

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ， 有 無主張優先權

法國 2001年04月27日 0105843 有 無主張優先權

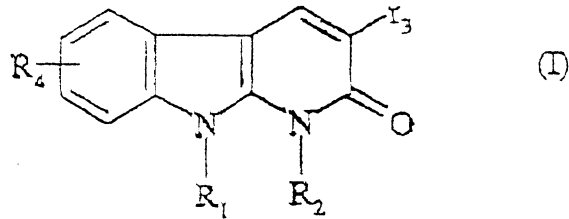
有關微生物已寄存於： 寄存日期： ，寄存號碼：

裝
訂
線

五、發明說明 (1)

本發明係關於吡啶并吡啶酮衍生物與抗癌劑之新穎結合物及含彼之醫藥組合物。

可在本發明使用的吡啶并吡啶酮衍生物係式(I)化合物：

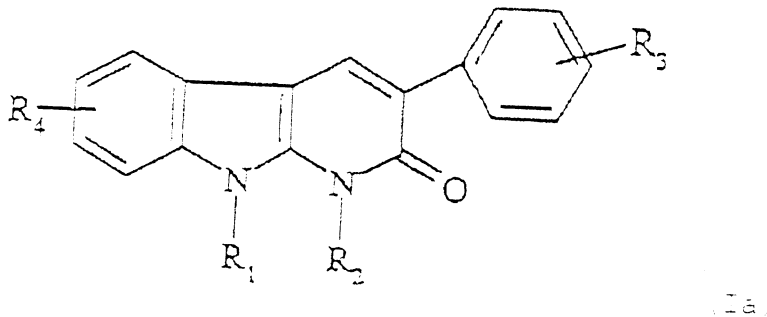


其中：

- R₁ 代表氫原子或甲基或乙基；
- R₂ 代表甲基或乙基；或
- R₁ 與 R₂ 一起形成 (CH₂)₃ 基；
- R₃ 代表或視需要以鹵素原子取代之苯基、或甲基或甲氧基、或噻噁基；
- R₄ 代表氫或氯原子、或甲基或甲氧基。

頃發現最好可將式(I)化合物(其係抗癌劑)與其它的抗癌劑結合。

較佳的吡啶并吡啶酮衍生物係式(Ia)化合物：



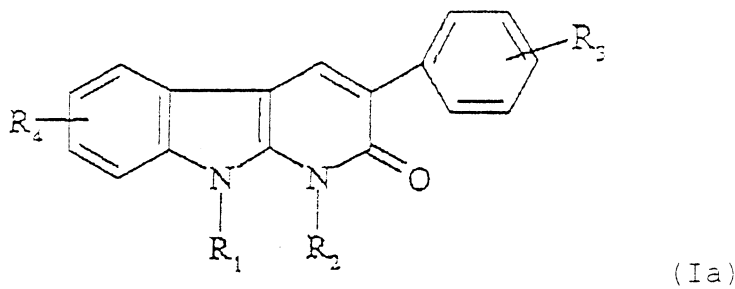
其中：

- R₁ 代表氫原子、或甲基或乙基；

五、發明說明 (2)

- R₂ 代表甲基或乙基；或
- R₁ 與 R₂ 一起形成 (CH₂)₃ 基；
- R₃ 代表氫或鹵素原子、或甲基或甲氧基；
- R₄ 代表氫或氯原子、或甲基或甲氧基。

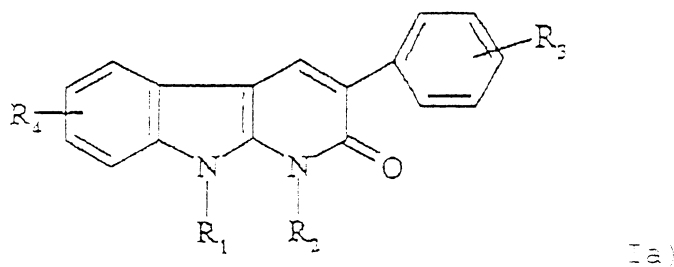
特別佳的吡啶并吡啶酮衍生物係式 (Ia) 化合物：



其中：

- R₁ 代表氫原子、或甲基或乙基；
- R₂ 代表甲基或乙基；
- R₃ 代表氫或鹵素原子、或甲基或甲氧基；
- R₄ 代表氫或氯原子、或甲基或甲氧基。

更特別佳的吡啶并吡啶酮衍生物係式 (Ia) 化合物：



其中：

- R₁ 代表甲基或乙基；
- R₂ 代表甲基或乙基；

五、發明說明 (3)

