

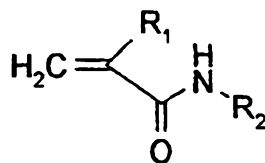
**SZUBSZTITUÁLT AKRILOIL-DISZTAMICIN-SZÁRMAZÉKOKAT ÉS
TOPOIZOMERÁZ I ÉS II INHIBITOROKAT TARTALMAZÓ KOMBINÁLT
TUMORELLENES KOMPOZÍCIÓK**

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

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

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



(I)

— amelynek képletében

R₁ jelentése bróm- vagy klóratom; és

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

- egy antineoplasztikus topoizomeráz I vagy II inhibitort tartalmaznak.

PK

**SZUBSZTITUÁLT AKRILLOIL-DISZTAMICIN-SZÁRMAZÉKOKAT ÉS
TOPOIZOMERÁZ I ÉS II INHIBITOROKAT TARTALMAZÓ KOMBINÁLT
TUMORELLENES KOMPOZÍCIÓK**

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány rák kezelésére, közelebbről szubsztituált akrilolil-disztamicin-származékokat, különösen α -bróm- vagy α -klór-akrilolil-disztamicin-származékokat, és I. vagy II. típusú topoizomeráz inhibitorokat tartalmazó, szinergetikus anti-neoplasztikus hatású tumorelleses készítményekre vonatkozik.

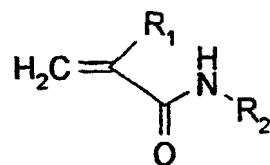
A disztamicin A és analógjai (a továbbiakban disztamicin és disztamicinszerű származékok) a szakterületen jól ismert, polipirrolvázat tartalmazó, a tumorelleses terápiában alkalmazott citotoxikus hatóanyagok.

A disztamicin A egy vírusellenes és protoza-ellenes hatású, polipirrolvázsal rendelkező antibiotikum [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 bejelentésünkben olyan akrilolil-disztamicin-származékokat ismertetünk, amelyekben a disztamicin amidinocsoportját adott esetben nitrogéntartalmú végcsoportok, például cián-amidino-, N-metil-amidino-, guanidino-, karbamoil-, amidoxim-, cianocsoport stb. helyettesíti és/vagy amelyekben a disztamicin polipirrolvázát vagy ennek egy részét különféle karbociklusos vagy heterociklusos csoportok helyettesítik.

A jelen találmány első tárgya első tárgyát egy olyan, em-

lősök, köztük emberek antineoplasztikus terápiájában 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 antineoplasztikus I. vagy II. típusú topoizomeráz in-

hibitort

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 részével.

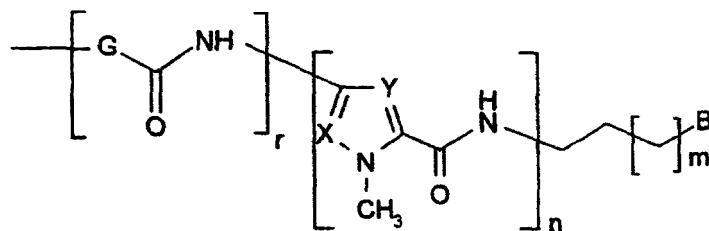
Topoizomeráz I és II inhibitorok különféle tudományos közleményekből általánosan ismertek a szakterületen.

A topoizomeráz I inhibitor legjellegzetesebb képviselői az olyan kamptotecinszármazékok, amelyen például a CPT-11, a topotekan, a 9-amino-kamptotecin, a 9-nitro-kamptotecin és a 10,11-(metilén-dioxi)-kamptotecin.

A topoizomeráz II inhibitorok körébe tartoznak különösen az olyan antraciklinszármazékok, amelyen például a doxorubicin, a daunorubicin, az epirubicin, a nemorubicin és az idarubicin; a podofillotoxin-vegyületek körébe tartozó etopozid és tenipozid; az antrakinonszármazék mitoxantron és lozoxantron; az akridinszármazék amszakrin és aktinomicin D [lásd például: *Cancer Principles and Practice of Oncology*, Lippincott-Raven Ed., 452-467 (1997)].

Az egyik előnyös találmány szerinti megoldás értelmében a fenti gyógyszerkészítményekben a topoizomeráz inhibitorok topoizomeráz II inhibitorok, különösen doxorubicin és etopozid.

