

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

295 224

(13) Druh dokumentu:

B6

(51) Int. Cl. :⁷

A 61 K 31/437

A 61 P 35/00

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2003-2909**
 (22) Přihlášeno: **26.04.2002**
 (30) Právo přednosti: **27.04.2001 FR 2001/105843**
 (40) Zveřejněno: **16.06.2004**
(Věstník č. 06/2004)
 (47) Uděleno: **15.04.05**
 (24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **15.06.2005**
(Věstník č. 6/2005)
 (86) PCT číslo: **PCT/FR2002/001449**
 (87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/087574**

(73) Majitel patentu:

Sanofi-Aventis, Paris, FR

(72) Původce:

Bourrie Bernard, Saint Gely du Fesc, FR

Casellas Pierre, Montpellier, FR

Derocq Jean-Marie, Murviel les Montpellier, FR

(74) Zástupce:

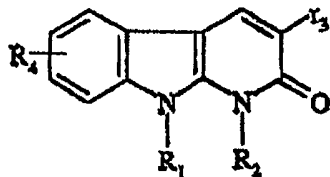
Ing. Eduard Hakr, Přístavní 24, Praha 7, 17000

(54) Název vynálezu:

**Protinádorová léčiva s obsahem
pyridoindolonových derivátů**

(57) Anotace:

Protinádorová činidla s obsahem sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R_1 znamená atom vodíku nebo methylovou nebo ethylovou skupinu; R_2 znamená methylovou nebo ethylovou skupinu; nebo R_1 a R_2 společně tvoří skupinu $(CH_2)_3$; r_3 znamená buď fenylovou skupinu popřípadě substituovanou atomem halogenu nebo methylovou skupinou nebo methoxyskupinou, nebo thienylovou skupinu; R_4 znamená atom vodíku nebo chloru nebo methylovou skupinu nebo methoxyskupinu.



(I)

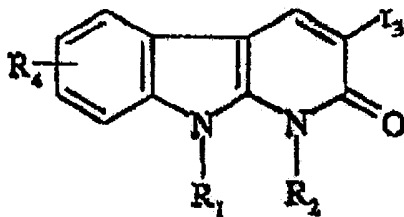
CZ 295224 B6

Protinádorová léčiva s obsahem pyridoindolonových derivátůOblast techniky

Předkládaný vynález se týká nového terapeutického použití pyridoindolonových derivátů.

Dosavadní stav techniky

Dokument FR 97/08409 popisuje sloučeniny obecného vzorce I



(I),

ve kterém

R_1 znamená atom vodíku nebo methylovou nebo ethylovou skupinu;

R_2 znamená methylovou nebo ethylovou skupinu; nebo

R_1 a R_2 společně tvoří skupinu $(CH_2)_3$;

r_3 znamená buď fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou atomem halogenu, nebo methylovou skupinou, nebo methoxyskupinou, nebo thienylovou skupinu;

R_4 znamená atom vodíku nebo chloru nebo methylovou skupinu nebo methoxyskupinu.

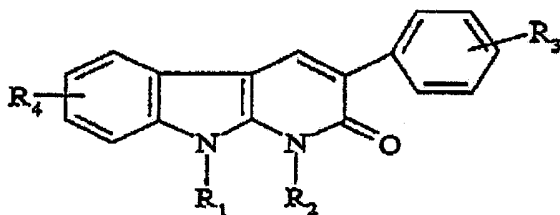
V popisné části uvedeného dokumentu stojí, že sloučeniny obecného vzorce I, které vykazují afinitu k omega modulačním místům, souvisejícím s $GABA_A$ receptory, lze použít při léčení potíží, spojených s poruchami gabaerní transmise, souvisejících se subtypy $GABA_A$ receptorů, jako jsou anxiózní poruchy, poruchy spánku, epilepsie, apod.

Nyní bylo překvapivě zjištěno, že sloučeniny obecného vzorce I jsou protinádorovými činidly, která inhibují proliferaci nádorových buněk a vykazují antimitotické vlastnosti.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se týká použití sloučenin obecného vzorce I, jak jsou definovány výše, a jejich farmaceuticky přijatelných solí, hydrátů nebo solvátů k přípravě léčiv, která jsou použitelná jako protinádorová činidla.

Výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce Ia



(Ia),

ve kterém

R_1 znamená atom vodíku nebo methylovou nebo ethylovou skupinu;

5 R_2 znamená methylovou nebo ethylovou skupinu; nebo

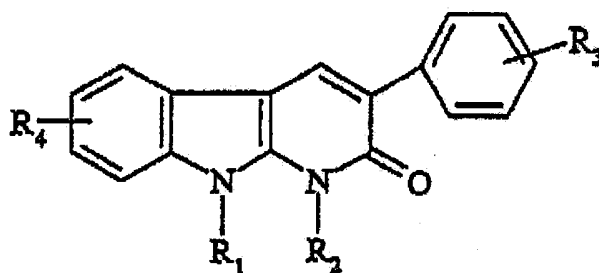
R_1 a R_2 společně tvoří skupinu $(CH_2)_3$;

R_3 znamená atom vodíku nebo halogenu nebo methylovou skupinu nebo methoxyskupinu;

10

R_4 znamená atom vodíku nebo chloru nebo methylovou skupinu nebo methoxyskupinu.

Obzvláště výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce Ia



(Ia),

15 ve kterém

R_1 znamená atom vodíku nebo methylovou nebo ethylovou skupinu;

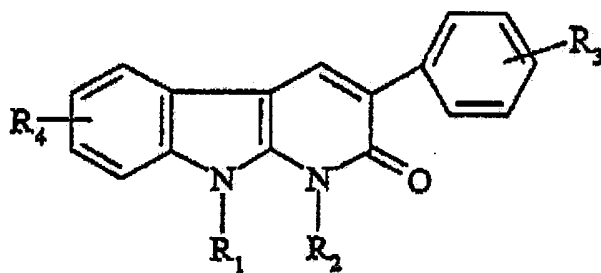
R_2 znamená methylovou nebo ethylovou skupinu;

20

R_3 znamená atom vodíku nebo halogenu nebo methylovou skupinu nebo methoxyskupinu;

R_4 znamená atom vodíku nebo chloru nebo methylovou skupinu nebo methoxyskupinu.

25 Výhodnějšími sloučeninami podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce Ia



(Ia),

ve kterém

R_1 znamená methylovou nebo ethylovou skupinu;

30

R_2 znamená methylovou nebo ethylovou skupinu;

R_3 znamená atom vodíku nebo halogenu nebo methylovou skupinu nebo methoxyskupinu;

35

R_4 znamená atom vodíku nebo chloru nebo methylovou skupinu nebo methoxyskupinu.

Jako příklady sloučenin podle vynálezu lze uvést:

6-chlor-1,9-dimethyl-3-fenyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-on; teplota tání = 178,5 až 179,5 °C;

5 3-(4-methoxyfenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-on; teplota tání = 166 až 167 °C;

1,6,9-trimethyl-3-(3-thienyl)-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-on;
NMR (200 MHz): 2,6 ppm: s: 3H; 4,1 ppm: s: 3H; 4,2 ppm: s: 3H; 7,1 ppm: d: 1H; 7,4 až 7,9 ppm: m: 4h; 8,3 ppm: d: 1H; 8,7 ppm: s: 1H;

10 1,6,9-trimethyl-3-fenyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-on; teplota tání = 198 až 199 °C;

1,6-dimethyl-3-fenyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-on;
NMR (200 MHz): 2,5 ppm: s: 3H; 3,8 ppm: s: 3H; 7,1 ppm: d: 1H; 7,3 až 7,5 ppm: m: 4H;
15 7,75 ppm: d: 2h; 7,8 ppm: s: 1H; 8,4 ppm: s: 1H; 11,8 ppm: s: 1H.

Sloučeniny obecného vzorce I se připravují v souladu se způsoby, popsányými v dokumentu FR 97 08409.

20 Příklady provedení vynálezu

Sloučeniny obecného vzorce I podle předkládaného vynálezu byly testovány in vitro na buněčné linii lidského karcinomu prsu: linii MDA-MB-231, dostupné v American Type Culture Collection (číslo HTB26).

Hodnocení antiproliferativního účinku se provádí podle J. M. Derocq a kol., FEBS Letters, 1998, 425, 419 až 425: stanovuje se stupeň inkorporace [3H]thymidinu do DNA ošetřovaných buněk, po 96 hodinách inkubace sloučeniny obecného vzorce I. 50% inhibiční koncentrace (IC₅₀) je definováno jako koncentrace, která inhibuje buněčnou proliferaci o 50 %.

Sloučeniny podle vynálezu u linie MDA-MB-231 obecně vykazují hodnotu IC₅₀ nižší než 10 μmol.

35 Sloučeniny obecného vzorce I byly rovněž testovány na jiné buněčné linii lidského karcinomu prsu, označené jako multidrogově rezistentní MDR linie a známé jako MDA-A₁. Tato linie je popsána v E. Collomb, C. Dussert a P.M. Martin, Cytometry, 1991, 12 (1), 15 až 25.

