

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03807398.6

A61K 45/00

A61K 31/498

A61K 31/542

A61P 25/00

A61P 35/00

A61P 43/00

C07D241/38

[43] 公开日 2005 年 7 月 20 日

[11] 公开号 CN 1642572A

[22] 申请日 2003.3.27 [21] 申请号 03807398.6

[30] 优先权

[32] 2002. 3. 29 [33] JP [31] 94313/2002

[86] 国际申请 PCT/JP2003/003867 2003.3.27

[87] 国际公布 WO2003/082332 日 2003.10.9

[85] 进入国家阶段日期 2004.9.29

[71] 申请人 山之内制药株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 石内胜吾

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 胡 焯

C07D403/04 C07D513/04

权利要求书 2 页 说明书 18 页 附图 1 页

[54] 发明名称 成胶质细胞瘤治疗剂

[57] 摘要

本发明的目的是提供新的成胶质细胞瘤治疗剂。本发明的具有 AMPA 受体拮抗作用的化合物作为成胶质细胞瘤，特别是恶性度高的原发性成胶质细胞瘤的治疗药物有用，从而实现了上述目的。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 成胶质细胞瘤治疗剂，其特征在于，以具有 AMPA 受体抑制活性的化合物为有效成分。
- 5 2. 如权利要求 1 所述的成胶质细胞瘤治疗剂，其特征还在于，具有 AMPA 受体抑制活性的化合物为 [7-(1H-咪唑-1-基)-6-硝基-2,3-二氧代-3,4-二氢喹喔啉-1(2H)-基]乙酸或其盐或其水合物。
3. 如权利要求 1 所述的成胶质细胞瘤治疗剂，其特征还在于，具有 AMPA 受体抑制活性的化合物为 2,3-二羟基-6-硝基-7-氨磺酰-苯并(F)-喹
- 10 喔啉或其盐。
4. 如权利要求 1 所述的成胶质细胞瘤治疗剂，其特征还在于，具有 AMPA 受体抑制活性的化合物为 2-[N-(4-氯苯基)-N-甲基氨基]-4H-吡啶并 [3,2-e]-1,3-噻嗪-4-酮或其盐。
5. 成胶质细胞瘤治疗剂用医药组合物，其特征在于，以治疗有效量的具有 AMPA 受体抑制活性的化合物为有效成分，含有制药学允许的载体。
- 15 6. 如权利要求 5 所述的医药组合物，其特征还在于，具有 AMPA 受体抑制活性的化合物为 [7-(1H-咪唑-1-基)-6-硝基-2,3-二氧代-3,4-二氢喹喔啉-1(2H)-基]乙酸或其盐或其水合物。
7. 如权利要求 5 所述的医药组合物，其特征还在于，具有 AMPA 受体抑制活性的化合物为 2,3-二羟基-6-硝基-7-氨磺酰-苯并(F)-喹喔啉或其盐。
- 20 8. 如权利要求 5 所述的医药组合物，其特征还在于，具有 AMPA 受体抑制活性的化合物为 2-[N-(4-氯苯基)-N-甲基氨基]-4H-吡啶并 [3,2-e]-1,3-噻嗪-4-酮或其盐。
9. 具有 AMPA 受体抑制活性的化合物在含有治疗有效量的具有 AMPA 受体抑制活性的化合物的成胶质细胞瘤治疗用医药品的制备中的应用。
- 25 10. 如权利要求 9 所述的用途，其特征还在于，具有 AMPA 受体抑制活性的化合物为 [7-(1H-咪唑-1-基)-6-硝基-2,3-二氧代-3,4-二氢喹喔啉-1(2H)-基]乙酸或其盐或其水合物。

11. 如权利要求 9 所述的用途, 其特征还在于, 具有 AMPA 受体抑制活性的化合物为 2,3-二羟基-6-硝基-7-氨磺酰-苯并(F)-喹喔啉或其盐。

12. 如权利要求 9 所述的用途, 其特征还在于, 具有 AMPA 受体抑制活性的化合物为 2-[N-(4-氯苯基)-N-甲基氨基]-4H-吡啶并[3,2-e]-1,3-噻嗪-4-酮或其盐。

13. 成胶质细胞瘤的治疗方法, 其特征在于, 给患者服用治疗有效量的具有 AMPA 受体抑制活性的化合物。

14. 如权利要求 13 所述的方法, 其特征还在于, 具有 AMPA 受体抑制活性的化合物为 [7-(1H-咪唑-1-基)-6-硝基-2,3-二氧代-3,4-二氢喹喔啉-1(2H)-基]乙酸或其盐或其水合物。

15. 如权利要求 13 所述的方法, 其特征还在于, 具有 AMPA 受体抑制活性的化合物为 2,3-二羟基-6-硝基-7-氨磺酰-苯并(F)-喹喔啉或其盐。

16. 如权利要求 13 所述的方法, 其特征还在于, 具有 AMPA 受体抑制活性的化合物为 2-[N-(4-氯苯基)-N-甲基氨基]-4H-吡啶并[3,2-e]-1,3-噻嗪-4-酮或其盐。

成胶质细胞瘤治疗剂

5 技术领域

本发明涉及具有 AMPA 受体拮抗作用的化合物作为成胶质细胞瘤治疗剂的新颖的医药用途。

背景技术

10 神经胶质瘤是从作为神经胶质干细胞的室管膜成胶质细胞开始向室管膜细胞、星形神经胶质、少突神经胶质等分化的过程中肿瘤化的细胞的总称(生化学辞典第三版, 东京化学同人, 东京, 1998)。

成胶质细胞瘤(glioblastoms multiforme, 以下也称为 glioblastoma)是神经胶质瘤中在中枢神经系统蔓延最广、恶性度最高的恶性脑肿瘤的代表。

15 此外, 其致死率也非常高, 从发病到死亡只要 9~12 个月。即使在各种治疗方法有所进步的今日, 从 1986 年至 1990 年的 5 年生存率(8.0%)与 20 年前的 1969 年至 1975 年的 5 年生存率(11.9%)相比, 也几乎无变化(神经进步, 43(3), 338-350, 1990), 迫切希望确立有效的治疗方法。

