SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

(22) Dátum podania prihlášky: **21. 9. 2001**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **09/676.770**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **2. 10. 2000**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **5. 8. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **8/2003**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP01/10988**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO02/28389**

(11), (21) Číslo dokumentu:

503-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7] :

A61K 31/40,
C07D403/14

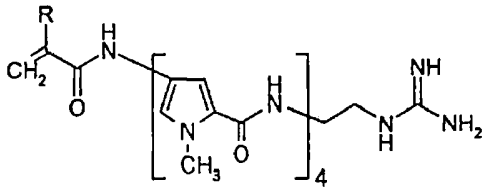
(71) Prihlasovateľ: **PHARMACIA ITALIA S. p. A., Milano, IT;**
PHARMACIA & UPJOHN COMPANY, Kalamazoo, MI, US;

(72) Pôvodca: **Fowst Camilla, Milan, IT;**
Vreeland Franzanne, Martinsville, NJ, US;
Geroni Maria Cristina Rosa, Milano, IT;

(74) Zástupca: **PATENTSERVIS BRATISLAVA, a. s., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Liečivo na liečenie nádorov obsahujúce distamycínové deriváty**

(57) Anotácia:
Liečivo na liečbu nádorov obsahujúce α-halo-génakryloylové distamycínové deriváty všeobecného vzorca (I), kde R je atóm brómu alebo chlóru, alebo ich farmaceuticky prijateľné soli. Liečivo je vhodné na liečbu rôznych typov nádorov ako solídnych a hematopoietických nádorov.



(I)

SK 503-2003 A3

PP503-2003

Liečivo na liečenie nádorov obsahujúce distamycínové deriváty

Oblasť techniky

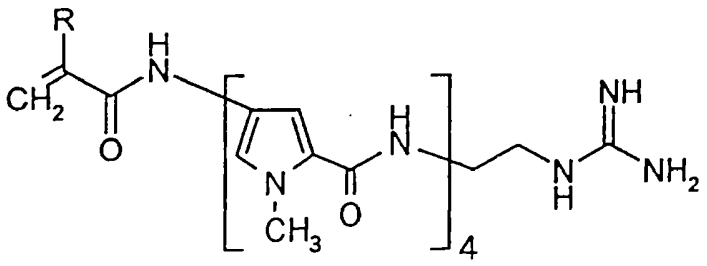
Prihláška sa týka oblasti liečby rakoviny, konkrétnejšie protinádorovej terapie, zahrnujúcej podávanie α-bróm a α-chlorakryloylových distamycínových derivátov.

Doterajší stav techniky

Distamycín A je antibiotická látka s antivírusovým a antiprotozcálnym účinkom, ktorá obsahuje polypyrolovú kostru (Nature 203: 1064 (1964); J.Med.Chem. 32: 774-778 (1989)). Niekoľko analógov distamycínu A, ďalej skrátené ako distamycínové deriváty, sú známe v odbore ako cytotoxické látky použiteľné v protinádorovej terapii. Medzinárodná patentová žiadosť WO 98/04524 v mene žiadateľa a uvedená ako odkaz opisuje akryloylové distamycínové deriváty, v ktorých je amidínová skupina distamycínu príp. nahradená koncovými skupinami obsahujúcimi dusík, ako sú napr. kyanamidínová, N-metylamidínová, guanidínová, karbamoylová, amidooximová, kyanová skupina a podobné.

Uvedené liečivo obsahuje horeuvedené α-halogénakryloylové distamycínové deriváty na použitie v protinádorovej terapii charakteristické tým, že liečivo je podávané konvenčne v určitých dávkach a v režime, ktoré umožňuje účinnú liečbu nádorov.

Preto je prvým predmetom prihlášky použitie α-halogénakryloylového distamycínového derivátu všeobecného vzorca I:



(I)

kde:

R je atóm brómu alebo chlóru,

alebo jeho farmaceuticky prijateľné soli;

pre prípravu liečiva na liečenie nádorov v režime zahrnujúcom intravenóznu infúziu liečiva ako jedinej dávky každé tri alebo štyri týždne v množstve približne od 0,85 mg/m^2 do približne 20 mg/m^2 telesného povrchu, alebo týždenne počas troch po sebe nasledujúcich týždňov každé štyri alebo päť týždňov v množstve približne od 0,3 mg/m^2/týždeň do približne 7 mg/m^2/týždeň.

