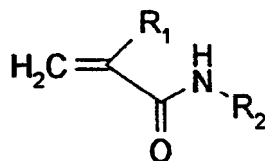


**SZUBSZTITUÁLT AKRILÓIL-DISZTAMICIN-SZÁRMAZÉKOKAT ÉS
ALKILEZŐSZEREKET TARTALMAZÓ KOMBINÁLT TUMORELLENES KOMPOZÍCIÓK**

KIVONAT

A találmány emlősök, köztük emberek antineoplasztikus terápiájában történő felhasználásra szolgáló gyógyszerkészítményekre vonatkozik, amelyek

- gyógyászati lag elfogadható hordozót vagy vivőanyagot;
- egy (I) általános képletű akrilóil-disztamicin-származékot



(I)

— amelynek képletében

R_1 jelentése bróm- vagy klóratom; és

R_2 jelentése disztamicin- vagy disztamicinszerű váz —
vagy gyógyászati lag elfogadható sóját; és

- egy alkilezőszert

tartalmaznak.

PK

P 03 01 23 4

F.R.G. & E.
Pat. Inst. Bonn
1. 10. 1994, 14. 10. 1993.
W. 2440970, 2440971

A2

**SZUBSZTITUÁLT AKRILLOIL-DISZTAMICIN-SZÁRMAZÉKOKAT ÉS
ALKILEZŐSZEREKET TARTALMAZÓ KOMBINÁLT TUMORELLENES KOMPOZÍCIÓK
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**

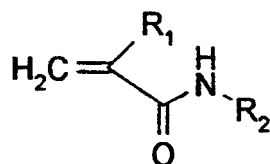
A találmány tumorok kezelésére, közelebbről szubsztituált akrilolil-disztamicin-származékokat, különösen α -bróm- vagy α -klór-akrilolil-disztamicin-származékokat, és alkilezőszereket tartalmazó, szinergetikus antineoplasztikus hatású tumorelles-
nes készítményekre vonatkozik.

A disztamicin A és analógjai (a továbbiakban disztamicin és disztamicinszerű származékok) a szakterületen jól ismert, polipirrolvázat tartalmazó, a tumorelles terápiaában alkalmazott citotoxikus hatóanyagok. A disztamicin A egy vírusellenes és protoza-ellenes hatású, polipirrolvázal rendelkező antibi-
otikum [NATURE, 203, 1064 (1964); J. MED. CHEM., 32, 774-778 (1989)]. A WO 90/11277., a WO 98/04524., a WO 98/21202., a WO 99/50265., a WO 99/50266., valamint a 9928703.9 számú nagy-
-britanniai szabadalmi bejelentés elsőbbségi napját igénylő WO 01/40181. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelenté-
sünkben olyan akrilolil-disztamicin-származékokat ismertetünk, amelyekben a disztamicin amidinocsoportját adott esetben nit-
rogéntartalmú végcsoportok, például cián-amidino-, N-metil-
-amidino-, guanidino-, karbamoil-, amidoxim-, cianocsoport stb. helyettesíti és/vagy amelyekben a disztamicin polipirrol-
vázat vagy ennek egy részét különféle karbociklusos vagy hete-
rociklusos csoportok helyettesítik.

A jelen találmány első tárgya első tárgyát egy olyan, em-
lősök, köztük emberek antineoplasztikus terápiajában történő

felhasználásra szolgáló gyógyszerkészítmény képezi, amely

- gyógyászatilag elfogadható hordozót vagy vivőanyagot;
- egy (I) általános képletű akriloil-disztamicin-származékot



(I)

— amelynek képletében

R₁ jelentése bróm- vagy klóratom; és

R₂ jelentése disztamicin- vagy disztamicinszerű váz —
vagy gyógyászatilag elfogadható sóját; és

- egy alkilezőszert

tartalmaz.

A találmány oltalmi körén belül a találmány szerinti gyógyszerkészítmények magukban foglalják az összes lehetséges, az (I) általános képletbe tartozó izomert, függetlenül attól, hogy az izomerek szeparáltak vagy keverékformában vannak, valamint az (I) általános képletű vegyületek valamennyi metabolitját és gyógyászatilag elfogadható bio-prekurzorát (más néven prodrugját) is.

Amennyiben másképpen nem jelezzük, az R₂ jelentésében szereplő disztamicin- vagy disztamicinszerű váz kifejezés magában foglal minden olyan egységet, amely szerkezetileg közeli kapcsolatban áll magával a disztamicinnel, például amelyben a disztamicin amidino-végcsoportját és/vagy a polipirrolvázat egy másik csoport helyettesíti, illetve a disztamicinnek egy

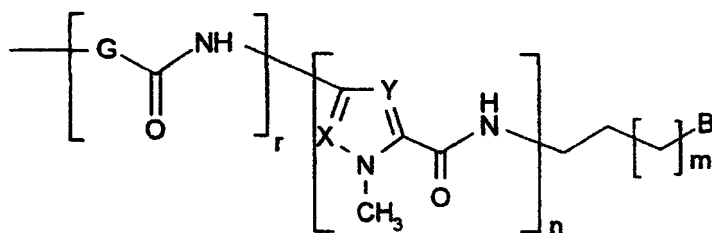
részeivel.

Alkilezőszerek a szakterületen a legkülönfélébb tudományos közleményekből általánosan ismertek.

