

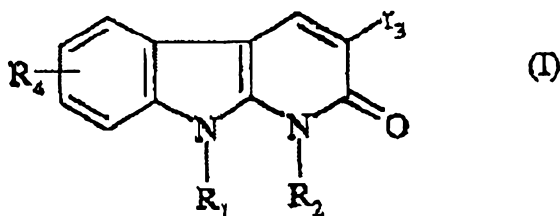
Piridoindolon származékok felhasználása ^{rákellenes} gyógyszerek előállítására

Bejelentő: ~~Sanofi-Synthelabo, Párizs, Franciaország~~

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

K I V O N A T

A találmány az (I) képletű vegyületek,



ahol,

- R₁ jelentése hidrogénatom vagy metil- vagy etil-csoport;
 - R₂ jelentése metil- vagy etil-csoport; vagy
 - R₁ és R₂ együttes jelentése (CH₂)₃ csoport;
 - R₃ jelentése adott esetben halogénatommal vagy metil- vagy metoxi-csoporttal helyettesített fenil-csoport vagy tienil-csoport;
 - R₄ jelentése hidrogén- vagy klóratom vagy metil- vagy metoxi-csoport,
- új felhasználására vonatkozik, rákellenes gyógyászati készítmények előállítására.

R

P04 00744

AZ

00744

Piridoindolon származékok felhasználása rákellenes gyógyszerek előállítására

Bejelentő: SANOFI-SYNTHELABO
174, avenue de France
F-75013 Paris
France

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Feltalálók:

- BOURRIE, Bernard, F-34980 Saint Gely du Fesc (FR)
- CASELLAS, Pierre, F-34090 Montpellier (FR)
- DEROCQ, Jean-Marie, F-34570 Murviel les Montpellier (FR).

Unió elsőbbség: 2001. április 27. (2001.04.27.)
01/05843 (FR)

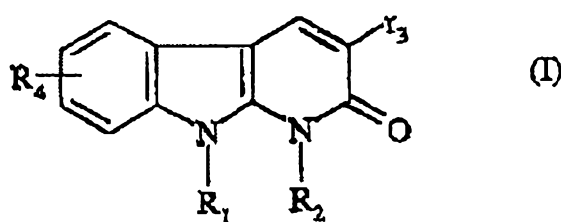
Nemzetközi bejelentés: PCT/FR02/01450 (2002.04.26.)
közzététel: WO 02/087575 (2002.11.07.)

Képviselő: Mármárosi Tamásné
CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt., Budapest
(a Szabadalmi Ügyvivői törvény 12 § (1) bekezdése alapján)

Piridoindolon származékok felhasználása gyógyszerek előállítására

Jelen találmány tárgya piridoindolon származékok új terápiás alkalmazása.

Az FR 97 08409-es számú szabadalmi leírás ismerteti az (I) képletű vegyületeket,



ahol,

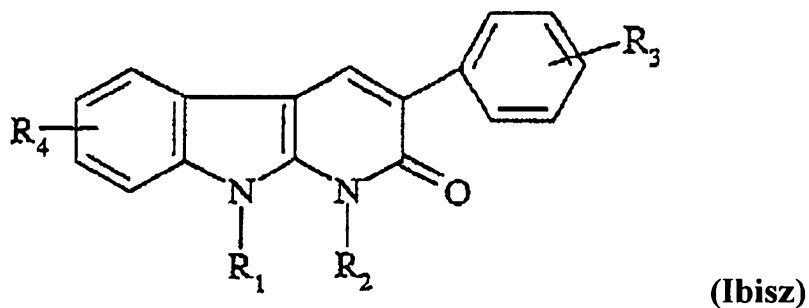
- R_1 jelentése hidrogénatom vagy metil- vagy etil-csoport;
- R_2 jelentése metil- vagy etil-csoport; vagy
- R_1 és R_2 együttes jelentése $(CH_2)_3$ csoport;
- r_3 jelentése adott esetben halogénatommal vagy metil- vagy metoxi-csoporttal helyettesített fenil-csoport vagy tienil-csoport;
- R_4 jelentése hidrogén- vagy klóratom vagy metil- vagy metoxi-csoport.