Žiadosť zahrnuje použitie rôznych izomérov zlúčenín všeobecného vzorca I jednak oddelene, ako aj v zmesi a tiež metabolity a farmaceuticky prijateľné bioprekurzory označované ako preliečiva zlúčenín všeobecného vzorca I.

Farmaceuticky prijateľné soli zlúčenín všeobecného vzorca I sú soli s farmaceuticky prijateľnými anorganickými alebo organickými kyselinami, ako sú napr. kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová, dusičná, octová, propiónová, jantárová, malónová, citrónová, vínna, metánsulfonová, p-toluénsulfonová a podobné.

Konkrétnymi príkladmi zlúčenín všeobecného vzorca I podľa tejto prihlášky prípadne vo forme ich farmaceuticky prijateľných solí, výhodne s kyselinou chlorovodíkovou, sú: *N*-(5-{[(5-{[(5-{[(2-{[amino(imino)metyl]amino}etyl)amino]karbonyl}-1-metyl-1H-pyrol-3-yl)amino]karbonyl}-1-metyl-1H-pyrol-3-yl)amino]karbonyl}-1-metyl-1H-pyrol-3-yl)-4-[(2-bromakryloyl)amino]-1-metyl-1H-pyrol-2-karboxamid-hydrochlorid (vnútorný kód PNU 166 196); a

N-(5-{[(5-{[(5-{[(2-{[amino(imino)metyl]amino}etyl)amino]karbonyl}-1-metyl-1H-pyrol-3-yl)amino]karbonyl}-1-metyl-1H-pyrol-3-yl)amino]karbonyl}-1-metyl-1H-pyrol-3-yl)-4-[(2-chlorakryloyl)amino]-1-metyl-1H-pyrol-2-karboxamid-hydrochlorid.

Výhodným uskutočnením vynálezu je použitie zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R je atóm brómu, čo je zlúčenina všeobecného vzorca I označená ako PNU 166 196.

Horeuvedené zlúčeniny sú známe alebo ľahko pripraviteľné podľa známych metód, ktoré sú opísané napr. v uvedenej medzinárodnej patentovej prihláške WO 98/04524 uvedené ako odkaz.

Ďalším aspektom prihlášky je poskytnutie metódy liečby cicavca, vrátane ľudí, trpiacich nádorom, zahrnujúca podávanie distamycínových derivátov všeobecného vzorca I uvedenému cicavcovi intravenóznu infúziu ako jedinú dávku každé tri alebo štyri týždne v množstve približne od 0,35 mg/m^2 do približne 20 mg/m^2 povrchu tela, alebo týždenne počas troch po sebe nasledujúcich týždňov každé štyri alebo päť týždňov v množstve približne od 0,3 mg/m^2/týždeň do približne 7 mg/m^2/týždeň.

Presné rozmedzie dávky bude závisieť na niekoľkých faktoroch zahrnujúcich napr. vek, hmotnosť a podmienky, pri ktorých je pacient liečený. Distamycínové deriváty všeobecného vzorca I sú výhodne podávané ako intravenózne infúzie napr. v čase približne 10 minút s použitím programovateľnej kontinuálnej infúznej pumpy alebo intravenóznych infúznych vakov.

Predkladaný režim podávania je zvlášť účinný proti množstvu nádorov zahrnujúcich napr. solídne nádory ako sú gastrointestinálne nádory, napr. kolorektálna rakovina, gastroesofágová rakovina, rakovina pečene a žlčovodu a pankreatická rakovina; rakovina prostaty; rakovina semeníkov; rakovina pľúc; rakovina prsníka; malígny melanóm; rakovina vaječníka; rakovina maternice vr. cervikálnej rakoviny; rakovina hlavy a hrdla; rakovina močového mechúra a osteosarkómy; Kaposiho sarkóm vr. Kaposiho sarkómu súvisiaceho s AIDS; renálny karcinóm; hematopoietické malígne nádory, ako sú leukémia a lymfóm vr. lymfómov súvisiacich s AIDS.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa používajú na prípravu liečiva vo forme farmaceutického prípravku na použite pri liečení nádorov. Farmaceutické prípravky môžu obsahovať účinné

množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca I ako aktívnej látky v zmesi s jedným alebo viacerými farmaceuticky prijateľnými nosičmi a/alebo excipientmi a sú bežne pripravované podľa konvenčných metód známych v odbore. Napr. roztoky pre intravenóznu injekciu alebo infúziu môžu obsahovať sterilnú vodu ako nosič alebo môžu byť výhodné vo forme sterilných vodných izotonických fyziologických roztokov. Zlúčeniny všeobecného vzorca I môžu byť tiež dodávané ako jednotky lyofilizovaného prášku pre injekciu obsahujúcu príslušné množstvo aktívnej látky, ktorý je pred použitím rekonštituovaný.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo ich farmaceuticky prijateľné soli môžu byť podávané podľa horeuvedeného režimu liečby príp. s ďalšími protinádorovými látkami ako kombinovaný prípravok pre simultánne, oddelené alebo následné použitie na liečenie rakoviny.

Horeuvedené prídavné protinádorové látky zahrnujú napr. alkylačné látky, inhibítory topoizomerasy I a II, antimikrotubulové látky a antimetabolity. Napr. špecifické protinádorové látky sú izotiokyanáty, ako sú melfalan, chlorambucil, mechloretamín, cyklofosfamid, ifosfamid a busulfan; nitrosomočoviny, ako sú karmustín, larmustín, semustín a fotemustín; tetrazíny, ako sú dakarbazín a temozolomid; aziridíny, ako sú tiotepa a mitomycín C; deriváty platiny, ako sú cisplatina, karboplatina, oxaliplatina, nedaplatina a lobaplatina; deriváty kamptotecínu, ako sú CPT-11, Topotekan, 9-aminokamptotecín, 9-nitrokamptotecín a 10,11-metyléndioxykamptotecín; antracyklínové deriváty ako sú doxorubicín, daunorubicín, epirubicín, nemorubicín a idarubicín; podopylotoxinové zlúčeniny etoposid a teniposid; antrachinónový derivát ako je mitoxantron a losoxantron; akridínové deriváty ako sú amsakrin a aktinomycín D; taxany ako sú paclitaxel alebo docetaxel; vinca alkaloidy ako sú vinkristín, vinblastín, vindesín, vinorelbín; estramustín;

antifoláty ako sú metotrexát, trimetrexát, tomudex; 5-fluorpyrimidíny ako sú 5-FU, floxuridín, ftorafur a kapecitabín; cytidinové analógy ako sú cytarabín, azacytidín a gemcitabín.

Cieľom je ilustrovať žiadosť, avšak bez akýchkoľvek obmedzení sa predkladajú nasledujúce príklady.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Intravenózna infúzia *N*-(5-{[(5-{[(5-{[(2-{[amino(imino) metyl] amino}etyl)amino]karbonyl}-1-metyl-1H-pyrol-3-yl)amino]karbonyl}--1- metyl-1H- pyrol-3-yl) amino] karbonyl}-1-metyl-1H-pyrol-3--yl)-4-[(2-bromakryloyl)amino]-1-metyl-1H-pyrol-2-karboxamid--hydrochloridu (vnútorný kód PNU 166 196); ako jedna dávka každé tri týždne.

Fáza I farmakologickej štúdie sa vykonala za účelom skúmania iv podávania uvedenej zlúčeniny, podávanej ako jednej dávky každé tri týždne pacientom so solídnymi nádormi. Začiatočná dávka 0,85 mg/m^2 sa zo začiatku zvyšovala akceleračným spôsobom (100% zvýšenie dávky; 1 pacient/výška dávky) a potom konvenčným zvyšovaním dávky v skupinách 3 až 6 pacientov. V štúdii bolo 11 pacientov a bolo vyhodnotených 25 cyklov z hľadiska toxicity pri dávkach 0,85; 1,7; 3,4; 5,1 a 7,5 mg/m^2. Jeden pacient trpiaci gastrointestinálnym sarkómom a liečený hladinou dávky 5,1 mg/m^2 bol čiastočne responzívny.