A vegyületek ezen osztályának reprezentatív képviselői közé tartoznak — egyebek mellett — például a következők: mustárok, például melphalan, chlorambucil, mechlorethamine, cyclophosphamide, ifosfamide és busulfan; nitrozo-karbamidok, például carmustine, lormustine, semustine és fotemustine; tetrazinok, például decarbazine és temozolomide; aziridinek, például thiotepa és mitomycin C; valamint platinszármazékok, például cisplatin, carboplatin, oxalipaltin, nedapaltin és lobaplatin stb. [lásd például: *Cancer Principles and Practice of Oncology*, Lippincott-Raven Ed., 405-432 (1997)].

Az egyik előnyös találmány szerinti megoldás értelmében a fenti gyógyszerkészítményekben az alkilezőszer a mustárok és a platinaszármazékok, például a cisplatin, a carboplatin és az oxaliplatin közül kerül kiválasztásra.

Az egyik előnyös találmány szerinti megoldás értelmében a fenti gyógyszerkészítményekben az (I) általános képletű akrilóil-disztamicin-származékban R_1 jelentése a fentiekben meghatározott, és R_2 jelentése (II) általános képletű csoport,



(II)

amelyben

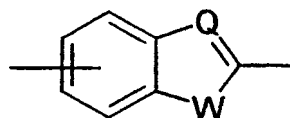
m értéke 0, 1 vagy 2;

n értéke 2, 3, 4 vagy 5;

r értéke 0 vagy 1;

X és Y jelentése azonosan vagy különbözően és minden egyes heterociklusos gyűrű esetén egymástól függetlenül nitrogénatom vagy metincsoport;

G jelentése feniléncsoport, öt- vagy hattagú, telített vagy telítetlen, a nitrogén-, oxigén- vagy kénatom közül kiválasztott 1-3 heteroatomot tartalmazó heterociklusos gyűrű, vagy (III) általános képletű csoport,



(III)

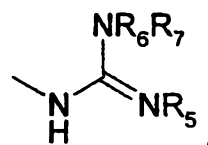
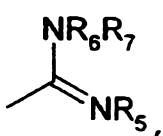
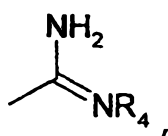
amelyben

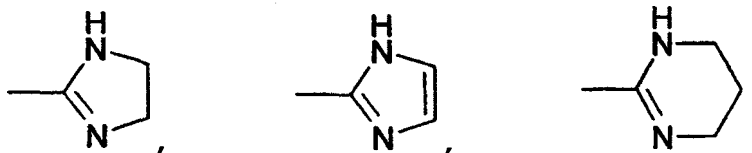
Q jelentése nitrogénatom vagy metincsoport, és

W jelentése oxigén- vagy kénatom, vagy $>NR_3$ általános képletű csoport, amelyben

R_3 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

B jelentése





képletű, illetve általános képletű csoport, ahol az általános képletekben

R₄ jelentése ciano-, amino-, hidrox- vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoport;

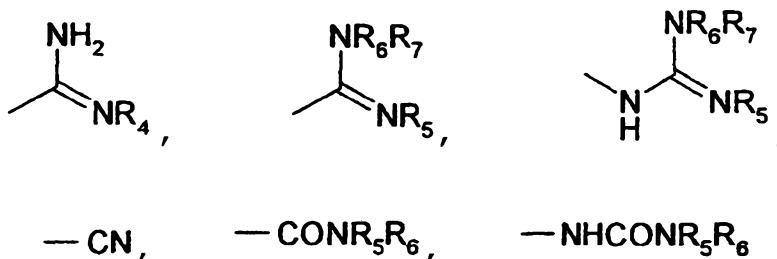
R₅, R₆ és R₇ jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport.

Amennyiben másképpen nem jelezzük, a jelen leírásban alkalmazott 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy alkoxicsoport kifejezés egyenes vagy elágazó láncú csoportokra vonatkozik, amelynek például a következők: metil-, etil-, *n*-propil-, izopropil-, *n*-butil-, izobutil-, *szek*-butil-, *terc*-butil-, metoxi-, etoxi-, *n*-propoxi-, izopropoxi-, *n*-butoxi-, izobutoxi-, *szek*-butoxi- vagy *terc*-butoxi-csoport.

Még előnyösebben a találmány szerinti gyógyszerkészítményekben az (I) általános képletű akrilol-disztamicin-származékok képletében R₁ jelentése bróm- vagy klóratom; R₂ jelentése (II) általános képletű csoport, amelyben *r* értéke 0, *m* értéke 0, *n* értéke 4; és B jelentése a fentiekben meghatározott.

Az előbbi megoldáson belül egy még előnyösebb találmány szerinti megoldás szerint a gyógyszerkészítmények olyan (I) általános képletű vegyületeket tartalmaznak, amelyek képleté-

ben R_1 jelentése bróm- vagy klóratom; R_2 jelentése (II) általános képletű csoport, amelyben r értéke 0, m értéke 0, n értéke 4, X és Y mindegyikének jelentése metincsoport; és B jelentése



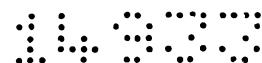
képletű, illetve általános képletű csoport, ahol az általános képletekben R_4 jelentése ciano- vagy hidroxics csoport; valamint R_5 , R_6 és R_7 jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói közé a gyógyászatilag elfogadható, szerves vagy szervetlen savakkal képezett sók tartoznak. Alkalmas szervetlen sav például a hidrogén-klorid, a hidrogén-bromid, a kénsav és salétromsav stb. Megfelelő szerves savak — egyebek mellett — például a következők: ecetsav, propionsav, borostyánkősav, malonsav, citromsav, borkősav, metánszulfonsav és *p*-toluolszulfonsav stb.