-R₃ 代表氫或鹵素原子、或甲基或甲氧基；

-R₄ 代表氫或氟原子、或甲基或甲氧基。

以實例說明根據本發明的吡啶并吡啶酮衍生物係：

-6- 氯基-1,9- 二甲基-3- 苯基-1,9- 二氫-2H- 吡啶并 [2,3-b] 吡啶
-2- 酮；熔點 = 178.5-179.5 °C ；

-3-(4- 甲氧基苯基)-1,9- 二甲基-1,9- 二氫-2H- 吡啶并 [2,3-b]
吡啶-2- 酮；熔點 = 166-167 °C ；

-1,6,9- 三甲基-3-(3- 噻吩基)-1,9- 二氫-2H- 吡啶并 [2,3-b] 吡
啶-2- 酮；

NMR(200MHz) : 2.6 ppm: s:3H; 4.1 ppm: s:3H; 4.2 ppm: s:3H;
7.1 ppm: d:1H; 7.4-7.9 ppm: m:4H; 8.3 ppm: d:1H; 8.7 ppm:
s:1H。

-1,6,9- 三甲基-3- 苯基-1,9- 二氫-2H- 吡啶并 [2,3-b] 吡啶-2-
酮；熔點 = 198-199 °C ；

-1,6- 二甲基-3- 苯基-1,9- 二氫-2H- 吡啶并 [2,3-b] 吡啶-2- 酮；
NMR(200MHz) : 2.5 ppm: s:3H; 3.8 ppm: s:3H; 7.1 ppm: d:1H;
7.3-7.5 ppm: m:4H; 7.75 ppm: d:2H; 7.8 ppm: s:1H, 8.4 ppm: s:1H;
11.8 ppm: s:1H。

根據文件 FR 97 08409 說明的方法製備式 (I) 化合物。

在活體外的人類乳癌細胞株上測試式 (I) 化合物：以取自
American Type Culture Collection 之株 MDA-MB-231 (參考
HTB26)。

根據 J. M. Derocq 等人之 FEBS Letters, 1998, 425, 419-425 進
行抗增殖效應的評定：在式 (I) 化合物培育 96 小時之後，測

五、發明說明 (4)

量 [3H] 胸苷併入經處理之細胞的 DNA 程度。將 50% 抑制濃度 (IC₅₀) 定義成抑制 50% 之細胞增殖的濃度。

式 (I) 化合物對 MDA-MB-231 株具有通常小於 10 微克分子量之 IC₅₀ 值。

也在另一種稱為抗多重藥物之 MDR 株及已知的 MDA-A₁ 之人類乳癌細胞株上測試式 (I) 化合物。在 E. Collomb, C. Dussert 及 P. M. Martin 在 *Cytometry*, 1991, 12 (1), 15-25 中說明該細胞株。

使該細胞株有資格的 "抗多重藥物" 術語表示該株對常使用的化療法藥物通常比較不敏感，特別是對原生的抑細胞分裂劑，如太平洋紫杉醇 (paclitaxel)、長春新鹼及長春鹼。

式 (I) 化合物對抗多重藥物之細胞株 MDA-A₁ 具有通常小於 10 微克分子量之 IC₅₀ 值。

因此，以式 (I) 化合物抑制腫瘤細胞的增殖作用，包括顯示抗多重藥物性之細胞。

也在活體內的以皮下移殖在 SCID (嚴重的合併型免疫不全) 免疫不全的老鼠上的異種移殖之人類腫瘤型上評定許多式 (I) 化合物。

在腫瘤達到約 60 毫克腫瘤量時的移殖之後 6 至 7 天開始以式 (I) 化合物治療動物。接著以口服投予在溶劑中成為溶液之化合物。

當只以溶劑治療之控制動物中的平均腫瘤量達到約 1000 毫克時，以測量 T/C 比評定抗腫瘤活性，T 代表在治療的

五、發明說明 (5)