40 Termín „multidrogově rezistentní“, který označuje tuto linii, znamená, že uvedená linie je obecně relativně necitlivá vůči běžně používaným chemoterapeutickým léčivům a zejména k anti-mitotickým činidlům přírodního původu, jako je paclitaxel, vincristin a vinblastin.

Sloučeniny podle vynálezu u multidrogově rezistentní linie MDA-A₁ obecně vykazují hodnotu IC₅₀, která je nižší než 10 μmol.

45 Tak podle předkládaného vynálezu sloučeniny obecného vzorce I inhibují proliferaci nádorových buněk, včetně proliferace buněk, vykazujících multidrogovou rezistenci.

50 Několik sloučenin podle vynálezu bylo hodnoceno in vivo na modelu xenotransplantace lidských nádorů, subkutánně implantovaných SCID (silná kombinovaná imunodeficience) imunodeficientním myším.

Ošetřování zvířat sloučeninou podle vynálezu započalo 6 až 7 dní po implantaci, kdy nádor dosáhl nádorové hmoty o hmotnosti přibližně 60 mg. Poté byla podávána orálně sloučenina v podobě roztoku v rozpouštědle.

- 5 Protinádorové účinky byly hodnoceny, když střední hmota nádoru dosáhla u kontrolních zvířat, ošetřovaných samotným rozpouštědlem, přibližně 1000 mg. Byl stanoven poměr T/C, kde T představuje střední hmotnost nádoru u ošetřovaných zvířat a C představuje střední hmotnost nádorů u kontrolních zvířat. Poměr T/C nižší než nebo rovný 42 % se podle Stuart T. a kol., J. Med. Chem. 2001, 44 (11), 1758 až 1776 považuje za ukazující významné protinádorové
- 10 účinky. Při podávání kumulativní denní dávky, pohybující se mezi 50 a 300 mg/kg, vykazovaly určité sloučeniny podle vynálezu poměr T/C nižší než 20 %.

- Sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli, hydráty nebo solváty jsou použitelné pro prevenci nebo léčení chorob, způsobených či exacerbovaných proliferací nádorových buněk, jako jsou primární nebo metastatické nádory, karcinomy a rakoviny, zejména,
- 15 rakovina prsu; rakovina plic; rakovina tenkého střeva, rakovina tračníku a rektu; rakovina dýchacích cest, orofaryngu a hypofaryngu; rakovina jícnu; rakovina jater, rakovina žaludku, rakovina žlučových cest; rakovina žlučníku, rakovina pankreatu; rakoviny močových cest včetně ledvin, urothelu a močového měchýře; rakoviny ženského pohlavního ústrojí včetně rakoviny
 - 20 dělohy, krčku a vaječníků, choriokarcinomu a trofoblastomu; rakoviny mužského pohlavního ústrojí včetně rakoviny prostaty, semenných váčků a varlat a nádorů germinálních buněk; rakoviny endokrinních žláz včetně rakoviny štítné žlázy, hypofýzy a nadledvinek; rakoviny kůže včetně hemangiomů, melanomů a sarkomů, včetně Kaposiho sarkomu; nádory mozku, nervů, očí, mozkových blan, včetně astrocytomů, gliomů, glioblastomů, retinoblastomů, neurinomů, neuroblastomů, schwannomů a meningeomů; nádorů, pocházejících z hemotopoietických maligních
 - 25 nádorů včetně leukémií, chloromů, plasmocytomů, fungoidní mykózy, lymfomu nebo T-buněčné leukémie, non-Hodgkinova lymfomu, maligních hemopatií a myelomů.

- Sloučeniny obecného vzorce I, uvedené výše, lze používat v denních dávkách, pohybujících se od
- 30 0,002 do 2000 mg na kilogram tělesné hmotnosti léčeného savce, výhodně v denních dávkách, pohybujících se od 0,1 do 300 mg/kg. U člověka se může dávka výhodně pohybovat v rozmezí od 0,02 do 10 000 mg denně a výhodněji od 1 do 3000 mg, v závislosti na věku léčeného jedince nebo typu ošetřování (profylaktické nebo kurativní).

- 35 Podle jiného provedení se předkládaný vynález týká farmaceutických kompozic, obsahujících jako účinnou látku účinnou dávku alespoň jedné sloučeniny podle vynálezu nebo farmaceuticky přijatelné soli, hydrátu či solvátu uvedené sloučeniny a rovněž jednu či více farmaceuticky přijatelných pomocných látek.

- 40 Uvedené pomocné látky se vyberou podle farmaceutické formy a požadovaného způsobu podávání z obvyklých pomocných látek, které jsou známy z dosavadního stavu techniky.