A találmány szerinti kompozíciókban alkalmazott, adott esetben gyógyászatilag elfogadható sók, előnyösen hidrokloridsó formájában lévő (I) általános képletű vegyületek előnyös példái közé tartoznak — egyebek mellett — a következő vegyületek:

1. N -(5-[[[5-[[[5-[[[2-[[amino-(imino)-metil]-amino]-etil)-amino]-karbonil]-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-amino]-

- karbonil}-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-amino]-karbonil}-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-4-[(2-bróm-akriloil)-amino]-1-metil-1*H*-pirrol-2-karboxamid-hidroklorid;
2. *N*-(5-{[(5-{[(5-{[(2-{[amino-(imino)-metil]-amino}-propil)-amino]-karbonil}-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-amino]-karbonil}-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-amino]-karbonil}-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-4-[(2-bróm-akriloil)-amino]-1-metil-1*H*-pirrol-2-karboxamid-hidroklorid;
3. *N*-(5-{[(5-{[(5-{[(3-amino-3-imino-propil)-amino]-karbonil}-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-amino]-karbonil}-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-amino]-karbonil}-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-4-[(2-bróm-akriloil)-amino]-1-metil-1*H*-pirrol-2-karboxamid-hidroklorid;
4. *N*-(5-{[(5-{[(5-{[(3-amino-3-imino-propil)-amino]-karbonil}-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-amino]-karbonil}-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-amino]-karbonil}-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-4-[(2-bróm-akriloil)-amino]-1-metil-1*H*-imidazol-2-karboxamid-hidroklorid;
5. *N*-(5-{[(5-{[(5-{[(3-amino-3-imino-propil)-amino]-karbonil}-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-amino]-karbonil}-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-amino]-karbonil}-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-3-[(2-bróm-akriloil)-amino]-1-metil-1*H*-pirazol-5-karboxamid-hidroklorid;
6. *N*-(5-{[(5-{[(5-{[(3-amino-3-oxo-propil)-amino]-karbonil}-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-amino]-karbonil}-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-amino]-karbonil}-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-3-[(2-bróm-akriloil)-amino]-1-metil-1*H*-pirazol-5-



- karboxamid;
7. N -(5-[[[5-[[[5-[[2-[[amino-(imino)-metil]-amino]-etil)-amino]-karbonil]-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-amino]-karbonil]-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-amino]-karbonil]-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-4-[(2-klór-akriloil)-amino]-1-metil-1*H*-pirrol-2-karboxamid-hidroklorid;
 8. N -(5-[[[5-[[[3-[[amino-(imino)-metil]-amino]-propil)-amino]-karbonil]-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-amino]-karbonil]-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-4-[(2-bróm-akriloil)-amino]-1-metil-1*H*-pirrol-2-karboxamid-hidroklorid;
 9. N -(5-[[[5-[[[3-amino-3-imino-propil)-amino]-karbonil]-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-amino]-karbonil]-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-4-[(2-bróm-akriloil)-amino]-1-metil-1*H*-pirrol-2-karboxamid-hidroklorid; és
 10. N -{5-[[[5-[[[5-[[[3-[(amino-karbonil)-amino]-propil)-amino)-karbonil]-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-amino)-karbonil]-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-amino)-karbonil]-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-4-[(2-bróm-akriloil)-amino]-1-metil-1*H*-pirrol-2-karboxamid.

Az egyedileg meghatározott és az (I) általános képlettel definiált fenti (I) általános képletű vegyületek ismertek, illetve ismert módszerekkel, például a fentiekben hivatkozott WO 90/11277., a WO 98/04524., a WO 98/21202., a WO 99/50265., a WO 99/50266. és a WO 01/40181. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben ismertetett eljárásokkal egyszerűen előállíthatók.

A találmány tárgyát képezik ezenkívül az olyan termékek

is, amelyek egy fentiekben meghatározott (I) általános képletű akriloil-disztamicin-származékot, valamint egy alkilezőszert tartalmaznak, s amelyek kombinált készítményként egyidejűleg, elkülönítetten vagy egymást követően tumorellenes terápiában alkalmazhatók.

A találmány további tárgyát képezi egy eljárás neoplasztikus betegségben szenvedő emlősök, köztük emberek kezelésére, amely eljárás során szinergetikus antineoplasztikus hatás kiváltásához elegendő mennyiségekben egy fentiekben meghatározott (I) általános képletű akriloil-disztamicin-származékot és egy alkilezőszert adunk be az emlősnek.

A találmány további tárgyát képezi egy eljárás antineoplasztikus szerekkel végzett antineoplasztikus terápia által okozott mellékhatások csökkentésére ezt igénylő emlősökben, köztük emberekben, amely eljárás során szinergetikus antineoplasztikus hatás kiváltásához elegendő mennyiségekben egy alkilezőszert és egy fentiekben meghatározott (I) általános képletű akriloil-disztamicin-származékot tartalmazó kombinált készítményt adunk be az emlősnek.