動物中的腫瘤平均重量及C代表在控制動物中的腫瘤平均重量。根據Stuart T等人之J. Med. Chem., 2001, 44 (11), 1758-1776, 將小於或等於42%之T/C比認為代表有明顯的抗腫瘤活性。以投予日劑量介於50至300毫克/公斤之間特定的式(I)化合物會得到小於20%之T/C比。

根據參考技術(J. M. Derocq等人), 在以上稱為"抗多重藥物"之細胞株的MDA-A₁株上測量式(I)化合物與另一種抗癌劑之結合物的抗增殖效應。以單獨的抗癌劑所獲得的IC₅₀值與相同的抗癌劑與式(I)化合物之結合物所獲得的IC₅₀值比較。發現IC₅₀明顯下降。可以從2至100為範圍之因數除以IC₅₀值, 並就與另一種抗癌劑結合之特定的式(I)之吡啶并吡啶酮衍生物而言, 甚至以大於100之因數。

以實例說明以單獨的太平洋紫杉醇獲得的IC₅₀值與以太平洋紫杉醇與1,6,9-三甲基-3-苯基-1,9-二氫-2H-吡啶并[2,3-b]吡啶-2-酮之結合物獲得的該值比較。以從14至100為範圍之因數除以IC₅₀值, 該因數係依據所使用的1,6,9-三甲基-3-苯基-1,9-二氫-2H-吡啶并[2,3-b]吡啶-2-酮濃度而定。

試驗結果顯示本發明結合物之組份的協乘效應及抗增殖效應的潛效性。

根據本發明, 將與一種(或多種)抗癌活性主成份結合之式(I)化合物(類)投藥。這些活性主成份特別可以是抗腫瘤化合物(如烷基化試劑、磺酸烷基酯(馬利蘭)、氮烯咪胺、甲基苄胍、氮芥(氮芥(chlormethine)、梅爾法蘭或苯丁

五、發明說明(6)

酸氮芥)、環磷醯胺或異磷山胺(ifosfamide))；亞硝基尿素(如卡氮芥、環己亞硝脲、賽氮芥或鏈脲菌素)；抗腫瘤生物鹼(如長春新鹼及長春鹼)；紫杉烷(如太平洋紫杉醇)；抗腫瘤抗體(如放射菌素)；嵌入劑；抗腫瘤抗代謝物、葉酸鹽拮抗劑、胺甲蝶呤；嘌呤合成抑制劑；嘌呤同系物(如巯基嘌呤或6-硫代鳥嘌呤)；嘧啶合成抑制劑、芳香酶抑制劑、卡培他賓(capecitabine)及嘧啶同系物(如氟脲嘧啶、吉西他賓(gemcitabine)、阿糖胞苷及阿糖胞疳)；布列奎納(brequinar)；抗癌激素激動劑及拮抗劑(包括三苯氧胺)、激酶抑制劑、依麥替尼布(imatinib)；生長因子抑制劑；一些可用於治療癌症之抗發炎劑(如戊聚糖多磷酸鹽、皮質類固醇、脫氫可的松或地塞米松)；抗拓撲異構酶(如順鉑(etoposide)、小紅黴素(包括阿黴素)、博來霉素、絲裂霉素及麥絲若霉素(methramycin))；抗癌金屬複合劑、鉑複合劑、順氣胺鉑、卡鉑(carboplatin)或益樂鉑定(oxaliplatin)； α -干擾素、三苯基硫代磷醯胺或六甲嘧胺；抗血管生成劑；免疫治療佐劑。

本發明的結合物有用於預防及治療以腫瘤細胞增殖引起或惡化的疾病，如原發性或轉移性腫瘤、肉瘤及癌症，特別是：乳癌、肺癌、小腸癌、結腸癌及直腸癌、呼吸道癌、口咽癌及下咽腔癌、食道癌、肝癌、胃癌、膽管癌、膽囊癌、胰臟癌、尿道癌(包括腎臟癌及尿路上皮癌)、膀胱癌、女性生殖道癌(包括子宮癌、子宮頸癌及卵巢癌)、絨毛瘤及絨毛膜上皮瘤、男性生殖道癌(包括攝護腺癌、

五、發明說明 (7)

