

415843

公告本

年	月	日	修正
88	9	16	補充

申請日期	87年2月20日
案號	87102406
類別	A61k 31/425

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

415843

發 明 專 利 說 明 書

(修正頁)

一、發明 名稱	中 文	含有二氨基三氟甲基吡啶衍生物或其藥學上可接受鹽之抗癌藥學組成物
	英 文	Anti-cancer pharmaceutical compositions comprising a diaminotrifluoromethylpyridine derivatives or the pharmaceutically acceptable salts thereof
二、發明 創作人	姓 名	(1) 小倉嘉文
	國 籍	(1) 日本 (1) 日本國三重縣津市波見町七八七-三二
	住、居所	
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 石原産業股份有限公司 石原産業株式会社
	國 籍	(1) 日本 (1) 日本國大阪市西區江戸堀一丁目三番一五號
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 名 姓 名	(1) 秋沢旻

415843

公告本

年	月	日	修正
88	9	16	補充

申請日期	87 年 2 月 20 日
案 號	87102406
類 別	A61k 31/425

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

415843

發 明 專 利 說 明 書

(修正頁)

一、發明 名稱	中 文	含有二氨基三氟甲基吡啉衍生物或其藥學上可接受鹽之抗癌藥學組成物
	英 文	Anti-cancer pharmaceutical compositions comprising a diaminotrifluoromethylpyridine derivatives or the pharmaceutically acceptable salts thereof
二、發明 創作人	姓 名	(1) 小倉嘉文
	國 籍	(1) 日本 (1) 日本國三重縣津市波見町七八七-三二
	住、居所	
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 石原産業股份有限公司 石原産業株式会社
	國 籍	(1) 日本 (1) 日本國大阪市西區江戸堀一丁目三番一五號
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 名 姓 名	(1) 秋沢旻

415843

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
IPC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

日本 1997年 2月 28日 9-60083 有主張優先權

有關微生物已寄存於: , 寄存日期: , 寄存號碼:

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(9)

鼠以正常飲食餵食 16 週 (對照組)。

將 200 ppm 的 N - (2 - 乙磺醯氨基 - 5 - 三氟甲基 - 3 - 吡啶基) 環己烷羧醯胺及致癌物 BOP，與一般食品混合，連續餵食試驗組 16 週。

在餵食期結束後，對膽束及膽管進行組織病理的檢驗，所得結果顯示於表 1 中。

表 1

	對照組	試驗組
數目	19	9
膽束癌	15 (78.9%)	3 (33.3%)
膽管癌	7 (36.8%)	0 (0%)

在對照組中 (n = 19)，產生高比例的膽道癌，也就是膽束癌為 78.9%，膽管癌為 36.8%。然而，試驗組的膽道癌形成明顯受到抑制，與對照組相比較下，膽束癌的形成率為 33.3%，膽管癌為 0%。

從組織病理型來看，對照組中有 25.6% 的管狀腺癌，而試驗組中每一個都是乳頭狀腺癌，與對照組比較之下，轉成補形性的機率明顯的受到抑制。

五、發明說明(1)

技術範圍

本發明與一種抗癌組成物有關，該組成物含有一二氨基三氟甲基吡啶衍生物或其藥學上可接受的鹽為其活性成分。

背景技藝

EP 0 4 6 5 9 1 3 - A 中揭示了一種具有抑制磷脂酶 A₂ 之活性的二氨基三氟甲基吡啶衍生物或其鹽，因此，此種物質可做為一種抗炎或抗胰臟炎作用劑的活性成分。另外，同一份報告中也揭示了在與發炎症狀有關的血小板或細胞中，磷脂酶 A₂ 會受不同的刺激而分泌出來或被活化，更進一步地促成血小板活化因子 (PAF) 或一些花生四烯酸的代謝物產生。而花生四烯酸的代謝物已被發現與不同的疾病都有密切的關係，這些疾病，如：①發炎性症狀，如：風濕性關節炎、畸形性關節炎、眼球筋膜炎、牛皮癬、及相關的皮膚炎；②鼻腔和支氣管道的問題，如：過敏性鼻炎和過敏性支氣管的氣喘，以及③直接性過敏反應，如：過敏性結膜炎。另一方面，這份報告也揭示了磷脂酶是從胰臟分泌出來，在腸道中被活化而表現出消化作用的。但是，如果它在胰臟中就被活化時便會成為造成胰臟炎的因素之一。報告中並指出：上述之二氨基三氟甲基吡啶衍生物或其鹽可抑制磷脂酶 A₂ 的活性，因此它能有效的治療因磷脂酶 A₂ 而引起的上述疾病，如：發炎性症狀、鼻腔和支氣管道的問題，直接性過敏反應或胰臟炎。因