A jelen leírásban alkalmazott "szinergetikus antineoplasztikus hatás" kifejezés a tumornövekedésnek azt a gátlását, előnyösen a tumor azon teljes regresszióját jelenti, amelyet azáltal érünk el, hogy emlősöknek, ezen belül embereknek hatásos mennyiségben beadunk egy (I) általános képletű akriloil-disztamicin-származékot és egy alkilezőszert tartalmazó kombinációt.

A jelen leírásban alkalmazott "beadás" kifejezés parente-

ralis és/vagy orális beadást jelent; a "parenteralis" beadás intravénás, szubkután és intramuszkuláris beadást jelent.

A találmány szerinti eljárásban az akriloil-disztamicin-származékot beadhatjuk az alkilezőszerrel egyidejűleg, vagy alternatív módon a két vegyületet tetszőleges sorrendben beadhatjuk egymás után is.

Ilyen vonatkozásban megjegyzendő, hogy az előnyös eljárás és a beadás rendje — egyebek mellett — például a következő tényezőktől függően változhat: az alkalmazandó (I) általános képletű akriloil-disztamicin-származék konkrét készítményformája, az alkalmazandó alkilezőszer konkrét készítményformája, a kezelendő konkrét tumor jellege, valamint a kezelendő konkrét beteg.

Az (I) általános képletű akriloil-disztamicin-származéknak a találmány szerinti eljárásnak megfelelő beadásához a terápia során általában körülbelül $0,05-100 \text{ mg/testfelszín-m}^2$, még előnyösebben körülbelül $0,1-50 \text{ mg/testfelszín-m}^2$ közötti dózisokat alkalmazunk.

Az alkilezőszernek a találmány szerinti eljárásnak megfelelő beadásához a terápia során

- a mustárvegyületek beadása esetén általában körülbelül $1-5000 \text{ mg/testfelszín-m}^2$, még előnyösebben körülbelül $10-1000 \text{ mg/testfelszín-m}^2$ közötti dózisokat alkalmazunk;
- a nitrozo-karbamid-származékok beadása esetén általában körülbelül $1-1000 \text{ mg/testfelszín-m}^2$, még előnyösebben körülbelül $10-1000 \text{ mg/testfelszín-m}^2$ közötti dózisokat alkalmazunk;

- a tetrazin- és aziridinvegyületek beadása esetén általában körülbelül $1-1000 \text{ mg/testfelszín-m}^2$, még előnyösebben körülbelül $10-1000 \text{ mg/testfelszín-m}^2$ közötti dózisokat alkalmazunk;
- a platinavegyületek beadása esetén általában körülbelül $1-1000 \text{ mg/testfelszín-m}^2$, még előnyösebben körülbelül $10-500 \text{ mg/testfelszín-m}^2$ közötti dózisokat alkalmazunk.

A találmány szerinti antineoplasztikus terápia emlősökben, ezen belül emberekben különösen alkalmas emlő-, petefészek-, tüdő-, vastagbél-, vese-, gyomor-, hasnyálmirigy-, máj-, melanoma-, leukémia- és agytumороk kezelésére.

A találmány további tárgyát képezi egy fentiekben meghatározott (I) általános képletű akrilolil-disztamicin-származék és egy alkilezőszer hatásos mennyiségét tartalmazó gyógyszerészeti kompozíció előállítása, metasztázisoknak az angiogenezis gátlásával történő kezelésében vagy megelőzésében, illetve tumoroknak az angiogenezis gátlásával történő kezelésében történő felhasználásra szolgáló gyógyszerek előállítása során.

Amint azt a fentiekben már említettük, egy (I) általános képletű akrilolil-disztamicin-származéknak és egy alkilezőszernek, például cisplatinnak vagy carboplatinnak a hatása szignifikáns mértékben növekszik, anélkül, hogy ezzel egyidejűleg növekedne a toxicitás. Más szavakkal, a találmány szerinti kombinált terápia fokozza az akrilolil-disztamicin-származék és az alkilezőszer tumorelleses hatásait, és így a tumorok leghatásosabb és a legkevésbé toxikus kezelését biztosítja.

A találmány szerinti kombinált készítmények szinergetikus vagy szuperadditív hatását például az alábbi *in vivo* tesztekkel mutathatjuk be. A vizsgálatok a találmány illusztrálására szolgálnak, a találmány oltalmi körét, illetve terjedelmét nem korlátozzák.

Az **1. táblázat** az (I) általános képletű vegyületek egyik reprezentatív példája, nevezetesen az $N-(5-[[[5-[[[5-[[[2-[[[amino-(imino)-metil]-amino]-etil)-amino]-karbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)-amino]-karbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)-amino]-karbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)-4-[(2-bróm-akriloil)-amino]-1-metil-1H-pirrol-2-karboxamid-hidroklorid$ (belső kód: PNU 166196) és a cisplatin kombinációjának a disszeminált L1210 rágcsáló (murine) leukémiára gyakorolt leukémiaellenes aktivitását mutatja be.

A cisplatint önmagában 5,9 mg/kg dózisban alkalmazva (+3. nap) és a PNU 166196-ot önmagában 0,26 mg/kg dózisban alkalmazva (+1., +2. nap) toxicitás nélkül, az előbbi sorrendnek megfelelően 67 és 33 ILS% értéket értünk el.

A cisplatint és a PNU 166196-ot azonos dózisokkal és ugyanolyan programban kombinálva fokozott aktivitást, 125 ILS%-ot észleltünk, ami szinergetikus tumorellenes hatást bizonyít.