精液囊癌及睪丸癌)及胚細胞癌、內分泌腺癌(包括甲狀腺癌、腦下垂體癌及腎上腺癌)、皮膚癌(包括海綿狀血管瘤)、黑瘤及肉瘤(包括卡波西氏肉瘤)、腦腫瘤、神經腫瘤、眼腫瘤、腦脊髓膜腫瘤(包括星細胞瘤、神經膠瘤、神經膠母細胞瘤、視網膜胚細胞瘤、神經纖維瘤、神經母細胞瘤、神經鞘瘤及腦膜瘤)、以造血的惡性腫瘤引起的腫瘤(包括血癌、綠色瘤、漿細胞瘤、蕈狀霉菌病、淋巴瘤或T細胞血癌)、非何杰金氏淋巴瘤(non-Hodgkin)、惡性血管病及骨髓瘤。

本發明的目的也是包括以有效的治療劑量之至少一種式(I)化合物或該化合物在醫藥上可接受之鹽、水合物或媒合物與有效的治療劑量之一種(或多種)其它的抗癌活性主成份作為活性主成份及也包括一或多種醫藥上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

該賦形劑係選自在先前技藝已知的一般賦形劑，其選擇係根據投藥形式及希望的投藥模式而定。

可製備用於經口服、舌下、皮下、肌肉內、靜脈內、局部、區域、氣管內、鼻內、皮膚或直腸投藥，或用於經任何其它適合的路徑投予人類或動物之本發明的醫藥組合物，以預防或治療以上疾病。

以每公斤欲治療的哺乳類體重計使用從0.002至2000毫克之日劑量的上式(I)化合物，以從0.1至300毫克/公斤之日劑量較佳。人類的劑量可以每天計從0.02至10000毫克為範圍較佳，並以從1至3000毫克更特別，其係依據欲治

五、發明說明 (8)

療的個人的年齡或治療型式(預防或診療)而定。

使用一般劑量之與式(I)化合物結合之抗癌活性主成份。

適合的投藥形式包含口服形式(如錠劑、軟或硬膠囊、藥粉、藥粒及口服溶液或懸浮液)、舌下、頰內、氣管內、眼內、鼻內或吸入投藥形式、局部、皮膚、皮下、肌肉內或靜脈內投藥形式、直腸投藥形式及植入。可以使用乳膏、凝膠、軟膏或乳液的本發明結合物供局部塗抹。

根據一般的實際應用，由醫師根據投藥模式、病患的年齡、體重及反應，以決定適合於每一位病患的劑量。

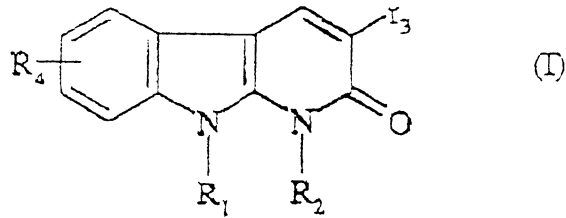
根據本發明的另一個觀點，可將式(I)化合物(類)與一種(或多種)其它的抗癌活性主成份同時、連續或以時間間隔的方式投藥，供治療以腫瘤細胞增殖所引起及惡化的疾病。

本發明的結合物可以具有首先包括至少一種式(I)化合物及其次一種(或多種)其它的抗癌活性主成份之套組形式。

根據本發明的另一個觀點，本發明也關於供治療以腫瘤細胞增殖所引起及惡化的疾病之方法，其係由與一種(或多種)其它的抗癌活性主成份結合的至少一種式(I)化合物以有效的治療劑量投予需要其之個人所組成的。

四、中文發明摘要 (發明之名稱：以吡啶并吲哚酮衍生物為主之醫藥組合物)

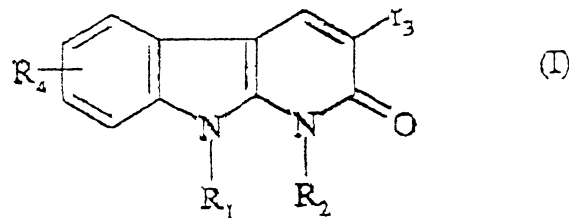
本發明係關於式(I)化合物：



與一或多種抗癌劑之結合物。

英文發明摘要 (發明之名稱："PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS BASED ON PYRIDOINDOLONE DERIVATIVES")

The invention relates to the combination of compounds of formula:



with one or more anticancer agents.