Ebben a leírásban megemlítik, hogy az (I) képletű vegyületek, melyek affinitással rendelkeznek a $GABA_A$ receptorokhoz kötődő omega modulátor helyekhez, felhasználhatók a $GABA_A$ receptor altípushoz asszociált gabaerg transzmissziós zavarokhoz kapcsolódó bántalmak kezelésében, mint a szorongás, alvászavarok, epilepszia stb.

Azt találtuk, hogy az (I) képletű vegyületek rákellenes szerek, melyek meggátolják a daganatos sejtek burjánzását, és melyeknek mitózisgátló hatásuk van.

A találmány tárgya a fent meghatározott (I) képletű vegyületeknek, azok gyógyszeriparban alkalmazott sóinak, hidrátjainak vagy szolvátjainak a felhasználása rákellenes szerként hasznos gyógyszerek előállítására.

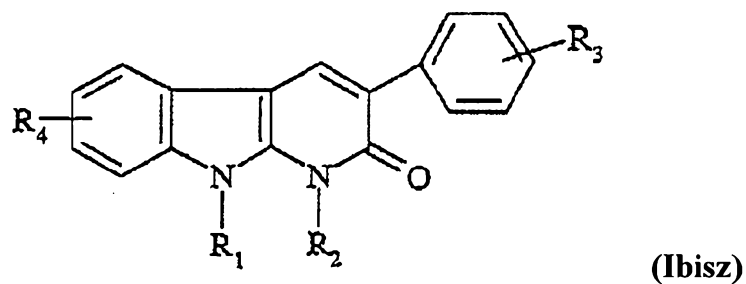
A találmány szerint előnyösek azok az (Ibisz) képletű vegyületek,



ahol,

- R₁ jelentése hidrogénatom vagy metil- vagy etil-csoport;
- R₂ jelentése metil- vagy etil-csoport; vagy
- R₁ és R₂ együttes jelentése (CH₂)₃ csoport;
- R₃ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy metil- vagy metoxi-csoport;
- R₄ jelentése hidrogén- vagy klóratom vagy metil- vagy metoxi-csoport.

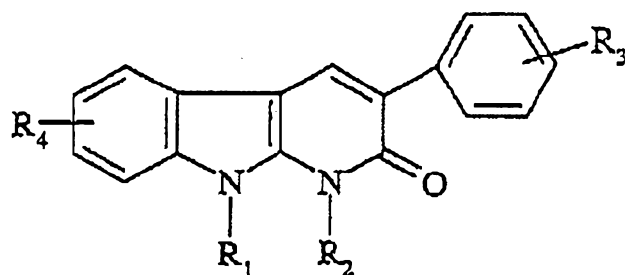
A találmány szerint különösen előnyösek azok az (Ibisz) képletű vegyületek,



ahol,

- R₁ jelentése hidrogénatom vagy metil- vagy etil-csoport;
- R₂ jelentése metil- vagy etil-csoport;
- R₃ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy metil- vagy metoxi-csoport;
- R₄ jelentése hidrogén- vagy klóratom vagy metil- vagy metoxi-csoport.

A találmány szerint még előnyösebbek azok az (Ibisz) képletű vegyületek,



(Ibisz)

ahol,

- R₁ jelentése metil- vagy etil-csoport;
- R₂ jelentése metil- vagy etil-csoport;
- R₃ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy metil- vagy metoxi-csoport;
- R₄ jelentése hidrogén- vagy klóratom vagy metil- vagy metoxi-csoport.