Príklad 2

Intravenózna infúzia *N*-(5-{[(5-{[(5-{[(2-{[amino(imino) metyl] amino}etyl)amino]karbonyl}-1-metyl-1H-pyrol-3-yl)amino]karbonyl}--1- metyl-1H- pyrol-3-yl) amino] karbonyl}-1-metyl-1H-pyrol-3--yl)-4-[(2-bromakryloyl)amino]-1-metyl-1H-pyrol-2-karboxamid--hydrochloridu (vnútorný kód PNU 166 196), podávaného týždenne počas troch po sebe nasledujúcich týždňov každé štyri týždne.

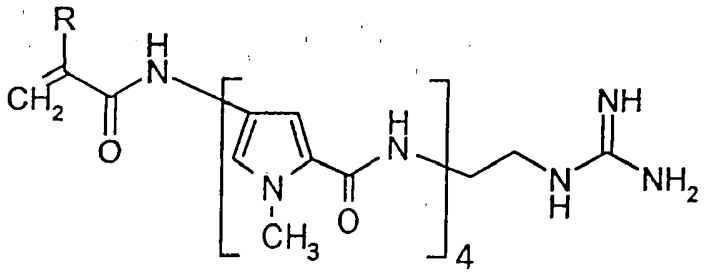
Fáza I farmakologickej štúdie sa vykonala za účelom skúmania iv podávania uvedenej zlúčeniny podávanej týždenne počas troch po sebe nasledujúcich týždňov každé štyri týždne pacientom so solídnymi nádormi. Začiatočná dávka 0,3 mg/m^2/týždeň sa zo začiatku zvyšovala akceleračným spôsobom (100% zvýšenie dávky; 1 pacient/výška dávky) a potom konvenčným zvyšovaním dávky v skupinách 3 až 6 pacientov. V štúdii bolo 6 pacientov a bolo vyhodnotených 17 cyklov z hľadiska toxicity pri dávkach 0,3; 0,6; 1,2; 2,4 a 4,8 mg/m^2/týždeň.

Priemyselná využiteľnosť

Liečivo na liečenie nádorov obsahujúce distamycínové deriváty je použiteľné na liečbu rôznych nádorov zahrnujúcich napr. solídne nádory, ako sú gastrointestinálne nádory, napr. kolorektálna rakovina, gastroesofágová rakovina, rakovina pečene a žlčovodu a pankreatická rakovina; rakovina prostaty; rakovina semeníkov; rakovina pľúc; rakovina prsníka; malígny melanóm; rakovina vaječníka, rakovina maternice vr. cervikálnej rakoviny; rakovina hlavy a hrdla;rakovina močového mechúra; sarkómy a osteosarkómy; Kaposiho sarkóm vr. Kaposiho sarkómu súvisiaceho s AIDS; renálny karcinóm; hematopoietické malígne nádory ako sú leukémia a lymfóm vr. lymfómov súvisiacich s AIDS.

Patentové nároky

1. Použitie α-halogénakryloylového distamycínového derivátu všeobecného vzorca I:



(I)

kde

R je atóm brómu alebo chlóru;

alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli;

pre prípravu liečiva na liečbu nádorov podľa režimu zahrnujúceho intravenóznu infúziu liečiva ako jednej dávky každé tri alebo štyri týždne v množstve od 0,85 mg/m^2 do 20 mg/m^2 telesného povrchu alebo týždňa po troch po sebe nasledujúcich týždňov každé štyri alebo päť týždňov v množstve od 0,3 mg/m^2/týždeň do 7 mg/m^2/týždeň.

2. Použitie podľa nároku 1, kde farmaceuticky prijateľné soli zlúčenín všeobecného vzorca I sú soli s farmaceuticky prijateľnými anorganickými alebo organickými kyselinami, ako sú napr. kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová, dusičná, octová, propiónová, jantárová, malónová, citrónová, vínna, metánsulfonová, *p*-toluénsulfonová a podobné.

3. Použitie podľa nároku 2, kde farmaceuticky prijateľnou soľou zlúčenín všeobecného vzorca I je soľ kyseliny chlorovodíkovej.

4. Použitie podľa nároku 1, kde zlúčenina všeobecného vzorca I, prípadne v podobe farmaceuticky prijateľnej soli je:

N-(5-{[(5-{[(5-{[(2-{[amino(imino)metyl]amino}etyl)amino]karbonyl}-1-metyl-1H-pyrol-3-yl)amino]karbonyl}-1-metyl-1H-pyrol-3-yl)amino]karbonyl}-1-metyl-1H-pyrol-3-yl)-4-[(2-bromakryloyl)amino]-1-metyl-1H-pyrol-2-karboxamid.