申請日期	91.4.26
案 號	091108716
類 別	A61K 31/437, A61P 35/00

A4
C4
中文說明書替換頁(94年3月)

(以上各欄由本局填註)

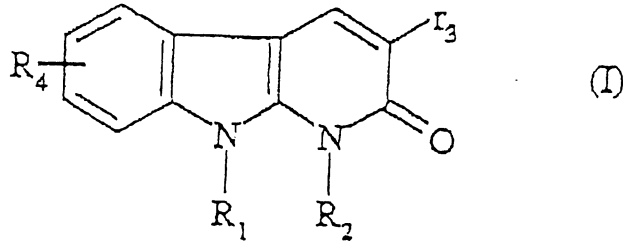
發 明 專 利 說 明 書

新 型

一、發明 名稱	中 文	以吡啶并吡啶酮衍生物為主之醫藥組合物
	英 文	"PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS BASED ON PYRIDOINDOLONE DERIVATIVES"
二、發明 創作人	姓 名	1. 伯納德 包瑞 BERNARD BOURRIE 2. 皮瑞 卡斯拉思 PIERRE CASELLAS 3. 珍 瑪莉 德洛克 JEAN MARIE DEROCQ
	國 籍	1. - 3. 均法國 FRANCE
住、居所	住、居所	1. 法國聖吉利杜菲斯市克米斯街138號 138 RUE DES KERMES, FR-34980 SAINT GELY DU FESC 2. 法國蒙佩黎爾市卡爾佛里尼街10號 10 RUE CARL VON LINNE, FR-34090 MONTPELLIER 3. 法國默為爾蒙佩黎爾市克勞茲街6號 6 RUE DES CLAUZES, FR-34570 MURVIEL LES MONTPELLIER
	代 表 人 姓 名	伊莉莎白 紹瑞特-里麥崔 THOURET-LEMAITRE, ELISABETH
三、申請人	姓 名 (名 稱)	法商賽諾菲-安萬特公司 SANOFI-AVENTIS
	國 籍	法國 FRANCE
住、居所 (事務所)	住、居所 (事務所)	法國巴黎市法蘭西大道174號 174 AVENUE DE FRANCE FR-75013 PARIS

六、申請專利範圍

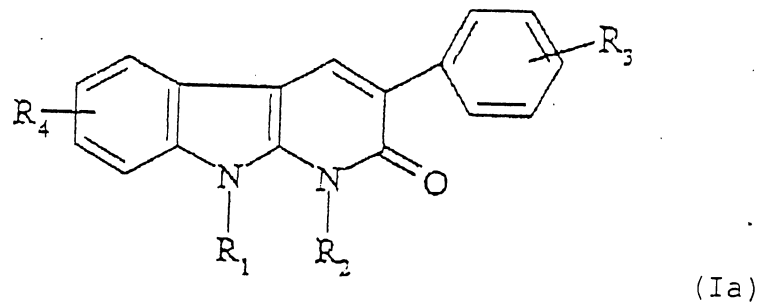
1. 一種用於預防及治療因腫瘤細胞增殖引起或惡化之疾病之組合，其包含至少一種下式(I)化合物：



其中：

- R₁ 代表氫原子或甲基或乙基；
 - R₂ 代表甲基或乙基；或
 - R₁ 與 R₂ 一起形成 (CH₂)₃ 基；
 - R₃ 代表或視需要以鹵素原子取代之苯基、或甲基或甲氧基、或噻唎基；
 - R₄ 代表氫或氯原子、或甲基或甲氧基；
- 與一種(或多種)抗癌活性成份。

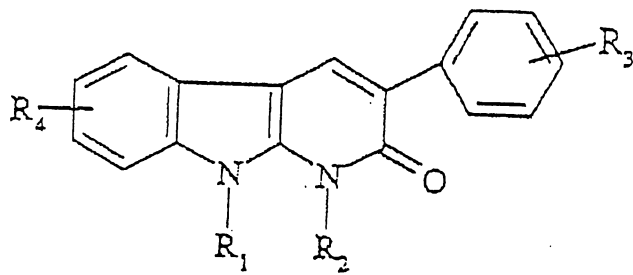
2. 根據申請專利範圍第1項之組合，其包含至少一種式(Ia)化合物：



其中：

六、申請專利範圍

- R₁ 代表氫原子或甲基或乙基；
 - R₂ 代表甲基或乙基；或
 - R₁ 與 R₂ 一起形成 (CH₂)₃ 基；
 - R₃ 代表氫或鹵素原子、或甲基或甲氧基；
 - R₄ 代表氫或氯原子、或甲基或甲氧基。
3. 根據申請專利範圍第1或2項之組合，其包含至少一種式(Ia)化合物：