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(2)

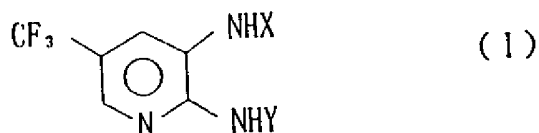
此，這個組成物被認為可用做：抗發炎劑、治療支氣管氣喘的作用劑、抗過敏作用劑、抗胰臟炎作用劑、抗腎臟炎作用劑或抗-MOF（多器官衰竭）。

本發明的揭示內容

本發明的目的是提供一種抗癌組成物，其中含有二氨基三氟甲基吡啶衍生物或其藥學上可接受的鹽類為一種活性成物。

現在的發明家曾對二氨基三氟甲基吡啶的衍生物或其鹽的藥理活性進行不同的研究。結果發現這種化合物對致癌作用具有一種抑制作用，因此，它可做為抗癌製劑。本發明便是基於這個發現而完成的。

亦即，本發明提供一種抗癌組成物，它包含了一種式(1)所示的二氨基三氟甲基吡啶衍生物或其鹽為其活性成分，



其中 X 為一環烷基羰基團，一咪喃羰基團或一可被鹵素原子所取代的苯醯基團，Y 為一烷磺醯基團。

現在，本發明將根據較合適的體系做詳細說明。

式(1)所示的二氨基三氟甲基吡啶衍生物中，X所

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(3)

代表的環烷基羰基團可為如下之群體：其中該環烷基的部分帶有5至8個碳原子，如：環戊基羰基，環己基羰基，環庚基羰基或環辛基羰基。可做X所代表之苯醯基團上的取代基的鹵素原子為：氟、氯、溴或碘。Y所代表的烷磺醯基團可為如下之群體：其中該烷基部分帶有1至18個碳原子，如：甲磺醯、乙磺醯、丙磺醯、丁磺醯、戊磺醯、己磺醯、庚磺醯、辛磺醯、癸磺醯或十九磺醯，且這個烷基部分可以為一直鏈型的結構或一側鏈型的結構。

二氨基三氟甲基吡啶衍生物的鹽可以為任何一種鹽只要它是一種藥學上可接受的鹽。例如：①碱金屬鹽類，如：鉀鹽或鈉鹽，②碱土金屬鹽類，如：鈣鹽，③有機胺鹽，如：三乙醇胺鹽或者是三(羥甲基)氨基甲烷鹽。在這些鹽類中，有些可以帶有結晶水。

式(I)所示的二氨基三氟甲基吡啶衍生物或它的鹽的特殊實施例包括：N-(2-乙磺醯氨基-5-三氟甲基-3-吡啶基)環己烷-羧醯胺或其鈉鹽，N-(2-異丙基磺醯氨基-5-三氟甲基-3-吡啶基)環戊烷羧醯胺，N-(2-甲磺醯氨基-5-三氟甲基-3-吡啶基)-2-呋喃羧醯胺，N-(2-甲磺醯氨基-5-三氟甲基-3-吡啶基)-4-氟苯醯胺，和N-(2-異丙基磺醯氨基-5-三氟甲基-3-吡啶基)-3-氟苯醯胺。

二氨基三氟甲基吡啶衍生物或其藥學上可接受的鹽可以做為抗癌組成物的活性成分。特別是，這種化合物對致

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(4)