Például a találmány szerinti vegyületek a következők:

- 6-kloro-1,9-dimetil-3-fenil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-on;

o.p. = 178,5-179,5°C;

- 3-(4-metoxifenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-on;

o.p. 166-167°C;

- 1,6,9-trimetil-3-(3-tienil)-1,9-dihidro-2H-pirido[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;
7,4-7,9 ppm: m: 4H; 8,3 ppm: d: 1H; 8,7 ppm: s: 1H;

- 1,6,9-trimetil-3-fenil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-on;

o.p. = 198-199°C;

- 1,6-dimetil-3-fenil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-on;

NMR (200 MHz): 2,5 ppm: s: 3H; 3,8 ppm: s: 3H; 7,1 ppm: d: 1H; 7,3-7,5 ppm: m: 4H; 7,75 ppm: d: 2H; 7,8 ppm: s: 1H; 8,4 ppm: s: 1H; 11,8 ppm: s: 1H.

Az (I) képletű vegyületek az FR 97 08409-es számú szabadalmi leírásban leírt eljárás szerint állíthatók elő.

Jelen találmány szerinti (I) képletű vegyületeket *in vitro*, humán mellrákos sejtvonalon tesztelték: az MDA-MB-231-es sejtvonal az American Type Culture Collectionból szerezhető be (HTB26-os referencia).

Az antiproliferációs hatás értékelését J. M. Derocq és társai (FEBS Letters, 1998, 425, 419-425) szerint hajtották végre: a [3H]timidinnek a kezelt sejtek DNS-ébe történő beépülési arányát mérték, az (I) képletű vegyülettel végzett 96 órás inkubálás után. 50%-os gátló koncentrációként (IC_{50}) azt a koncentrációt definiálták, amely a sejtburjánzást 50 %-ban gátolja.

A találmány szerinti vegyületek IC_{50} értéke, az MDA-MB-231-es sejtvonalon, általában kisebb mint $10\mu M$.

Az (I) képletű vegyületeket egy másik, úgynevezett multi-rezisztens MDR (az angol multi-drug-resistantből) emberi mellrákos sejtvonalon is tesztelték, amelyet MDA-A1-nek hívnak. Ezt a sejtvonalat E. Collomb, C. Dussert és P.M.Martin a Cytometry, 1991, 12,(1), 15-25-ben írja le.

A „multi-rezisztens” kifejezés, ami ezt a vonalat jellemzi, azt jelenti, hogy az adott sejtvonal általában kevésbé érzékeny az általánosan használt kemoterápiás gyógyszerekre, különösen a természetes eredetű mitózisgátló szerekre, mint a paclitaxel, a vincristine, a vinblastine.

A jelen találmány szerinti vegyületek általában $10\mu M$ -nál kisebb IC_{50} értéket mutatnak a multi-rezisztens MDA-A1 sejtvonalon.

Így tehát jelen találmány szerint az (I) képletű vegyületek gátolják a tumoros sejtek burjánzását, beleértve a multi-rezisztens sejtek burjánzását is.

Jelen találmány szerinti számos vegyületet *in vivo* is értékelték immunhiányos SCID (az angol Severe Combined Immuno Deficiency-ből) egérbe szubkután beültetett emberi tumorok xenograft modelljén.

Az állatok kezelését a találmány szerinti vegyületekkel, a transzplantáció után 6-7 nappal kezdték meg, amikor a tumor tömege elérte a körülbelül 60 mg-ot. A vegyületet ekkor oldószerben, oldat formájában, szájon át adagolták.

A tumorgátlást akkor értékelték, amikor a kontroll állatokban, amelyeket csak az oldószerrel kezeltek, a tumorok átlagos tömege elérte az 1000 mg-ot: a T/C arányt mérték, ahol T jelentése a kezelt állatokban lévő tumorok átlagos súlya, C jelentése a kontroll állatokban lévő tumorok átlagos súlya.

42%-os vagy annál kisebb T/C arányt Stuart T. és társai (J. Med Chem., 2001, 44 (11), 1758-1776) szerint jelentős tumorgátló aktivitásnak tekinthetünk.

Napi összesített 50 és 300 mg/kg közötti dózis beadása esetén a találmány szerinti egyes vegyületek 20%-nál kisebb T/C arányhoz vezettek.