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



(II)

amelyben

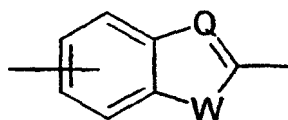
m értéke 0, 1 vagy 2;

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)

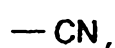
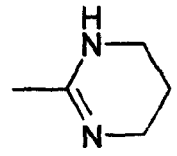
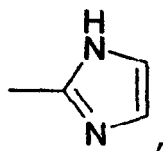
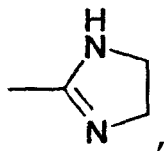
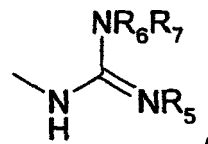
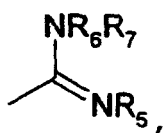
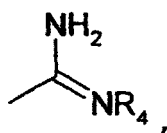
amelyben

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

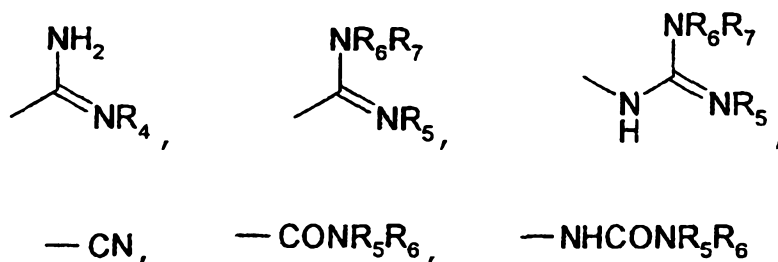
R_4 jelentése ciano-, amino-, hidroxil- vagy 1-4 szénatomos alkoxycsoport;

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

Amennyiben másképpen nem jelezzük, a jelen leírásban alkalmazott 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy alkoxycsoport 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 akrilamid-disztamicin-származékok képletében R_1 jelentése bróm- vagy klóratom; R_2 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 képletében 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 vegyü-

letek:

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 antineoplasztikus topoizomeráz I vagy II inhibitort 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 antineoplasztikus topoizomeráz I vagy II inhibitort 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 antineoplasztikus topoizomeráz I vagy II inhibitort 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 antineoplasztikus topoizomeráz I vagy II inhibitort tartalmazó kombinációt.

A jelen leírásban alkalmazott "beadás" kifejezés parenteralis és/vagy orális beadást jelent; a "parenteralis" beadás intravénás, szubkután és intramuszkuláris beadást jelent.

A találmány szerinti eljárásban az akriloil-disztamicin-származékot beadhatjuk a topoizomeráz I vagy II inhibitor aktivitással rendelkező vegyülettel, például egy, a kamptotecin, antraciklin, mitoxantron, epipodofillotoxin vagy akridin osztályba tartozó vegyülettel egyidejűleg, vagy alternatív módon a két vegyületet tetszőleges sorrendben egymás után is beadhatjuk.

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 antineoplasztikus topoizomeráz I vagy II inhibitor, például a kamptotecinek, például CPT-11, topotekan, 9-AC, az antraciklinek, például doxorubicin, daunorubicin, epirubicin, idarubicin, nemorubicin, az antrakinonok, például mitoxantron és lozoxantron, az epipodofillotixinok, például etopozid, tenipozid, az akridinszármazékok, például amszakrin és aktinomicin D 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 antineoplasztikus topoizomeráz I vagy II inhibitornak a találmány szerinti eljárásnak megfelelő beadásához a terápia során

- kamptotecinek beadása esetén általában körülbelül $1-1000 \text{ mg/testfelszín-m}^2$, még előnyösebben körülbelül $10-500 \text{ mg/testfelszín-m}^2$ közötti dózisokat alkalmazunk;
- antraciklinek beadása esetén általában körülbelül $0,1-1000 \text{ mg/testfelszín-m}^2$, még előnyösebben körülbelül $0,5-500 \text{ mg/testfelszín-m}^2$ közötti dózisokat alkalmazunk;
- epipodofillotoxinok beadása esetén általában körülbelül $1-500 \text{ mg/testfelszín-m}^2$, még előnyösebben körülbelül $10-400 \text{ mg/testfelszín-m}^2$ közötti dózisokat alkalmazunk;
- antrakinonok beadása esetén általában körülbelül $1-300 \text{ mg/testfelszín-m}^2$, még előnyösebben körülbelül $5-100 \text{ mg/testfelszín-m}^2$ közötti dózisokat alkalmazunk;
- akridin- és aktinomicin D származékok 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 agytumorok kezelésére.