(Ia)

其中：

- R₁ 代表氫原子或甲基或乙基；
 - R₂ 代表甲基或乙基；
 - R₃ 代表氫或鹵素原子、或甲基或甲氧基；
 - R₄ 代表氫或氯原子、或甲基或甲氧基。
4. 根據申請專利範圍第1項之組合，其中式(I)化合物係下述化合物的其中之一：
- 6-氯基-1,9-二甲基-3-苯基-1,9-二氫-2H-吡啶并[2,3-b]吡啶-2-酮；
- 3-(4-甲氧基苯基)-1,9-二甲基-1,9-二氫-2H-吡啶并[2,3-b]吡啶-2-酮；

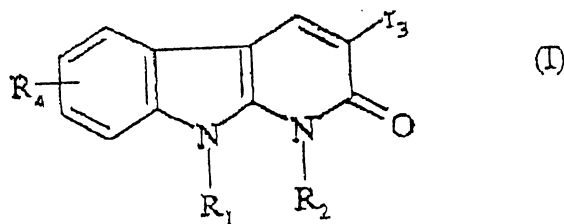
六、申請專利範圍

1,6,9-三甲基-3-(3-噻嗪基)-1,9-二氫-2H-吡啶并[2,3-b]吡啶-2-酮；

1,6,9-三甲基-3-苯基-1,9-二氫-2H-吡啶并[2,3-b]吡啶-2-酮；

1,6-二甲基-3-苯基-1,9-二氫-2H-吡啶并[2,3-b]吡啶-2-酮。

5. 一種用於預防及治療因腫瘤細胞增殖引起或惡化之疾病之醫藥組合物，其包含至少一種式(I)化合物：



其中：

-R₁ 代表氫原子或甲基或乙基；

-R₂ 代表甲基或乙基；或

-R₁ 與 R₂ 一起形成 (CH₂)₃ 基；

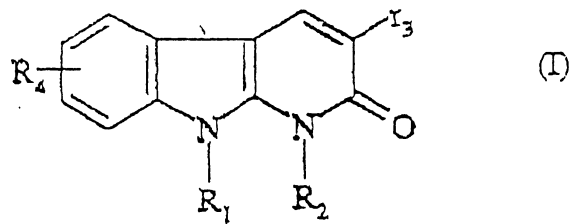
-r₃ 代表或視需要以鹵素原子取代之苯基、或甲基或甲氧基、或噻嗪基；

-R₄ 代表氫或氯原子、或甲基或甲氧基；

與一種(或多種)抗癌活性成份及一或多種醫藥上可接受之賦形劑併用。

6. 一種用於治療腫瘤細胞增殖的套組，其首先包含至少一種式(I)化合物：

六、申請專利範圍



其中：

-R₁ 代表氫原子或甲基或乙基；

-R₂ 代表甲基或乙基；或

-R₁ 與 R₂ 一起形成 (CH₂)₃ 基；

-r₃ 代表或視需要以鹵素原子取代之苯基、或甲基或甲氧基、或噻噁基；

-R₄ 代表氫或氯原子、或甲基或甲氧基；

及其次一種(或多種)抗癌活性成份；

這些化合物具有單獨的包裝，並係以同時、連續或以時間間隔的方式投藥。

7. 根據申請專利範圍第1項之組合，其中式(I)化合物為1,6,9-三甲基-3-苯基-1,9-二氫-2H-吡啶并[2,3-b]吡啶-2-酮。
8. 根據申請專利範圍第5項之醫藥組合物，其中式(I)化合物為1,6,9-三甲基-3-苯基-1,9-二氫-2H-吡啶并[2,3-b]吡啶-2-酮。
9. 根據申請專利範圍第6項之套組，其中式(I)化合物為1,6,9-三甲基-3-苯基-1,9-二氫-2H-吡啶并[2,3-b]吡啶-2-酮。