(I) képlet szerinti vegyületek, azok gyógyszeriparban használt sói, hidrátjai vagy szolvátjai hasznosak a tumoros sejtek burjánzása által okozott vagy súlyosbított betegségek megelőzésében vagy kezelésében, mint amilyenek az elsődleges vagy áttételes daganatok, karcinómák, rákok, különösen: a mellrák; tüdőrák; vékony-, vastag- és végbélrák; légutak, szájgarat, garat alsó részének rákja; nyelőcsőrák; májrák, gyomorrák, epevezeték-rák, epehólyag-rák, hasnyálmirigy-rák; húgyúti rákos megbetegedések, beleértve a vesét, urotheliumot és a húgyhólyagot; a női nemi szervek rákjai, beleértve a méhrákot, méhnyakrákot, petefészekrákot, chloriocarcinomát, trophoblastomát; a férfi nemi szervek rákjai, beleértve a prosztatata-, ondóhólyag-, hererákot és a csírasejtek daganatait; a belső elválasztású mirigyek rákjai, beleértve a pajzsmirigy, a hipofízis és a mellékvese mirigyek rákját; bőrrákok, beleértve a haemangiomákat, melanómákat, sarcomákat beleértve a Kaposi sarcomát; az agy, az idegek, a szem és az agyhártya daganatai, beleértve az astrocytomákat, gliómákat, glioblastomákat, retinoblastomákat, neurinomákat, neuroblastomákat, schwannomákat, meningiomákat; a vérképző szervek rosszindulatú daganataiból kialakuló tumorok, beleértve a leukémiákat, chloromákat, plasmacytomákat, gombafertőzéseket, lymphomákat vagy T-sejtes leukémiákat, a nem Hodgkin-féle lymphomákat, a rosszindulatú vérbetegségeket és a csontvelődaganatokat.

Fent említett (I) képletű vegyületek, a kezelendő emlős testsúlyának megfelelő kilónkénti 0,002-2000 mg-os napi adagban használhatók, előnyösen napi 0,1-300 mg/kg-os adagban. Embereknél a dózis előnyösen napi 0,02 - 1000 mg, legelőnyösebben 1-3000 mg, a kezelendő életkorától és a kezelés típusától függően (megelőző vagy gyógyító).

Továbbá jelen találmány vonatkozik a gyógyászati készítményekre, amelyek hatóanyagként effektív dózisban tartalmaznak legalább egy a találmány tárgya szerinti vegyületet vagy az adott vegyületnek egy a gyógyszeriparban használatos sóját, hidrátját vagy szolvátját és egy vagy több a gyógyszeriparban alkalmazott segédanyagot.

Az említett segédanyagokat a gyógyszeripari forma és a kívánt adagolási mód szerint választjuk ki, a technika állásából ismert szokásos segédanyagok közül.

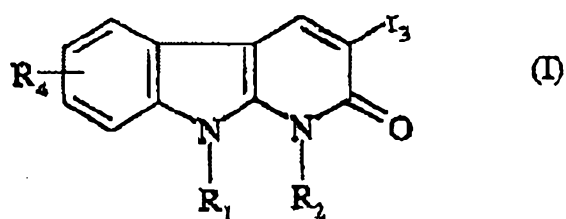
Jelen találmány szerinti gyógyászati készítmények előállíthatók orális, szublingvális, szubkután, intramuszkuláris, intravénás, topikális, lokális, intratracheális, intranazális, transzdermális, rektális adagolásra állatok és emberek számára, a fenti betegségek megelőzésére vagy kezelésére.

A megfelelő alkalmazási formák alatt értendők a szájon át adagolható formák, mint a tabletták, lágy- vagy keményszelatin kapszulák, porok, granulátumok és orális oldatok vagy szuszpenziók, a szublingválisan, szájot át, intratracheálisan, szemeken keresztül, intranazálisan, belégzéssel adagolható formák, a topikálisan, transzdermálisan, szubkután, intramuszkulárisan vagy intravénásan adagolható formák, a rektális adagolási formák és az implantátumok. A találmány szerinti vegyületek topikális alkalmazásra krémek, gélek, kenőcsök vagy bedörzsölőszerek formájában használhatók.

