

[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 01811607.8

[51] Int. Cl.

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

[45] 授权公告日 2009 年 4 月 22 日

[11] 授权公告号 CN 100479824C

[51] Int. Cl. (续)

A61P 35/00 (2006.01)

[22] 申请日 2001.6.20 [21] 申请号 01811607.8

[30] 优先权

[32] 2000.6.23 [33] GB [31] 0015446.8

[86] 国际申请 PCT/EP2001/007060 2001.6.20

[87] 国际公布 WO2001/097618 英 2001.12.27

[85] 进入国家阶段日期 2002.12.23

[73] 专利权人 内尔维阿诺医学科学有限公司

地址 意大利 米兰

[72] 发明人 M·C·R·贾罗尼 P·库兹

I·博利亚

[56] 参考文献

WO9804524A1 1998.2.5

WO9821202A1 1998.5.22

WO9934796A1 1999.7.15

WO9950266A1 1999.10.7

审查员 豆波建

[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 唐伟杰

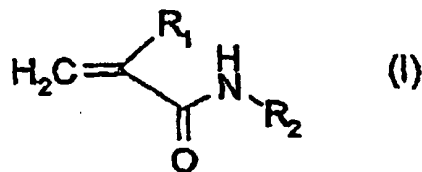
权利要求书 9 页 说明书 9 页

[54] 发明名称

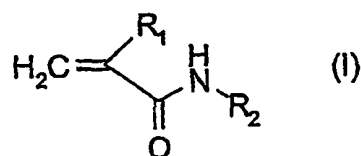
包含取代的丙烯酰基偏端霉素衍生物、紫杉烷类 (taxanes) 和/或抗代谢物的抗肿瘤的联合疗法

[57] 摘要

本发明提供了说明书陈列的式 (I) 的丙烯酰基偏端霉素衍生物, 特别是 α -溴代-和 α -氯代-丙烯酰基偏端霉素衍生物、抗微管剂和/或抗代谢物的联合用途。也提供了所述组合通过抑制血管生成而在治疗或预防转移瘤或在治疗肿瘤中的用途。



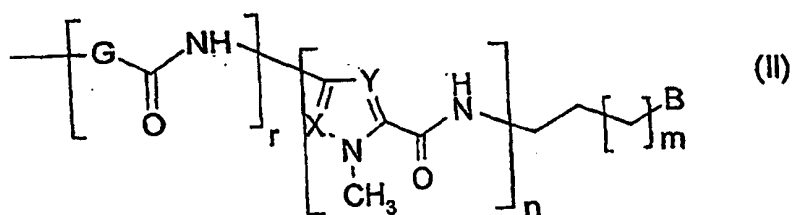
1. 药物组合物, 其含有药学可接受的载体或赋形剂及作为活性成分的式 (I) 的丙烯酰基偏端霉素衍生物, 或其药学可接受的盐; 和抗微管剂和/或抗代谢物, 其中式 (I) 的结构式如下:



其中:

R_1 是溴或氯原子;

R_2 是如式 (II) 所示的偏端霉素或偏端霉素类结构:



其中

m 是 0-2 的整数;

n 是 2-5 的整数;

r 是 0 或 1;

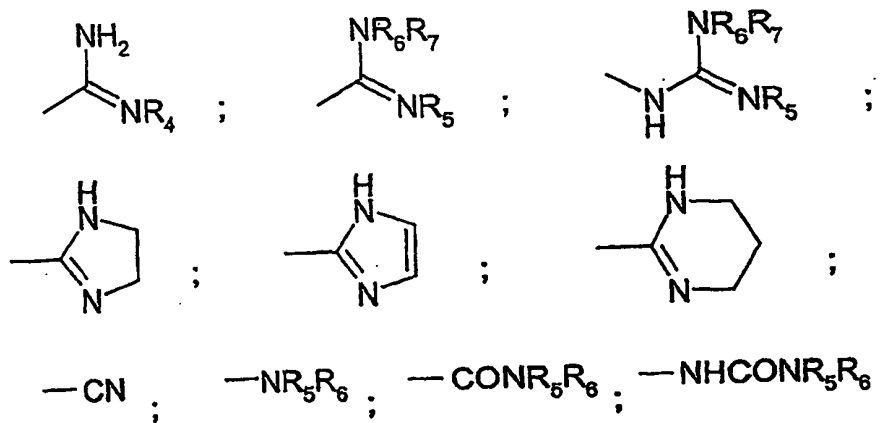
X 和 Y 相同或不同, 对于每个杂环, 独立为氮原子或 CH 基团;

