

P04 00041

77.296/BE

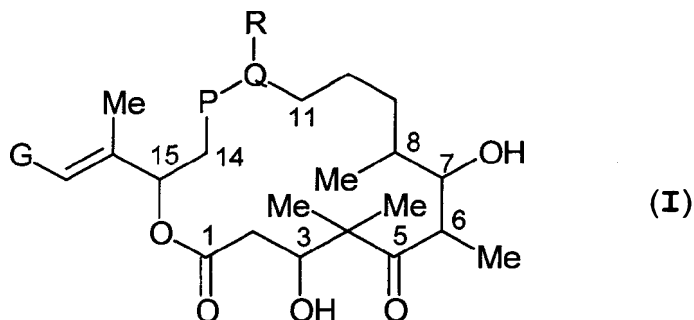
A2

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

alkalmazása
Epotilonszármazékok makacs tumorok kezelésére szolgáló
gyógyszerkészítmények előállítására

A találmány tárgya bizonyos hatásos epotilonszármazékok alkalmazása olyan tumorok kezelésére, melyek más kemoterápiás hatóanyagokkal szemben kezdettől fogva rezisztensek vagy a kezelés folyamán rezisztenssé válnak. Az eljárásban alkalmazott készítmények hatóanyagként egy



általános képletű vegyületet tartalmaznak, amelyben

P-Q szén-szén kettős kötés vagy epoxid;

G



általános képletű csoport; és

R hidrogénatom, alkil- vagy szubsztituált alkilcsoport.

A készítmények orálisan beadva is hatásosak.

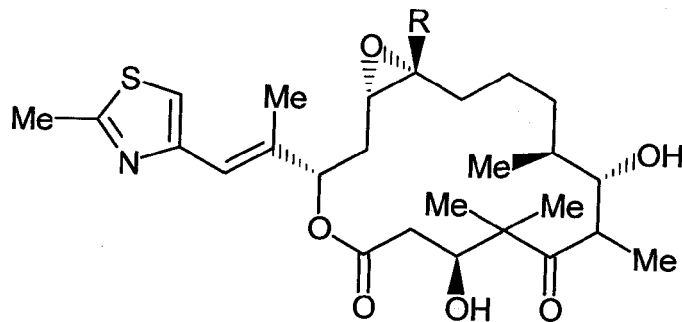
PK

alkalmazása *szelvény*

Epotilonszármazékok makacs tumorok kezelésére
gyógyhatásúként való előállítására **KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**

A találmány tárgya bizonyos hatásos epotilonszármazékok alkalmazása olyan tumorok kezelésére, melyek más kemoterápiás hatóanyagokkal szemben rezisztensek.

Az epotilonok a farmakológia területén alkalmazott makrolid vegyületek. Így például a



epotilon A
R = H

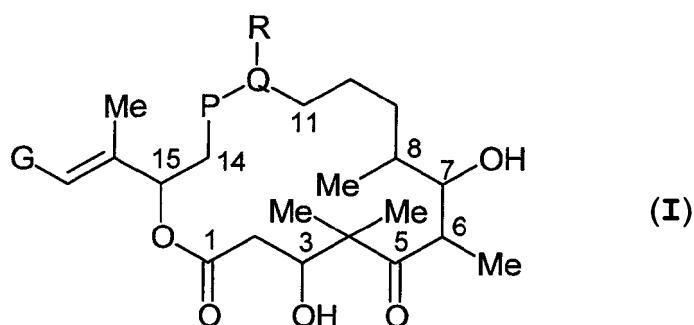
epotilon B
R = Me

képletű Epotilon A és Epotilon B a paclitaxelhez (TAXOL®) hasonlóan mikrotubulus-stabilizáló hatású lehet, így a gyorsan burjánzó, például a tumorsejtekkel szemben vagy egyéb hiperproliferációs betegségekben citotoxikus hatást mutatnak. Ennek leírása megtalálható például az alábbi szakirodalmi helyeken: [Angew. Chem. Int. Ed. Engl., Vol. 35, No.13/14,1567-1569 (1996)]; a W093/10121 számon 1993. május 27-én közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés; és a W097/19086 számon 1997. május 29-én közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés.

Az Epotilon A és B származékait és analógjait szintetizálták, ezek sokféle rák és egyéb, abnormális sejtszaporodással járó betegség kezelésére alkalmazhatók. Ilyen analógokat ismertettek Hofle és munkatársai [Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 35, No.13/14 (1996)]; Nicolaou és munkatársai [Angew Chem. Int. Ed.

Engl., Vol. 36, No. 19, 2097-2103 (1997)]; valamint Su és munkatársai [Angew Chem. Int. Ed. Engl., Vol. 36, No. 19, 2093-2096 (1997)]. Az epotilonszármazékok bizonyos esetekben jobb tulajdonságokat mutatnak, mint az eredeti Epotilon A és B. A találmány azal foglalkozik, hogy két ilyen epotilonszármazék alkalmazható bizonyos olyan tumorok kezelésére, melyek más kemoterápiás hatóanyagokkal, például a taxánok családjába tartozó onkolitikus (tumoroldó) szerekkel szemben rezisztensnek mutatkoztak.

Tehát a találmány szerint olyan tumorok, melyek rákellenes taxán hatóanyagokkal végzett kezeléssel szemben klinikai rezisztenciát mutatnak, kezelhetők az



általános képletű vegyületek – melyekben G, P, Q és R jelentése az alábbiakban megadott – közül választott epotilonszármazékokkal. Az (I) általános képletű vegyületek sokkal hatásosabbnak bizonyultak, mint az ismert kemoterápiás szerek, például a fenti Epotilon A és B, és bizonyos más, például a taxán-sorozatba tartozó hatóanyagok. Az (I) általános képletű vegyületek további előnye, hogy a legtöbb rákellenes szerrel ellentétben orálisan beadva is hatásosak.

A rajzok rövid magyarázata:

Az 1. ábra oszlopdiagramján a találmány szerinti vegyületek citotoxicitási spektruma látható.

A 2(A). ábrán látható diagram két epotilonszármazék Pat-7 humán petfészekrák-sejtekben mutatott tumorelleses hatását hasonlítja össze.

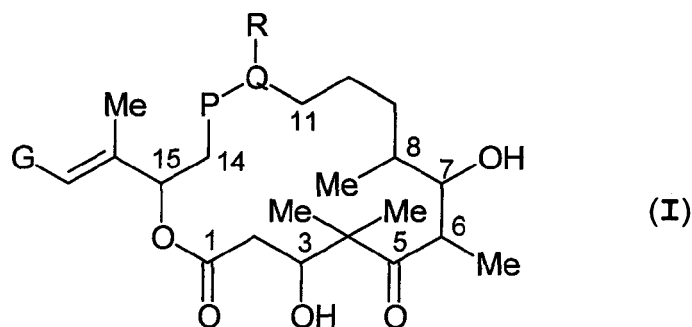
A 2(B). ábrán látható diagram egy találmány szerinti vegyület dóziszválasz-görbéje.

A 3. ábrán két epotilonszármazék tumorelleses hatását hasonlítjuk össze A2780Tax humán petfészekrák-sejtekben.

A 4. ábrán egy orális epotilonszármazék és egy intravénás epotilonszármazék tumorelleses hatását hasonlítjuk össze Pat-7 humán petfészekrák-sejtekben.

Az 5. ábrán néhány epotilonszármazék szerkezete látható.

A találmány szerinti eljárás előnyös kezelést biztosít olyan tumorokra, melyek más kemoterápiás hatóanyagokkal, például a taxán-családba tartozó szerekkel végzett kezelésre rezisztensnek mutatkoztak. A „kezelésre rezisztens” a leírásban egyrészt olyan tumorokra vonatkozik, amelyek kezdetben sem reagálnak egy kemoterápiás szerrel végzett kezelésre, másrészt olyanokra, amelyek kezdetben reagálnak, de a kezelés folyamán rezisztenssé válnak. A találmány szerinti eljárásban alkalmazott vegyületek epotilonok, ezek az onkológiai hatóanyagok egyik csoportját képezik. A találmány szerinti epotilonszármazékok az



általános képletű vegyületek – amelyekben

P-Q egy szén-szén kettős kötés vagy egy epoxid;

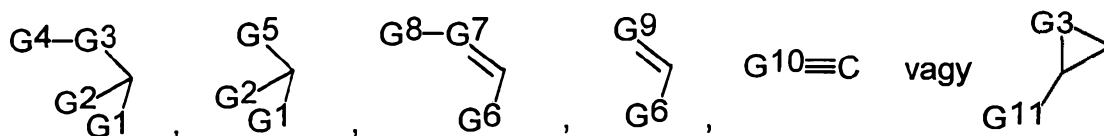
G jelentése



általános képletű csoport;

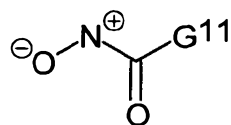
R jelentése hidrogénatom, alkil- vagy szubsztituált alkil-csoport;

R¹ jelentése



általános képletű csoport;

R² jelentése



általános képletű csoport;

G¹ jelentése hidrogén- vagy halogénatom, ciano-, alkil- vagy szubsztituált alkilcsoport;

G² jelentése hidrogénatom, alkil- vagy szubsztituált alkil-csoport;

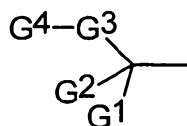
G³ jelentése oxigénatom, kénatom vagy -NZ¹- általános képletű csoport;

G⁴ jelentése hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkilcsoport, -OZ², -NZ², Z³, Z²C=O-, Z⁴SO₂- csoport, vagy adott esetben szubsztituált glikozilcsoport;

G⁵ jelentése halogénatom, -N₃, -NCS, -SH, -CN, -NC, -N(Z¹)₃⁺ általános képletű vagy heteroarilcsoport;

- G^6 jelentése hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, trifluor-metil-, $-OZ^5$, $-SZ^5$ vagy $-NZ^5Z^6$ általános képletű csoport;
- G^7 jelentése $-CZ^7$ általános képletű csoport vagy nitrogénatom;
- G^8 jelentése hidrogén- vagy halogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, $-OZ^{10}$, $-SZ^{10}$ vagy $-NZ^{10}Z^{11}$ általános képletű csoport;
- G^9 jelentése oxigénatom, kénatom, $-NH-NH-$ vagy $-N=N-$ képletű csoport;
- G^{10} jelentése nitrogénatom vagy $-CZ^{12}$ általános képletű csoport;
- G^{11} jelentése amino-, szubsztituált amino-, alkil-, szubsztituált alkil-, aril- vagy szubsztituált arilcsoport;
- Z^1 , Z^6 , Z^9 és Z^{11} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, acil- vagy szubsztituált acilcsoport;
- Z^2 jelentése hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, aril-, szubsztituált arilcsoport vagy heterociklusos csoport;
- Z^3 , Z^5 , Z^8 és Z^{10} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, acil-, szubsztituált acil-, aril- vagy szubsztituált arilcsoport;
- Z^4 jelentése alkil-, szubsztituált alkil-, aril-, szubsztituált aril- vagy heterociklusos csoport;
- Z^7 jelentése hidrogénatom, halogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, aril-, szubsztituált arilcsoport, $-OZ^8$, $-SZ^8$ vagy $-NZ^8Z^9$ általános képletű csoport; és
- Z^{12} jelentése hidrogén- vagy halogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, aril- vagy szubsztituált arilcsoport;

azzal a feltétellel, hogy ha R^1 jelentése

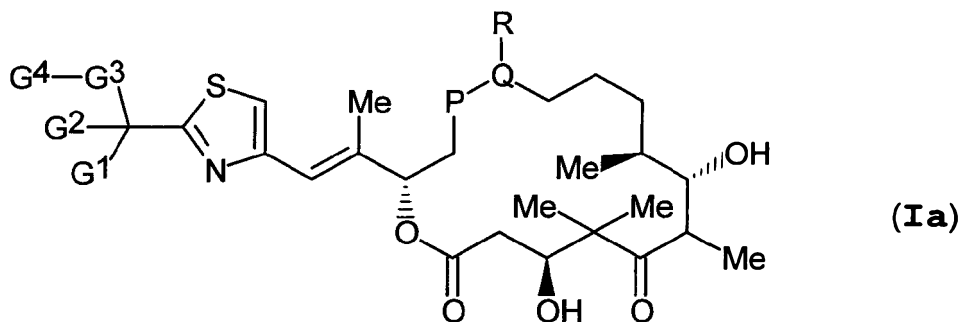


általános képletű csoport, akkor G^1 , G^2 , G^3 és G^4 nem veheti fel egyidejűleg az alábbi jelentéseket:

G^1 és $G^2 = H$, $G^3 = O$ és $G^4 = H$ vagy $Z^2C=O$ általános képletű csoport, amelyben Z^2 jelentése alkilcsoport -,

gyógyászatilag elfogadható sóik, továbbá valamennyi hidrátjuk, szolvátjuk, geometriai, optikai és sztereoizomerük.

A találmány szerinti vegyületek közül előnyösek az



általános képletűek, amely képletben

P-Q jelentése egy szén-szén kettős kötés vagy epoxid-kötés;

R jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

G^1 jelentése hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkilcsoport vagy halogénatom;

G^2 jelentése hidrogénatom, alkil- vagy szubsztituált alkilcsoport;

G^3 jelentése oxigénatom, kénatom vagy $-NZ^1$ általános képletű csoport;

Z^1 jelentése hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, acil- vagy szubsztituált acilcsoport;

G^4 jelentése hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, $-OZ^2$,

$-NZ^2Z^3$, $Z^2C=O$, Z^4SO_2 általános képletű csoport vagy adott esetben szubsztituált glikozilcsoport, amelyben

Z^2 jelentése hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, aril-, szubsztituált aril- vagy heterociklusos csoport;

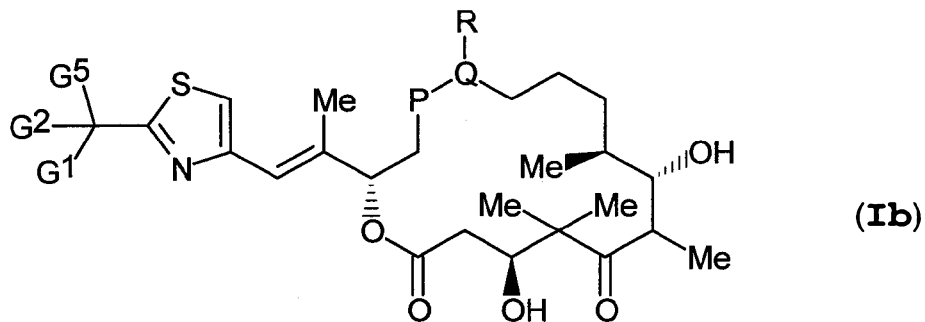
Z^3 jelentése hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, acil- vagy szubsztituált acilcsoport; és

Z^4 jelentése alkil-, szubsztituált alkil-, aril-, szubsztituált aril- vagy heterociklusos csoport;

azzal a feltétellel, hogy G^1 , G^2 , G^3 és G^4 nem veheti fel egyidejűleg az alábbi jelentéseket:

G^1 és G^2 = hidrogénatom, G^3 = oxigénatom és G^4 = hidrogénatom vagy $Z^2C=O$ általános képletű csoport, amelyben Z^2 jelentése alkilcsoport.

A találmány szerinti vegyületek egy további előnyös csoportját képezik az



általános képletű vegyületek, amelyekben

P-Q jelentése egy szén-szén kettős kötés vagy epoxid-kötés;

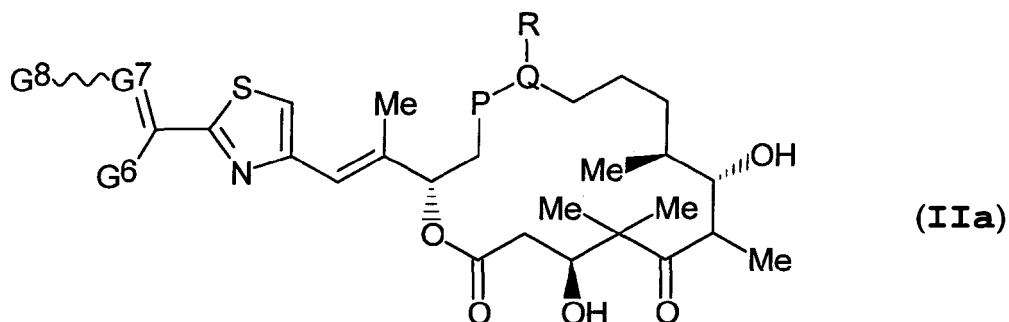
R jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

G^1 jelentése hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkilcsoport vagy halogénatom;

G^2 jelentése hidrogénatom, alkil- vagy szubsztituált alkilcsoport; és

G^5 jelentése halogénatom, $-N_3$, $-NCS$, $-SH$, $-CN$, $-NC$ csoport vagy egy heterociklusos csoport.

A találmány szerinti vegyületek egy további előnyös csoportját képezik a



általános képletű vegyületek, amelyekben

P-Q jelentése egy szén-szén kettős kötés vagy epoxid-kötés;

R jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

G^6 jelentése hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, tri-fluor-metil-csoport, $-OZ^5$, $-SZ^5$ vagy $-NZ^5Z^6$ általános képletű csoport, amelyben

Z^5 jelentése hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, acil- vagy szubsztituált acilcsoport; és

Z^6 jelentése hidrogénatom, alkil- vagy szubsztituált alkil-csoport;

G^7 jelentése $-CZ^7$ általános képletű csoport vagy nitrogénatom;

Z^7 jelentése hidrogén- vagy halogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, aril-, szubsztituált arilcsoport vagy $-OZ^8$, $-SZ^8$ vagy $-NZ^8Z^9$ általános képletű csoport, amelyekben

Z^8 jelentése hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, acil- vagy szubsztituált acilcsoport; és

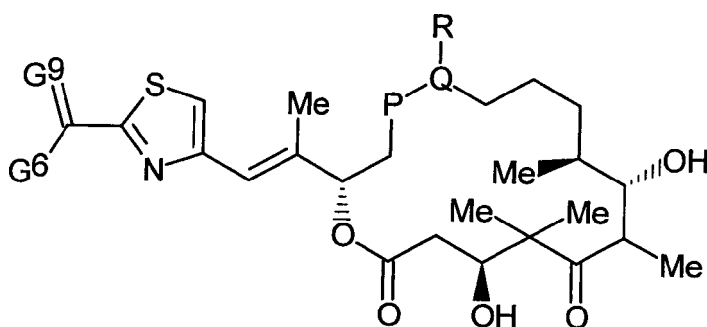
Z^9 jelentése hidrogénatom, alkil- vagy szubsztituált alkil-csoport;

G^8 jelentése hidrogén- vagy halogénatom, alkil-, szubsztituált alkilcsoport, vagy $-OZ^{10}$, $-SZ^{10}$ vagy $-NZ^{10}Z^{11}$ általános képletű csoport, amelyekben

Z^{10} jelentése hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, acil-, szubsztituált acil-, aril- vagy szubsztituált arilcsoport; és

Z^{11} jelentése hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, acil- vagy szubsztituált acilcsoport.

A találmány szerinti vegyületek egy további előnyös csoportját képezik a



(IIb)

általános képletű vegyületek, amelyekben

P-Q jelentése egy szén-szén kettős kötés vagy epoxid-kötés;

R jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

G^6 jelentése hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, trifluor-metil-csoport, $-OZ^5$, $-SZ^5$ vagy $-NZ^5Z^6$ általános képletű csoport, amelyben

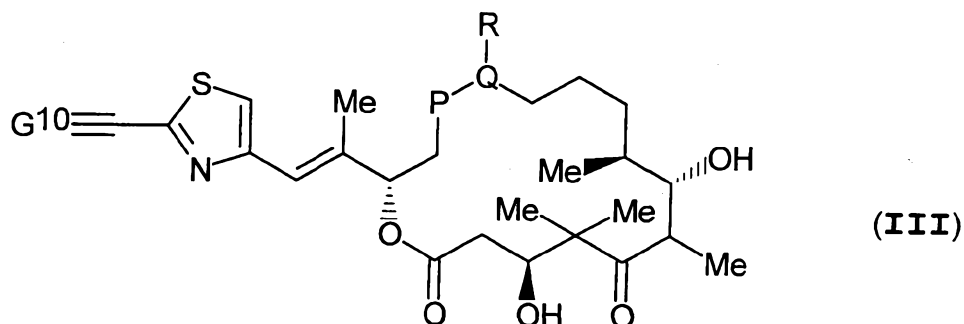
Z^5 jelentése hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, acil- vagy szubsztituált acilcsoport; és

Z^6 jelentése hidrogénatom, alkil- vagy szubsztituált alkilcsoport; és

G^9 jelentése oxigénatom, kénatom vagy $-N=N-$ csoport.

A találmány szerinti vegyületek egy további előnyös csoport-

ját képezik a



általános képletű vegyületek, amelyekben

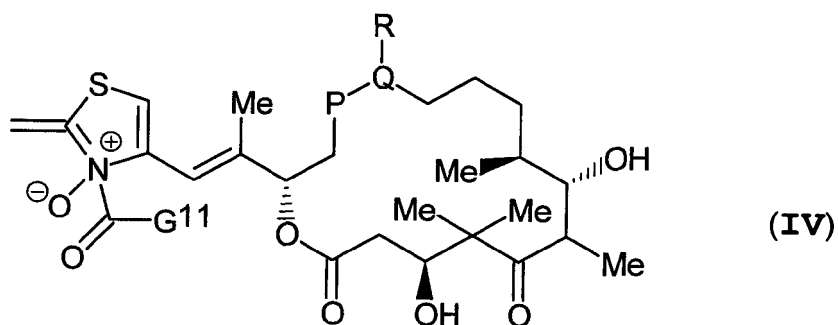
P-Q jelentése egy szén-szén kettős kötés vagy epoxid-kötés;

R jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

G¹⁰ jelentése nitrogénatom vagy egy CZ¹² általános képletű csoport, amelyben

Z¹² jelentése hidrogén- vagy halogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, aril- vagy szubsztituált arilcsoport.