A találmány további tárgyát képezi egy fentiekben meghatározott (I) általános képletű akriloil-disztamicin-származék és egy antineoplasztikus topoizomeráz I vagy II inhibitor 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 akriloil-disztamicin-származéknak és egy antineoplasztikus topoizomeráz I vagy II inhibitornak, például egy antraciklin- vagy etopozidszármazéknak a hatása szignifikáns mértékben növekszik, anélkül, hogy ezzel egyidejűleg növekedne a toxicitás. Más szavakkal, a találmány szerinti kombinált terápia fokozza az akriloil-disztamicin-származék és az antineoplasztikus topoizomeráz I vagy II inhibitor tumorelles hatását, és így a tumorok leghatásosabb és a legkevésbé toxikus kezelését biztosítja.

A találmány szerinti kombinált készítmények szuperadditív hatásait 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 $N-(5-[[[5-[[[5-[[[2-[[[amino-(imino)-metil]-amino]-etil)-amino]-karbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)-amino]-karbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)-amino]-karbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)-4-[(2-brom-akriloil)-$

-amino]-1-metil-1H-pirrol-2-karboxamid-hidroklorid (belső kód: PNU 166196) és a doxorubicin kombinációjának a disszeminált L1210 rágcsáló (murine) leukémiára gyakorolt leukémiaellenes aktivitását mutatja be.

A doxorubicint önmagában 10 mg/kg dózisban (a tumorinjekció utáni +1. napon és a PNU 166196 beadása után 2 órával) alkalmazva és a PNU 166196-ot önmagában 0,52 mg/kg dózisban alkalmazva (+1. nap) toxicitás nélkül, az előbbi sorrendnek megfelelően 58 és 33 ILS% értéket értünk el. A doxorubicint és a PNU 166196-ot azonos dózisokkal és ugyanolyan programban kombinálva fokozott aktivitást, 100 ILS%-ot észleltünk, ami szinergikus tumorellenes hatást mutat.

1. táblázat

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

Vegyület	Kezelési program ²	Dózis (mg/kg/nap)	ILS% ³	Tox. ⁴
PNU 166196	iv +1.	0,52	33	0/10
Doxorubicin	iv +1. (*)	10	58	0/10
PNU166196 + Doxorubicin	iv +1. iv +1. (*)	0,52 + 10	100	0/10

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

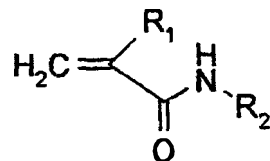
- ²: A kezelést IV végezzük.
- ³: Az átlagos élettartam növekedése: $[(\text{kezelt egerek közepes túlélési ideje} / \text{kontroll egerek közepes túlélési ideje}) \times 100] - 100$.
- ⁴: Toxikus elhalálozások száma/egerek száma.
- (*) : A doxorubicin beadását két órával a PNU 166196 beadása után hajtottuk végre.

A fenti kísérletekhez a PNU 166196-ot és a doxorubicint injekciós vízben szolubilizáltuk.

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

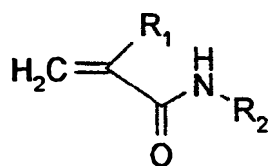
- egy antineoplasztikus topoizomeráz I vagy II inhibitort tartalmaz.

2. Az 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben a topoizomeráz inhibitor egy, a következő csoportból kiválasztott topoizomeráz II inhibitor: antraciklinszármazékok, például doxorubicin, daunorubicin, epirubicin, nemorubicin és idarubicin; podofillotoxin-vegyületek, köztük etopozid és tenipozid; antrakinonszármazékok, köztük mitoxantron és lozoxantron; akridinszármazékok, köztük amszakrin és daktinomicin.

