

P 03 0 1 2 4 7

15674

A2

76.406/DE

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Antitumor terápia disztamicin származékokkal

KIVONAT

A találmány tárgya egy beadási időrend alfa-halogén-akri-
loil disztamicin származékok, vagy ennek gyógyszerészetileg elfo-
gadható sójának, intravénás bejuttatására. Az említett bejut-
tás lehetővé teszi több emlősben kialakult tumor kezelését.

fellemző abn: mics

01

P 03 0 1 2 4 7

S. B. G. & K.
Szabadalmi Ügyvivői Iroda
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000, Fax: 461-1099



Az

76.406/DE

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Antitumor terápia disztamicin származékokkal

Jelen találmány tárgyát általánosan a rák gyógyítása, részletesebben egy olyan antitumor terápia képezi, ami magában foglalja az alfa-bróm- és alfa-klór-akriloil disztamicin származékok bejuttatását.

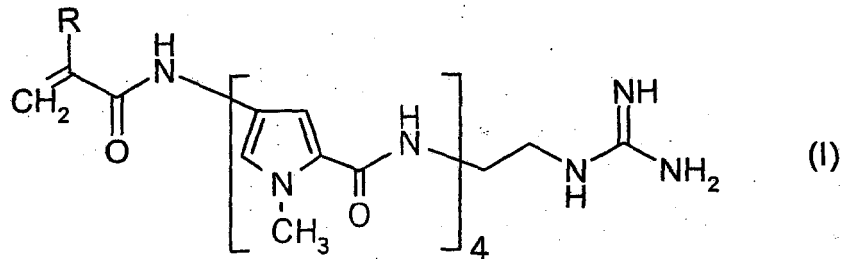
A disztamicin A egy antibiotikum, vírusölő és anti-protozoális képességgel, aminek polipirrol váza van [Nature, 203, 1064 (1964); J. Med. Chem. 32, 774-778 (1989)]. A disztamicin A több analógját – innentől disztamicin származékok – olyan citotoxikus anyagként ismerik, ami remekül alkalmazható az antitumor terápiákban.

A WO 98/04524 számú nemzetközi szabadalmi bejelentés, a szabadalmaztató nevében és amely publikációt a továbbiakban referenciaként kezelünk, közzéteszi azokat az akriloil disztamicin származékokat, amikben a disztamicin amidino részét ki lehet cserélni tetszés szerint olyan nitrogéntartalmú végcsoportokra mint például a ciánamidino, N-metilamidino, guanidino, karbamoil, amidoxim, cián és hasonló csoportokra.

Jelen találmány tárgya egy antitumor terápiában használatos gyógyszer, ami tartalmazza a feljebb említett alfa-halogén-akriloil-disztamicin származékokat, azzal jellemezve, hogy a gyógyszer megfelelő módon lett beadva egy bizonyos dózis és

szedési rendszer szerint, amely lehetővé teszi a tumorok hatékony kezelését.

Ezért, a jelen találmány első tárgya egy I általános képletű



alfa-halogén-akriloil-disztamicin származékának használata,
 ahol: R jelentése bróm, vagy klór atom;

vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadott sói;

tumorok egy meghatározott terv szerinti kezelésére alkalmas gyógyszer előállításában, ami magában foglalja a gyógyszer három vagy négy hetente intravénásan történő egyszeri beadását, a test felületének méretétől függően kb. 0,85 mg/m²-től kb. 20 mg/m²-ig, vagy hetente vagy három egymást követő hétig négy vagy öt hetente kb. 0,3 mg/m²/hét mennyiségtől kb. 7 mg/m²/hét mennyiségig.

A jelen találmány általános köre magába foglalja az I általános képletű vegyület által lefedett összes lehetséges izomer használatát, külön-külön vagy összekeverve is, csakúgy mint az I általános képletű vegyület metabolitjait és a gyógyszerészetileg elfogadott bio-prekursorokat, másnéven előgyógyszereket is.

Az I általános képletű vegyületnek azok a gyógyszerészetileg elfogadható sói, amik gyógyszerészetileg elfogadható szervesen



vagy szerves savakkal mint például a sósav, hidrobromid, kénsav, salétromsav, ecetsav, propionsav, borostyánkősav, malonsav, citromsav, borkősav, metánszulfonsav, p-toluolszulfonsav és a többi.