20 成胶质细胞瘤的癌细胞在脑肿瘤中属于最高等级的未分化型, 具有很高的游走性、增殖性和浸润性, 预后极差。

成胶质细胞瘤因为从未分化星形细胞或前体细胞开始的恶变的基因机理的不同, 被分为原发性成胶质细胞瘤(Primary glioblastoma de novo)及继发性成胶质细胞瘤(Secondary glioblastoma)。继发性成胶质细胞瘤在 45 岁以下的青壮年发病, 星形细胞瘤平均在 4~5 年间经未分化星形细胞瘤发病。

25 另一方面, 原发性成胶质细胞瘤是多在平均 55 岁的高龄发病, 通常从没有任何临床和病理学方面的异常状态开始在 3 个月内发病的突发型成胶质细胞瘤(也称为 de novo glioblastoma)(Pathology and Genetics of the Nervous Systems. 29-39(IARC Press, Lyon, France, 2000))。

成胶质细胞瘤沿有髓神经游走, 在中枢神经中扩大到很大范围, 所以在

外科处置中不能够获得足够的效果(Neurol. Med. Chir. (东京)34, 91-94, 1994, Neurol. Med. Chir. (东京)33 425-428, 1993, Neuropathology 17, 186-188, 1997)。此外,在日本适用于成胶质细胞瘤的药物制剂限于雷莫司汀、干扰素等,其有效性不够理想。

5 α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸(AMPA)型谷氨酸受体是离子型谷氨酸受体的一种,在中枢神经系统中负责几乎全部的兴奋性突触的快速神经传递(Trends Neurosci. 16, 359-365, 1993, Annu. Rev. Neurosci. 17, 31-108, 1994, Prog. Neurobiol. 54, 581-618, 1998)。AMPA受体与神经细胞一样,在大多数的神经胶质细胞中表达(Trends Pharmacol. Sci. 21, 10 252-258, 2000)。AMPA受体由4个亚单位GluR1-4组成。AMPA受体的Ca²⁺透过性依赖于亚单位的构成。即,具有GluR2亚单位的受体的Ca²⁺透过性较低,不具有GluR2的受体的Ca²⁺透过性较高。GluR2亚单位越多Ca²⁺透过性越低(Trends Neurosci. 16, 359-365, 1993, Annu. Rev. Neurosci. 17, 31-108, 1994, Prog. Neurobiol. 54, 581-618, 1998)。此外,作为GluR2的独特性
15 质,可例举通常作为精氨酸(R)的第2疏水部分(M2)的一个氨基酸残基被谷氨酸(Q)置换时,由置换的GluR2(Q)构成的同源体受体显现出高Ca²⁺透过性(Trends Neurosci. 16, 359-365, 1993, Annu. Rev. Neurosci. 17, 31-108, 1994)。即,即使GluR2亚单位较多,只要该亚单位为GluR(Q)型,则显现出高Ca²⁺透过性,如果为GluR2(R)型,则不显现Ca²⁺透过性。

20 关于神经胶质瘤细胞和谷氨酸,有报道GluR2基因的表达在C6-神经胶质瘤较低(J. Neurosci. Res. 46, 164-178, 1996),66%的成胶质细胞瘤培养细胞与谷氨酸受体激动剂反应而去极化(Eur. J. Neurosci. 10, 2153-2162, 1998)。

 以下所述为离子型谷氨酸受体家族的拮抗剂对神经胶质瘤等的抑制作用
25 的报道。

 1)专利文献1揭示了涉及为治疗癌症而抑制AMPA受体复合体和谷氨酸的互相作用的方法的发明,作为脑肿瘤的具体例子,可例举被分类为胎儿性肿瘤的成神经管细胞瘤、作为神经胶质瘤的一种的人脑星形细胞瘤,AMPA受体拮抗剂GYK152446显现出对脑星形细胞瘤的体外效果。

但是，上述文献中对 AMPA 受体拮抗剂用于恶性度高、对放射线治疗和化疗具有抗性的成胶质细胞瘤的治疗既无揭示也无暗示。

2) 上述发明者的非专利文献 1 中记载了来自外周的癌细胞对 NMDA 和 AMPA 受体的拮抗剂的敏感性高，但来自神经和神经胶质细胞的癌细胞敏感性低的现象。此外，记载了这些拮抗剂作为外周癌的治疗剂有用。因此，从使用了恶性度低于成胶质细胞瘤的癌细胞的体外效果不能够预测该拮抗剂对本发明的成胶质细胞瘤的效果。

3) 非专利文献 2 中报道了作为 NMDA 受体拮抗剂的 MK-801 及美金刚对大鼠的 C6 及 RG2 神经胶质瘤移植模型显现出增殖抑制效果。

10 但是，使用了动物模型的以往的神经胶质瘤的研究受到过无法再现实际的肿瘤的播散的批判(非专利文献 3)。

4) 此外，作为上述非专利文献 1 的批判文献的非专利文献 4 中，作为神经胶质细胞瘤的复合治疗方法之一，暗示抑制 AMPA 受体和 NMDA 受体的可能性。但是，作者对非专利文献 1 中采用的使用了 C6 及 RG2 神经胶质瘤的动物模型是否反映人的癌症仍存在疑问。

如上所述，这些现有技术中对 AMPA 受体拮抗剂可成为神经胶质瘤中恶性最强的人成胶质细胞瘤的治疗剂没有具体记载，由 C6 及 RG2 神经胶质瘤的效果不能够预测对人的成胶质细胞瘤的治疗效果。

20 因此，本发明在这些现有技术中没有记载，不能够很容易地由这些技术导出。

[专利文献 1]

PCT 国际公开小册子 WO 00/24395

[非专利文献 1]

25 Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of America 98 (11), 6372-6377, 2001

[非专利文献 2]

Nature Medicine 7(9), 1010-1015, 2001

[非专利文献 3]