G 是亚苯基、有 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5 或 6 元饱和或不饱和的杂环, 或者它是下式 (III) 基团:



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

B 选自以下基团:



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。

2. 根据权利要求 1 的药物组合物, 其中抗微管剂选自紫杉醇, 多西他奇; 长春新碱、长春碱、长春地辛、维诺利宾; 和雌莫司汀, 可选地包裹在脂质体中。

3. 根据权利要求 2 的药物组合物, 其中的抗微管剂是紫杉醇或雌莫司汀。

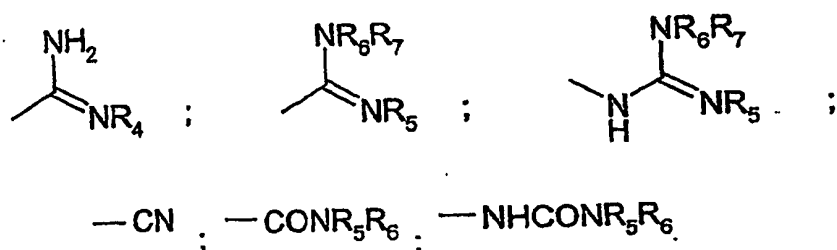
4. 根据权利要求 1 的药物组合物, 其中的抗代谢物选自: 甲氧喋呤、雷替曲塞和三甲曲沙; 5-氟尿嘧啶、5-氟脱氧尿苷、替加氟和卡培他滨; 阿糖胞苷、氮胞苷和吉西他滨。

5. 根据权利要求 4 的药物组合物, 其中的抗代谢物选自 5-氟尿嘧啶或吉西他滨。

6. 根据权利要求 1 的药物组合物, 其含有式 (I) 的丙烯酰基偏

端霉素衍生物，其中 R_1 、 R_2 和 B 的定义如权利要求 6， r 是 0， m 是 0 或 1， n 是 4。

7. 根据权利要求 6 的药物组合物，其含有式 (I) 的丙烯酰基偏端霉素衍生物，其中 R_1 和 R_2 的定义如权利要求 6， r 是 0， m 是 0 或 1， n 是 4， X 和 Y 均为 CH 基团， B 选自：



其中 R_4 是氨基或羟基， R_5 、 R_6 和 R_7 相同或不同，是氢或 C_1 – C_4 烷基。

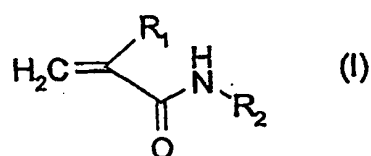
8. 根据权利要求 1 的药物组合物，其含有可选是其药学可接受的盐形式的丙烯酰基偏端霉素衍生物，后者选自以下化合物组成的组：

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-溴丙烯酰基)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]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-溴丙烯酰基)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]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-溴丙烯酰基)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}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-溴丙烯酰基)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}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-溴丙烯酰基)氨基]-1-甲基-1H-咪唑-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-溴丙烯酰基)氨基]-1-甲基-1H-咪唑-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-氯丙烯酰基)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-溴丙烯酰基)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-溴丙烯酰基)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-溴丙烯酰基)氨基]-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺。