A találmány szerinti vegyületek egy további előnyös csoportját képezik a



általános képletű vegyületek, amelyekben

P-Q jelentése egy szén-szén kettős kötés vagy epoxid-kötés;

R jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport; és

G¹¹ jelentése amino-, szubsztituált amino-, alkil-, szubsztituált alkil-, aril- vagy szubsztituált arilcsoport.

A találmány szerinti vegyületek egy különösen előnyös csoportját képezik az alábbiak:

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-3-{2-[2-azido-
-metil)-4-tiazolil]-1-metil-vinil}-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-
-pentametil-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-7,11-dihidroxi-
-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-amino-metil-4-tiazo-
lil)-vinil]-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,HR*,12R*,16S*]}-3-[2-{2-[[[(1,1-
-dimetil-etoxi)-karbonil]-amino}metil]-4-tiazolil}-1-metil-vinil]-
-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciklo-
[14.1.0]heptadekán-5,9-dion;

{4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]}-16-[2-{2-[[[(1,1-dimetil-
-etoxi)-karbonil]-amino}metil]-4-tiazolil}-1-metil-vinil]-4,8-
-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-1-oxa-13(Z)-ciklohexadecén-2,6-
-dion;

{4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]}-16-{2-[2-(amino-metil)-4-
-tiazolil]-1-metil-vinil]-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-1-
-oxa-13(Z)-ciklohexadecén-2,6-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-7,11-dihidroxi-
-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-{2-[(pentanoil-oxi)-metil]-4-
-tiazolil}-vinil]-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-7,11-dihidroxi-
-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-{2-[(naftoil-oxi)-metil]-4-
-tiazolil}-vinil]-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-7,11-dihidroxi-3-
-{2-[2-[[[(2-metoxi-etoxi)-acetyl-oxi]-metil]-1-metil-4-tiazo-
lil]-vinil]-8,8,10,12-tetrametil-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]hep-
tadekán-5,9-dion;



{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-7,11-dihidroxi-
-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-{2-[(N-propionil-amino)-
-metil]-4-tiazolil}-vinil]-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-
-5,9-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-7,11-dihidroxi-3-
-[2-(3-acetil-2,3-dihidro-2-metilén-4-tiazolil)-1-metil-vinil]-
-7,11-dihidroxi-8,8,10,12-tetrametil-4,17-dioxa-biciklo[14.1,0]-
heptadekán-5,9-dion-N-oxid;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-7,11-dihidroxi-3-
-[2-[2-(metoxi-metil)-4-tiazolil]-1-metil-vinil]-8,8,10,12-
-tetrametil-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-7,11-dihidroxi-
-8,8,10,12,16-pentametil-3-{1-metil-2-[2-(fenoxi-metil)-4-
-tiazolil]-vinil}-4,17-dioxa-biciklo[14.1,0]heptadekán-5,9-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-3-[2-{2-[(etil-
-tio)-metil]-4-tiazolil}-1-metil-vinil]-7,11-dihidroxi-
-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciklo[14.1,0]heptadekán-
-5,9-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-3-{2-[2-(etoxi-
-metil)-4-tiazolil]-1-metil-vinil}-7,11-dihidroxi-8,8,10,12-
-tetrametil-4,17-dioxa-biciklo[14.1,0]heptadekán-5,9-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-7,11-dihidroxi-
-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-{2-[(2,3,4,6-tetraacetil- α -
-glükózil-oxi)-metil]-4-tiazolil}-vinil]-4,17-dioxa-biciklo-
[14.1.0]heptadekán-5,9-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-7,11-dihidroxi-
-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-{2-[(2',3',4',6'-tetraacetil-
- β -glükózil-oxi)-metil]-4-tiazolil}-vinil]-4,17-dioxa-biciklo-



[14.1.0]heptadekán-5,9-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-7,11-dihidroxi-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-{2-[(6'-acetil- α -glükózil-oxi)-metil]-4-tiazolil}-vinil]-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-{2-[(p-toluolszulfonil-oxi)-metil]-4-tiazolil}-vinil]-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-3-{2-[2-(bróm-metil)-4-tiazolil]-1-metil-vinil}-7,11-dihidroxi-8,8,10,12-tetrametil-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-3-[2-(5-bróm-2-metil-4-tiazolil)-1-metil-vinil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12-tetrametil-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-3-{2-[2-(ciano-metil)-4-tiazolil]-1-metil-vinil}-7,11-dihidroxi-8,8,10,12-tetrametil-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion;

{4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]}-16-{2-[2-(ciano-metil)-4-tiazolil]-1-metil-vinil}-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-1-oxa-13(Z)-ciklohexadecén-2,6-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-7,11-dihidroxi-3-{2-[2-(1H-imidazol-1-il-metil)-4-tiazolil]-1-metil-vinil}-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-3-[2-(2-formil-4-tiazolil)-1-metil-vinil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12-tetrametil-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion;



{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-3-[2-(2-formil-4-tiazolil)-1-metil-vinil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-3-[2-(2-vinil-4-tiazolil)-1-metil-vinil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12-tetrametil-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-7,11-dihidroxi-3-[2-[2-(metoxi-imino)-4-tiazolil]-1-metil-vinil]-8,8,10,12-tetrametil-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-7,11-dihidroxi-8,8,10,12-tetrametil-3-{1-metil-2-[[2-(fenil-metil)-imino]-metil]-4-tiazolil}-vinil}-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-3-[2-(2-acetil-4-tiazolil)-1-metil-vinil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12-tetrametil-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-7,11-dihidroxi-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-(2-oxiranil-4-tiazolil)-vinil]-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,HR*,12R*,16S*]}-7,11-dihidroxi-3-[2-[2-(2-jód-vinil)-4-tiazolil]-1-metil-vinil]-8,8,10,12-tetrametil-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,HR*,12R*,16S*]}-7,11-dihidroxi-3-[2-(2-vinil-4-tiazolil)-1-metil-vinil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12-tetrametil-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-{1-metil-2-[2-(metil-amino)-metil]-4-tiazolil}-vinil}-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion;

1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,HR*,12R*,16S*]}-3-[2-{2-[[2-(dimetil-amino)-etil]-amino]-metil]-4-tiazolil}-1-metil-vinil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]-heptadekán-5,9-dion;

1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,HR*,12R*,16S*]}-3-[2-{2-[(dimetil-amino)-metil]-4-tiazolil}-1-metil-vinil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciklo[14.)-0]heptadekán-5,9-dion;

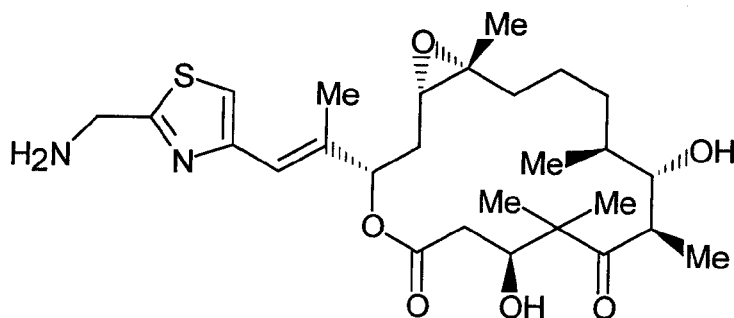
1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,HR*,12R*,16S*]}-3-{2-[2-[[bisz(2-metoxi-etil)-amino]-metil]-4-tiazolil]-1-metil-vinil}-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]-heptadekán-5,9-dion;

1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,HR*,12R*,16S*]}-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-{2-[(4-metil-1-piperazinil)-metil]-4-tiazolil}-vinil]-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion;

1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,HR*,12R*,16S*]}-4-[2-7,11-dihidroxi-8,8,10,12-tetrametil-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-3-il)-1-propenil]-2-tiazolkarbonsav; és

1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,HR*,12R*,16S*]}-4-[2-7,11-dihidroxi-8,8,10,12-tetrametil-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-3-il)-1-propenil]-2-tiazolkarbonsav-metil-észter.

A találmány szerinti vegyületek közül különösen előnyös a



képletű 1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,HR*,12R*,16S*]}-7,11-dihidroxi-

-8,8,10,12,16-pentametil-3-{1-metil-2-[2-(amino-metil)-4-tiazolil]-vinil}-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion.

A fenti (I) általános képletű epotilonszármazékok ismert vegyületek; leírásuk és egy eljárás előállításukra megtalálható a 00/50423 szabadalmi iratban. Azt azonban mindeddig nem ismerték fel, hogy ezek az epotilonszármazékok hatásosak olyan tumorok kezelésében, melyek más ismert kemoterápiás ágensekkel szemben rezisztensek.

Az (I) általános képletű vegyületek leírásához alkalmazott kifejezések jelentése a következő:

Az „alkilcsoport” egyenes vagy elágazó láncú, 1-20 szénatomos, előnyösen 1-7 szénatomos telített, adott esetben szubsztituált szénhidrogéncsoportot jelent. A „kis szénatomszámú alkilcsoport” adott esetben szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent.

A „szubsztituált alkilcsoport” például 1-4 szubsztituenssel, így például halogénatommal, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, hidroxil-, alkoxil-, cikloalkoxil-, heterocikloalkoxil-, oxo-, alkanoil-, aril-, aril-oxil-, aralkil-, alkanoil-oxil-, amino-, alkil-amino-, aril-amino-, aralkil-amino-, cikloalkil-amino-, heterociklo-amino-csoporttal, vagy az alkil-, aril- vagy aralkil-, alkanoil-amino-, aroil-amino-, aralkanoil-amino-, szubsztituált alkanoil-amino-, szubsztituált aril-amino-, szubsztituált aralkanoil-amino-, tio-, alkil-tio-, aril-tio-, aralkil-tio-, cikloalkil-tio-, heterociklo-tio-, alkil-tiono-, aril-tiono-, aralkil-tiono-, alkil-szulfonil-, aril-szulfonil-, aralkil-szulfonil-, szulfonamido- (például $-SO_2NH_2$), szubsztituált szulfon-

amido-, nitro-, ciano-, karboxil-, karbamoil- (például $-\text{CONH}_2$), szubsztituált karbamoil- (például $-\text{CONH-alkil-}$, $-\text{CONH-aril-}$, $-\text{CONH-aralkil}$ vagy az olyan esetek, amikor a nitrogénatom az alkil-, aril- vagy aralkilcsoportok közül választott két szubsztituenst hordoz), alkoxi-karbonil-, aril-, szubsztituált aril-, guanidino- vagy heterociklusos, például indolil-, imidazolil-, furil-, tienil-, tiazolil-, pirrolidil-, piridil-, pirimidil- és hasonló csoportok közül választott 2 szubsztituenst hordozó aminocsoporttal szubsztituált. Ha a szubsztituens, mint mondtuk, további szubsztituenst hordoz, az lehet halogénatom, alkil-, alkoxi-, aril- vagy aralkilcsoport. Az alkil- és szubsztituált alkilcsoportra fent megadott definíciók az alkoxicsoportok alkil-részeire is érvényesek.

Az „alkenilcsoport” telítetlen, adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogéncsoport, mely 1-9 szénatomból áll, és egy vagy több kettős kötést tartalmaz. Szubsztituensként az alkilcsoport fent megadott szubsztituensei közül választott egy vagy több csoportot hordozhat.

A „halogénatom” fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot jelent.