癌作用具有抑制效果，例如：它能有效抑制移去固體腫瘤後的多種致癌作用。這些多種致癌作用可以發生在下列疾病中，如：表面的膀胱癌、肝癌或肺癌，這種化合物也同樣可抑制移去固體腫瘤後疾病的復發。除去固體腫瘤後的復發過程，包括由切除過程中所釋放出的癌細胞入侵或轉移至周圍組織的一種現象（一般稱做腫瘤轉移）。這種化合物已被發現有抑制細胞附著及浸潤作用的活性，這種抑制活性為其活性之一。因此這種化合物也能夠有效的抑制腫瘤的轉移。另外，這種化合物可以抑制從結腸的息肉轉變成結腸癌的過程，或者抑制經由乳頭淋瘤濾過性病毒引起的過度增生轉變成子宮頸癌的過程。

為了能將二氨基三氟甲基吡啶衍生物或其鹽拿來做為抗癌組成物的活性成分，此化合物可以單獨或者與一種藥學上可接受的載媒一起製成一種藥學組成物，以便適合口服或腸胃道外的給藥，例如：錠劑、粉末劑、膠束劑、顆粒劑、注射劑、油膏、噴霧吸入劑或栓劑，並且以一種藥物配方的形式給予。

適合口服給予的配方可為固體組成物，包括，如：錠劑、膠束劑、粉末劑、顆粒劑或喉錠劑；液體組成物包括，如：糖漿懸浮液。固體組成物（如：錠劑、膠束劑、粉末劑、顆粒劑或喉錠劑）中可以含有一種黏合劑（如：精製結晶纖維素、阿拉伯樹膠、黃蓍膠、明膠或聚乙烯吡咯烷酮）；一種解析劑（如：精氨酸、玉米澱粉或者羧甲基纖維素）；一種潤滑劑（如：硬脂酸鎂、輕矽酞或膠態二

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明(5)

氧化矽)；一種甜味劑(如：蔗糖)；或一種調味劑(如：薄荷或水楊酸甲酯)。液體組成物，如：糖漿劑或懸浮劑可含有山梨糖醇、明膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素、一種植物油(如：花生油)、一種乳化劑(如：卵磷脂)及甜味劑、防腐劑、調色劑或調味劑，這些都視製成的製劑需要與否而加。此種組成物可以以一種乾燥配方的形式來提供。這些配方可含有1%至95%(以重量計)的活性化合物。

適合用於腸胃道外給藥的藥物配方有，如：注射藥品、噴霧吸入劑、油膏或栓劑。注射藥品可經由將此化合物以鹽的形式溶於一般用於注射的水中，或者製成適合注射用的配方，如：懸浮液或乳液(於一種帶有藥學上可接受的油或液體的混合物中)。在此種配方中，其中可含有苯甲醇為抗菌劑、維生素C為抗氧化劑、一種藥學上可接受的緩衝液或者一種用來調整滲透壓的試劑。這種注射劑較適合含有0.1至50%(以重量計)的活性化合物。

噴霧吸入劑可經由單獨將本發明的化合物或者與一種藥學上可接受的惰性載媒溶解在一種噴霧或吸入器的水溶液中來製備，或者也可以以細粉末的形式從呼吸管道直接吸入給予。做為吸入給予的細粉末，其顆粒大小一般不能大於 $50\mu\text{m}$ ，較合適的情況是不大於 $10\mu\text{m}$ 。當需要時這種吸入劑可以與其它的抗氣喘製劑或氣管舒張劑一起使用。

油膏可以利用傳統方法藉著加入一種一般常用的基質

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

衣

訂

五、發明說明(6)