9. 含有式(I)的丙烯酰基偏端霉素衍生物或其药学可接受的盐以

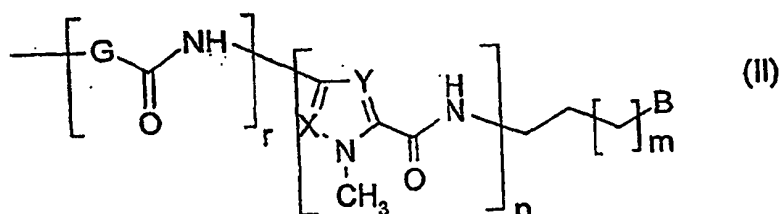
及抗微管剂和/或抗代谢物的产品,其在肿瘤治疗中作为同时、分别或循序使用的联合制剂



其中:

R_1 是溴或氯原子;

R_2 是如式 (II) 所示的偏端霉素偏端霉素类结构:



其中

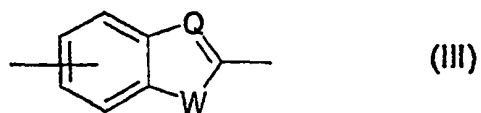
m 是 0-2 的整数;

n 是 2-5 的整数;

r 是 0 或 1;

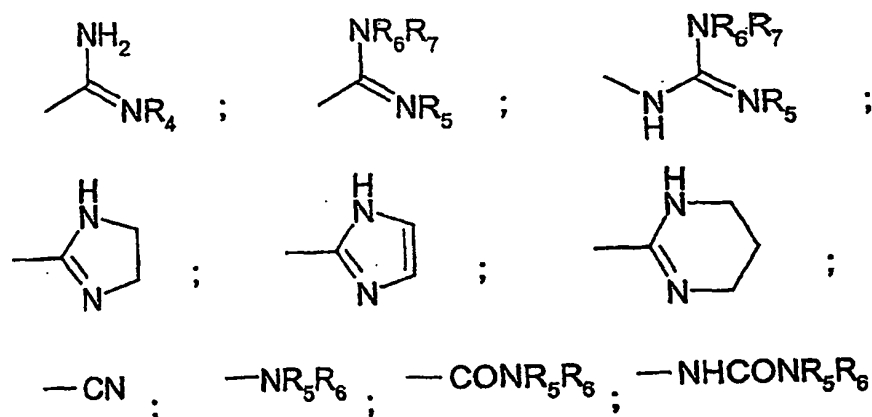
X 和 Y 相同或不同,对于每个杂环,独立为氮原子或 CH 基团;

G 是亚苯基、有 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5 或 6 元饱和或不饱和的杂环,或者它是下式 (III) 基团:



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

B 选自以下基团:



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。

10. 根据权利要求 9 产品，其中的抗微管剂选自紫杉醇和多西他奇；长春新碱、长春碱、长春地辛、维诺利宾；和雌莫司汀，可选地包裹在脂质体中。

11. 根据权利要求 10 产品，其中的抗微管剂是紫杉醇或雌莫司汀。

12. 根据权利要求 9 产品，其中的抗代谢物选自甲氨蝶呤、雷替曲塞和三甲曲沙；包括 5-氟尿嘧啶、5-氟脱氧尿苷、替加氟和卡培他滨；阿糖胞苷、氮胞苷和吉西他滨。

13. 根据权利要求 12 的产品，其中的抗代谢物选自 5-氟尿嘧啶或吉西他滨。

14. 权利要求 9 的产品，其中的丙烯酰基偏端霉素衍生物选自下列化合物组成的组：

1. $\text{N}-(5-[(5-[(5-[(2-[(\text{氨基}(\text{亚氨基})\text{甲基}]\text{氨基})\text{乙基}]\text{氨基}]\text{羰基})-1\text{甲基}-1\text{H}-\text{吡咯}-3\text{-基})\text{氨基}]\text{羰基})-1\text{甲基}-1\text{H}-\text{吡咯}-3\text{-基})\text{氨基}]\text{羰基})-1\text{甲基}-1\text{H}-\text{吡咯}-3\text{-基})-4-[(2\text{-溴丙烯酰基})$

- 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} 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-溴丙烯酰基) 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} 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-溴丙烯酰基) 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} 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-溴丙烯酰基) 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} 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-溴丙烯酰基) 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-溴丙烯酰基) 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-氯丙烯酰基) 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-溴丙烯酰基) 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-溴丙烯酰基)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-溴丙烯酰基)氨基]-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺。