A „gyűrűrendszer” egy adott esetben szubsztituált, 1-3 gyűrűt, és legalább egy gyűrűben legalább egy szén-szén kettős kötést tartalmazó rendszert jelent. Ilyen például – de nem kizárólag – egy aril- vagy egy részben vagy teljesen telítetlen heterociklusos gyűrűrendszer, amely adott esetben szubsztituált.

Az „arilcsoport” mono- vagy biciklusos aromás szénhidrogéncsoportot jelent, amely a gyűrűrészben 6-12 szénatomot tartalmaz, például fenil-, naftil-, bifenil- vagy difenilcsoport, ame-



lyek mindegyike adott esetben szubsztituált.

Az „aralkil” kifejezés olyan arilcsoportot jelent, mely egy nagyobb egységhez egy alkilcsoporton keresztül kapcsolódik, például benzilcsoport.

A „szubsztituált arilcsoport” például 1-4 szubsztituenssel, például alkil-, szubsztituált alkilcsoporttal, halogénatommal, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, hidroxil-, alkoxil-, cikloalkoxil-, heterociklo-oxil-, alkanoil-, alkanoil-oxil-, amino-, alkil-amino-, dialkil-amino-, aralkil-amino-, cikloalkil-amino-, heterociklo-amino-, alkanoil-amino-, tio-, alkil-tio-, cikloalkil-tio-, heterociklo-tio-, ureido-, nitro-, ciano-, karboxil-, karboxil-alkil-, karbamoil-, alkoxil-karbonil-, alkil-tiono-, aril-tiono-, alkil-szulfonil-, szulfonamido-, aril-oxil- és hasonló csoportokkal szubsztituált arilcsoportot jelent. A szubsztituensek a halogénatomok, hidroxil-, alkil-, alkoxil-, aril-, szubsztituált alkil-, szubsztituált aril- és aralkil-csoportok közül választott további egy vagy több szubsztituenst hordozhatnak.

A „cikloalkilcsoport” egy adott esetben szubsztituált, telített gyűrűrendszert jelent, amely előnyösen 1-3 gyűrűt és gyűrűnként 3-7 szénatomot tartalmaz, és adott esetben egy további 3-7 szénatomos telítetlen karbociklusos gyűrűvel kondenzált. Ilyen például a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptil-, ciklooktil-, ciklodecil-, ciklododecil- és adamantilcsoport. Szubsztituensként egy vagy több fent megadott jelentésű alkilcsoportot vagy egy vagy több, az alkilcsoport szubsztituenseként fent megadott csoportot hordozhat.

A „heterogyűrű” vagy „heterogyűrűs” vagy „heterociklusos”

kifejezések egy adott esetben szubsztituált, telítetlen, részlegesen vagy teljesen telített, aromás vagy nem aromás gyűrűs csoportra vonatkoznak; ez lehet például egy 4-7-tagú monociklusos, 7-11-tagú biciklusos, vagy 10-15-tagú triciklusos gyűrűrendszer, amely legalább egy széntartalmú gyűrűben legalább egy heteroatomot tartalmaz. A heterociklusos csoport minden heteroatomot tartalmazó gyűrűje 1, 2 vagy 3 heteroatomot, és pedig nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot tartalmazhat, amelyek közül a nitrogén- és kénatom adott esetben oxidált, a nitrogénatom pedig adott esetben kvaternizált lehet. A heterogyűrű bármely heteroatomján vagy szénatomján keresztül kapcsolódhat.

Monociklusos heterogyűrűs csoportok például a pirrolidinil-, pirrolil-, indolil-, pirazolil-, oxetanil-, pirazolinil-, imidazolil-, imidazolinil-, imidazolidinil-, oxazolil-, oxazolidinil-, izoxazolinil-, izoxazolil-, tiazolil-, tiadiazolil-, tiazolidinil-, izotiazolil-, izotiazolidinil-, furil-, tetrahydrofuril-, tienil-, oxadiazolil-, piperidil-, piperazinil-, 2-oxo-piperazinil-, 2-oxo-piperidinil-, 2-oxo-pirrolidinil-, 2-oxazepinil-, azepinil-, 4-piperidonil-, piridil-, N-oxo-piridil-, pirazinil-, pirimidinil-, piridazinil-, tetrahidropiránil-, tetrahidrotiopiránil-, tetrahidrotiopiránil-szulfon-, morfolinil-, tiomorfolinil-, tiomorfolinil-szulfoxid-, tiomorfolinil-szulfon-, 1,3-dioxolán-, tetrahydro-1,1-dioxo-tienil-, dioxanil-, izotiazolidinil-, tietanil-, tiiranil-, triazinil-, triazolil- és hasonló csoportok.

Biciklusos heterogyűrűs csoportok például a benzotiazolil-, benzoxazolil-, benzotienil-, kinuklidinil-, kinolinil-, kinoli-

nil-N-oxid-, tetrahydroizokinolinil-, izokinolinil-, benzimidazolil-, benzopiranyl-, indolizinil-, benzofuril-, kromonil-, kumarinil-, cinnolinil-, kinoxalinil-, indazolil-, pirrolopiridil-, furopiridinil- (például furo[2,3-c]piridinil-, furo[3,1-b]piridinil- vagy furo[2,3-b]piridinil), dihidroizoindolil-, dihidrokinazolinil- (például 3,4-dihidro-4-oxo-kinazolinil-), benzizotiazolil-, benzizoxazolil-, benzodiazinil-, benzofurazanil-, benzo-tiopiranyl-, benzotriazolil-, benzpirazolil-, dihidrobenzofuril-, dihidrobenzotienil-, dihidrobenzo-tiopiranyl-, dihidrobenzo-tiopiranyl-szulfon-, dihidrobenzopiranyl-, indolinil-, izokromanil-, izoindolinil-, naftiridinil-, ftalazinil-, piperonil-, purinil-, piridopiridil-, kinazolinil-, tetrahydrokinolinil-, tienofuril-, tienopiridil-, tienotienil- és hasonló csoportok.

A „gyűrűrendszer” vagy „heterociklusos csoport” szubsztituense lehet egy vagy több, az alkil- vagy arilcsoportok szubsztituenseiként fent leírt csoport, vagy kisebb heterogyűrűk, például epoxidok, aziridinek és hasonlóak.

Az „alkanoilcsoport” -C(O)-alkil-csoportot, a „szubsztituált alkanoilcsoport” -C(O)-(szubsztituált alkil)-csoportot jelent.

A „heteroatomok” lehetnek oxigén-, kén- vagy nitrogénatomok.

Az (I) általános képletű vegyületek sokféle szerves és szervetlen savval képezhetnek sókat. Ilyenek például a sósavval, hidrogén-bromiddal, metánszulfonsavval, hidroxietánszulfonsavval, kénsavval, ecetsavval, trifluor-ecetsavval, maleinsavval, benzolszulfonsavval, toluolszulfonsavval képzett sók, és sok egyéb olyan só, melyet a gyógyszergyártásban jártas szakemberek

jól ismernek. Ezeket a sókat úgy állítjuk elő, hogy egy (I) általános képletű vegyületet ekvivalens mennyiségű savval reagáltatunk olyan közegben, amelyből a só kicsapódik, vagy vizes közegben, és utána bepároljuk.

A találmány szerinti vegyületek zwitterionokat („belső sók”) is képezhetnek, és ezek is a találmány oltalmi körébe tartoznak. Ugyancsak a találmány oltalmi körébe tartoznak az (I)-(IV) általános képletű vegyületek szolvátjai és hidrátjai.

A találmány szerinti vegyületek előfordulhatnak többféle optikai, geometriai és sztereoizomer formájában. Bár a vegyületeket itt csak egyféle optikai elrendezésben tüntettük fel, a találmány oltalmi köre minden izomerre és azok keverékeire is kiterjed.

A találmány szerinti vegyületek mikrotubulus-stabilizáló szerek, ezért alkalmasak különféle rákok és kóros szövetképződéssel járó zavarok kezelésére, mint például – de nem kizárólag – a következők:

– karcinóma, így például hólyag-, emlő-, vastagbél, vese-, máj-, tüdő-, petefészek-, hasnyálmirigy-, gyomor-, méhnyak-, pajzsmirigy- és bőrkarcinóma, beleértve a pikkelysejtes karcinómát;

– limfoid eredetű haematopoeticus (vérképzőszervi) tumorok, például leukémia, akut limfocitás leukémia, akut limfoblasztos leukémia, B-sejt lymphoma, T-sejt lymphoma, Hodgkins lymphoma, non-Hodgkins lymphoma, szőrsejt-lymphoma és Burketts lymphoma;

– csontvelő eredetű haematopoeticus tumorok, például akut és krónikus mielogén leukémiák és promielocitás leukémia;

- egyéb tumorok, például melanoma, seminoma (csírahámdaganat), tetratocarcinoma, neuroblastoma és glioma;

- a központi és perifériás (környéki) idegrendszer tumorai, például astrocytoma, neuroblastoma, glioma, és Schwann-daganatok (velőshüvely-daganatok);

- mesenchymalis (magzati kötőszöveti) eredetű tumorok, például fibrosarcoma (rostos szarkóma), rhabdomyosarcoma és csontszarkóma valamint

- egyéb tumorok, például melanoma, xenoderma pigmentosum, keratoactanthoma, seminoma, tüszős pajzsmirigyák és teratocarcinoma.

A fenti indikációk megadása mellett nem lehet bizonyosan meghatározni, hogy az megnevezett vagy egyéb tumor-típusok közül melyek mutathatnak rezisztenciát az onkológiai kezeléssel szemben. Az „onkológiai kezelés” daganatos rákok citotoxikus hatású kemoterápiás ágensekkel végzett kezelését jelenti. Ilyen kemoterápiás ágensek például a taxán-családba tartozó rákellenes szerek. Ismert például, hogy sok olyan pacienseben, aki kezdetben reagál a taxánvegyületekkel végzett onkológiai kezelésre, bizonyos idő elteltével rezisztencia alakul ki, és hogy a taxánkezelésre – éppúgy mint gyakorlatilag bármely rákellenes szerrel végzett kezelésre – nem minden rák reagál. Továbbá bizonyos betegségek – például a colorectalis (vastagbél-végbél) rákok vagy a melanoma – eleve rezisztensek a taxánkezelésre.

A találmány szerinti epotilonszármazékok igen erős hatású citotoxikus szerek, melyek a nano-koncentrációk alsó tartományában is képesek elpusztítani a ráksejteket, és a tubulin polime-

rizációjának indukálásában körülbelül kétszer olyan hatásosak, mint a paclitaxel. Még fontosabb, hogy a találmány szerinti vegyületek *in vitro* és *in vivo* egyaránt megőrzik rákellenes hatásukat olyan humán rákokkal szemben, melyek természettől fogva érzéketlenek a paclitaxelre vagy rezisztenssé váltak rá.

