

強效抗癌藥物氮茛並〔6, 7-b〕吡啶衍生物應用於組合化療治療癌症

本院覽號

12A-1030317

公告日期

智財權狀態

美國臨時案已申請

摘要

本發明為一系列氮茛並〔6,7-b〕吡啶衍生物，這些化合物是設計為包含 - 咪啉的雜合分子（拓撲異構酶I和II抑制劑的分子集團）和雙（羥甲基）吡咯（DNA的交聯基團）的雙鏈分子(hybrid molecules)。我們發現，這些雙鏈分子不論在體外或在腫瘤異種移植模式都顯示出具有強效的抗腫瘤活性並這些衍生物具有多重作用機轉;包括抑制拓撲異構酶I和拓撲異構酶II以及誘發DNA交聯的作用。其中兩種化合物BO-1978和BO-1922能對不同人類非小細胞肺癌細胞系（NSCLC）的體外及異種移植或原位移植於裸鼠的腫瘤都有顯著抑制生長作用。值得注意的是，BO-1978與Gefitinib（Iressa）組合並用時，對體外或移植於動物體內的EGFR突變的NSCLC（包括非小細胞肺癌PC9細胞株及對Gefitinib已產生抗藥性的PC9/ gef B4非小細胞肺癌細胞株）的抑制都具有顯著協同抑制藥效。Gefitinib是表皮生長因子受體（EGFR）的抑制劑，目前在臨床上被用為標靶治療劑，治療非小細胞肺癌（NSCLC）。此種的組合治療（BO-1978+Gefitinib）對移植於裸鼠的PC9/ gef B4腫瘤，都比BO-1922，BO-1978，Gefitinib或Cisplatin單獨給藥時更具療效。此外，早期的臨床前研究，小鼠經投與BO-1978之後，經各種器官病理檢測和血液生物化學檢查，發現本化合物對小鼠並無明顯的急性毒性。我們結論是，吡啶並〔6,7-b〕吡啶衍生物在癌症組合治療具有高發展的潛力。

技術優勢

BO-1978+Gefitinib的組合對非小細胞肺癌或EGFR突變的非小細胞肺癌在動物體內的治療藥效很顯然地比單獨使用Gefitinib，Cisplatin 或BO 化合物更有效。BO-1978具有多重藥效作用機轉，毒性小安全性高，及高生物可用性。這些優點顯示BO-1978發展為臨床治療非小細胞肺癌及對標靶抑制劑已產生抗藥性的非小細胞肺癌具有很高潛力。

應用範圍

治療非小細胞肺癌，尤其是對產生EGFR突變的非小細胞肺癌，亦既可治療對EGFR標靶抑制劑（如Gefitinib）已產生抗藥性的非小細胞肺癌。

創作人

李德章、蘇燦隆



中央研究院
ACADEMIA SINICA