15. 如权利要求 1 或权利要求 6-8 中任一项定义的式 (I) 的丙烯酰基偏端霉素衍生物在制备用于肿瘤治疗中与抗微管剂和/或抗代谢物进行联合疗法的药物中的用途。

16. 根据权利要求 15 的用途, 其中的药物还含有所述的抗微管剂和/或抗代谢物。

17. 根据权利要求 15 或 16 的用途, 其中的丙烯酰基偏端霉素衍生物选自权利要求 1 定义的基团。

18. 根据权利要求 15 中任一项的用途, 其中肿瘤选自乳腺、卵巢、肺、结肠、肾、胃、胰腺、肝等部位的肿瘤和黑素瘤、白血病和脑肿瘤。

19. 如权利要求 1 或权利要求 6-8 中任一项定义的式 (I) 的丙烯酰基偏端霉素衍生物在制备用于通过抑制血管生成而预防或治疗转移瘤或治疗肿瘤时与抗微管剂和/或抗代谢物进行联合疗法的药物中的用途。

20. 根据权利要求 19 的用途, 其中的药物还包含所述的抗微管剂和/或抗代谢物。

21. 如权利要求 1 或权利要求 6-8 中任一项所定义的式 (I) 的丙烯酰基偏端霉素衍生物及抗微管剂和/或抗代谢物在制备治疗肿瘤疾病的药物中的用途。

22. 抗微管剂和/或抗代谢物与权利要求 1 或权利要求 6-7 中任一项所定义的式 (I) 的丙烯酰基偏端霉素衍生物在制备联合制剂中的用途, 其所述联合制剂用于降低需要接受治疗的哺乳动物包括人的由于用抗肿瘤药剂进行抗肿瘤疗法引起的副作用。

23. 根据权利要求 1 的药物组合物, 其中的丙烯酰基偏端霉素衍生物, 可选为其药学可接受的盐形式, 是 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-溴丙烯酰基)氨基]-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺, 且抗代谢物是吉西他滨。

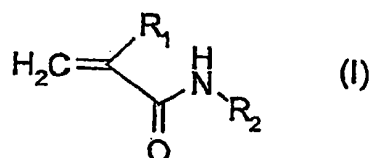
包含取代的丙烯酰基偏端霉素衍生物、
紫杉烷类 (taxanes) 和/或抗
代谢物的抗肿瘤的联合疗法

本发明涉及癌症治疗领域并提供抗肿瘤组合物，其含有取代的丙烯酰基偏端霉素衍生物，更具体为 α -溴代-或 α -氯代-丙烯酰基偏端霉素衍生物，抗微管剂和/或抗代谢物，具有协同抗肿瘤效果。

偏端霉素 A 及其类似物，以下称为偏端霉素和偏端霉素类衍生物，本领域认为是用于抗肿瘤疗法的细胞毒性剂。

偏端霉素 A 是抗生素类物质，具有抗病毒和抗原生动物的活性，有多吡咯的结构[自然 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. 9928703.9 的优先权)，全部以其申请人的名义结合于此作为参考，公开了丙烯酰基偏端霉素衍生物，其中偏端霉素的脒基部分可选择地被含氮的封端基团，例如氰脒基、N-甲基脒基、胍基、氨基甲酰基、偕胺脞、氰基等取代，和/或其中偏端霉素的多吡咯结构或其部分结构，被变化的碳环或杂环部分取代。

本发明首先提供用于包括人的哺乳动物的抗肿瘤疗法的药物组合物，其含有药学可接受的载体或赋形剂；式 (I) 的丙烯酰基偏端霉素衍生物；或其药学可接受的盐；和抗微管剂和/或抗代谢物。