Nem korlátozó példák az olyan tumorokra, melyekkel szemben a találmány szerinti epotilonszármazékok jelentős tumorellenes hatást mutattak:

[1] Paclitaxelre rezisztensek: HCT116/VM46 colorectalis rák (multidrog-rezisztens, MDR), Pat-21 emlő- és Pat-7 petefészek-karcinóma (klinikai izolátumok, a rezisztencia mechanizmusa nem teljesen ismert), A2780Tax petefészek-karcinóma (tubulin mutáció);

[2] Paclitaxelre érzéketlenek: Pat-26 humán hasnyálmirigy-karcinóma (klinikai izolátum) és M5076 egér fibrosarcoma; és

[3] Paclitaxelre érzékenyek: A2780 petefészek-karcinóma és LS147T és HCT humán vastagbél-karcinóma.

Ezen túlmenően az (I) általános képletű vegyületek orálisan hatásosnak mutatkoztak immunkompromittált egerekben vagy patkányokban kifejlesztett preklinikus humán tumor xenograftokkal szemben. Az, hogy a találmány szerinti vegyületek orálisan hatásosak, lényeges előnyt jelent.

Tehát a találmány tárgya egy eljárás arra rászoruló pacien-
sekben, előnyösen emlősökben, még előnyösebben emberekben az onkológiai hatóanyagok taxán-családjával végzett terápiával szemben rezisztenciát tanúsító tumorok kezelésére, amely abból áll, hogy a paciensnek egy (I) általános képletű epotilonszármazékból

az ilyen kezelés szempontjából hatásos mennyiséget adunk be. A találmány szerinti epotilonszármazékokkal együtt más, például az alábbiakban megadott terápiás hatóanyagokat is alkalmazhatunk a saját szokásos dózisukban. Ezeket beadhatjuk a találmány szerinti epotilonszármazékok beadása előtt, azzal egyidejűleg, vagy utána.

Az átlagosan művelt szakember meg tudja határozni az (I) általános képletű epotilonszármazékok hatásos mennyiségét; emberek számára a napi dózis például körülbelül 0,05 és körülbelül 200 mg/kg közé eshet. Ezt általában napi egyszeri dózisban adjuk be, de beadhatjuk osztott dózisokban is, minthogy a találmány szerinti vegyületeknek megvan az az előnyük, hogy orálisan beadva is hatásosak. A vegyületek beadhatók frekventált adagolással, például két naponként öt dózisban, vagy megszakításokkal, például négy naponként három dózisban vagy nyolc naponként három dózisban. Az egyes pacienseknél alkalmazandó speciális dózisszint és a beadás gyakorisága sokféle tényezőtől függ, mint például a paciens életkora, testtömege, általános egészségi állapota, neme és étrendje, a beadás módja (ha nem orális), az adott állapot súlyossága és hasonlók.

Az (I) általános képletű vegyületeket a rákterápiához hatásos mennyiséget és egy gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagot tartalmazó gyógyszerkészítmények alakjában adjuk be. Az ilyen készítmények tartalmazhatnak más, az alábbiakban leírt hatóanyagokat is, és formulálhatók például hagyományos szilárd vagy folyékony vivő- vagy hígítóanyagok, továbbá a kívánt beadási módnak megfelelő farmakológiai adalékanyagok (például segédanyagok, kötőanyagok, tartósítószer, stabilizátorok, ízanyagok és ha-

sonlók) alkalmazásával, például a gyógyszergyártásban ismert és/vagy az elfogadott gyógyszerészeti gyakorlatnak megfelelő módszerekkel.

Az (I) általános képletű vegyületek beadhatók bármilyen alkalmas módon – például orálisan, például tabletták, kapszulák, granulátumok vagy porok alakjában; szublingválisan (nyelv alá); bukkálisan; parenterálisan, például szubkután, intravénás, intramuszkuláris vagy intrasternális (szegycsontba) injekció vagy infúzió (például steril, injektálható vizes vagy nem-vizes oldatok vagy szuszpenziók) alakjában; nazálisan, például inhalációs spray-vel; helyileg, például krém vagy kenőcs alakjában; vagy rektálisan, például végbélkúpok alakjában – nem-toxikus, gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagokat vagy hígítószeret tartalmazó egységdózisformákban. A találmány szerinti vegyületek beadhatók például valamilyen alkalmas azonnali vagy késleltetett hatóanyagleadású formában. Az azonnali vagy késleltetett hatóanyagleadás elérhető a találmány szerinti vegyületet tartalmazó, alkalmas összetételű gyógyszerkészítményekkel, vagy – különösen a késleltetett hatóanyagleadás esetén – olyan eszközök alkalmazásával, mint például a szubkután implantok vagy ozmotikus pumpák. A találmány szerinti vegyületek liposzómák alakjában is beadhatók.

A találmány szerinti eptilonszármazékok beadására alkalmas dózisformák például – de nem kizárólag – az orálisan hatásos készítmények, például egységdózisonként körülbelül 5 - körülbelül 500 mg (I) általános képletű vegyületet tartalmazó tabletták, kapszulák, oldatok vagy szuszpenziók, vagy valamilyen helyileg alkalmazható forma (körülbelül 0,01 - körülbelül 5 tömeg% (I)

vagy képletű vegyület, naponta 1-5 kezelés). A hatóanyagokat hagyományos módon összekeverhetjük egy fiziológiailag elfogadható hordozóanyaggal vagy hígítószerrel, vehiculummal, kötőanyaggal, stabilizátorral, ízanyaggal és hasonló adalékanyagokkal vagy egy helyi alkalmazáshoz megfelelő hordozóanyaggal. Az (I) általános képletű vegyületekből készíthetünk például steril oldatokat vagy szuszpenziókat is parenterális beadás céljára. Az (I) általános képletű vegyületekből egy egységdózisformában körülbelül 0,1 és 500 mg közötti mennyiséget a gyógyszerészeti gyakorlatban szokásosan alkalmazott módszerekkel összekeverhetünk egy fiziológiailag elfogadható hordozóanyaggal vagy hígítószerrel, vehiculummal, kötőanyaggal, stabilizátorral, ízanyaggal és hasonló adalékanyagokkal. Ezekben a készítményekben a hatóanyag mennyiségét előnyösen úgy választjuk meg, hogy a megadott tartományba eső alkalmas dózist kapjuk.

Orális beadásra szolgáló készítmények például a szuszpenziók – amelyek tartalmazhatnak például mikrokristályos cellulózt a térfogat növelésére, alginsavat vagy nátrium-alginátot szuszpendálószerként, metil-cellulózt a viszkozitás növelésére, továbbá a szakmában ismert édesítőszeret vagy ízanyagokat – és az azonnali hatóanyagleadású tabletták, amelyek tartalmazhatnak például mikrokristályos cellulózt, dikalcium-foszfátot, keményítőt, magnézium-sztearátot és/vagy laktózt és/vagy a szakmában ismert egyéb vehiculumot, kötő- és töltőanyagokat, lazító (a tablettá szétválasztását elősegítő) anyagokat, hígító- és sikosítószereket. Alkalmazhatunk például préselt vagy fagyasztva szárított tablettákat, továbbá olyan készítményeket, amelyek a talál-



mány szerinti vegyületeket gyorsan oldódó hígítószerekkel, például mannittal, laktózzal, szacharózzal és/vagy ciklodextrin-ekkel formulálva tartalmazzák. Az ilyen készítmények tartalmazhatnak továbbá nagy molekulatömegű adalékanyagokat, például cellulózokat (Avicel) vagy polietilén-glikolokat (PEG); a nyálkahártyához való tapadást elősegítő adalékokat, például (hidroxipropil)-metil-cellulózt (HPMC), nátrium-(karboxi-metil)-cellulózt (SCMC), maleinsavanhidrid kopolimert (például Gantrez); valamint a hatóanyagleadást szabályozó ágenseket, például poliakrilsav kopolimert (mint például Carbopol 934). A gyártás és felhasználás megkönnyítésére sikosítószeret, csúsztatószeret, ízanyagokat, színezékeket és stabilizátorokat is alkalmazhatunk a készítményben.

A nazális aeroszolok vagy inhalációs készítmények lehetnek például sóoldattal készített oldatok, amelyek tartalmazhatnak például benzil-alkoholt vagy más alkalmas tartósítószeret, a felszívódást elősegítő szereket a biológiai hasznosíthatóság növelésre és/vagy egyéb, a szakmában ismert szolubilizáló- vagy diszpergálószeret.

Parenterálisan beadható készítmények például az injektálható oldatok és szuszpenziók, amelyek például alkalmas, nem-toxikus, parenterális beadáshoz elfogadható hígító- vagy oldószeret – mint például Cremophor® (polioxi-etilezett ricinusolaj felületaktív anyag), mannit, 1,3-butándiol, víz, Ringer-oldat, izotóniás nátrium-klorid-oldat – vagy más alkalmas diszpergáló- vagy nedvesítő- és szuszpendálószeret, például szintetikus mono- vagy diglicerideket és zsírsavakat, például olajsavat tartalmaz-



hatnak. Rektális beadásra alkalmas készítmények például a végbélkúpok, amelyek tartalmazhatnak például egy alkalmas, nem irritáló vehiculumot, például kakaóvaját, szintetikus glicerid-észtereket, vagy polietilénglikolokat, amelyek szobahőmérsékleten szilárdak, de a végbélüregben elfolyósodva és/vagy felolvadva leadják a hatóanyagot.

A találmány szerinti készítményeket beadhatjuk önmagukban vagy más kemoterápiás ágensekkel vagy rákellenes és citotoxikus szerekkel és/vagy a rák vagy egyéb proliferációs betegségek kezelésére alkalmas módszerekkel kombinálva. Különösen előnyösen alkalmazható rákellenes és citotoxikus gyógyszerkombinációk azok, melyekben második komponensként választott hatóanyag más módon vagy a sejtciklus másik fázisában hat, mint a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek, például ez a második komponens az S fázisban hat, míg a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek a G₂-M fázisban fejtik ki hatásukat. A rákellenes és citotoxikus ágensek típusai például – de nem kizárólag – a következők: alkilezőszeresek, például nitrogénmustárok, alkil-szulfonátok, nitrozokarbamidok, etilén-iminek és triazének; antimetabolitok, például folát antagonisták, purin-analógok és pirimidin-analógok; antibiotikumok, például antraciklinek, bleomycinek, mitomycin, dactinomycin és plicamycin; enzimek, például L-aszparagináz; farnezil-protein transzferáz inhibitorok; hormonális szerek, például glükokortikoidok, ösztrogének/antiösztrogének, androgének/antiandrogének, progesztinek és luteinizáló hormont felszabadító hormon antagonisták, octreotid-acetát; mikrotubulus-roncsoló ágensek, például ecteinascidinek

vagy analógjaik és származékaik; és az A-F epotilonok vagy analógjaik és származékaik; növényi eredetű termékek, például vinka-alkaloidák, epipodophyllotoxinok és topoizomeráz inhibitorok; prenyl-protein-transzferáz inhibitorok; és vegyes ágensek, például hidroxikarbamid, procarbazin, mitotan, hexametilmelamin, platina-koordinációs komplexek, például cisplatin és carboplatin; valamint más, rákellenes és citotoxikus szerként használatos ágensek, például biológiai választ módosító szerek és növekedési faktorok; immunmodulátorok és monoklonális antitestek. A találmány szerinti vegyületek sugárkezelésekkel együtt is alkalmazhatók.