A **2. táblázat** a fenti PNU 166196 és a carboplatin kombinációjának a disszeminált L1210 rágcsáló (murine) leukémiára gyakorolt leukémiaellenes aktivitását mutatja be.

A carboplatint önmagában 135 mg/kg dózisban alkalmazva (+3. nap) és a PNU 166196-ot önmagában 0,26 mg/kg dózisban al-

kalmazva (+1., +2. nap) toxicitás nélkül, az előbbi sorrendnek megfelelően 50 és 33 ILS% értéket értünk el.

A cisplatint és a PNU 166196-ot azonos dózisokkal és ugyanolyan programban kombinálva fokozott aktivitást, 92 ILS%-ot észleltünk, ami ugyancsak nagyobb, mint az additív hatás.

A **3. táblázat** a PNU 166196 és a cisplatin kombinációjának a szubkután implantált HCT-116 humán vastagbélkarcinómára gyakorolt tumorelleses aktivitását mutatja be.

A cisplatint önmagában 2 mg/kg dózisban alkalmazva (q7dx3) és a PNU 166196-ot önmagában 0,4 mg/kg dózisban alkalmazva (q7dx3) toxicitás nélkül, az előbbi sorrendnek megfelelően 92 és 61 T/C% értéket értünk el.

A cisplatin és a PNU 166196 kombinálásával viszont jelentős mértékben növekedett a tumornövekedés késleltetése, ami azt jelzi, hogy a kombináció terápiás szempontból előnyösebb, mint a hatóanyagok önmagukban történő alkalmazása (szinergizmus).

A fenti kísérletekhez a PNU 166196-ot injekciós vízben szolubilizáltuk, míg a cisplatint és a carboplatint standard gyógyszerészeti formákban alkalmaztuk.

1. táblázat

Egy (I) általános képletű akriloil-disztamicin-származék és ciszplatin kombinációjának disszeminált L1210¹ rágcsáló leukémiára gyakorolt leukémiaellenes aktivitása

Vegyület	Kezelési program ¹	Dózis (mg/kg/nap)	ILS% ³	Tox. ⁴
PNU 166196	iv +1.,+2.	0,26	33	0/10
Ciszplatin	iv +3.	5,9	67	0/10
PNU166196 + Ciszplatin	iv +1.,+2. iv +3.	0,26 + 5,9	120	0/10

- ¹: Az L1210 leukémiasejteket (10^5 /egér CD2F1) a 0. napon IV injektáljuk.
- ²: A kezelést IV végezzük.
- ³: Az átlagos élettartam növekedése: [(kezelt egerek közepes túlélési ideje/kontroll egerek közepes túlélési ideje) × 100] - 100.
- ⁴: Toxikus elhalálozások száma/egerek száma.

2. táblázat

**Egy akriloil-disztamicin-származék és carboplatin
kombinációjának disszeminált L1210¹ rágcsáló leukémiára
gyakorolt leukémiaellenes aktivitása**

Vegyület	Kezelési program ¹	Dózis (mg/kg/nap)	ILS% ³	Tox. ⁴
PNU 166196	iv +1., +2.	0,26	33	0/10
Carboplatin	iv +3.	135	50	0/10
PNU166196 + Carboplatin	iv +1., +2. iv +3.	0,26 + 135	92	0/10

¹: Az L1210 leukémiasejteket (10^5 /egér CD2F1) a 0. napon IV injektáljuk.

²: A kezelést IV végezzük.

³: Az átlagos élettartam növekedése: [(kezelt egerek közepes túlélési ideje/kontroll egerek közepes túlélési ideje) × 100] - 100.

⁴: Toxikus elhalálozások száma/egerek száma.

3. táblázat

**Egy akrilol-disztamicin-származék és ciszplatin
kombinációjának HCT-116 humán vastagbélkarcinómával
(alacsony/közepes GST és MMR deficiencia) szembeni
tumorelleses aktivitása**

Vegyület	Dózis ^a (mg/kg)	T/C% ^b	Log sejt- halál összes	Tumor- mentes/ összes egér ^c	WL% (mélypont napja) ^d
PNU-166196	0,4	61	0,15	0/8	12 (29)
Ciszplatin	2	92	0	0/7	12 (24)
PNU-166196 + Ciszplatin	0,4 + 2	36 (sziner- getikus) ^e	0,7	1/7	13 (27)

^a: Az IV kezelés a tumorimplantáció utáni 7. napon kezdődött;
a ciszplatin után 48 órával beadott PNU 166196; program:
q7dx3

^b: Tumorregresszió (T/C%) a kezelés utáni 20. napon (NCI
standardok szerint: $T/C \leq 42$ aktív).

^c: A tumorimplantáció utáni 40. napon.

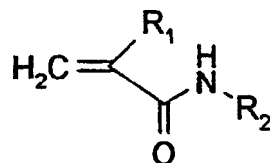
^d: A tumorimplantáció utáni 27. napon.

^e: Ciszplatinra és PNU 166196-ra végzett Fisher-teszt.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Gyógyszerkészítmény, amely gyógyászatilag elfogadható hordozót vagy vivőanyagot, és hatóanyagként

- egy (I) általános képletű akriloil-disztamicin-származékot



(I)

— amelynek képletében

R₁ jelentése bróm- vagy klóratom; és

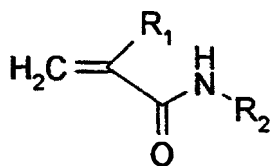
R₂ jelentése disztamicin- vagy disztamicinszerű váz —
vagy gyógyászatilag elfogadható sóját; és

- egy alkilezőszert
tartalmaz.

