、改善、发展防止和/或预防方法),其特征在于:将具抗肿瘤活性的抑制微管蛋白聚合的活性物质和抗炎症活性物质给予到生物体内;

[0077] (2) 具抗肿瘤活性的抑制微管蛋白聚合的活性物质和抗炎症活性物质在抗肿瘤剂等医药制品中的应用;以及

[0078] (3) 具抗肿瘤活性的抑制微管蛋白聚合的活性物质和抗炎症活性物质的用于作为抗肿瘤剂等医药制品同时或分开使用的联合药物。

[0079] 这些发明均可参考上述本发明的抗肿瘤剂、抗肿瘤制剂或毒性降低剂的说明以及后述实施例,或根据需要参考传统已知的技术,容易地实施。

[0080] 优选的实施方式

[0081] 以下根据实施例详细说明本发明,但本发明并不受这些实施例的任何限制。

[0082] (实施例 1)

[0083] (1) 肿瘤细胞株·实验动物

[0084] 大鼠肿瘤株(移植大鼠系);

[0085] 恶性纤维性组织细胞瘤 MT-9(F344、雄性)。

[0086] MT-9 作为体外培养细胞而获得,在含 10% FBS 的 PRMI1640 培养液中培养后,将 10^7 个以上的细胞移植入大鼠背部皮下。形成肿瘤后,将肿瘤切片(约 100mg)用套管传代移植。

[0087] F344(5 周龄)购自 Charles River Japan(CRJ)。

[0088] (2) 药物及给药方法

[0089] 使用上述结构式 (3) 所示的 (Z)-N-[2-甲氧基-5-[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)乙烯基]苯基]-L-丝氨酸的盐酸盐(AC-7700)作为具抗肿瘤活性的抑制微管蛋白聚合的活性物质。

[0090] AC-7700 合成后在避光、低温下(5℃)下保存,称量后,在临给药前溶解于生理盐水中。

[0091] 作为地塞米松(其衍生物),将万有制药生产的“Decadron S 注射液”(磷酸地塞米松钠;Dexamethasone sodium phosphate;化学名:16 α -甲基-9 α -氟泼尼松龙 21-磷酸二钠盐)(以下简称为“地塞米松”或“DEX”。)在临给药前用生理盐水稀释,尾静脉内给药。

[0092] (3) 血液生化学检查方法

[0093] 在乙醚麻醉下,将大鼠腹部切开,用装有肝素的注射器由下腔静脉采血。将血液以 3000rpm 离心 10 分钟,取血浆,用富士 Dry Chem 测定血浆中 GOT、GPT、CPK、LDH。不立即进行测定时,要保存在 -80℃,直到测定时。

[0094] (4) 体内药效评价方法(抗肿瘤效果)

[0095] MT-9/F344 系;将通过皮下移植肿瘤而传代的肿瘤摘出,除去附着的结缔组织和坏死部位,然后用剪刀将肿瘤组织切碎,制成糊状,用套管将约 50-100mg 的肿瘤组织移植到 F344 大鼠背部皮下(第 0 天)。

[0096] 待肿瘤繁殖到可测定的程度后(约 1-2 周后),测定肿瘤大小(肿瘤体积)、体重,进行分组。

[0097] 每天测量肿瘤大小(肿瘤体积)、体重,直到给药结束后的第二天-第三天。肿瘤体积按下式计算。

[0098] 肿瘤体积(mm^3) = (长径(mm)) $\times$ (短径(mm)) $^2 \times 1/2$ 。

[0099] 由下式计算 T/C 和 I. R. 作为抗肿瘤效果,T/C 在 50%以下(I. R. 在 50%以上),且与对照组相比有统计学显著差异时,则判断具有抗肿瘤效果,以得到最大抗肿瘤效果那天的抗肿瘤效果作为药效。

[0100] $T/C(\%) = (\text{给药组的肿瘤体积}) / (\text{对照组的肿瘤体积}) \times 100$ 。

[0101] $I. R.(\%) = 100 - T/C$ 。

[0102] 体重变化是药效评价日的体重减去治疗开始日的体重的值。以(肿瘤体

积 $\times 1/1000$) 换算肿瘤重量 (g), 将其分别从体重中减去, 并以该值为基础, 计算除去肿瘤重量后的体重变化。

[0103] (5) 统计分析

[0104] 大鼠肿瘤的增殖作为不遵循正态分布的数值进行统计处理。将对照组和不同用量的给药组进行比较 (2 组间比较) 时, 用 mann-Whitney U 检验, 判定 P 值在 0.05 以下时具有显著性。进行多组比较时, 用 Scheffe' sF 检验, 判定 P 值在 0.05 以下时具有显著性。