A találmány szerinti kombinációk más, a fent felsorolt állapotok kezelésében való felhasználhatóság alapján választott terápiás szerekkel együtt formulázhatók vagy együttesen beadhatók. Így például a találmány szerinti vegyületek a hányinger, túlérzékenység és gyomorirritáció megelőzésére alkalmas szerekkel, például émelygégsgátlókkal valamint H₁ és H₂ antihisztaminokkal együtt formulázhatók.

Ha a fenti terápiás ágenseket a találmány szerinti vegyületekkel kombináltan használjuk, akkor ezeket a Physicians' Desk Reference (PDR, orvosi kézikönyv) által ajánlott vagy az átlagosan művelt szakember által másként meghatározott mennyiségben lehet alkalmazni.

Az alábbi példa a találmány részletesebb ismertetésére szolgál, annak oltalmi körét nem korlátozza.

Példa

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-7,11-Dihidroxi-
-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-amino-metil-4-tiazo-
lil)-vinil]-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion
(BMS-310705)

A találmány szerinti vegyületet rágcsálóknak etanol és víz 1:9 arányú elegyében vagy Cremophor[®], etanol és víz 1:1:8 arányú elegyében adtuk be. Parenterális beadáshoz a végső hígítást vízzel a beadás előtt 1 órával végeztük el. Orális beadáshoz a végső hígítást 0,25M (pH = 8,0) nátrium-foszfát pufferrel készítettük. A paclitaxelt etanol és Cremophor[®] 50/50 arányú elegyében oldottuk, és 4°C-on tároltuk. A végső hígítást a nem kívánt kicsapódás megelőzésére közvetlenül az injekció beadása előtt készítettük el.

Tumor-sejtvonalak: A HCT 116 humán karcinóma és HCT116/V/M46 sejteket McCoy'-közegben és 10 %, hővel inaktivált magzati borjúsérumban tartottuk. Az A2780 humán petefészek-karcinóma sejteket és az A2780Tax sejteket IMEM közegben és 10 %, hővel inaktivált magzati borjúsérumban tartottuk. Ez a paclitaxel-rezisztens sejtvonal nem mutat túlzott mértékű P-glikoprotein-expressziót, viszont pontmutációkat tartalmaz a β -tubulin 2 M40 izotípusában. Az ilyen rezisztens sejtekből kinyert tubulin a paclitaxel polimerizáló hatásának ellenáll, ebben látják az ezen hatóanyaggal szembeni rezisztencia okát, ugyanakkor a mikrotubulust depolimerizáló ágensekre, például a vinblastinra érzékeny. Minden egyéb sejtvonalat 10 %, hővel inaktivált magzati borjúsérumot tartalmazó RPM11640 közegben tartottunk.

Citotoxicitási vizsgálat: a tumorsejtek *in vivo* citotoxicitását egy tetrazólium-alapú kolorimetriás méréssel határozzuk meg 492 nm-nél. A sejteket 24 órával a hatóanyag hozzáadása előtt oltottuk be. A reagenseket a vizsgált vegyületek hígítási sorozatával végzett 72 órás inkubálás után adtuk hozzá. A méréseket további 3 órás inkubálás után végeztük el. Az eredményeket a közepes citotoxikus koncentráció (IC_{50} értékek) alakjában adtuk meg.

Klonogén sejtkolónia-képzési vizsgálat: egy *in vitro* kolóniaképzési vizsgálattal mértük a vizsgált vegyületeknek és a paclitaxelnek a klonogén tumorsejtek (a végtelen osztódásra képes kolóniaképző sejtek) elpusztításához szükséges potenciáját. A vizsgálattal meghatároztuk a klonogén ráksejtek 90 %-ának elpusztításához szükséges koncentrációt (IC_{90}).

Tubulin polimerizációs vizsgálat: a vizsgált vegyületeknek és a paclitaxelnek a borjúagyvelőből izolált tubulin polimerizálásához szükséges potenciáját az irodalomban közölt eljárásokkal határoztuk meg. A hatásos koncentráció ($EC_{0,01}$) az az interpolált koncentráció, amely az optikai sűrűség (OD) görbéjén 0,01 OD/perc kezdeti meredekséget hoz létre, és az

$$EC_{0,01} = \text{koncentráció/meredekség}$$

egyenletből számítható. Az $EC_{0,01}$ értékeket 3 különböző koncentrációval kapott eredmények átlagértékével és szórásával (az eltérések négyzetes közepe) adjuk meg.

***In vivo* antitumor vizsgálat:** Az alábbi humán tumorokat alkalmaztuk: petefészek A2780, petefészek A2780Tax, Pat-7 (egy olyan paciens petefészek-tumor-biopsziájából, aki a paclitaxelre rezisztenssé vált); és Pat-26 hasnyálmirigy-karcinóma (májáttéti

biopsziából). A humán tumor xenograftokat Balb/c nu/nu csupasz egerekben tartottuk fenn. A tumorok szaporítására a donor egérből kinyert tumorfragmentumokat a megfelelő egértörzsbe vittük be szubkután transzplantátumok alakjában. A hatásvizsgálathoz minden tumort szubkután implantáltunk. Az értékelhető válaszhoz szükséges számú (6-8) állatot a kísérlet kezdetén begyűjtöttük, és egy 13-as méretű punkciós kanüllel mindegyikbe bevittünk egy körülbelül 50 mg-os szubkután tumorfragmentum implantátumot. A korai tumorok kezeléséhez az állatokat ismét begyűjtöttük, majd különböző kezelési és kontroll-csoportokba osztottuk őket. Az előrehaladott betegséget mutató állatok kezeléséhez a tumorokat egy meghatározott (sablon)méretig nőni hagytuk (a mérethatáron kívül eső tumorokat kizártuk), és az állatokat a különböző kezelési és kontroll-csoportokba egyenletesen elosztottuk. Minden állat kezelése az egyedi testtömegén alapult. A vizsgált állatokat minden nap ellenőriztük a kezeléssel kapcsolatos toxicitás illetve mortalitás szempontjából. Mindegyik csoportban lemértük az állatokat a vizsgálat megkezdése előtt (Wt1), majd az utolsó kezelési dózis beadása után (Wt2). A tömegeltérés (Wt2-Wt1) a kezeléssel kapcsolatos toxicitás mértékét mutatja.

A tumor válaszának meghatározására a tumorokat hetenként kétszer tolómércével megmértük, míg el nem érték az előre meghatározott, 0,5 és 1,0 g közötti „cél”-méretet. A tumorok tömegét a

$$\text{tumortömeg} = (\text{hosszúság} \times \text{szélesség}^2) / 2$$

egyenlettel számítottuk.

A tolerált dózis maximuma (maximum tolerated dose, MTD) az a szint, amely közvetlenül a rendkívüli toxicitást (vagyis egynél

több halált) okozó szint fölött van. Az MTD sok esetben azonos volt az optimális dózissal (OD). Az aktivitást az optimális dózissal adjuk meg. Azon egereket, melyek a tumor célméretének elérése előtt elpusztultak, úgy tekintettük, hogy halálukat a toxicitás okozta. Egyetlen olyan kontroll-állat sem pusztult el, mely a célméretnél kisebb tumort hordozott. Azon csoportokban, melyekben a hatóanyag toxicitása egynél több halált okozott, a kezelést rendkívül toxikusnak tekintettük, ezeknek adatait kizártuk a vegyületek tumorelleses hatásosságának értékeléséből.

A tumorválasz végpontját a tumornövekedés késleltetésével (T-C érték) fejeztük ki, ez azon két időpont közötti eltérés (napokban), amikor a kezelt tumor (T) illetve a kontrollcsoport (C) eléri az előre meghatározott célméretet. A tumort akkor tekintjük „gyógyultnak”, ha a vizsgálat végén nincs semmiféle kimutatható betegség; a vizsgálat befejezése és a gyógyszeres kezelés vége közötti időszak mindig meghaladta a tumor térfogatának megkétszereződéséhez szükséges időt. Mind a vizsgált, mind pedig a kontrollcsoportok általában 8 egérből álltak. A válaszadatok statisztikai elemzéséhez a Gehan generalizált Wilcoxon tesztjét alkalmaztuk.

Ráksejtekkel szembeni citotoxicitás in vitro: amint az 1. ábrán látható, az eredmények szerint a vizsgált vegyületek sokféle sejtvonallal szemben széles spektrumú *in vitro* aktivitást mutatnak. A 8 vizsgált sejtvonal közül hétnek az IC_{50} értékei 0,9 nM és 3,5 nM közé esnek. Az erősen multidrog-rezisztens (MDR) HCT/VM46 vastagbélrák sejtvonalak IC_{50} értéke 11,9. Ezekben a sejtekben a vizsgált hatóanyag lényegében legyőzte a multi-



drog-rezisztenciát. Ez látható, ha azt tekintjük, hogy a sejtszaporodás 50 %-os gátlásához szükséges paclitaxel-koncentráció a rezisztens sejtvonalban 155-szörös az érzékeny HCT 116 sejtvonalhoz viszonyítva, míg ez a koncentráció-arány (R/S vagy rezisztencia-arány) a vizsgált vegyületnél csak 12,8.

A citotoxicitás mechanizmusa - tubulin-polimerizáció: Az epotilonszármazékok citotoxikus hatását éppúgy, mint a taxánokét a mikrotubulusok stabilizálásával hozták összefüggésbe, ami mitózis leállást eredményez a G2/M tranzíciónál. E tekintetben a vizsgált vegyületek körülbelül 2,5-szer olyan hatásosak voltak, mint a paclitaxel. Az alábbi 1. táblázaton négy epotilonvegyület tubulin-polimerizációs hatásfoka látható.

1. táblázat

Négy epotilonvegyület tubulin-polimerizációs hatásossága a paclitaxelhez viszonyítva

Vegyület	polimerizációs hatásfok, $EC_{0,01}$ (μM)	a vegyület/a paclitaxel poli- merizációs hatás- foka
BMS-310705	7,4	1,7
BMS-247550	3,5	0,4
BMS-212188 (Epotilon A)	2,0	0,4
BMS-205535 (Epotilon B)	1,8	0,3

Az 1. táblázatban szereplő vegyületek képletei az 5. ábrán láthatók.

Tumorellenes aktivitás parenterális beadás esetén: a vizsgált vegyületet egy 5 humán tumor xenograftból álló panelben ér-

tékeltük, melyeket ismert és jól körvonalazott paclitaxel-rezisztenciájuk alapján válogattunk össze. A 2. táblázaton is látható tumor-modellek a következők voltak: paclitaxelre klinikailag rezisztens Pat-7 petefészek-karcinóma; A2780Tax petefészek-karcinóma xenograft (mutált tubulin); HCT116/VM46 humán vastagbél-karcinóma xenograft – multidrog-rezisztens (MDR); paclitaxelre klinikailag rezisztens Pat-21 emlőkarcinóma modell; és Pat-26 humán hasnyálmirigy karcinóma modell. A találmány szerinti vizsgált vegyület megtartotta daganatellenes hatását, és sokkal aktívabb volt a paclitaxelnél. Ezek az eredmények a 2. és 3. ábrán valamint a 3. táblázaton láthatók.