2. Az 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben az alkilezőszer a következő csoportból kerül kiválasztásra: mustárok, például melphalan, chlorambucil, mechlorethamine, cyclophosphamide, ifosfamide és busulfan; nitrozo-karbamidok, például carmustine, lormustine, semustine és fotemustine; tetrazinok, például decarbazine és temozolomide; aziridinek, például thiotepa és mitomycin C; valamint platinszármazékok, például cisplatin, carboplatin, oxalipaltin, nedapaltin és loba-platin.

3. Az 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely egy olyan (I) általános képletű akriloil-disztamicin-származékot

tartalmaz,

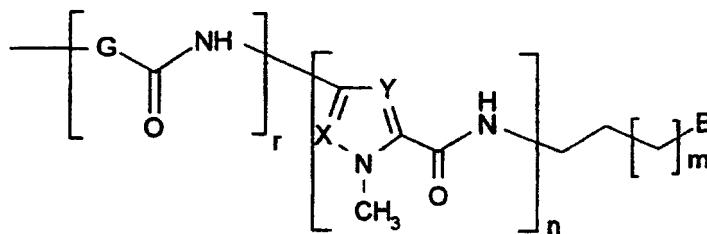


(I)

amelynek képletében

R₁ jelentése bróm- vagy klóratom;

R₂ jelentése (II) általános képletű csoport,



(II)

amelyben

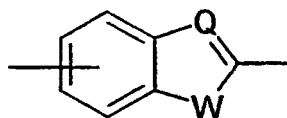
m értéke 0, 1 vagy 2;

n értéke 2, 3, 4 vagy 5;

r értéke 0 vagy 1;

X és Y jelentése azonosan vagy különbözően és minden egyes heterociklusos gyűrű esetén egymástól függetlenül nitrogénatom vagy metincsoport;

G jelentése feniléncsoport, öt- vagy hattagú, telített vagy telítetlen, a nitrogén-, oxigén- vagy kénatom közül kiválasztott 1-3 heteroatomot tartalmazó heterociklusos gyűrű, vagy (III) általános képletű csoport,



(III)

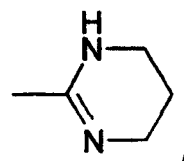
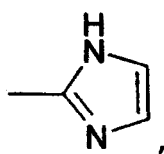
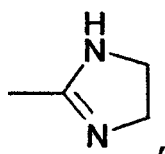
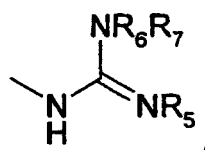
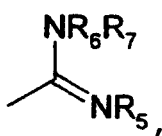
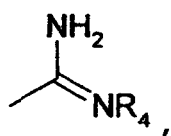
amelyben

Q jelentése nitrogénatom vagy metincsoport,
és

W jelentése oxigén- vagy kénatom, vagy $>NR_3$
általános képletű csoport, amelyben

R_3 jelentése hidrogénatom vagy 1-4
szénatomos alkilcsoport;

B jelentése



képletű, illetve általános képletű csoport, ahol az
általános képletekben

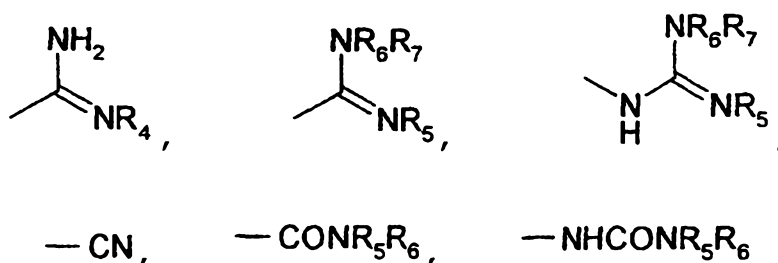
R_4 jelentése ciano-, amino-, hidroxil- vagy 1-4
szénatomos alkoxycsoport;

R_5, R_6 és R_7 jelentése azonosan vagy egymástól
eltérően hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos
alkilcsoport.

4. A 3. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely egy

olyan (I) általános képletű akriloil-disztamicin-származékot tartalmaz, amelyben R_1 , R_2 és B jelentése a 3. igénypontban meghatározott, r értéke 0, m értéke 0 vagy 1, és n értéke 4.

5. Egy 4. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely egy olyan (I) általános képletű akriloil-disztamicin-származékot tartalmaz, amelyben R_1 és R_2 jelentése a 3. igénypontban meghatározott, r értéke 0, m értéke 0 vagy 1, n értéke 4, X és Y mindegyikének jelentése metincsoport, és B jelentése



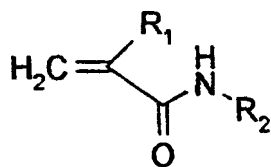
képletű, illetve általános képletű csoport, ahol az általános képletekben R_4 jelentése ciano- vagy hidroxicsoport, valamint R_5 , R_6 és R_7 jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport.