5. Použitie podľa nároku 1, kde nádor je vybraný zo skupiny obsahujúcej gastrointestinálné nádory, vr. kolorektálnej rakoviny, gastroesofágovej rakoviny, rakoviny pečene, žlčovodu a pankreatickej rakoviny; rakoviny prostaty; rakoviny semeníkov; rakoviny pľúc; rakoviny prsníka; maligny melanóm; rakoviny vaječníkov; rakoviny maternice vr. cervikálnej rakoviny; rakoviny hlavy a hrdla; rakoviny močového mechúra; sarkómy a osteosarkómy; Kaposiho sarkóm vr. Kaposiho sarkómu súvisiaceho s AIDS; renálny karcinóm; hematopoietické malígne nádory ako sú leukémia a lymfóm, vr. lymfómov súvisiacich s AIDS.

6. Použitie podľa nároku 1 v kombinácii s ďalšou protinádorovou látkou pre prípravu kombinovaného liečiva na simultánne, oddelené alebo následné použitie v protinádorovej terapii.

7. Použitie podľa nároku 6, kde ďalšia protinádorová látka je vybraná zo skupiny obsahujúcej melfalan, chlorambucil, mechloretamín, cyklofosfamid, ifosfamid, busulfan, karmustín, lomustín, semustín, fotemustín, dakarbazín, temozolomid, tiotepu, mitomycín C, cisplatinu, karboplatinu, oxaliplatinu, nedaplatinu, lobaplatinu, kamptotecín, CPT-11, Topotekan, 9-aminokamptotecín, 9-nitrokamptotecín, 10,11-metyléndioxykamptotecín, doxorubicín, daunorubicín, epirubicín, nemorubicín, idarubicín, etoposid, teniposid, mitoxantron, losoxantron, amsakrin, aktinomycín D, paclitaxel, docetaxel, vinkristín, vinblastín, vindesin, vinorelbin, estramustín, metotrexát, trimetrexát, tomudex, 5-FU, floxuridín, ftorafur, kapecitabin, cytarabin, azacytidín a gemcitabin a ich deriváty.

8. Metóda liečby cicavca, vrátane ľudí, trpiacich nádorom, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že sa cicavcovi podávajú distamycínové deriváty všeobecného vzorca I definované v nároku 1 ako intravenózna infúzia v podobe jedinej dávky každé tri alebo štyri týždne v množstve od 0,85 mg/m^2 do 20

mg/m^2 telesného povrchu alebo týždenne po troch po sebe nasledujúcich týždňov každé štyri alebo päť týždňov v množstve od 0,3 mg/m^2/týždeň do 7 mg/m^2/týždeň.

9. Metóda podľa nároku 8, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že distamycínovým derivátom všeobecného vzorca I, príp. v podobe farmaceuticky prijateľnej soli je:
N-(5-{[(5-{[(5-{[(2-{[amino(imino)metyl]amino}etyl)amino]karbonyl}-1-metyl-1H-pyrol-3-yl)amino]karbonyl}-1-metyl-1H-pyrol-3-yl)amino]karbonyl}-1-metyl-1H-pyrol-3-yl)-4-[(2-bromakryloyl)amino]-1-metyl-1H-pyrol-2-karboxamid.

10. Metóda podľa nároku 8, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že nádor je vybraný zo skupiny obsahujúcej gastrointestinálne nádory, vr. kolorektálnej rakoviny, gastroesofágovej rakoviny, rakoviny pečene, žlčovodu a pankreatickej rakoviny; rakoviny prostaty; rakoviny semeníkov; rakoviny pľúc; rakoviny prsníka; malígny melanóm; rakoviny vaječníkov; rakoviny maternice vr. cervikálnej rakoviny; rakoviny hlavy a hrdla; rakoviny močového mechúra; sarkómy a osteosarkómy; Kaposiho sarkóm vr. Kaposiho sarkómu súvisiaceho s AIDS; renálny karcinóm; hematopoietické malígne nádory ako sú leukémia a lymfóm, vr. lymfómov súvisiacich s AIDS.