Nature Medicine 6(4), 369-370, 2000

[非专利文献 4]

Nature Medicine 7(9), 994-995, 2001

发明的揭示

5 本发明的目的是提供具有新的作用机理的成胶质细胞瘤治疗剂。

本发明者为了实现上述目的而进行认真研究后发现, GluR1 及/或 GluR4 亚单位在成胶质细胞瘤细胞、特别是人的原发性成胶质细胞瘤细胞中广泛表达, 作为 Ca^{2+} 透过性 AMPA 受体起作用。即, 确认通过腺病毒载体的中介作用导入 GluR2(R) 基因, 使机体内的 Ca^{2+} 透过性 AMPA 受体转变为 Ca^{2+} 不透过性 AMPA
10 受体, 能够抑制游走性, 诱发成胶质细胞瘤细胞的凋亡。即, GluR2(R) 亚单位的存在对 Ca^{2+} 透过性的抑制诱发了成胶质细胞瘤的细胞死亡。相反地发现 Ca^{2+} 透过性 AMPA 受体的过量表达不仅导致癌细胞的形态变化和增殖亢进, 还促进了游走性。

此外, 本发明者构筑了能够很好地反映人的成胶质细胞瘤的病理学特性
15 的动物模型, 用以确认本发明的效果。本发明者所构筑的移植了人成胶质细胞瘤细胞株 CGNH-89 的动物模型是强烈地浸润脑实质内和软脑膜下、引起脑膜播散、反映人的成胶质细胞瘤的病理学特征的模式。

因此, 由于成胶质细胞瘤细胞的 AMPA 受体由 GluR1 及/或 GluR4 亚单位构成, 不表达 GluR2, 所以基于该 AMPA 受体的高 Ca^{2+} 透过性与成胶质细胞瘤
20 细胞的高增殖性和游走性有关的认识, 实际上确认了具有 AMPA 受体抑制活性的化合物对反映人成胶质细胞瘤的动物模型的增殖抑制效果, 从而完成了本发明。

即, 本发明涉及以具有 AMPA 受体抑制活性的化合物为有效成分的成胶质细胞瘤的治疗剂。

25 较好的是具有 AMPA 受体抑制活性的化合物为 [7-(1H-咪唑-1-基)-6-硝基-2,3-二氧化代-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基] 乙酸或其盐或其水合物的成胶质细胞瘤治疗剂。

还涉及具有 AMPA 受体抑制活性的化合物为 2,3-二羟基-6-硝基-7-氨磺酰-苯并(F)-喹啉或其盐的成胶质细胞瘤治疗剂。

还涉及具有 AMPA 受体抑制活性的化合物为 2-[N-(4-氯苯基)-N-甲基氨基]-4H-吡啶并[3,2-e]-1,3-噻嗪-4-酮或其盐的成胶质细胞瘤治疗剂。

另外, 本发明还涉及以治疗有效量的具有 AMPA 受体抑制活性的化合物为有效成分、含有制药学允许的载体的成胶质细胞瘤治疗剂用医药组合物; 较好的是具有 AMPA 受体抑制活性的化合物为 [7-(1H-咪唑-1-基)-6-硝基-2,3-二氧化-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基]乙酸或其盐或其水合物的上述医药组合物; 具有 AMPA 受体抑制活性的化合物为 2,3-二羟基-6-硝基-7-氨磺酰-苯并(F)-喹啉或其盐的上述医药组合物; 具有 AMPA 受体抑制活性的化合物为 2-[N-(4-氯苯基)-N-甲基氨基]-4H-吡啶并[3,2-e]-1,3-噻嗪-4-酮或其盐的上述医药组合物。

还涉及以具有 AMPA 受体抑制活性的化合物为有效成分的成胶质细胞瘤治疗剂在含有治疗有效量的具有 AMPA 受体抑制活性的化合物的成胶质细胞瘤治疗用医药品的制备中的应用。

较好的是上述用途中, 具有 AMPA 受体抑制活性的化合物为 [7-(1H-咪唑-1-基)-6-硝基-2,3-二氧化-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基]乙酸或其盐或其水合物; 上述用途中, 具有 AMPA 受体抑制活性的化合物为 2,3-二羟基-6-硝基-7-氨磺酰-苯并(F)-喹啉或其盐; 上述用途中, 具有 AMPA 受体抑制活性的化合物为 2-[N-(4-氯苯基)-N-甲基氨基]-4H-吡啶并[3,2-e]-1,3-噻嗪-4-酮或其盐或其水合物。

本发明还涉及给患者服用治疗有效量的具有 AMPA 受体抑制活性的化合物的成胶质细胞瘤的治疗方法。

较好的是上述方法中, 具有 AMPA 受体抑制活性的化合物为 [7-(1H-咪唑-1-基)-6-硝基-2,3-二氧化-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基]乙酸或其盐或其水合物; 上述方法中, 具有 AMPA 受体抑制活性的化合物为 2,3-二羟基-6-硝基-7-氨磺酰-苯并(F)-喹啉或其盐; 上述方法中, 具有 AMPA 受体抑制活性的化合物为 2-[N-(4-氯苯基)-N-甲基氨基]-4H-吡啶并[3,2-e]-1,3-噻嗪-4-酮或其盐。

附图的简单说明

图 1 为从肿瘤移植的第 2 天起的 14 天内反复腹腔内给予对照品 (PBS) 及化合物 A 100mg/kg 时比较肿瘤体积的图。

5 实施发明的最佳方式

以下对本发明进行更详细地说明。

成胶质细胞瘤表示原发性成胶质细胞瘤及继发性成胶质细胞瘤，较好的是原发性成胶质细胞瘤。

成胶质细胞瘤治疗剂表示具有成胶质细胞瘤的增殖抑制效果、生存期的
10 延长或生存率的提高效果的制剂。

增殖抑制效果是指给患有成胶质细胞瘤的动物，较好为患有成胶质细胞瘤的人使用本发明所用的化合物时，其成胶质细胞瘤的体积与未使用该化合物的情况相比，有所减小或未增加的效果。