或其類似物來製備。此油膏可含有 0.1 至 30% (以重量計) 的活性化合物。

栓劑在配方中可以含一種載媒，如：聚乙二醇、羊毛脂，椰子脂或脂肪酸甘油三酸脂。栓劑可以含有 1% 至 95% (以重量計) 的活性化合物。

上述適合口服或腸胃道外給藥的藥物組成物可以以傳統的方法製劑以使這些劑型在給予病人後其中的活性成分可以快速釋出，慢慢地一點點釋出也可以延緩一段時間才釋出。

活性成分的劑量會因下列情況而有不同，①化合物的種類，②給藥的方式，及③治療的病人或動物的情況。在某一特定的情況下，應該給予的最適合劑量及次數必須經由一個有能力的醫生來判斷。但是，一般來說：一個成年人一天的劑量約為 0.1 毫克至 10 克，較合適的為 1 毫克至 1 克。上述的噴霧吸入方法中，本發明化合物的劑量以每次給予約 0.01 毫克至 1 克較佳。

現在，列出一些本發明的抗癌組成物的特定配方實施例。

配方實施例 1 (錠劑)

(1) 活性成分	20 毫克
(2) 乳糖	150 毫克
(3) 澱粉	30 毫克
(4) 硬脂酸鎂	6 毫克

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(7)

將上述組成物製成錠劑，以使上述(1)至(4)的成分構成一種錠劑。

配方實施例2(粉末、微顆粒或顆粒)

(1) 活性成分	20 毫克
(2) 糖酯	180 毫克
(3) 界面活性劑	15 毫克
(4) 輕矽酐	25 毫克

將(1)至(4)的成分混合而得到一種粉末藥物。接著，再將這個混合物顆粒化以得微顆粒或顆粒劑型。

這種粉末，微顆粒或顆粒也可密封於一個膠束中而得到膠束藥物。

配方實施例3(硬膠束)

(1) 活性成分	25 毫克
(2) 澱粉	200 毫克
(3) 硬脂酸鎂	10 毫克

將上述(1)至(3)的成分包裝在一個硬膠束中而得到一個硬膠束藥物。

配方實施例4(注射劑)

(1) 活性成分	1 毫克
(2) D-甘露糖醇	10 毫克
(3) 三(羥甲基)氨基糖醇	2.16 毫克

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(8)

將一含有(1)至(3)的成分的三緩衝液(tris buffer)加以冷凍乾燥而得到一種注射劑。

配方實施例5(外敷皮膚用的油膏)

(1) 活性成分	0.5 克
(2) 白凡士林	2.5 克
(3) 硬脂醇	2.2 克
(4) 丙二醇	1.2 克
(5) 月桂鹽硫酸鈉	1.5 克
(6) 對-羥基苯甲酸·乙酯	0.025 克
(7) 對-羥基苯甲酸·丙酯	0.015 克
(8) 純水	100 克

藉著一般用來製造油膏的方法將(1)至(8)的成分製成一種供外敷皮膚用的油膏配方。

進行本發明的最佳模式

試驗實施例1

對腮鼠體內經由BOP所誘發的膽道癌之致癌作用的抑制效果。

將一隻五週大的雌塞蘭金腮鼠的膽管和胰管間的共同管道進行結合線切除術。接著，進行膽束十二指腸切除術，以得到一個胰液能倒流回膽管的實驗模式。手術一週後，每週一次連續十週經由皮下給予10毫克/公斤的N-亞硝基雙(2-氧代丙基)胺(致癌物BOP)，並將腮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝、訂

五、發明說明(9)

鼠以正常飲食餵食 16 週 (對照組)。

將 200 ppm 的 N - (2 - 乙磺醯氨基 - 5 - 三氟甲基 - 3 - 吡啶基) 環己烷羧醯胺及致癌物 BOP，與一般食品混合，連續餵食試驗組 16 週。

在餵食期結束後，對膽束及膽管進行組織病理的檢驗，所得結果顯示於表 1 中。

表 1

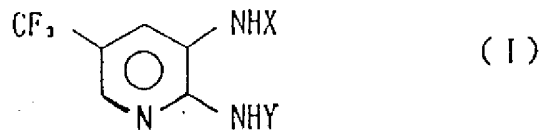
	對照組	試驗組
數目	19	9
膽束癌	15 (78.9%)	3 (33.3%)
膽管癌	7 (36.8%)	0 (0%)