[0105] (6) 结果

[0106] (1) 地塞米松对 AC-7700 毒性的减轻

[0107] 将 MT-9 移植入 F344 大鼠背部皮下, 形成肿瘤后给予药物。AC-7700 的单剂药物有效剂量为 10mg/kg, 地塞米松为 1mg/kg, 在给予 AC-7700 前一天给予。测定给予 AC-7700 结束 6 小时后的血液生化指标。结果如图 1 和图 2 所示。

[0108] 由上述结果可知: 植癌大鼠中, 地塞米松 (1mg/kg) 显著减轻了 AC-7700 (10mg/kg) 的毒性、肝毒性 (GPT) 和循环器官毒性 (CPK)。

[0109] 另外, 使用小鼠对消化道毒性进行研究表明: 通过联合使用地塞米松, 显著改善了 AC-7700 诱发的腹泻。

[0110] (2) 地塞米松对 AC-7700 药效的影响

[0111] 使用皮下移植 MT-9 的 F344 大鼠来研究地塞米松对 AC-7700 药效的影响。AC-7700 的量为 10mg/kg, 地塞米松为 1mg/kg, 在给予 AC-7700 前一天给予。每种药物的给予均是每隔 3 天给予 3 次。

[0112] 单独给予 AC-7700 时, 可观察到对肿瘤增殖的显著抑制。联合使用地塞米松时, 肿瘤的生长同样受到抑制 (参照表 1)。以有否联合使用地塞米松来比较 AC-7700 的抗肿瘤效果, 两者之间并未见有显著差异 (Scheffe' s F 检验)。

[0113] [表 1]

[0114] 地塞米松对 AC-7700 药效的影响

[0115]

DEX (mg/kg/ 天)	AC-7700 (mg/kg/ 天)	I. R. (%)
0	0	0
0	10	84**
1	0	21
1	10	72**

[0116] (mann-Whitney' s U 检验; **:p < 0.01 相对于对照组)

[0117] 使用 CDF1 小鼠 (雌性) 进一步研究表明, 地塞米松 (5mg/kg/ 天、尾静脉内给药, 在

AC-7700 给药前一天和给药当天分别给予)使 AC-7700(皮下给药、每间隔 3 天给药 3 次)的最大耐受量由 43.6mg/kg/天提高到高于 90mg/kg/天的用量。

[0118] 发明的效果

[0119] 本发明提供:在含有抑制微管蛋白聚合的活性物质作为有效成分的抗肿瘤剂中,与抗炎症活性物质联合使用,在保持药物有效剂量的同时,大幅改善该抑制微管蛋白聚合的活性物质的药物有效剂量范围内的毒性,并提高致死剂量,扩大其安全范围的药物(抗肿瘤剂)。

[0120] 扩大了安全范围,医生等在肿瘤治疗、改善等方面的应用也得到扩大,同时减轻了患者的负担。

[0121] 本发明还进一步提供抗肿瘤方法(生物体内肿瘤的治疗、改善、发展防止、预防等的处置方法);上述 2 种有效成分在抗肿瘤剂等医药制品中的应用;以及上述 2 种有效成分用于作为抗肿瘤剂等医药制品同时或分开使用的联合药物。