A jelen találmány szerint az I általános képletű vegyületek tetszés szerint gyógyszerészetileg elfogadható sók formájában, lehetőség szerint sósavval a következők:

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-brómakriloil)amino]-1-metil-1H-pirrol-2-karboxamid hidroklorid (belső kód PNU 166196); és

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-brómakriloil)amino]-1-metil-1H-pirrol-2-karboxamid hidroklorid.

A jelen találmány egyik előnyös megvalósítási formájában azt az I általános képletű vegyületet használjuk, amiben R jelente bróm atom, vagyis az I általános képletű vegyület a korábban bemutatott PNU 166196.

A feljebb említett vegyületek ismertek, vagy könnyen előállíthatók ismert módszerekkel, amiket például, a korábban említett WO 98/04524 számú nemzetközi szabadalmi bejelentésben ismertettek, amelyet itt referenciaként csatoltunk.

A találmány tárgya továbbá az olyan emlősök – az embert is ide értve – gyógyítása, amelyek tumortól szenvednek, az I



általános képletű vegyület disztamicin származékainak bejuttatásával az említett emlősbe, intravénás infúzióval, egyszeri beadással, három vagy négy hetente történő egyszeri beadással, a test felületének méretétől függően kb. 0,85 mg/m²-től kb. 20 mg/m²-ig, vagy hetente vagy három egymást követő hétig négy vagy öt hetente kb. 0,3 mg/m²/hét mennyiségtől kb. 7 mg/m²/hét mennyiségig.

A pontos dózistartomány több különböző dologtól függ, ide értve a kort, a súlyt és a kezelendő beteg állapotát.

Az I általános képletű vegyület disztamicin származékait, előnyösen intravénásan juttatjuk be a szervezetbe, például 10 percenként egy programozható, folytonosan befecskendező pumpával, vagy intravénás infúziós zacskókkal.

A jelen beadási rendszer különösen hatásos egy sor tumor típus ellen, ide értve a szilárd tumorokat mint például a gyomor-bél tumorokat, mint például a kolorektális rák, nyelőcső rák, májrák és eperák, valamint a hasnyálmirigy rák; prosztatata rák; hererák; tüdőrák; mellrák; rosszindulatú melanóma; petefészek rák; méhrák ide értve a méhnyak rákot is; a fej és nyak rákjait; húgyhólyagrák; szarkóma és csontszarkóma; Kaposi szarkóma ide értve az AIDS-hez kapcsolódó Kaposi szarkómát; veserák; a vér rosszindulau rákjai mint a leukémia vagy a limfóma, ide értve az AIDS-hez kapcsolódó limfómákat is.

Mint azt már korábban említettük, az I általános képletű vegyületet egy tumorok kezelésére alkalmas gyógyszer készítésében használják, gyógyszerészeti készítmény formájában.



A gyógyszerészeti készítmény hatékony mennyiséget tartalmazhatnak az I általános képletű vegyületből, az aktív összetevőből, egy vagy több gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval és/vagy kötőanyaggal együtt, és általában a következő, a szakterületen jól ismert, hagyományos módszerekkel állítjuk elő.

Például az intravénás befecskendezésnél vagy infúziónál alkalmazott oldatok tartalmazhatnak hordozóként steril vizet, vagy előnyösen, eleve steril vizes izotóniás sóoldat formában lehetnek.

Az I általános képletű vegyület az injekciózáshoz fagyasztva szárított por adagokban is előállíthatók, amik megfelelő mennyiségű aktív összetevőt tartalmaznak, és a használat előtt az oldatot helyre lehet állítani.

Ráadásul az I általános képletű vegyületet, vagy azok gyógyszerészetileg elfogadható sóit a korábban említett szedési rendszer szerint más tumor ellen használható anyagokkal is be lehet adni, kombinált készítményként a rákellenes terápiában egyszerre, külön, vagy szakaszosan használva.

A feljebb említett plusz tumor ellen használható anyagok közé tartoznak például az alkilező anyagok, topoizomeráz I és II inhibitorok, antimicrotubulus anyagok, és antimetabolitok.