生存期的延长是指给患有成胶质细胞瘤的动物，较好为患有成胶质细胞
15 瘤的人使用本发明所用的化合物时，生存期比适用于该病症的各种治疗处理方法或未进行治疗的平均生存期有所延长的效果。较好的是有上述生存期显著延长的效果。

生存率提高是指给患有成胶质细胞瘤的动物，较好为患有成胶质细胞瘤
20 的人使用本发明所用的化合物时，1 个月至 12 个月，1 年至 5 年或 5 年以上的生存率比适用于该病症的各种治疗处理方法或未进行治疗的生存率有所提高的效果。较好的是前述生存率有显著提高的效果。

本发明可使用的化合物是抑制谷氨酸受体的 AMPA 受体的化合物。

具有 AMPA 受体的抑制活性的化合物包括具有在 AMPA 受体的配体结合部位竞争性地或非竞争性地结合、抑制 AMPA 受体和谷氨酸的结合的作用的化合物，
25 或者具有不直接与 AMPA 受体的结合部位结合、但与 AMPA 受体的变构调节部位结合、阻断谷氨酸的神经传递作用的化合物。

较好的是 2,3-二羟基-6-硝基-7-氨磺酰-苯并(F)-喹喔啉 (NBQX)，以及作为在 WO 96/10023 被公开的 AMPA 受体拮抗剂的 [7-(1H-咪唑-1-基)-6-硝基-2,3-二氧代-3,4-二氢喹喔啉-1(2H)-基]乙酸

(ゾナンパネル)或其盐, 或 2-[N-(4-氯苯基)-N-甲基氨基]-4H-吡啶并[3,2-e]-1,3-噻嗪-4-酮(以下称为化合物 B)或其盐。

[7-(1H-咪唑-1-基)-6-硝基-2,3-二氧化-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基]乙酸与酸或碱形成盐。较好的是制药学允许的盐。

- 5 作为与酸形成的盐, 可列举与盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、磷酸等无机酸, 甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、柠檬酸、酒石酸、碳酸、苦味酸、甲磺酸、乙磺酸、谷氨酸等有机酸形成的酸加成盐。作为与碱形成的盐, 可列举与钠、钾、镁、钙、铝等无机碱, 甲胺、乙胺、乙醇胺等有机碱或赖氨酸、精氨酸、鸟氨酸等碱性氨基酸形成的盐和
- 10 铵盐。此外, 可形成水合物、与乙醇等形成溶剂合物或多晶形。

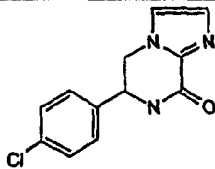
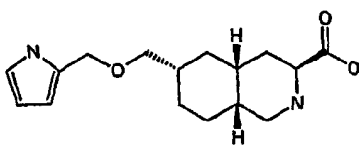
较好的是[7-(1H-咪唑-1-基)-6-硝基-2,3-二氧化-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基]乙酸·一水合物(化合物 A)。

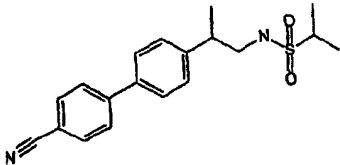
- 2-[N-(4-氯苯基)-N-甲基氨基]-4H-吡啶并[3,2-e]-1,3-噻嗪-4-酮(化合物 B)可与酸形成盐。作为与酸形成的盐, 可列举与盐酸、氢溴酸、
- 15 氢碘酸、硫酸、硝酸、磷酸等无机酸, 甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、柠檬酸、酒石酸、碳酸、苦味酸、甲磺酸、乙磺酸等有机酸, 天冬氨酸和谷氨酸等酸性氨基酸形成的酸加成盐。较好的是游离体。

- 此外, 化合物 B 或其盐也可作为水合物、乙醇合物等各种溶剂合物或多晶形
- 20 物质被分离, 化合物 B 包括上述各种水合物、溶剂合物和多晶形物质。

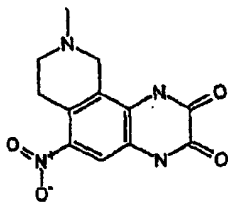
上述化合物之外, 作为本发明所包含的 AMPA 受体拮抗剂, 例如还包含下表所示的化合物。

化合物名称	起源公司	文献等
CX516 1-(吡啶-1-基)-1-(喹啉-6-基)甲酮	Cortex Pharmaceutical's	International Clinical Psychopharmacology. 11:13-19, Mar 1996.
LU-73068 4,5-二氢-1-甲基-4-氧代-7-(三氟甲基)-咪唑并[1,2-a]喹啉-2-羧酸	Abbott GmbH & Co. KG	British Journal of Pharmacology. 125:1258-1266, Nov 1998. Germany

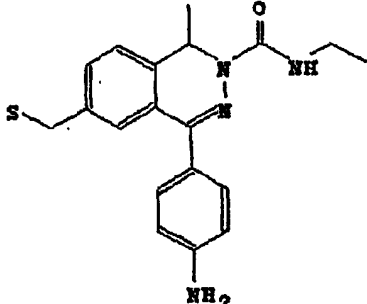
LU 115455 N-((1-(1-羧基甲基-5,6,7,8-四氢-苯并[f]喹啉-2,3-(1H,4H)-二酮-9-基)-吡咯-3-基)甲基-N'-(4-羧基苯基)-脲	Abbott GmbH & Co.KG	European Journal of Neuroscience. 11:250-262, Jan 1999.
aloracetam	Aventis	RN119610-26-3
	Aventis	WO 9512594
irampanel	Boehringer Ingelheim	RN206260-33-5 WO 9817652
E-2007 氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸酯	エーザイ	Pharmaprojects No. 6432
LY 215490 6-[2-(1H-四唑-5-基)乙基]十氢异喹啉-3-羧酸	Eli Lilly	Journal of Medicinal Chemistry. 36:2046-2048, 9 Jul 1993
LY-293558 (3S, 4aR, 6R, 8aR)-十氢-6-[2-(1H-四唑-5-基)乙基]-3-异喹啉羧酸	Eli Lilly	Journal of Medicinal Chemistry. 36:2046-2048, 9 Jul 1993
LY-311446 2-氨基-3-[2-[3-(1H-四唑-5-基)苯氧基]苯基]丙酸	Eli Lilly	Pharmaprojects Accession No. :24859
LY 326325 (-)(3S, 4aR, 6R, 8aR)-6-[2-(1(2)H-四唑-5-基)乙基]1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-十氢异喹啉-3-羧酸一水合物	Eli Lilly	Biochemical Pharmacology. 50:1761-1774, 27 Nov 1995
LY-377770 	Eli Lilly	Neuropharmacology, (2000), 39(9), 1575-1588