[0122] 本发明可在医药制品领域内实施,因此在工业上极为有用。

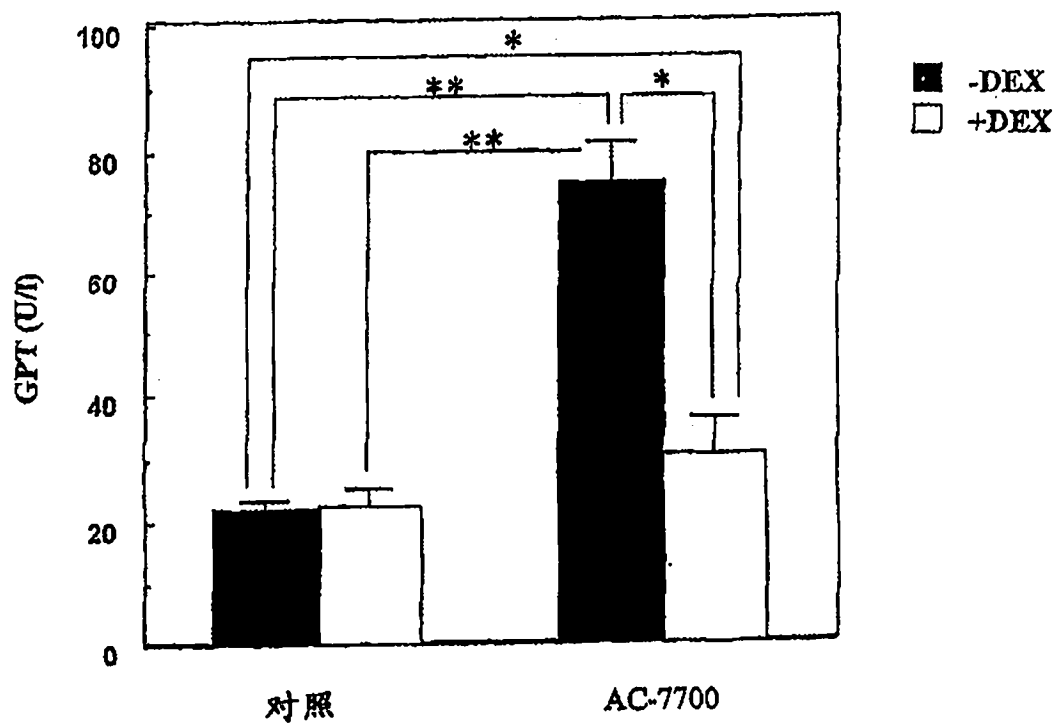


图 1

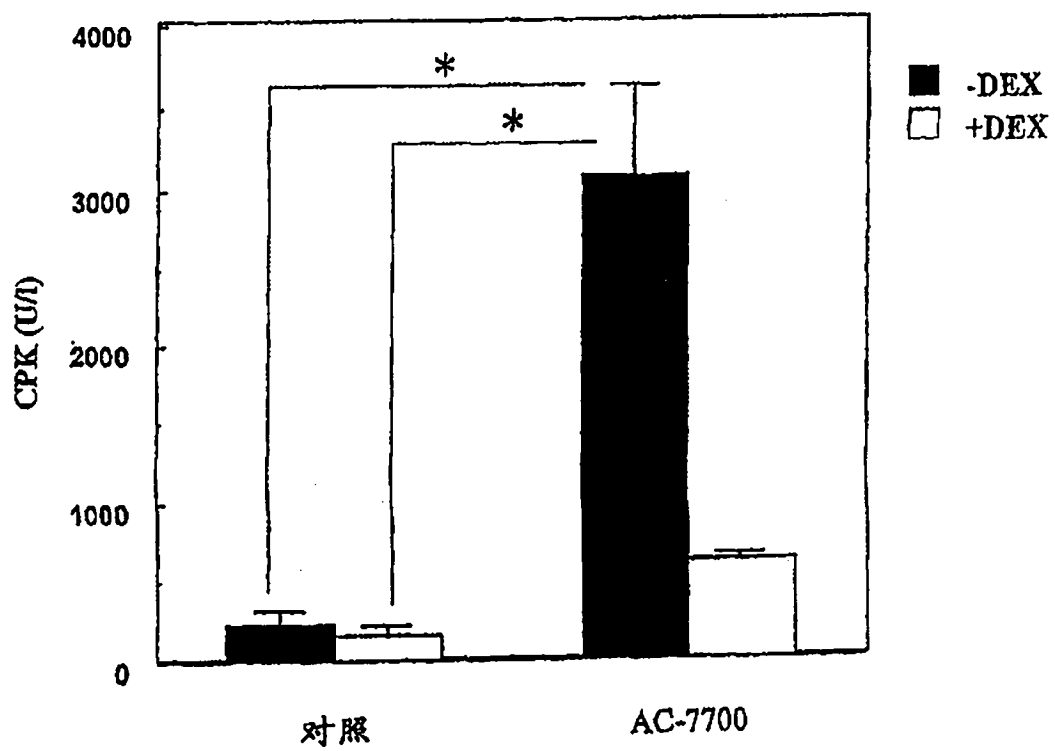


图 2