

P04 0745

4.07.12

SSY-78

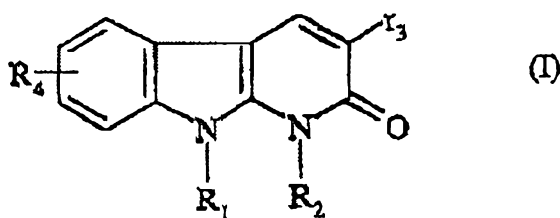
Piridoindolon származékokon és rákellenes szereken alapuló gyógyszeripari kombinációk és alkalmazások

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

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

KIVONAT

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, különböző rákellenes szerekekkel való kombinációjára vonatkozik.

FK

P 0 4 0 7 4 5

4.2073

Piridoindolon származékokon és rákellenes szereken alapuló gyógyszeripari kombinációk
és alkalmazásuk

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

KÖZZÉTÉTELI PÉLD/3V

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)

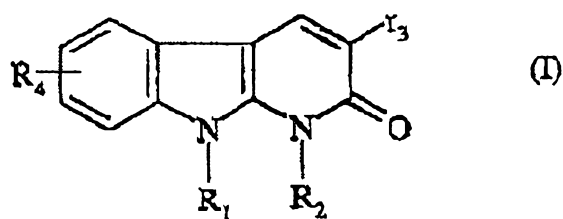
Nemzetközi bejelentés: PCT/FR02/01450 (2002.04.26.)
közzététel: WO 02/087575 (2002.11.07.)

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

SSY-78/MK

**Piridoindolon származékokon és rákellenes szereken alapuló
gyógyszeripari kombinációk**

Jelen találmány piridoindolon származékok rákellenes szerekkel képzett új kombinációira és az őket tartalmazó gyógyászati készítményekre vonatkozik. Jelen találmányban használható piridoindolon származékok az (I) képletű vegyületek,

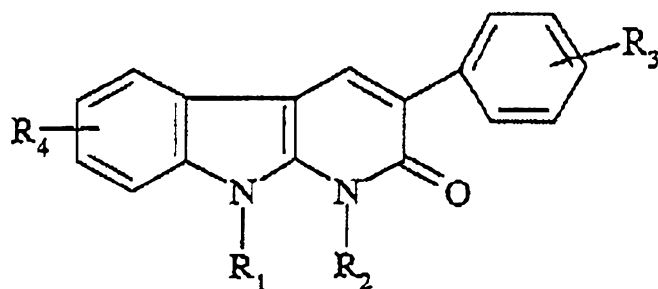


ahol,

- 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.

Azt találtuk, hogy az (I) képletű vegyületek, melyek rákellenes szerek, előnyösen kombinálhatók más rákellenes szerekkel.

Előnyös piridoindolon származékok azok az (I) képletű vegyületek,

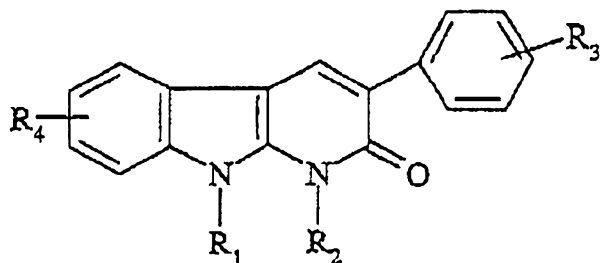


(Ibis)

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 hidrogén- vagy halogénatom vagy metil- vagy metoxi-csoport;
- R_4 jelentése hidrogén- vagy klóratom vagy metil- vagy metoxi-csoport.

Különösen előnyös piridoindolon származékok azok az (Ibis) képletű vegyületek,

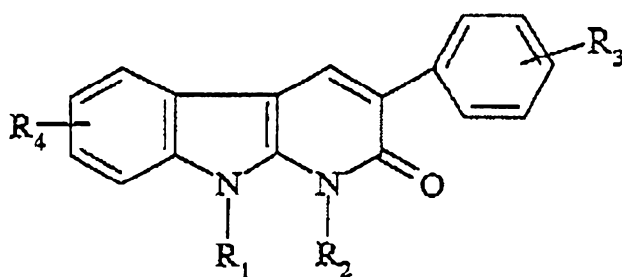


(Ibis)

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.

Még előnyösebb piridoindolon származékok azok az (Ibis) képletű vegyületek,



(Ibisz)

ahol,

- R_1 jelentése 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.

Példaként a találmány szerinti piridoindolin származékok 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.

Az (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.

Az (I) képletű 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.

Az (I) képletű vegyületek általában $10\mu M$ -nál kisebb IC_{50} értéket mutatnak a multi-rezisztens MDA-A1 sejtvonalon.

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

Számos (I) képletű vegyületet *in vivo* is értékelték immunhiányos SCID (az angol Severe Combined Immuno Deficiency-ből) egérbe szubkután beültetett emberi tumorok xenograft modelljén.