Például bizonyos tumorok kezelésére alkalmas anyagok lehetnek mustárok, mint például a melfalan, klorambucil, mechloreタミン, ciklofoszfamid, ifoszfamid és buszulfan; nitrozokarbamidok mint például a karmusztin, lormusztin, szemusztin és fotemusztin; tetrazinok mint például a dakarbazin



és temozolomid; aziridinek mint például a tiotepa és mitomicin C; platina származékok mint például a ciszplatin, karboplatin, oxaliplatin, nedaplatin és lobaplatin; kamptotecin származékok mint például a CTP-11, Topotecán, 9-amino-kamptotecin, 9-nitro-kamptotecin és 10,11-metiléndioxi-kamptotecin; antraciklin származékok mint például a doxorubicin, daunorubicin, epirubicin, nemorubicin és idarubicin; az etoposide és teniposide podofillotoxin vegyületek; antrakinon származékok mint a mitoxantron és lozoxantron; akridin származékok mint az amszakrin és aktinomaicin D; taxánok mint a paklitaxel vagy docetaxel; vinca alkaloidák mint a vinkrisztin, vinblasztin, vindezin, vinorelbin; estramustin; antifolátok mint a metotrexát, trimetrexát, tomudex; 5 fluorpirimidinek mint az 5-FU, floxuridin, ftorafur és kapecitabin; citidin analógok mint a citarabin, azacitidin és gemcitabin.

Jelen találmány bemutatásának céljával és anélkül, hogy határokat szabnánk annak, a következő példákkal szolgálunk.

1. példa

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-brómakriloil)amino)-1-metil-1H-pirrol-2-karboxamid hidroklorid (belső kód PNU 166196) intravénás infúziója, minden harmadik héten egyszeri beadásként



Az I-es fázisú klinikai vizsgálat azért lett elvégezve, hogy tanulmányozzuk az összetevő intravénás beadását három hetente egyszeri beadásnál olyan betegeknél, akiknek szilárd tumoruk van.

A 0,85 mg/m² kezdő dózist eleinte meg kellett emelni gyorsított módon (100% dózis növelés; 1 beteg/dózis szint) aztán hagyományos adagokban növeltük 3-6 betegből álló csoportokban. Eddig 11 beteg van, és 25 ciklus toxicitása lett kiértékelve a 0,85; 1,7; 3,4; 5,1; és 7,5 mg/m² dózis szinteken. Egy gasztrointesztinális szarkómás beteg, aki 5,1 mg/m² dózis szinten lett kezelve részleges reakciót mutatott a kezelésre.

2. példa

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-brómakriloil)amino]-1-metil-1H-pirrol-2-karboxamid hidroklorid (belső kód PNU 166196) intravénás infúziója, négy hetente három egymást követő hétig

Az I-es fázisú klinikai vizsgálat azért lett elvégezve, hogy tanulmányozzuk az összetevő beadását négy hetente három egymást követő hétig olyan betegeknél, akiknek szilárd tumoruk van.

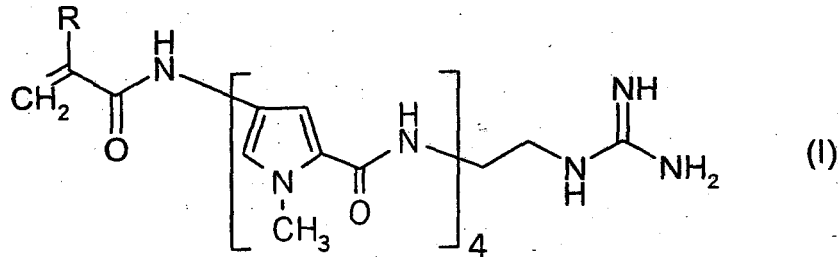
A 0,3 mg/m²/hét kezdő dózist eleinte meg kellett emelni gyorsított módon (100% dózis növelés; 1 beteg/dózis szint) aztán meghatározott adagokban növeltük 3-6 betegből álló

csoportokban. Eddig 6 beteg van, és 17 ciklus toxicitása lett kiértékelve a 0,3; 0,6; 1,2; 2,4; és 4,8 mg/m²/hét dózis szinteken.



SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Az I általános képletű vegyület



alfa-halogén-akriloil disztamicin származékainak használata,
amikben: R jelentése bróm- vagy klór atom;

vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadott sói;

tumorok egy meghatározott terv szerinti kezelésére alkalmas gyógyszer előállításában, ami magában foglalja a gyógyszer három vagy négy hetente intravénásan történő egyszeri beadását, a test felületének méretétől függően kb. 0,85 mg/m²-től kb. 20 mg/m²-ig, vagy hetente vagy három egymást követő hétig négy vagy öt hetente kb. 0,3 mg/m²/hét mennyiségtől kb. 7 mg/m²/hét mennyiségig.

2. Az 1 igénypont szerinti használat, ahol az I általános képletű vegyület gyógyszerészetileg elfogadható sói azok, amik gyógyszerészetileg elfogadható szerves vagy szervetlen savakkal mint például a sósav, hidrobromid, kénsav, salétromsav, ecetsav, propionsav, borostyánkősav, malonsav, citromsav, borkősav, metánszulfonsav, p-toluolszulfonsav, stb. készülnek.