其中： R_1 是溴或氯原子；

R_2 是偏端霉素或偏端霉素类结构。

本发明在其范围内包括药物组合物，其含有式(I)化合物涵盖的任何可能的异构体（分离的或混合的），及式(I)化合物的代谢物和药学可接受的生物前体（或称为前药）。

在本说明书中，除非另外声明，我们用术语偏端霉素或偏端霉素类结构 R_2 指任何结构上与偏端霉素本身密切相关的部分，例如通过可选地取代偏端霉素的末端脒基部分和/或其多吡咯结构或其部分。

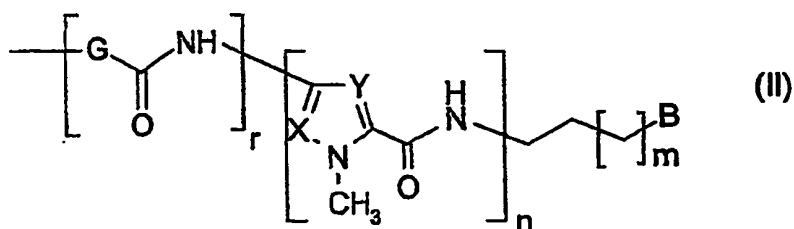
抗微管剂和抗代谢物在本领域普遍知晓作为抗肿瘤剂，一般参见，Cancer, Principles and Practice of Oncology, Lippincott-Raven Ed. (1997), 432-452 及 467-483。

根据本发明优选的实施方案，因此提供上述药物组合物，其中抗微管剂是，例如，紫杉烷类（taxanes），如紫杉醇或多西他奇（docetaxel）；长春花属生物碱，例如长春新碱、长春碱、长春地辛、维诺利宾（vinorelbine）；和雌莫司汀，可选地包裹在脂质体中。

优选的抗代谢物是，例如抗叶酸类物质（antifolates），如甲氨蝶呤（methotrexate），三甲曲沙，tomudex；5-氟嘧啶类，如5-氟尿嘧啶、5-氟脱氧尿苷、替加氟和卡培他滨（capecitabine）；胞嘧啶类似物，如阿糖胞苷、氮胞苷和吉西他滨。

特别优选的抗微管剂是紫杉醇和雌莫司汀，而优选的抗代谢物是5-氟尿嘧啶或吉西他滨。

根据本发明另一个优选的实施方案，因此提供上述药物组合物，其中在式(I)的丙烯酰基偏端霉素衍生物中， R_1 有上述报道的意义，且 R_2 是有下式(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;

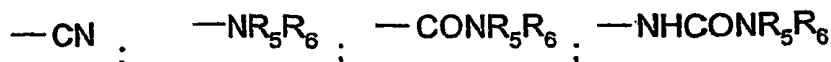
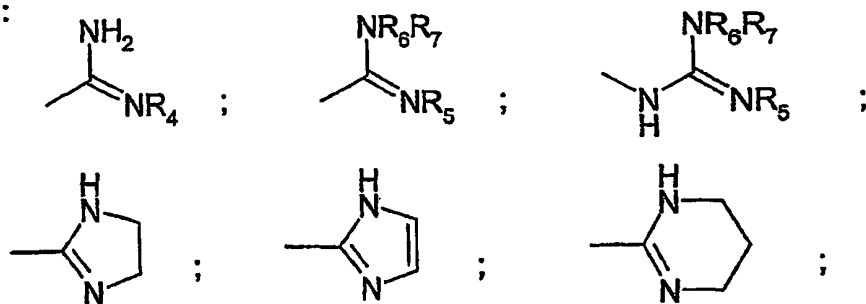
X 和 Y 相同或不同, 对于每个杂环, 独立为氮原子或 CH 基团;

G 是亚苯基, 有 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5 或 6 元饱和或不饱和的杂环, 或者它是下式 (III) 基团:



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

B 选自以下基团:



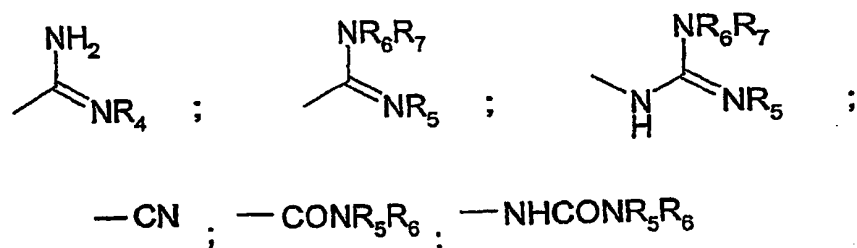
其中 R_4 是氰基、氨基、羟基或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基; R_5 、 R_6 和 R_7 相同或不同, 是氢或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基。