6. Az 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely egy adott esetben gyógyászatilag elfogadható só formájában lévő, a következő csoportból kiválasztott (I) általános képletű akriloil-disztamicin-származékot tartalmaz:

1. N-(5-[[[5-[[[5-[[[2-[[amino-(imino)-metil]-amino]-etil)-amino]-karbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)-amino]-karbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)-amino]-karbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)-4-[(2-bróm-akriloil)-amino]-1-metil-1H-pirrol-2-karboxamid-hidroklorid;
2. N-(5-[[[5-[[[5-[[[2-[[amino-(imino)-metil]-amino]-propil)-

- amino]-karbonil}-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-amino]-
 -karbonil}-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-amino]-karbonil}-1-
 -metil-1*H*-pirrol-3-il)-4-[(2-bróm-akriloil)-amino]-1-
 -metil-1*H*-pirrol-2-karboxamid-hidroklorid;
3. *N*-(5-{[(5-{[(5-{[(3-amino-3-imino-propil)-amino]-
 -karbonil}-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-amino]-karbonil}-1-
 -metil-1*H*-pirrol-3-il)-amino]-karbonil}-1-metil-1*H*-pirrol-
 -3-il)-4-[(2-bróm-akriloil)-amino]-1-metil-1*H*-pirrol-2-
 -karboxamid-hidroklorid;
4. *N*-(5-{[(5-{[(5-{[(3-amino-3-imino-propil)-amino]-
 -karbonil}-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-amino]-karbonil}-1-
 -metil-1*H*-pirrol-3-il)-amino]-karbonil}-1-metil-1*H*-pirrol-
 -3-il)-4-[(2-bróm-akriloil)-amino]-1-metil-1*H*-imidazol-2-
 -karboxamid-hidroklorid;
5. *N*-(5-{[(5-{[(5-{[(3-amino-3-imino-propil)-amino)-
 -karbonil}-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-amino]-karbonil}-1-
 -metil-1*H*-pirrol-3-il)-amino]-karbonil}-1-metil-1*H*-pirrol-
 -3-il)-3-[(2-bróm-akriloil)-amino]-1-metil-1*H*-pirazol-5-
 -karboxamid-hidroklorid;
6. *N*-(5-{[(5-{[(5-{[(3-amino-3-oxo-propil)-amino]-karbonil}-
 -1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-amino]-karbonil}-1-metil-1*H*-
 -pirrol-3-il)-amino]-karbonil}-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-3-
 -[(2-bróm-akriloil)-amino]-1-metil-1*H*-pirazol-5-
 -karboxamid;
7. *N*-(5-{[(5-{[(5-{[(2-{[amino-(imino)-metil]-amino}-etil)-
 -amino]-karbonil}-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-amino]-
 -karbonil}-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-amino]-karbonil}-1--

- metil-1*H*-pirrol-3-il)-4-[(2-klór-akriloil)-amino]-1-metil-1*H*-pirrol-2-karboxamid-hidroklorid;
8. *N*-(5-[[[5-[[[3-[[amino-(imino)-metil]-amino]-propil]-amino]-karbonil]-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-amino]-karbonil]-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-4-[(2-bróm-akriloil)-amino]-1-metil-1*H*-pirrol-2-karboxamid-hidroklorid;
9. *N*-(5-[[[5-[[[3-amino-3-imino-propil)-amino]-karbonil]-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-amino]-karbonil]-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-4-[(2-bróm-akriloil)-amino]-1-metil-1*H*-pirrol-2-karboxamid-hidroklorid; és
10. *N*-(5-[[[5-[[[5-[[[3-[(amino-karbonil)-amino]-propil]-amino)-karbonil]-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-amino)-karbonil]-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-amino)-karbonil]-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-4-[(2-bróm-akriloil)-amino]-1-metil-1*H*-pirrol-2-karboxamid.
7. Kombinált készítményként egyidejűleg, elkülönítetten vagy egymást követően tumorellenes terápiában alkalmazható termékek, amelyek
- egy (I) általános képletű akriloil-disztamicin-származékot



(I)

— amelynek képletében

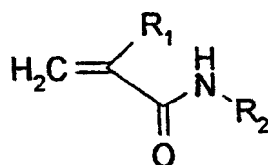
R_1 jelentése bróm- vagy klóratom; és

R_2 jelentése disztamicin- vagy disztamicinszerű váz —

vagy gyógyászati lag elfogadható sóját; és
- egy alkilezőszert
tartalmaznak.

8. A 7. igénypont szerinti termékek, amelyekben az alkilezőszer a következő csoportból kerül kiválasztásra: mustárok, például melphalan, chlorambucil, mechlorethamine, cyclophosphamide, ifosfamide és busulfan; nitrozo-karbamidok, például carmustine, lormustine, semustine és fotemustine; tetrazinok, például decarbazine és temozolomide; aziridinek, például thiotepa és mitomycin C; valamint platinszármazékok, például cisplatin, carboplatin, oxalipaltin, nedapaltin és lobaplatin.