- Farmaceutické kompozice podle předkládaného vynálezu lze připravit pro orální, sublinguální, subkutánní, intramuskulární, intravenózní, topické, lokální, intratracheální, intranazální, transdermální nebo rektální podávání člověku a zvířatům za účelem prevence nebo léčení výše uvedených onemocnění.
- 45

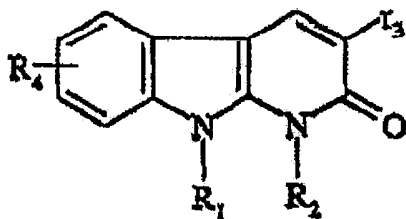
- Vhodné aplikační formy zahrnují orální formy, jako jsou tablety, měkké či tvrdé želatinové kapsle, prášky, granule a orální roztoky nebo suspenze, formy pro sublinguální, bukální, intratracheální, intraokulární nebo intranazální podávání, pro inhalační podávání, formy pro topické, transdermální, subkutánní, intramuskulární či intravenózní podávání, formy pro rektální podávání a implantáty. Při topické aplikaci lze sloučeniny podle vynálezu použít v krémech, gelech, mastích nebo lotionech.
- 50

V souladu s obvyklou praxí stanovuje dávku, která je vhodná pro daného pacienta, ošetřující lékař podle způsobu podávání, věku, hmotnosti a odpovědi daného pacienta.

5

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použití sloučeniny obecného vzorce I



(I),

ve kterém

R₁ znamená atom vodíku nebo methylovou nebo ethylovou skupinu;

15

R₂ znamená methylovou nebo ethylovou skupinu; nebo

R₁ a R₂ společně tvoří skupinu (CH₂)₃;

20

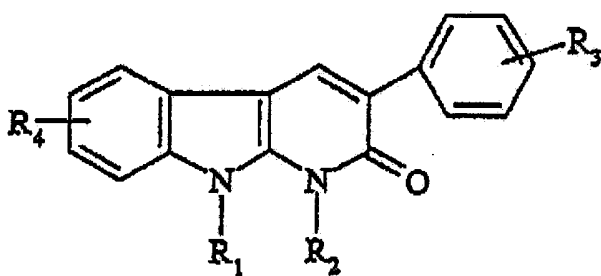
r₃ znamená buď fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou atomem halogenu, nebo methylovou skupinou, nebo methoxyskupinou, nebo thienylovou skupinu;

R₄ znamená atom vodíku nebo chloru nebo methylovou skupinu nebo methoxyskupinu;

25

pro přípravu léčiv, která jsou použitelná jako protinádorová činidla.

2. Použití podle nároku 1 sloučeniny obecného vzorce Ia



(Ia),

ve kterém

30

R₁ znamená atom vodíku nebo methylovou nebo ethylovou skupinu;

R₂ znamená methylovou nebo ethylovou skupinu; nebo

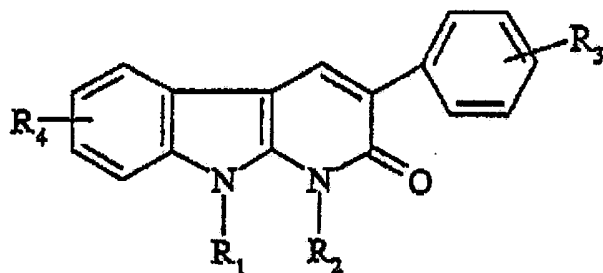
35

R₁ a R₂ společně tvoří skupinu (CH₂)₃;

R₃ znamená atom vodíku nebo halogenu nebo methylovou skupinu nebo methoxyskupinu;

R₄ znamená atom vodíku nebo chloru nebo methylovou skupinu nebo methoxyskupinu.

3. Použití podle nároku 1 nebo 2 sloučeniny obecného vzorce Ia



(Ia),

ve kterém

5

R_1 znamená atom vodíku nebo methylovou nebo ethylovou skupinu;

R_2 znamená methylovou nebo ethylovou skupinu;

10

R_3 znamená atom vodíku nebo halogenu nebo methylovou skupinu nebo methoxyskupinu;

R_4 znamená atom vodíku nebo chloru nebo methylovou skupinu nebo methoxyskupinu.

4. Použití jedné z níže uvedených sloučenin:

15

6-chlor-1,9-dimethyl-3-fenyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-onu;

3-(4-methoxyfenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-onu;

1,6,9-trimethyl-3-(3-thienyl)-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-onu;

1,6,9-trimethyl-3-fenyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-onu;

1,6-dimethyl-3-fenyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-onu;

20

pro přípravu léčiv, která jsou použitelná jako protinádorová činidla.

25

Konec dokumentu