<p>LY-404187</p> 	Eli Lilly	Neuropharmacology, (2001), 40(8), 1003-1009
<p>3-甲基磺酰基氨基-6,7-二硝基-2(1H)-喹啉酮</p>	藤泽	WO 9732858
<p>GYKI-47261 6-(氨基苯基)-8-氯-2-甲基-11H-咪唑并[1,2-c][2,3]苯并二氮草</p>	IVAX	WO 9906408
<p>GYKI 52466 1-(4-氨基苯基)-4-甲基-7,8-亚甲二氧基-5H-2,3-苯并二氮草</p>	IVAX Drug Research Institute	Journal of Neural Transmission-Parkinson's Disease and Dementia Section. 9:145-149, No. 2-3, 1995
<p>GYKI-53655 5-(4-氨基苯基)-8,9-二氢-N,8-二甲基-7H-1,3-间二氧杂戊环[4,5-h][2,3]苯并二氮草-7-酰胺一氢氯化物</p>	IVAX	European Journal of Pharmacology. 331:93-96, 16 Jul 1997
<p>GYKI 152466</p>	Solvay	Society for Neuroscience Abstracts. 26:2100, Part 2, 2000.
<p>talampanel</p>	IVAX	RN161832-65-1 US 5639751
<p>RWJ 37947 2,3-O-亚异丙基-4,5-O-磺酰基-β-D-吡喃果糖 1-O-氨基磺酸酯</p>	Johnson & Johnson Pharmaceutical Res. & Development LLC	Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. 3:2653-2656, Dec 1993. USA

KRP-199 6-三氟甲基-3-氧代-7-[4-(4-羧基苯基氨基羰基氧甲基)咪唑-1]-3,4-二氢喹啉-2-羧酸	杏林	Abstracts of Papers, 223rd ACS National Meeting, Orlando, FL, United States, April 7-11, 2002 (2002), MEDI-042 Publisher: American Chemical Society
NS-1029 2-[[[5-[4-[(二甲基氨基)磺酰基]苯基]-1,2,6,7,8,9-六氢-8-甲基-2-氧代-3H-吡咯并[3,2-h]异喹啉-3-亚基]氨基]氧]-3-羟基-丁酸	NeruoSearch	RN254751-28-5 WO 9426747
NS 229 3-(羟基亚氨基)-N,N-二甲基-2-氧代-2,3,6,7,8,9-六氢-1H-苯并[g]吡啶-5-磺酰胺	NeruoSearch	ADIS R&D Insight Accession Number:15670
PNQX 9-甲基-6-硝基-1,4,7,8,9,10-六氢吡啶并[3,4-f]喹啉-2,3-二酮	NeruoSearch	Stroke. 30:1472-1477, Jul 1999. USA
COMP	Neurotech Pharm	Pharmaprojects Accession No. :32452
AMP-397 7-硝基-5-(磷酰基甲基氨基)甲基-1,3-二氢-喹啉-2,3-二酮	Novartis	American Chemical Society National Meeting. :abstr. MEDI 14, 26 Mar 2000. Switzerland
NNC-07-0775	Novo Nordisk	WO 9615100
NNC-07-9202	Novo Nordisk	EP 283959
2-羧基-1-甲基-7-三氟甲基咪唑并[1,2-a]喹啉-4(5H)-酮	Novo Nordisk	WO 9521842
NBQX	Novo Nordisk	Journal of the Neurological Sciences. 119:209-216, Nov 1993

L 698544 (CNDQ) 7-氯-3-硝基-1, 2, 3, 4- 四氢喹啉-2-酮	Merck&Co	ADIS R&D Insight Accession Number:3218
PD-159265 N-甲基-N-(6-甲基-7-硝 基-2, 3-二氧代-1, 2, 3, 4 -四氢喹啉-5-基甲基) 甘氨酸	Pfizer Global Res. & Development	215th American Chemical Society National Meeting. 215:abstr.MEDI 014, 29 Mar 1998. USA
PD 160725	Pfizer Global Res. & Development	215th American Chemical Society National Meeting. 215:abstr.MEDI 014, 29 Mar 1998. USA
CP-465022-27 6-氟-3-(2-氯苯基)-2- [(6-二乙基氨基甲基)吡 啶-2-基]乙烯基-喹啉 -4-酮	Pfizer	Society for Neuroscience Abstracts. 24:99, Part 1, 1998. USA
NS-257 1, 2, 3, 6, 7, 8- 六 氢 -3- (羟基亚氨基)-N, N, 7- 三甲基-2-氧代-苯并 [2, 1-b:3, 4-c']二吡咯- 5-磺酰胺	NeruoSearch	RN147750-87-6
PNQX 	Pfizer	Journal of Medicinal Chemistry (1999), 42(12), 2266-2271
1-(4-氨基苯基)-7, 8- (亚甲二氧基)-3, 5-二氢 -4H-2, 3-苯并二氮草-4- 酮	Purdue Pharma	WO 9734878
6-(4-吡啶基)-1H-1, 2, 3 -三唑并[4, 5-a]嘧啶- 4(5H)-酮	Sanofi-Synthelabo	Pharmaprojects No. 4466
SH-608	Schering	Pharmaprojects Accession No.:26086