3. A 2. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben a topoizomeráz II inhibitor doxorubicin vagy etopozid.

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

tartalmaz,

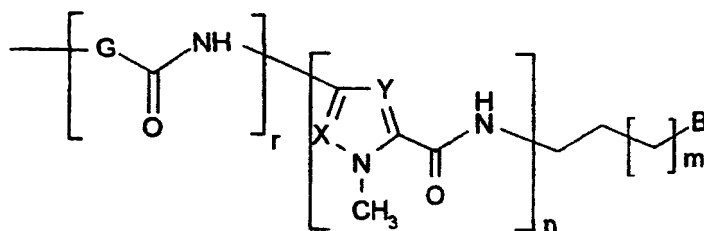


(I)

amelynek képletében

R₁ jelentése bróm- vagy klóratom;

R₂ jelentése (II) általános képletű csoport,



(II)

amelyben

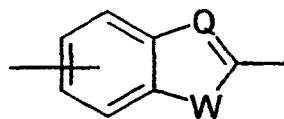
m értéke 0, 1 vagy 2;

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)

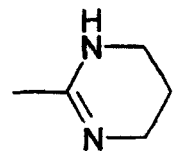
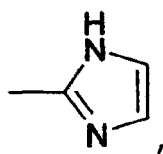
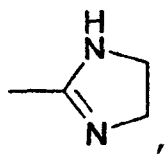
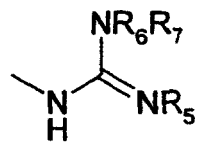
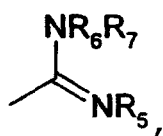
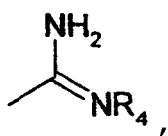
amelyben

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

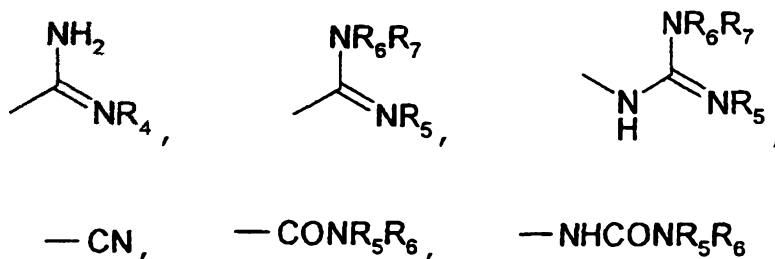
R_4 jelentése ciano-, amino-, hidrox- vagy 1-4
szénatomos alkoxics csoport;

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

5. A 4. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely egy

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

6. Az 5. 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.

7. 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)-

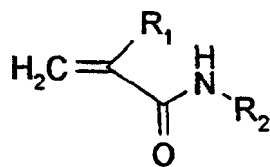
- amino]-karbonil}-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-amino]-
 -karbonil}-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-amino]-karbonil}-1-
 -metil-1*H*-pirrol-3-il)-4-[(2-bróm-akriloil)-amino]-1-
 -metil-1*H*-pirrol-2-karboxamid-hidroklorid;
3. *N*-(5-{[(5-{[(5-{[(3-amino-3-imino-propil)-amino]-
 -karbonil}-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-amino]-karbonil}-1-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

8. Kombinált készítményként egyidejűleg, elkülönítetten
vagy egymást követően tumorellenes terápiában alkalmazható
termékek, amelyek

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



(I)

— amelynek képletében

R₁ jelentése bróm- vagy klóratom; és

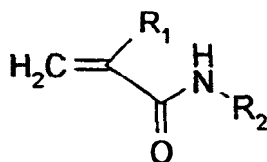
R₂ jelentése disztamicin- vagy disztamicinszerű váz —

vagy gyógyászati lag elfogadható sóját; és
- egy antineoplasztikus topoizomeráz I vagy II inhibitor tartalmaznak.

9. A 8. igénypont szerinti termékek, amelyekben a topoizomeráz inhibitor egy, a következő csoportból kiválasztott topoizomeráz II inhibitor: antraciklinszármazékok, például doxorubicin, daunorubicin, epirubicin, nemorubicin és idarubicin; podofillotoxin-vegyületek, köztük etopozid és tenipozid; ant-rakinonszármazékok, köztük mitoxantron és lozoxantron; akri-dinszármazékok, köztük amszakrin és daktinomicin.