在對照組中 (n = 19)，產生高比例的膽道癌，也就是膽束癌為 78.9%，膽管癌為 36.8%。然而，試驗組的膽道癌形成明顯受到抑制，與對照組相比較下，膽束癌的形成率為 33.3%，膽管癌為 0%。

從組織病理型來看，對照組中有 25.6% 的管狀腺癌，而試驗組中每一個都是乳頭狀腺癌，與對照組比較之下，轉成補形性的機率明顯的受到抑制。

四、中文發明摘要(發明之名稱:

含有二氨基三氟甲基吡啶衍生物或其藥學上可接受鹽之抗癌藥學組成物一種抗癌組成物，它含有式(I)所示之二氨基三氟甲基吡啶衍生物或其藥學上可接受的鹽為其活性成分：

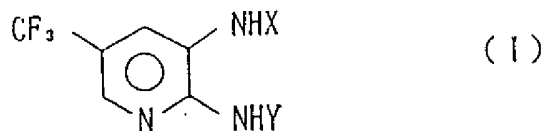


其中 X 為一環烷基羰基團，一呋喃羰基團或一可被鹵素原子所取代的醯基，且 Y 為一烷磺醯基團。

英文發明摘要(發明之名稱:

ANTI-CANCER PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING A DIAMINOTRIFLUOROMETHYLPYRIDINE DERIVATIVES OR THE PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALTS THEREOF

An anticancer composition comprising a diaminotrifluoromethylpyridine derivative of the formula (I) or its pharmaceutically acceptable salt, as an active ingredient:



wherein X is a cycloalkylcarbonyl group, a furancarboxyl group or a benzoyl group which may be substituted by a halogen atom, and Y is an alkylsulfonyl group.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

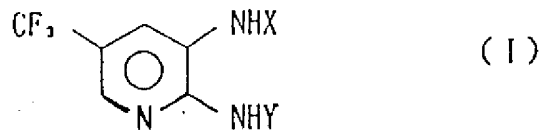
裝

訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱:

含有二氨基三氟甲基吡啶衍生物或其藥學上可接受鹽之抗癌藥學組成物一種抗癌組成物，它含有式(I)所示之二氨基三氟甲基吡啶衍生物或其藥學上可接受的鹽為其活性成分：

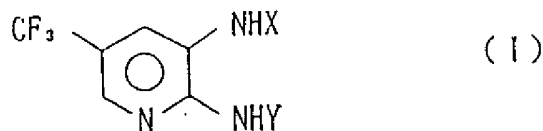


其中 X 為一環烷基羰基團，一呋喃羰基團或一可被鹵素原子所取代的醯基，且 Y 為一烷磺醯基團。

英文發明摘要(發明之名稱:

ANTI-CANCER PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING A DIAMINOTRIFLUOROMETHYLPYRIDINE DERIVATIVES OR THE PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALTS THEREOF

An anticancer composition comprising a diaminotrifluoromethylpyridine derivative of the formula (I) or its pharmaceutically acceptable salt, as an active ingredient:



wherein X is a cycloalkylcarbonyl group, a furancarboxyl group or a benzoyl group which may be substituted by a halogen atom, and Y is an alkylsulfonyl group.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

415843

公 告 本
A8
B8
C8
D8

修正
補充
年 月 日
88.9.16

六、申請專利範圍

附件 1-1：第 87102406 號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國 88 年 9 月 修正

1 . 一種用於對抗癌症之藥學組成物，其含有 N - (2 - 乙磺醯氨基 - 5 - 三氟甲基 - 3 - 吡啶基) 環己烷 - 羥醯胺或其鈉鹽作為活性成分。

2 . 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中該癌症為膽道癌。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

水

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

415843

公 告 本
A8
B8
C8
D8

修正
補充
年 月 日
88.9.16

六、申請專利範圍

附件 1-1：第 87102406 號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國 88 年 9 月 修正

1 . 一種用於對抗癌症之藥學組成物，其含有 N - (2 - 乙磺醯氨基 - 5 - 三氟甲基 - 3 - 吡啶基) 環己烷 - 羥醯胺或其鈉鹽作為活性成分。

2 . 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中該癌症為膽道癌。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

水