ZK-200.755-2	Schering	Pharmaprojects Accession No. :33520
ZK-200775 7-吗啉代-2,3-二氧代- 6-三氟甲基-1,2,3,4-四 氢-喹喔啉-1-甲基磷酸	Schering	WO 94/25469
EGIS-8332 7-乙酰基-5-(4-氨基苯 基)-8,9-二氢-8-甲基- 7H-1,3-间二氧杂戊环 [4,5-h][2,3]苯并二氮 草-8-甲腈	Egis Pharmaceuticals Servier	WO 9907707
EGIS-9637 [+/-]-1-[4-氨基苯基]- 3-[N-环丙基-氨基甲酰 基]-4-甲基-7,8-亚甲二 氧基-5H-3,4-二氢-2,3- 苯并二氮草	Servier	Pharmaprojects Accession No. :29987
EGIS 7444 7-硝基-2,3-二氧代-N- [2-(1-哌啶基)乙基]- 1,2,3,4-四氢喹喔啉-6- 磺酰胺	Egis Pharmaceuticals	ADIS R&D Insight Accession Number:9703
S-17625 6,7-二氯-2(1H)-氧代喹 啉-3-磷酸	Servier	British Journal of Pharmacology, (Apr 1995) Vol. 114, Supp. S, pp. P330.
S-347301 7-氯-6-氨磺酰-2- (1H)-quinoleinone-3- 磷酸	Servier	Drugs of the Future. 27 (Suppl. A):203 (plus poster), Sep 2002. France
S-1746	盐野义	Pharmaprojects Accession No. :32690
SYM 2189 1-甲基-6-甲氧基-4-(4- 氨基苯基)-2-(3-丙基氨 基)羰基-1,2-二氢-2,3- 二氮杂萘	Annovis	Society for Neuroscience Abstracts. 25:1490, Part 2, 1 Jan 1999. USA

<p>SYM 2206 1-甲基-6,7-二氧杂甲基-4-(4-氨基苯基)-2-(3-丙基氨基)羰基-1,2-二氢-2,3-二氮杂萘</p>	Annovis	<p>211th American Chemical Society National Meeting. 211:abstr. 110, 24 Mar 1996. USA</p>
<p>SYM-2207 4-(氨基苯基)-1-甲基-6,7-(亚甲二氧基)-N-丁基-1,2-二氢-2,3-二氮杂萘-2-酰胺</p>	Annovis	<p>Journal of Medicinal Chemistry, 39(2), 343-346, 1996</p>
<p>SYM 2229 6,7-二氧杂甲基-4-(4-氨基苯基)-2-(3-丙基氨基)羰基-1,2-二氢-2,3-二氮杂萘</p>	Annovis	<p>Society for Neuroscience Abstracts. 26:904, Part 1, 2000</p>
<p>SYM 2259</p> 	Annovis	<p>ADIS R&D Insight Accession Number: 15391</p>
<p>SYM-2267</p>	Transgenomic	<p>224th ACS National Meeting, Boston, MA, United States, August 18-22, 2002 (2002), MEDI-255 Publisher: American Chemistry Society, Washington, D. C.</p>
<p>YM90K 1,4-二氢-6-(1H-咪唑-1-基)-7-硝基-2,3-喹啉二酮一氢氯化物</p>	山之内制药	<p>WO 92/07847</p>

TQX 173 7-氯-4-氧代-8-(4H-1,2,4-三唑-4-基)-4,5-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]喹啉-2-羧酸	University of Florence	Journal of Medicinal Chemistry. 43:3824-3826, 19 Oct 2000. Italy
Kaitocephalin 3-[5-[2-[[[3,5-二氯-4-羟基]苯基羰基]氨基]羧基乙基]-2-羧基吡咯烷-2-基]-丝氨酸	东京大学	Society of Neuroscience Abstracts. 24:465, Part 1, 1998

上述化合物可参照上述文献记载的合成方法或采用常规的合成方法制得。此外，也可由这些化合物的制造、销售和开发的公司等获得。

本发明的治疗剂还可与其它药物制剂并用。例如，AMPA受体拮抗剂可单独或与其它抗肿瘤剂或其它增殖抑制剂或其它药物制剂或营养剂一起服用。

目前有许多抗肿瘤剂在销售或开发中，它们可作为并用药物有选择地用于成胶质细胞瘤的治疗。这类抗肿瘤剂为抗生素型药物制剂、烷化剂、抗代谢剂、免疫学方面的药物制剂、干扰素类药物制剂等。具体可例举β干扰素(免疫增强药干扰素)、盐酸尼莫司汀(烷化剂)、雷莫司汀(烷化剂)、依托泊甙(生物碱)、卡铂和顺铂(铂制剂)、替莫唑胺(烷化剂)等。

以用于本发明的化合物或其盐的1种或2种以上为有效成分的药物制剂可采用常用于制剂化的载体、赋形剂和其它添加剂调制而得。

作为制剂用载体和赋形剂，可以是固体也可以是液体，例如，乳糖、硬脂酸镁、淀粉、滑石粉、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、橄榄油、蓖麻油、可可油、乙二醇等及其它常用物质。

给药可以片剂、丸剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂、溶液剂等方式口服，或者采用静注、肌注等注射剂、栓剂、经皮给药等非口服方式。

给药量可考虑症状、给药对象的年龄、性别等根据不同情况适当决定，通常成人1天100~2000mg，较好为1天900mg左右。成人1天的100~2000mg可1次或分2~4次给药。静脉内给药或持续静脉内给药时，在1天内1小时~24小时均可。

如上所述，给药量根据各种不同情况决定。只要能够达到效果，也可使用少于上述范围的给药量。

用于本发明的化合物主要采用非口服方式给药，具体包括皮下给药、肌肉内给药、静脉内给药、经皮给药、髓腔内给药、硬脑膜外给药、关节内给药及局部给药，或者有可能的话采用口服给药的方式等各种给药方式。