3. A 2. igénypont szerinti használat, ahol az I általános képletű vegyület gyógyszerészetileg elfogadható sója a hidroklorid só.

4. Az 1. igénypont szerinti használat, ahol az I általános képletű vegyület gyógyszerészetileg elfogadható só:

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-brómakriloil)amino]-1-metil-1H-pirrol-2-karboxamid.

5. Az 1. igénypont szerinti használat, ahol a tumort egy csoport tumor közül választják ki, amely magában foglalja a gyomor-bél tumorokat, amilyen például a kolorektális rák, nyelőcső rákot, májrákot és eperákot, valamint a hasnyálmirigy rákot; prosztatatarákot; hererákot; tüdőrákot; emlőrákot; rosszindulatú melanómát; petefészek rákot; méhrák ide értve a méhnyakrákot is; a fej és nyak rákjait; húgyhólyagrákot; szarkómát és csontszarkómát; Kaposi szarkómát, ide értve az AIDS-hez kapcsolódó Kaposi szarkómát; veserákot; a vér rosszindulatú rákjait. mint például a leukémiát vagy a limfómát, ide értve az AIDS-hez kapcsolódó limfómákat is.

6. Az 1. igénypont szerinti használat, ami kombinált készítmény formájában magában foglal egy újabb, a tumor szimultán, külön vagy egymás után történő kezelésére alkalmas anyagot.

7. A 6. igénypont szerinti használat, ahol az újabb tumor kezelésére alkalmas anyagot egy csoportból választjuk ki, amely

magában foglalja a következő anyagokat: melfalan, klorambucil, mehloretamin, ciklofoszfamid, ifosfamid, buszuflan, karmusztin, lormusztin, szemusztin, fotemusztin, dakarbazin, temozolomid, tiotepa, mitomicin C, ciszplatin, karboplatin, oxaliplatin, nedaplatin, lobaplatin, CTP-11, Topotecán, 9-amino-kamptotecin, 9-nitro-kamptotecin és 10,11-metiléndioxi-kamptotecin, doxorubicin, daunorubicin, epirubicin, nemorubicin, idarubicin, etoposide, teniposide, mitoxantron, lozoxantron, amszakrin, aktinomaicin D, paklitaxel, docetaxel, vinkrisztin, vinblasztin, vindezin, vinorelbin, estramustin, metotrexát, trimetrexát, tomudex, 5-FU, floxuridin, ftorafur, kapecitabin, citarabin, azacitidin és gemcitabin, valamint ezek származékai.

8. Eljárás olyan emlősök – az embert is ide értve – gyógyítására, amelyek tumortól szenvednek, azzal jellemezve, hogy az 1. igénypontban meghatározott I általános képletű vegyület disztamicin származékait juttatjuk be az említett emlősbe, intravénásan, egyszeri beadással, a test felületének méretétől függően kb. 0,85 mg/m²-től kb. 20 mg/m²-ig, vagy hetente vagy három egymást követő hétig négy vagy öt hetente kb. 0,3 mg/m²/hét mennyiségtől kb. 7 mg/m²/hét mennyiségig.

9. A 8. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az I általános képletű vegyület disztamicin származéka, adott esetben a következő:

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-brómakriloil)amino]-1-metil-1H-pirrol-2-karboxamid.

10. A 8. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a tumort egy csoport tumor közül választjuk ki, amely magában foglalja a gyomor-bél tumorokat, mint például a kolorektális rákot, nyelvcső rákot, májrákot és eperákot, valamint a hasnyálmirigy rákot; prosztatata rákot; hererákot; tüdőrákot; mellrákot; rosszindulatú melanómát; petefészek rákot; méhrákot, ide értve a méhnyakrákot is; a fej és nyak rákjait; a húgyhólyagrákot; szarkómát és csontszarkómát; Kaposi szarkómát ide értve az AIDS-hez kapcsolódó Kaposi szarkómát; veserákot; a vér rosszindulauú rákjait, mint a leukémiát vagy a limfómát, ide értve az AIDS-hez kapcsolódó limfómákat is.

Korjelölés nélkül

A meghatalmazott:

Derzsi Katalin

szabadalmi ügyvivő

az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda tagja

H-1062 Budapest, Andrásy út 113.
Telefon: 461-1090 Fax: 461-1099

U.C.