A szokásos eljárás szerint, a megfelelő adagolást minden beteg számára az orvos határozza meg, a beadás módja, a beteg súlya, kora és a reakciója alapján.

Szabadalmi igénypontok

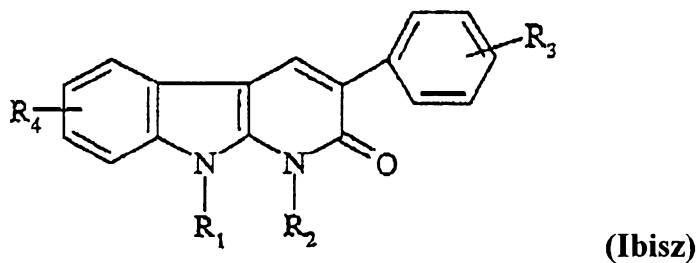
1. Az (I) képletű vegyület,



ahol,

- R₁ jelentése hidrogénatom vagy metil- vagy etil-csoport;
- R₂ jelentése metil- vagy etil-csoport; vagy
- R₁ és R₂ együttes jelentése (CH₂)₃ csoport;
- R₃ jelentése adott esetben halogénatommal vagy metil- vagy metoxi-csoporttal helyettesített fenil-csoport vagy tienil-csoport;
- R₄ jelentése hidrogén- vagy klóratom vagy metil- vagy metoxi-csoport, felhasználása rákellenes szerként hasznos gyógyszerek előállítására.

2. Az (I bisz) képletű vegyület,



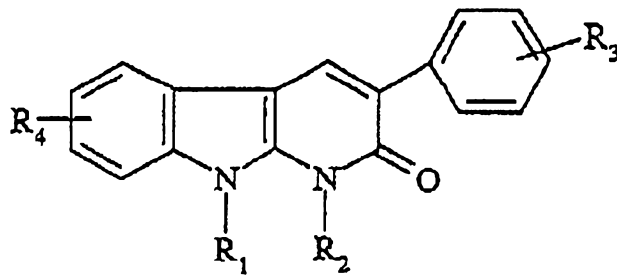
ahol,

- R₁ jelentése hidrogénatom vagy metil- vagy etil-csoport;
- R₂ jelentése metil- vagy etil-csoport; vagy

- R_1 és R_2 együttes jelentése $(CH_2)_3$ csoport;
- R_3 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy metil- vagy metoxi-csoport;
- R_4 jelentése hidrogén- vagy klóratom vagy metil- vagy metoxi-csoport,

1. igénypont szerinti felhasználása.

3. Az (Ibisz) képletű vegyület,



(Ibisz)

ahol,

- R_1 jelentése hidrogénatom vagy metil- vagy etil-csoport;
- R_2 jelentése metil- vagy etil-csoport;
- R_3 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy metil- vagy metoxi-csoport;
- R_4 jelentése hidrogén- vagy klóratom vagy metil- vagy metoxi-csoport,

1. vagy 2. igénypont szerinti felhasználása.

4. A következő vegyületek egyikének a felhasználása:

- 6-kloro-1,9-dimetil-3-fenil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-on;
- 3-(4-metoxifenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-on;
- 1,6,9-trimetil-3-(3-tienil)-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-on;
- 1,6,9-trimetil-3-fenil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-on;
- 1,6-dimetil-3-fenil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-on;

rákellenes szerként hasznos gyógyszerek előállítására.

4.

Bejelentő helyett a Meghatalmazott

Sanofi-Synthelabo

a Sanofi-Synthelabo vállalatának tulajdona

nyitva nélkül
2004 04 16 TK

Handwritten signature: *Charmaine*