非口服给药的注射剂包含无菌水性或非水性的溶液剂、悬浮剂、乳浊剂。

- 5 作为水性溶液剂、悬浮剂，例如包含注射用蒸馏水及生理食盐水。作为非水溶性溶液剂、悬浮剂，例如包含丙二醇、聚乙二醇、橄榄油等植物油、乙醇等醇类、吐温 80(商品名)等。这类组合物还可含有防腐剂、湿润剂、乳化剂、分散剂、稳定剂(例如，乳糖)、助溶剂(例如，葡胺酸)等助剂。它们例如可通过除菌过滤器过滤、配合杀菌剂或照射而灭菌。此外，也可制造无菌的固体组合物，在使用前以无菌水或无菌的注射用溶剂溶解后使用。

- 10 本发明的口服固体组合物采用片剂、散剂和颗粒剂等剂型。该固体组合物中混合了 1 种或 1 种以上的活性物质与至少 1 种惰性稀释剂，例如乳糖、甘露糖醇、葡萄糖、羟丙纤维素、微晶纤维素、淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、硅酸、铝酸镁。根据常规方法，组合物中除了惰性稀释剂以外，还可含有硬脂酸镁等润滑剂，纤维素乙醇酸钙等崩解剂，乳糖等稳定剂，谷氨酸或天冬氨酸等助溶剂。片剂或丸剂根据需要可用蔗糖、明胶、羟丙纤维素、羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯等糖衣或胃溶性或肠溶性物质的薄膜包衣。

- 15 口服液体组合物包含药物制剂中允许的乳浊剂、溶液剂、悬浮剂、糖浆剂、酏剂等，含有常用的惰性稀释剂，例如精制水和乙醇。该组合物除了惰性稀释剂以外还可含有湿润剂、悬浮剂等助剂，甜味剂，矫味剂，芳香剂和防腐剂。

实施例

- 25 以下，通过实施例对本发明进行更详细的说明，但本发明并不仅限于这些实施例。

本发明的治疗效果由以下的实验方法确认。

实验例 1

体外成胶质细胞瘤(人成胶质细胞瘤)抑制作用

- 30 本实验使用人成胶质细胞瘤细胞(CGNH-89 细胞系)，将它们随机地分成不含有谷氨酸的培养基(对照)组、在不含有谷氨酸的培养基中添加了 $100\mu\text{M}$ 谷

氨酸的组及在不含有谷氨酸的培养基中添加了谷氨酸 $100\ \mu\text{M}$ +NBQX $20\ \mu\text{M}$ 的组这 3 个组，培养 48 小时。在含有 10%透析血清(胎牛血清)的 DMEM(Dulbecco 改进的 Eagle 培养基)中对 CGNH-89 细胞进行培养。

CGNH-89 细胞系

5 从 56 岁女性的右额颞叶肿瘤摘出肿瘤细胞，利用 Nicolas 等的 Explant 法(Science 196, 60-63, 1977)构建 CGNH-89 细胞系。该细胞系对神经胶质细胞纤维性酸性蛋白(GFAP)、波形蛋白、A2B5、04 及髓磷脂基础蛋白均呈现活性(J. Neuropathol. Exp. Neurol., 57653-663, 1998)。此外，通过 AMPA 受体的亚单位 GluR1、GluR2、GluR2/3、GluR4 抗体及 RT-PCT 对 GluR1-4mRNA 进行
10 解析的结果是，该细胞株呈现与原发性成胶质细胞瘤细胞同样的表达 GluR1 及 GluR4、不表达 GluR2 及 GluR3 的特征。

本细胞系为发明者所有，可从发明者处获得。

抗肿瘤作用的评价是在培养后 48 小时，通过 TUNEL(末端脱氧核苷酸转移酶(TdT)-介导的 dUTP 切口端标记)法算出凋亡评分而进行。此外，通过使用 Ki67
15 抗体评价成胶质细胞瘤细胞的增殖能力。

其结果用平均值±标准误差表示，采用 Student's t-test 进行统计分析， $p<0.05$ 表示差异显著。

试验结果

20 不含有谷氨酸的组中，在 48 小时的培养期间，18%的人成胶质细胞瘤细胞被诱导凋亡。此外，几乎未观察到细胞增殖。对应于此，如果在培养基中添加 $100\ \mu\text{M}$ 谷氨酸，则凋亡减至 3%，细胞增殖能力增加 18.5%。另一方面，作为 AMPA 受体拮抗剂的 NBQX 阻碍了谷氨酸诱发的凋亡的抑制作用，诱导了凋亡。此外，NBQX 抑制了谷氨酸诱发细胞增殖能力(表 1)。

表 1 AMPA 受体拮抗剂 NBQX 的抗肿瘤作用

给药组	TUNEL-评分 (细胞死亡比例)	Ki-67 染色指数 (增殖抑制能力)
不含谷氨酸的组(对照)	$18.0\pm 2.5\%$	$<0.1\%$
添加了 $100\ \mu\text{M}$ 的谷氨酸的组	$3.0\pm 2.0\%$	$18.5\pm 3.0\%$
添加了 NBQX $20\ \mu\text{M}$ + 谷氨酸 $100\ \mu\text{M}$ 的组	$13.0\pm 2.0\%*$	$2.0\pm 1.0\%**$

25

TUNEL-评分：表示显微镜视野中出现经凋亡而被断片化的 DNA 的细胞的

TUNEL 阳性细胞数除以同一视野中显示 PI(propidium iodine)阳性核表示的总细胞数而获得的比值。

Ki-67 染色指数：显微镜视野中的 Ki-67 阳性细胞数除以同一视野中 PI(propidium iodine)阳性核的总数而获得的比值。

5 *P<0.03, **P<0.001

从该结果可确认，AMPA 受体拮抗剂在体外阻碍了谷氨酸诱发的成胶质细胞瘤的凋亡抑制作用，具有抑制谷氨酸诱发细胞增殖的作用。

实验例 2

10 体内成胶质细胞瘤(人成胶质细胞瘤)抑制作用

本实验使用裸小鼠(5~6 周龄)，在皮下移植 10^7 个实验例 1 所用的 CGNH-89。在移植的第 2 天将小鼠随机分为化合物 A 100mg/kg 给药组(n=12)及 PBS(磷酸盐缓冲盐水)给药组(n=12)这 2 组。在移植第 2 天开始的 14 天内反复腹腔内给药，经时观察给药结束后 8 天内的情况。隔天用游标卡尺测定肿瘤大小，
15 利用(长×宽²)×1/2 的计算式算出体积。