9. A 7. igénypont szerinti termékek, amelyek egy olyan (I) általános képletű akrilol-disztamicin-származékot tartalmaznak,

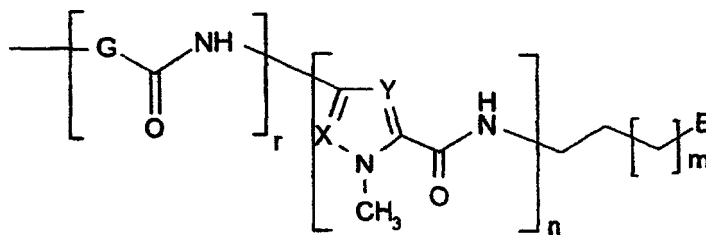


(I)

amelynek képletében

R₁ jelentése bróm- vagy klóratom;

R₂ jelentése (II) általános képletű csoport,



(II)

amelyben

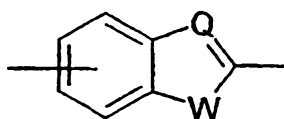
m értéke 0, 1 vagy 2;

n értéke 2, 3, 4 vagy 5;

r értéke 0 vagy 1;

X és Y jelentése azonosan vagy különbözően és minden egyes heterociklusos gyűrű esetén egymástól függetlenül nitrogénatom vagy metincsoport;

G jelentése feniléncsoport, öt- vagy hattagú, telített vagy telítetlen, a nitrogén-, oxigén- vagy kénatom közül kiválasztott 1-3 heteroatomot tartalmazó heterociklusos gyűrű, vagy (III) általános képletű csoport,



(III)

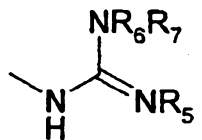
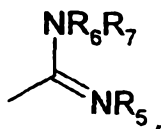
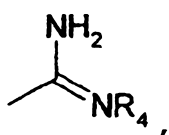
amelyben

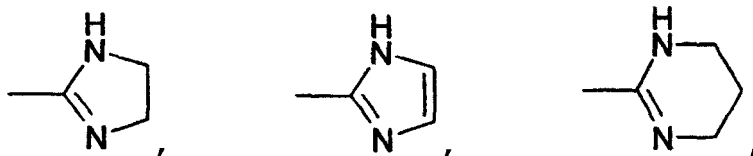
Q jelentése nitrogénatom vagy metincsoport,
és

W jelentése oxigén- vagy kénatom, vagy $>NR_3$
általános képletű csoport, amelyben

R_3 jelentése hidrogénatom vagy 1-4
szénatomos alkilcsoport;

B jelentése





képletű, illetve általános képletű csoport, ahol az általános képletekben

R_4 jelentése ciano-, amino-, hidroxil- vagy 1-4 szénatomos alkoxycsoport;

R_5 , R_6 és R_7 jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkylcsoport.

10. A 7. igénypont szerinti termékek, amelyekben az akrilolil-disztamicin-származék a 6. igénypontban meghatározott csoportból kerülnek kiválasztásra.

11. Egy 1-6. igénypontok bármelyikében meghatározott (I) általános képletű akrilolil-disztamicin-származék alkalmazása tumorok kezelése során alkilezőszerekkel végzett kombinációs terápiában történő felhasználásra szolgáló gyógyszerek előállítására.

12. A 11. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben a gyógyszer az alkilezőszert is tartalmazza.

13. A 11. vagy 1.2 igénypont szerinti alkalmazás, amelyben az alkilezőszer a 2. igénypontban meghatározott.

14. A 11. vagy 1.2 igénypont szerinti alkalmazás, amelyben az akrilolil-disztamicin-származék a 6. igénypontban meghatározott csoportból kerül kiválasztásra.

15. A 11-14. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás,

amelyben a tumor emlő-, petefészek-, tüdő-, vastagbél-, vese-, gyomor-, hasnyálmirigy-, máj-, melanoma-, leukémia- vagy agy-tumor

16. Egy 1-6. igénypontok bármelyikében meghatározott (I) általános képletű akriloil-disztamicin-származék alkalmazása metasztázisoknak az angiogenezis gátlásával történő kezelése vagy megelőzése során, illetve tumoroknak az angiogenezis gátlásával történő kezelése során alkilezőszerekkel végzett kombinációs terápiában történő felhasználásra szolgáló gyógyszerek előállítására.

17. A 16. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben a gyógyszer az alkilezőszert is tartalmazza.

18. Eljárás neoplasztikus betegségben szenvedő emlősök, köztük emberek kezelésére, **azzal jellemezve**, hogy szinergetikus antineoplasztikus hatás kiváltásához elegendő mennyiségekben egy 1-6. igénypontok bármelyikében meghatározott (I) általános képletű akriloil-disztamicin-származékot és egy alkilezőszert adunk be az emlősnek.

19. Eljárás antineoplasztikus szerekkel végzett antineoplasztikus terápia által okozott mellékhatások csökkentésére ezt igénylő emlősökben, köztük emberekben, **azzal jellemezve**, hogy szinergetikus antineoplasztikus hatás kiváltásához elegendő mennyiségekben egy alkilezőszert és egy 1-6. igénypontok bármelyikében meghatározott (I) általános képletű akriloil-disztamicin-származékot tartalmazó kombinált készítményt adunk be az emlősnek.

20. Az 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben

az adott esetben gyógyászatilag elfogadható só formájában lévő akriloil-disztamicin-származék $N-(5-([(5-([(5-([(2-([amino-(imino)-metil]-amino)-etil)-amino]-karbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il)-amino]-karbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il)-amino]-karbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il)-4-[(2-bróm-akriloil)-amino]-1-metil-1H-pirrol-2-karboxamid$, és az alkilezőszer egy, a cis-platin, a carboplatin, az oxaliplatin, a nedaplatin és a loba-platin közül kiválasztott platinszármazék.

A meghatalmazott:

Derzsi Katalin
szabványügyi ügyvivő
az S.B.G. & K./Szabványügyi Ügyvivői Iroda tagja
11-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099

sz. sz. sz.

2003. 06. 17.

TK