10. A 9. igénypont szerinti termékek, amelyekben a topoizomeráz II inhibitor doxorubicin vagy etopozid.

11. A 8. igénypont szerinti termékek, amelyek egy olyan (I) általános képletű akrilol-disztamicin-származékot tartalmaznak,

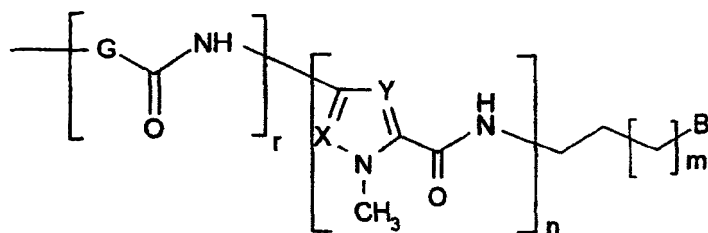


(I)

amelynek képletében

R₁ jelentése bróm- vagy klóratom;

R₂ jelentése (II) általános képletű csoport,



(II)

amelyben

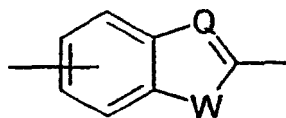
m értéke 0, 1 vagy 2;

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)

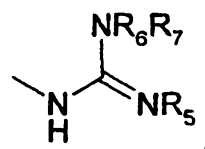
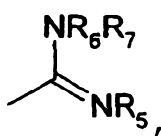
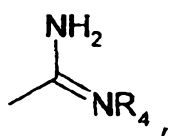
amelyben

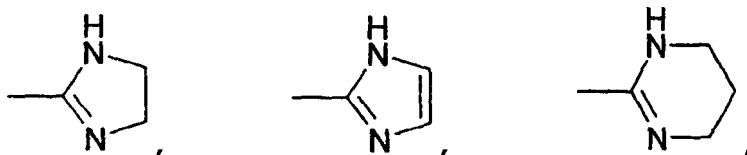
Q jelentése nitrogénatom vagy metincsoport,
és

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

R₄ jelentése ciano-, amino-, hidroxil- vagy 1-4 szénatomos alkoxycsoport;

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

12. A 8. igénypont szerinti termékek, amelyekben az akrilolil-disztamicin-származék a 7. igénypontban meghatározott csoportból kerülnek kiválasztásra.

13. Egy 1-7. igénypontok bármelyikében meghatározott (I) általános képletű akrilolil-disztamicin-származék alkalmazása tumorok kezelése során antineoplasztikus topoizomeráz I vagy II inhibitorokkal végzett kombinációs terápiában történő felhasználásra szolgáló gyógyszerek előállítására.

14. A 13. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben a gyógyszer az antineoplasztikus topoizomeráz I vagy II inhibitort is tartalmazza.

15. A 13. vagy 14. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben az antineoplasztikus topoizomeráz II inhibitor etopizid vagy doxorubicin.

16. A 13. vagy 14. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az akrilolil-disztamicin származék a 7. igénypontban meghatározottak közül van választva.

17. A 13-16. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás,

ahol a tumor emlő-, petefészek-, tüdő-, vastagbél-, vese-, gyomor-, hasnyálmirigy-, máj-, melanoma-, leukémia- és agytumor.

18. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű akrilolil-disztamicin-származékok alkalmazása terápiában kombinált gyógyszer előállítására, I. vagy II. típusú topoizomeráz inhibitorokkal együttesen, metasztázis megelőzésére vagy kezelésére, vagy tumorok angiogenesis gátlásával történő kezelésére.

19. A 18. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a gyógyszer az említett I. vagy II. típusú topoizomeráz inhibitorot is tartalmazza.

20. Eljárás neoplasztikus betegségi állapotokban szenvedő emlősök, így ember kezelésére, melynek során az emlősnek az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű akrilolil-disztamicin-származékot adunk be, és egy I. vagy II. típusú antineoplasztikus topoizomeráz inhibitorot, szinergetikus antineoplasztikus hatás eléréséhez elegendő mennyiségben.

21. Eljárás antineoplasztikus szer által antineoplasztikus terápiában okozott mellékhatások csökkentésére, erre szoruló emlősöknél, így embereknél, melynek során az emlősnek antineoplasztikus I. vagy II. típusú topoizomeráz inhibitorot és az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű akrilolil-disztamicin-származékot tartalmazó kombinált készítményt adunk be, szinergetikus antineoplasztikus hatás eléréséhez szükséges mennyiségben.

22. Az 1. igénypont szerinti készítmény, ahol a disztamicin-származék, adott esetben gyógyászatilag elfogadható só formájában, az $N-(5-([(5-([(5-([(2-[amino-(imino)-metil]-ami-$

no}-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 ahol a topoizomeráz inhibitor egy II. típusú topoizomeráz inhibitor, az etopozid és doxorubicin csoportból választva.

A meghatalmazott:

Derzsi Katalin
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099

graf2 nélkül

2003. 06. 17.

TK