Az állatok kezelését az (I) képletű 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 50 és 300 mg/kg közötti dózis beadása esetén bizonyos (I) képletű vegyületek 20%-nál kisebb T/C arányhoz vezettek.

Egy (I) képletű vegyület és egy másik rákellenes szer kombinációjának antiproliferációs hatásait az MDA-A1-es, fent említett multi-rezisztens, sejtvonalon mérték, a referencia módszer (J. M. Derocq és társai) szerint. A rákellenes szerrel önmagában elért IC_{50} értéket összehasonlították az ugyanannak a rákellenes szernek és egy (I) képletű vegyületnek a kombinációjával elért értékkel. Az IC_{50} érték látványos csökkenését figyelték meg. Az IC_{50} értékeket egy 2-től 100-ig terjedő faktorral lehet osztani, de bizonyos (I) képletű piridoindolonok és egy másik rákellenes szer kombinálása esetén ez az érték 100 fölé is emelkedhet.

Például a paclitaxellel önmagában elért IC_{50} értéket összehasonlítottuk a paclitaxelnek az 1,6,9-trimetil-3-fenil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-onnal képzett kombinációjával elért értékkel. Az IC_{50} -et 14-től 100-ig terjedő faktorral lehet osztani az alkalmazott 1,6,9-trimetil-3-fenil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-on koncentrációjától függően.

A vizsgálatok eredményei szinergikus hatást mutatnak, valamint a találmány szerinti kombinációk komponenseinek antiproliferációs hatásának az erősítését. Jelen találmány szerint az (I) képletű vegyületeket egy vagy több rákellenes hatóanyaggal kombinálva alkalmazzuk. Ezek a hatóanyagok nevezetesen lehetnek tumorgátló vegyületek, mint amilyenek az alkilezőszerek, az alkálszulfonátok (busulfan), a dacarbazine, a procarbazine, a nitrogén mustárok (chlormethine, melphalan, chlorambucil), ciklofoszfamid, ifoszfamid; a nitrozoureák, mint a carmustine, lomustine, semustine vagy streptozocin; a daganatgátló alkaloidok, mint a vincristine vagy vinblastine; a taxánok, mint a paclitaxel; a daganatgátló antibiotikumok, mint az actinomycine; az interkalációs komplexek, a daganatgátló antimetabolitok, folát antagonisták, a methotrexate; purin szintézis inhibitorok; purin analógok, mint a merkaptopurin, a 6-tioguanin; a pirimidin szintézis gátlók, az aromataz inhibitorok, a capecitabine és a pirimidin analógok, mint a fluorouracil, gemcitabine, cytarabine és citozin arabinozid; a brequinar; a rákellenes

hormonális agonisták és antagonisták, beleértve a tamoxifent; a kináz inhibitorok, az imatinib; a növekedési faktor gátlók; bizonyos, a rákgyógyászatban hatásos gyulladásgátló szerek, mint a pentosane poliszulfát, a kortikoszteroidok, a prednisone, a dexamethasone; a topoizomeráz-gátlók, mint az etoposide, az antraciklinek, beleértve a doxorubicint, a bleomycint, a mitomycint és a methramycint; a rákellenes fém-komplexek, a platina-komplexek, a cisplatin, a carboplatin, az oxaliplatin; az interferon alfa, a trifeniltiofoszforamid, az altretamin; az antiangiogén szerek; az immunterápiás hatásjavító szerek.

A találmány szerinti kombinációk 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, epehólyagrák, hasnyálmirigyrák; 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 haemangiómákat, 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.

Továbbá jelen találmány vonatkozik a gyógyászati készítményekre, melyek hatóanyagként effektív dózisban tartalmaznak legalább egy (I) képletű

vegyületet vagy az adott vegyületnek egy a gyógyszeriparban használatos sóját, hidrátját vagy szolvátját, terápiásan hasznos mennyiségű egy vagy több másik rákellenes hatóanyagot valamint 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 vagy bármely más úton történő adagolásra állatok és emberek számára, a fenti betegségek megelőzésére vagy kezelésére.

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).

A rákellenes hatóanyagok, amelyekkel az (I) képletű vegyületeket kombináljuk, szokásos adagban használatosak.

A megfelelő alkalmazási formák alatt értendők a szájon át adagolható formák, mint a tabletták, lágy- vagy keményzselyatin kapszulák, porok, granulátumok és orális oldatok vagy szuszpenziók, a szublingválisan, szájot át, intratracheálisan, szemem 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.