在本说明书中, 除非另外声明, 我们用术语 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基或烷氧基指以下直链或分支的基团: 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。

本发明的药物组合物更优选含有上述式(I)的丙烯酰基偏端霉素衍生物, 其中 R_1 是溴或氯; R_2 是上述式(II)基团, 其中 r 是 0, m 是 0 或 1, n 是 4, B 有上述报道的意义。

在此情况, 更优选含有式(I)化合物的药物组合物, 其中 R_1 是溴或氯; R_2 是上述式(II)基团, 其中 r 是 0, m 是 0 或 1, n 是 4, X 和 Y 均为 CH 基团, B 选自:



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

式(I)化合物的药学可接受的盐是与药学可接受的无机或有机酸, 例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、醋酸、丙酸、琥珀酸、丙二酸、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸、对-甲苯磺酸等形成的盐。

在本发明的组合物目的中, 优选的式(I)丙烯酰基偏端霉素衍生物的例子, 可选以其药学可接受的盐的形式, 优选与盐酸形成盐, 是:

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-溴丙烯酰基)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-溴丙烯酰基)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-溴丙烯酰基)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-溴丙烯酰基)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-溴丙烯酰基)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]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-溴丙烯酰基)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]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-氯丙烯酰基)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]羧基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)氨基]羧基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-4-[(2-溴丙烯酰基)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]羧基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)氨基]羧基}-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-4-[(2-溴丙烯酰基)氨基]-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺盐酸盐; 和

10. N-{5-[(5-{[(5-{[(3-{[(氨基羧基)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-溴丙烯酰基)氨基]-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺。

上述如此或以通式具体鉴定的式(I)化合物,是已知的或易于按例如在上面提及的国际专利申请 WO 90/11277、WO 98/04524、WO 98/21202、WO 99/50265 和 WO 99/50266 和 WO 01/40181 报道的已知方法制备。

本发明还提供含有如上定义的式(I)的丙烯酰基偏端霉素衍生物、抗微管剂和/或抗代谢物的产品,作为在抗肿瘤治疗中同时使用、分别使用或顺序使用的联合用制剂。

在这方面,特别优选含有 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-溴丙烯酰基)氨基]-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺盐酸盐(内部代码为 PNU 166196)和吉西他滨的产品,在抗肿瘤治疗中作为同时使用、分别使用或顺序使用的联合用制剂。

发明的另一个方面提供治疗患有肿瘤的哺乳动物,包括人类,的方法,此方法包括以有效产生协同抗肿瘤作用的量给所述哺乳动物施用上述式(I)的丙烯酰基偏端霉素衍生物、抗微管剂和/或抗代谢物。

本发明还提供,降低有需要的哺乳动物,包括人,使用抗肿瘤剂进行抗肿瘤治疗所产生的副作用的方法,此方法包括以有效产生协同抗肿瘤效果的量给所述哺乳动物施用含有式(I)丙烯酰基偏端霉素衍生物、抗微管剂和/或抗代谢物的联合用制剂。

本文使用术语“协同抗肿瘤效果”,意味着通过给哺乳动物,包括人,施用有效量的含有式(I)丙烯酰基偏端霉素衍生物、抗微管剂和/

或抗代谢物的联合用制剂，导致生长肿瘤的抑制，优选肿瘤的完全消退。

本文使用术语“给药”或“施用”，意味着胃肠外和/或口服给药；术语“胃肠外”意味着静脉内、皮下和肌肉内给药。

在本发明的方法中，丙烯酰基偏端霉素衍生物可以与抗微管剂或与抗代谢物同时给药。或两种药物可以按任意顺序循序给药。

根据本发明的实施方案，当丙烯酰基偏端霉素衍生物与抗微管剂和抗代谢物给药时，优选以任何顺序循序给药。

在这方面，将领会到的是：实际优选的给药方法和顺序将根据所使用的式(I)丙烯酰基偏端霉素的特定的制剂、所使用的抗微管剂和/或抗代谢物的特定制剂、所治疗的特定的肿瘤模型和所治疗的特定的宿主以及其他事物而改变。