结果用平均值±标准误差表示，再用 Student's t-test 法进行统计分析。
p<0.05 表示差异显著。

试验结果

20 AMPA 受体拮抗剂化合物 A 在给药开始后的第 11 及 13 天，给药结束后的第 2、4、6 及 8 天显现出显著的增殖抑制作用(图 1)。

从该结果可确认，AMPA 受体拮抗剂在体内对具有人成胶质细胞瘤的病理学特征的成胶质细胞瘤细胞的增殖具有很好的抑制作用。

实验例 3

25 同部位移植模型中的成胶质细胞瘤(人成胶质细胞瘤)抑制作用

采用将 CGNH-89 移植入小鼠或大鼠的脑实质的同部位移植模型，测定 AMPA 受体拮抗剂的抗肿瘤作用。化合物 A 的给药量为 50mg/kg、10mg/kg，在肿瘤移植第 2 天后的连续 14 天腹腔内给药，在第 21 天制作标本，进行病理学分析。

实施例(冷冻干燥制剂的制备)

使 33.3g 葡甲胺溶于 400ml 注射用水中，在其中加入 10g 化合物 A，搅拌使其溶解。然后，在该溶液中加入 1400ml 的注射用水，再使 40g 的甘露糖醇溶解后，加入注射用水直至 2000ml。按照常规方法对该溶液进行除菌过滤后，
5 将 15ml 灌装入容量为 30ml 的管形瓶，按照常规方法冷冻干燥，获得用于本发明的化合物的冷冻干燥制剂。

产业上利用的可能性

本发明的具有 AMPA 受体拮抗作用的化合物，较好是ゾナンパネル或其盐
10 或其水合物或 NBQX 等作为成胶质细胞瘤，特别是恶性度高的原发性成胶质细胞瘤的治疗药物有用。

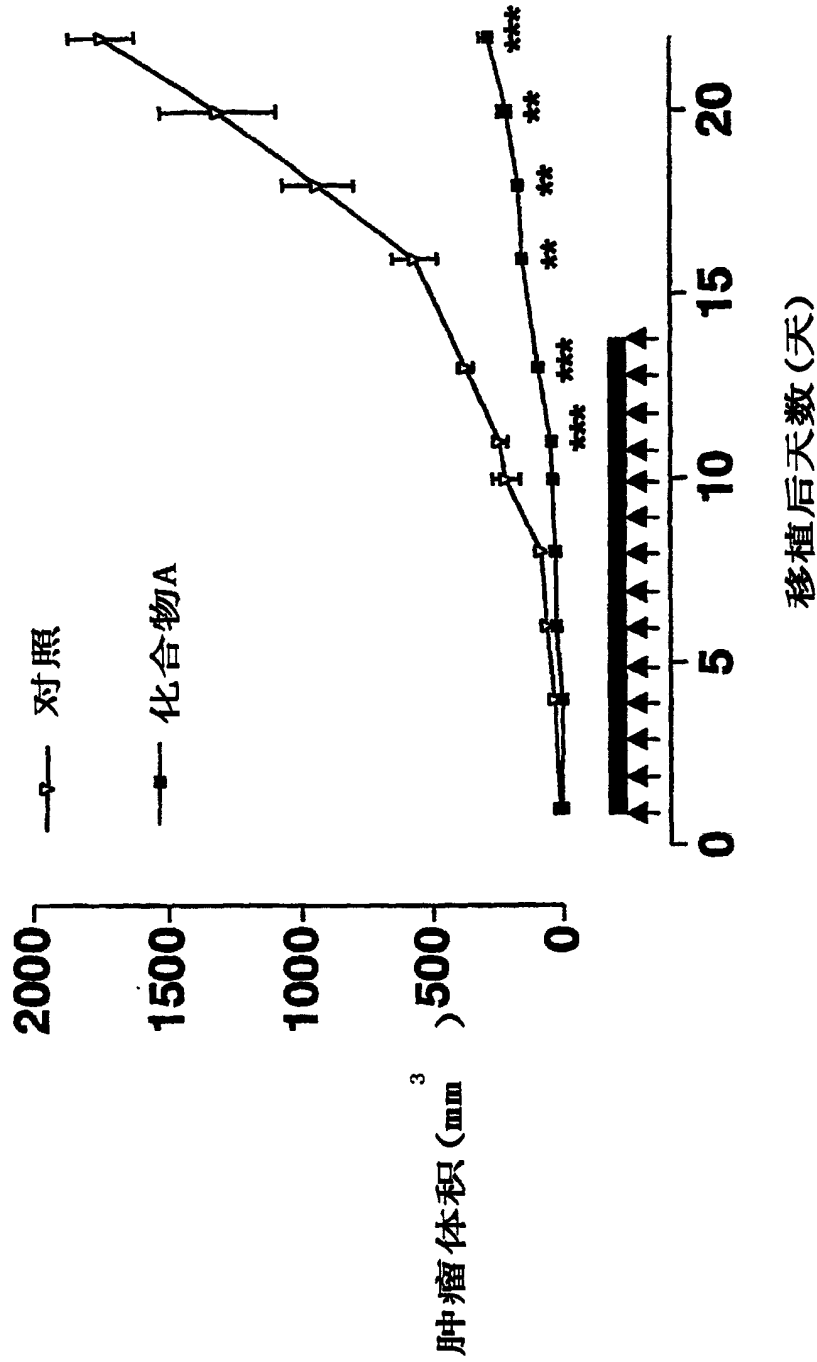


图 1