A találmány egy további aspektusa szerint egy vagy több (I) képletű vegyület és egy vagy több másik rákellenes hatóanyag beadható egyidejűleg,

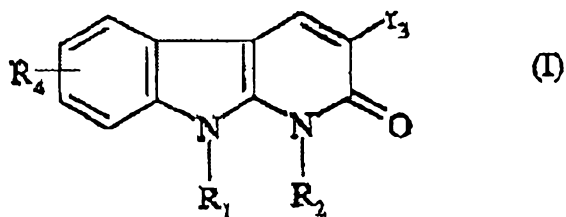
szekvenciálisan vagy időben eltolva, a daganatos sejtek burjánzása által okozott vagy súlyosbított betegségek kezelésére.

A találmány szerinti kombinációk készlet formájában is megjeleníthetők, amelyek egyrészt tartalmaznak legalább egy (I) képletű vegyületet, másrészt pedig egy vagy több másik rákellenes hatóanyagot.

Továbbá a találmány kiterjed a rákos sejtek burjánzása által okozott vagy súlyosbított betegségek kezelési módjára is, amely szerint az ezt igénylő személynek legalább egy, terápiásan hatásos mennyiségű, (I) képletű vegyületet adunk egy vagy több másik rákellenes hatóanyaggal kombinálva.

Szabadalmi igénypontok

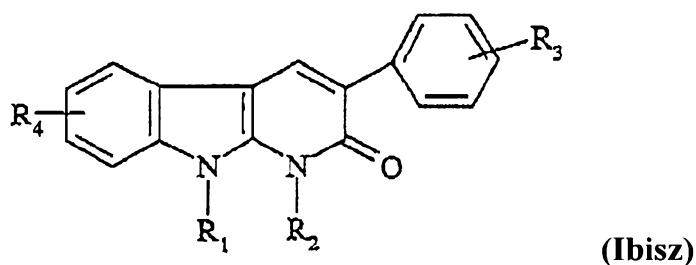
1. Legalább egy (I) képletű vegyület,



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, kombinációja egy vagy több rákellenes hatóanyaggal.

2. 1. igénypont szerinti, legalább egy (Ibisz) képletű vegyületet,

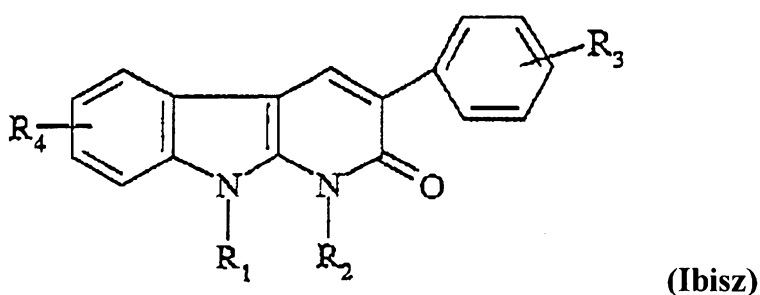


ahol,

- 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 hidrogén- vagy halogénatom vagy metil- vagy metoxi-csoport;
- R_4 jelentése hidrogén- vagy klóratom vagy metil- vagy metoxi-csoport, tartalmazó kombináció.

3. 1. vagy 2. igénypont szerinti, legalább egy (Ibisz) képletű vegyületet,



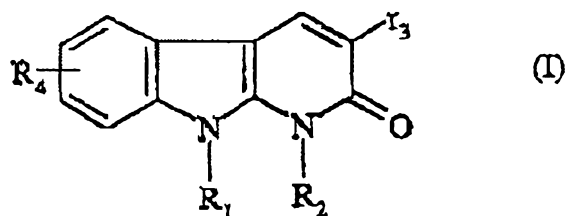
ahol,

- 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, tartalmazó kombináció.

4. 1.igénypont szerinti kombináció, amelyben az (I) képletű vegyület a következő vegyületek egyike:

- 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.

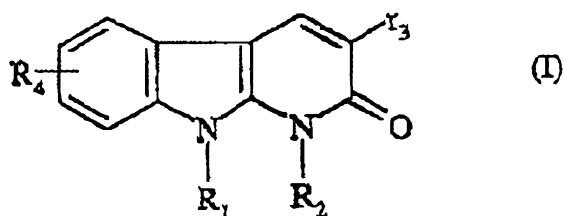
5. Gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy legalább egy (I) képletű vegyületet,



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, tartalmaz, egy vagy több másik rákellenes hatóanyaggal, és egy vagy több gyógyszeriparban alkalmazott segédanyaggal kombinálva.

6. Daganatos sejtek burjánzásának kezelésére alkalmazott készlet, azzal jellemezve, hogy egyrésztől legalább egy (I) képletű vegyületet,



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, másrészt pedig egy vagy több rákellenes hatóanyagot tartalmaz, amikor is ezek a vegyületek elválasztott részekben vannak elhelyezve, egyidejű, szekvenciális vagy időben eltolt beadás céljára.

Bejelentő helyett a Meghatalmazott

szociális-politikai

78. 10. 1978

CHUNGKING

a Szociális-politikai és a Szociális-politikai

1. 7. 1978
 ray 2 nélkül
 2004. 05. 24. PR