根据本发明的方法，施用式(I)丙烯酰基偏端霉素衍生物时，通常采用的治疗过程包括从约0.05至约100 mg/m²体表面积，且优选从约0.1至约50 mg/m²体表面积的范围内变化的剂量。

根据本发明的方法，施用紫杉烷类(taxanes)时，通常采用的治疗过程包括约1至约1000 mg/m²体表面积，且更优选约10至约500 mg/m²体表面积的范围内变化的剂量。

根据本发明的方法，施用长春花属生物碱时，通常采用的治疗过程包括约0.1至约1000 mg/m²体表面积，且更优选约0.5至约100 mg/m²体表面积的范围内变化的剂量。

根据本发明的方法，施用抗代谢物时，通常采用的治疗过程包括约0.1至约10 mg/m²体表面积，且更优选约1至约5 mg/m²体表面积的范围内变化的剂量。

本发明的抗肿瘤疗法特别适于治疗哺乳动物-包括人的乳腺、卵巢、肺、结肠、肾、胃、胰腺、肝等部位的肿瘤和黑素瘤、白血病及脑肿瘤。

在另一个方面，本发明涉及含有效量的如上定义的式(I)的丙烯酰基偏端霉素衍生物、抗微管剂和/或抗代谢物的组合物，在制备通过抑制血管生成而用于预防或治疗转移瘤或治疗肿瘤的药物中的用途。

如上阐明的，式(I)的丙烯酰基偏端霉素衍生物与抗微管剂和/或抗代谢物的效果显著增加而毒性没有平行增加。换言之，即本发明的联合疗法促进丙烯酰基偏端霉素衍生物和其他药物的抗肿瘤效果，后者可以是抗微管药物、抗代谢物或其组合，因而提供最大效果和最小毒性的肿瘤治疗。

例如，用以下体内抗肿瘤活性数据显示本发明的联合用制剂的超加作用，这些数据用以说明本发明而没有任何对它的限制作用。

表1显示通过式(I)的代表性化合物 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-溴丙烯酰基)氨基]-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺盐酸盐(内部代码 PNU 166196)与吉西他滨联用，而在弥散性 L1210 鼠白血病中得到的抗白血病活性。

联系单用剂量为 15 mg/kg 的吉西他滨(肿瘤注射后 1 天，PNU 166196 给药 2 小时后)和单用剂量为 0.7 mg/kg 的 PNU 166196 (+1, 6 天)，没有毒性，观察到 ILS%值分别为 50 和 58。在同样的治疗时程中以同样剂量联用的吉西他滨和 PNU 166196，观察到 ILS%值为 127 的活性的增加，因而显示出协同效果。

表 1: 式 (I) 的丙烯酰基偏端霉素衍生物与吉西他滨联合对弥散性 L12101 鼠白血病的抗白血病活性

化合物	治疗时程	剂量 ² (mg/kg/day)	ILS% ³	Tox ⁴
PNU 166196	iv +1, 6	0.78	58	0/10
吉西他滨	iv+1 (*)	15	50	0/10
PNU 166196 +吉西他滨	iv +1, 6 iv +1 (*)	0.78 + 15	127	0/10

1) 在第 0 天静脉注射 L1210 白血病细胞 (10^5 /鼠)。

2) 在肿瘤移植(day 0)后第 1 天开始给以治疗。

3) 存活期的增加: $[(\text{接受治疗的小鼠的平均存活期}/\text{对照组的平均存活期}) \times 100] - 100$

4) 中毒死亡数/小鼠的数量。

(*) 在 PNU 166196 给药 2 小时后治疗。