2. táblázat: Tumormodellek jellemzői

tumor	szövettan	paclitaxel- érzékenység	rezisztencia mechanizmusa
Pat-7	petefészek	rezisztens ¹	MDR, MRP ²
A2780Tax	petefészek	rezisztens	tubulin- mutáció
HCT116/VM46	vastagbél	rezisztens	MDR
Pat-21	emlő	rezisztens ¹	ismeretlen
Pat-26	hasnyálmirigy	nehezen ke- zelhető	ismeretlen

¹ Taxollal szemben klinikai rezisztencia

² MRP = multidrog-rezisztenciával kapcsolatos fehérje

3. táblázat:

BMS-310705 és paclitaxel preklinikai aktivitása paclitaxel-rezisztens tumorokkal szemben

tumor	kísérl. száma	BMS-310705		BMS-247550 paclitaxel ³		
		beadási mód, gyak.	OD ¹ (mg/kg)	LCK ²	LCK ²	LCK ²
humán tumorok csupasz egérben						
Pat-7	14	iv, q4dx34	8	2,4	1,8	0,8
A2780Tax	13	iv, q4dx3	10	3,6	3,5	0,8
HCTVM46	40	iv, q4dx3	7,5	1,5	1,3	0,55
Pat-21	717	iv, q4dx3; 37,66	9	>4,1	3,9	0,3
Pat-26	968	iv, q4dx3	10	1,2	(1,2)	0,4

¹ OD = optimális dózis vagy maximális tolerált dózis (MTD).

² LCK = elpusztult sejtek összes számának logaritmus a MTD-nél, vagy ha a vegyület inaktív, még nagyobb vizsgált koncentrációban.

³ A paclitaxelre vonatkozó eredményeket egy külön vizsgálatban mértük

⁴ 4 naponként, 3x

Végeztünk egy formulálási kísérletet az alkalmazott hordozóanyag hatásának vizsgálatára. Minthogy a vizsgált vegyület stabil és erősen vízoldható, egy egyszerű oldat hatását hasonlítottuk össze Cremphor®/etanol/víz-eleggyel készített, azonos koncentrációjú oldatával. Semmiféle eltérést nem tapasztaltunk.

Tumorelles hatás orális beadás esetén: minthogy a vizsgált vegyület semleges pH-n stabilabb, mint alacsonyabb pH-n, orális



(PO) beadásnál végzett értékeléséhez pufferolt közeget alkalmaztunk (0.25M kálium-foszfát, pH = 8,0). Amint a 4. ábrán látható, a négy naponként háromszori beadás alkalmazásával a vizsgált vegyület orálisan igen aktívnak bizonyult a Pat-7 humán petefészek-karcinóma modellben. Az alábbi 4. táblázaton látható, a vizsgált vegyület orálisan beadva a saját MTD értékénél 2,4 LCK-t eredményezett. Paclitaxellel nem tudtunk összehasonlító vizsgálatot végezni, mert az orálisan beadva tipikusan inaktív.

4. táblázat

Orális BMS-310705 és iv. BMS-247550 tumorelles hatása

tumor	kísérlet száma	BMS-310705 (PO)			BMS-247550
		beadási mód, gyak.	OD ¹ (mg/kg)	LCK ² (kezelés/összes)	LCK ²
Pat-7	18	PO, q4dx34	90	2,4	1,9

¹ OD = optimális dózis vagy maximális tolerált dózis (MTD).

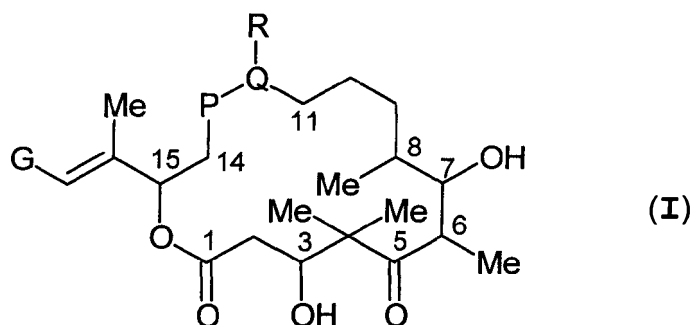
² LCK = elpusztult sejtek összes számának logaritmus

A fenti *in vitro* kísérleti tényekből látható, hogy a vizsgált vegyületek megtartják daganatellenes hatásukat olyan ráksejtekben is, melyek a multidrug-rezisztens P-glikoprotein túlermelése vagy tubulin-mutáció folytán paclitaxellel szemben rezisztensekké váltak. Az *in vivo* kísérletekben a vizsgált vegyület mind az öt, ezen vizsgálatban szereplő, paclitaxelre rezisztens tumorban egyértelmű tumorelles hatást fejtett ki.

A vizsgált vegyület további előnye az eredeti taxánokkal szemben, hogy orálisan is hatásos; orálisan beadva az intravénás beadással egyenértékű hatást fejt ki.

Szabadalmi igénypontok

1. Az



általános képletű eptilonszármazékok – amely képletben

P-Q egy szén-szén kettős kötés vagy egy epoxid;

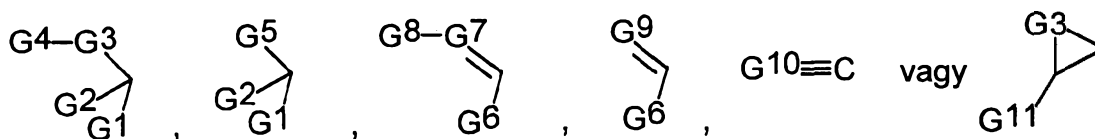
G jelentése



általános képletű csoport;

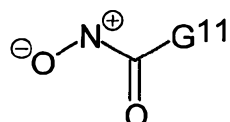
R jelentése hidrogénatom, alkil- vagy szubsztituált alkilcsoport;

R¹ jelentése



általános képletű csoport;

R² jelentése



általános képletű csoport;

G¹ jelentése hidrogén- vagy halogénatom, ciano-, alkil- vagy szubsztituált alkilcsoport;

- G^2 jelentése hidrogénatom, alkil- vagy szubsztituált alkilcsoport;
- G^3 jelentése oxigénatom, kénatom vagy $-NZ^1$ általános képletű csoport;
- G^4 jelentése hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkilcsoport, $-OZ^2$, $-NZ^2, Z^3$, $Z^2C=O$, Z^4SO_2 általános képletű csoport, vagy adott esetben szubsztituált glikozilcsoport;
- G^5 jelentése halogénatom, $-N_3$, $-NCS$, $-SH$, $-CN$, $-NC$, $-N(Z^1)_3^+$ általános képletű vagy heteroarilcsoport;
- G^6 jelentése hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, trifluor-metil-, $-OZ^5$, $-SZ^5$ vagy $-NZ^5Z^6$ általános képletű csoport;
- G^7 jelentése $-CZ^7$ általános képletű csoport vagy nitrogénatom;
- G^8 jelentése hidrogén- vagy halogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, $-OZ^{10}$, $-SZ^{10}$ vagy $-NZ^{10}Z^{11}$ általános képletű csoport;
- G^9 jelentése oxigénatom, kénatom, $-NH-NH-$ vagy $-N=N-$ képletű csoport;
- G^{10} jelentése nitrogénatom vagy $-CZ^{12}$ általános képletű csoport;
- G^{11} jelentése amino-, szubsztituált amino-, alkil-, szubsztituált alkil-, aril- vagy szubsztituált arilcsoport;
- Z^1 , Z^6 , Z^9 és Z^{11} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, acil- vagy szubsztituált acilcsoport;
- Z^2 jelentése hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, aril-, szubsztituált arilcsoport vagy heterociklusos csoport;
- Z^3 , Z^5 , Z^8 és Z^{10} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, acil-, szubsztituált acil-,

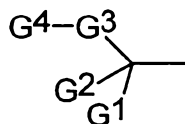
aril- vagy szubsztituált arilcsoport;

Z^4 jelentése alkil-, szubsztituált alkil-, aril-, szubsztituált aril- vagy heterociklusos csoport;

Z^7 jelentése hidrogénatom, halogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, aril-, szubsztituált arilcsoport, $-OZ^8$, $-SZ^8$ vagy $-NZ^8Z^9$ általános képletű csoport; és

Z^{12} jelentése hidrogén- vagy halogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, aril- vagy szubsztituált arilcsoport;

azzal a feltétellel, hogy ha R^1 jelentése

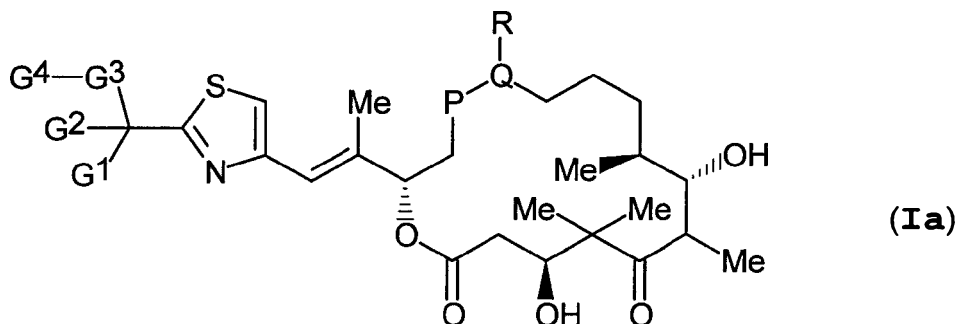


általános képletű csoport, akkor G^1 , G^2 , G^3 és G^4 nem veheti fel egyidejűleg az alábbi jelentéseket:

G^1 és $G^2 = H$, $G^3 = O$ és $G^4 = H$ vagy $Z^2C=O$ általános képletű csoport, amelyben Z^2 jelentése alkilcsoport -

vagy gyógyászatilag elfogadható sóik, bármely hidrátjuk, szolvátjuk, geometriai, optikai vagy sztereoizomerük alkalmazása egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval emlősök onkológiai terápiára rezisztens tumorainak kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

2. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben az epotilonszármazék egy



általános képletű vegyület, amelyben

P-Q jelentése egy szén-szén kettős kötés vagy epoxid-kötés;

R jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

G¹ jelentése hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkilcsoport vagy halogénatom;

G² jelentése hidrogénatom, alkil- vagy szubsztituált alkilcsoport;

G³ jelentése oxigénatom, kénatom vagy -NZ¹ általános képletű csoport;

Z¹ jelentése hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, acil- vagy szubsztituált acilcsoport;

G⁴ jelentése hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, -OZ², -NZ²Z³, Z²C=O, Z⁴SO₂ általános képletű csoport vagy adott esetben szubsztituált glikozilcsoport, amelyben

Z² jelentése hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, aril-, szubsztituált aril- vagy heterociklusos csoport;

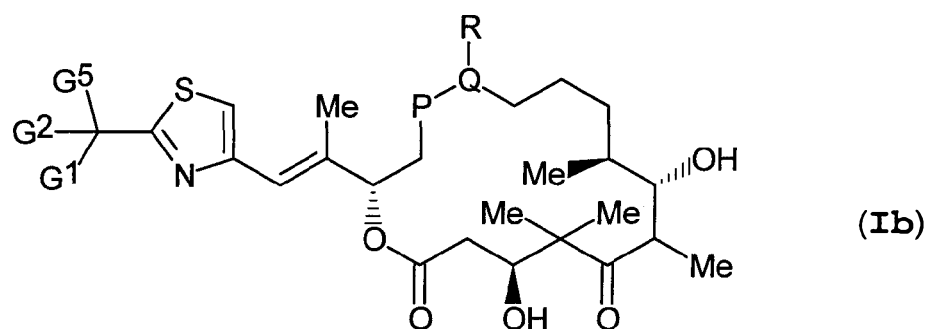
Z³ jelentése hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, acil- vagy szubsztituált acilcsoport; és

Z⁴ jelentése alkil-, szubsztituált alkil-, aril-, szubsztituált aril- vagy heterociklusos csoport;

azzal a feltétellel, hogy G¹, G², G³ és G⁴ nem veheti fel egyidejűleg az alábbi jelentéseket:

G¹ és G² = hidrogénatom, G³ = oxigénatom és G⁴ = hidrogénatom vagy Z²C=O általános képletű csoport, amelyben Z² jelentése alkilcsoport.

3. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben az epotilon-származék egy



általános képletű vegyület, amelyben

P-Q jelentése egy szén-szén kettős kötés vagy epoxid-kötés;

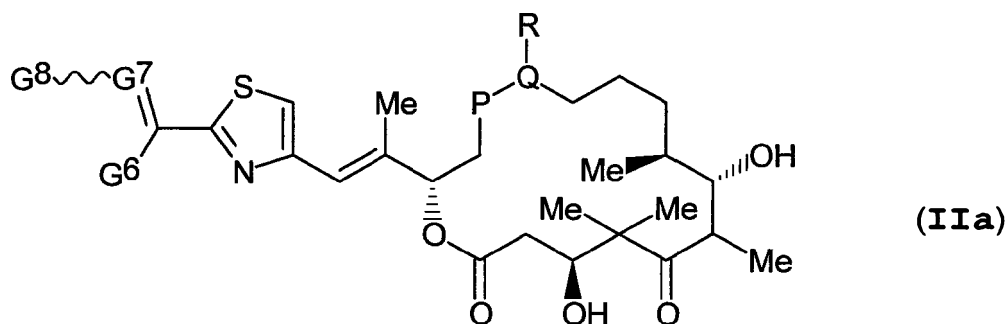
R jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

G¹ jelentése hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkilcsoport vagy halogénatom;

G² jelentése hidrogénatom, alkil- vagy szubsztituált alkilcsoport; és

G⁵ jelentése halogénatom, -N₃, -NCS, -SH, -CN, -NC csoport vagy egy heterociklusos csoport.

4. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben az epotilon-származék egy



általános képletű vegyület, amelyben

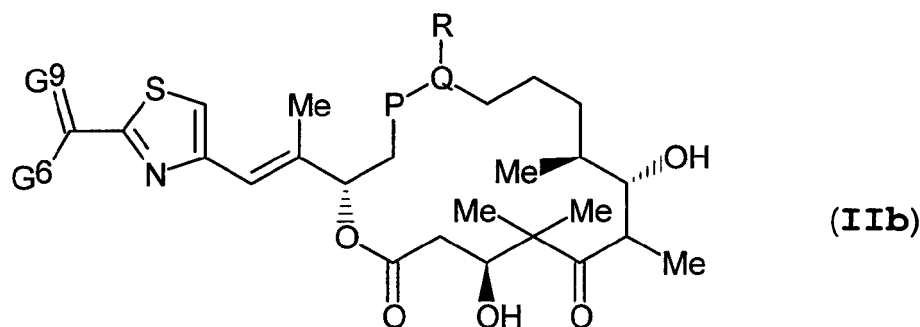
P-Q jelentése egy szén-szén kettős kötés vagy epoxid-kötés;

R jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

G⁶ jelentése hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, trifluor-metil-csoport, -OZ⁵, -SZ⁵ vagy -NZ⁵Z⁶ általános képletű csoport;

- Z^5 jelentése hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, acil- vagy szubsztituált acilcsoport; és
- Z^6 jelentése hidrogénatom, alkil- vagy szubsztituált alkilcsoport;
- G^7 jelentése $-CZ^7$ általános képletű csoport vagy nitrogénatom;
- Z^7 jelentése hidrogén- vagy halogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, aril-, szubsztituált arilcsoport vagy $-OZ^8$, $-SZ^8$ vagy $-NZ^8Z^9$ általános képletű csoport, amelyekben
- Z^8 jelentése hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, acil- vagy szubsztituált acilcsoport; és
- Z^9 jelentése hidrogénatom, alkil- vagy szubsztituált alkilcsoport;
- G^8 jelentése hidrogén- vagy halogénatom, alkil-, szubsztituált alkilcsoport, vagy $-OZ^{10}$, $-SZ^{10}$ vagy $-NZ^{10}Z^{11}$ általános képletű csoport, amelyekben
- Z^{10} jelentése hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, acil-, szubsztituált acil-, aril- vagy szubsztituált arilcsoport; és
- Z^{11} jelentése hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, acil- vagy szubsztituált acilcsoport.

5. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben az epotilon-származék egy



általános képletű vegyület, amelyben

P-Q jelentése egy szén-szén kettős kötés vagy epoxid-kötés;

R jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

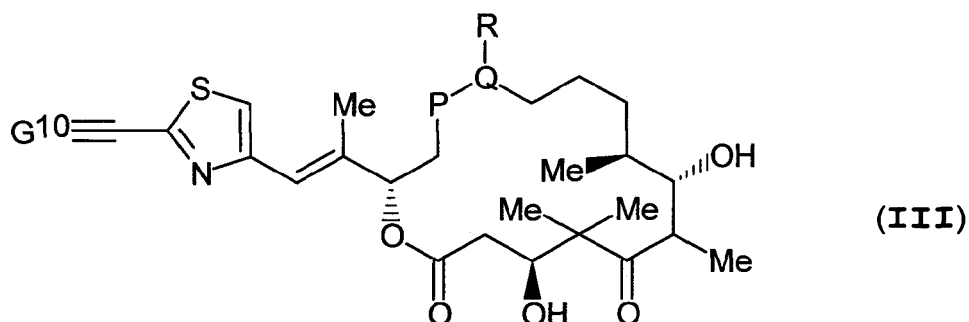
G⁶ jelentése hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, trifluor-metil-csoport, -OZ⁵, -SZ⁵ vagy -NZ⁵Z⁶ általános képletű csoport, amelyekben

Z⁵ jelentése hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, acil- vagy szubsztituált acilcsoport; és

Z⁶ jelentése hidrogénatom, alkil- vagy szubsztituált alkilcsoport; és

G⁹ jelentése oxigénatom, kénatom vagy -N=N- csoport.

6. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben az epotilon-származék egy



általános képletű vegyület, amelyben

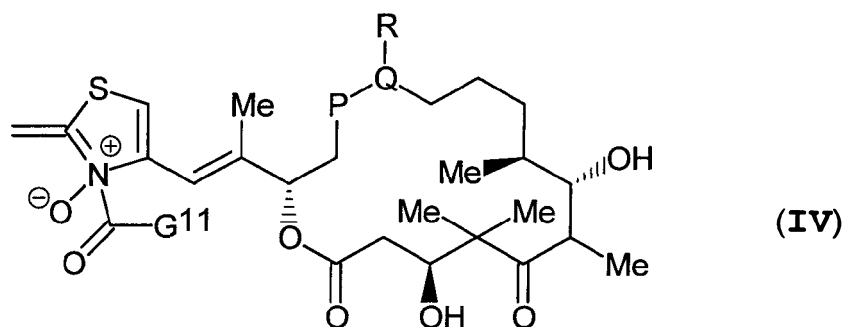
P-Q jelentése egy szén-szén kettős kötés vagy epoxid-kötés;

R jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

G¹⁰ jelentése nitrogénatom vagy egy CZ¹² általános képletű csoport, amelyben

Z¹² jelentése hidrogén- vagy halogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, aril- vagy szubsztituált arilcsoport.

7. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben az epotilon-származék egy



általános képletű vegyület, amelyben

P-Q jelentése egy szén-szén kettős kötés vagy epoxid-kötés;

R jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport; és

G¹¹ jelentése amino-, szubsztituált amino-, alkil-, szubsztituált alkil-, aril- vagy szubsztituált arilcsoport.

8. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben az epotilon-származék az alábbi vegyületek valamelyike:

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-3-{2-[2-azido-metil)-4-tiazolil]-1-metil-vinil}-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciklo-[14.1.0]heptadekán-5,9-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-amino-metil-4-tiazolil)-vinil]-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,HR*,12R*,16S*]}-3-[2-{2-[(1,1-dimetil-etoxi)-karbonil]-amino}metil]-4-tiazolil)-1-metil-vinil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion;

{4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]}-16-[2-{2-[(1,1-dimetil-etoxi)-karbonil]-amino}metil]-4-tiazolil)-1-metil-vinil]-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-1-oxa-13(Z)-ciklohexadecén-2,6-dion;

{4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]}-16-{2-[2-(amino-metil)-4-tiazolil]-1-metil-vinil]-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-

-1-oxa-13(Z)-ciklohexadecén-2,6-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-7,11-dihidroxi-
-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-{2-[(pentanoil-oxi)-metil]-4-
-tiazolil}-vinil]-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-7,11-dihidroxi-
-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-{2-[(naftoil-oxi)-metil]-4-
-tiazolil}-vinil]-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-7,11-dihidroxi-3-
-{2-[2-[(2-metoxi-etoxi)-acetyl-oxi]-metil]-1-metil-4-tiazolil}-
-vinil}-8,8,10,12-tetrametil-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]hepta-
dekán-5,9-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-7,11-dihidroxi-
-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-{2-[(N-propionil-amino)-metil]-
-4-tiazolil}-vinil]-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-7,11-dihidroxi-3-
-[2-(3-acetyl-2,3-dihidro-2-metilén-4-tiazolil)-1-metil-vinil]-
-7,11-dihidroxi-8,8,10,12-tetrametil-4,17-dioxa-biciklo[14.1,0]-
heptadekán-5,9-dion-N-oxid;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-7,11-dihidroxi-3-
-{2-[2-(metoxi-metil)-4-tiazolil]-1-metil-vinil]-8,8,10,12-
-tetrametil-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-7,11-dihidroxi-
-8,8,10,12,16-pentametil-3-{1-metil-2-[2-(fenoxi-metil)-4-
-tiazolil]-vinil}-4,17-dioxa-biciklo[14.1,0]heptadekán-5,9-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-3-[2-{2-[(etil-tio)-
-metil]-4-tiazolil}-1-metil-vinil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-
-pentametil-4,17-dioxa-biciklo[14.1,0]heptadekán-5,9-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-3-{2-[2-(etoxi-
-metil)-4-tiazolil]-1-metil-vinil}-7,11-dihidroxi-8,8,10,12-
-tetrametil-4,17-dioxa-biciklo[14.1,0]heptadekán-5,9-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-7,11-dihidroxi-
-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-{2-[(2,3,4,6-tetraacetyl- α -
-glükózil-oxi)-metil]-4-tiazolil}-vinil]-4,17-dioxa-biciklo-
[14.1.0]heptadekán-5,9-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-7,11-dihidroxi-
-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-{2-[(2',3',4',6'-tetraacetyl-
- β -glükózil-oxi)-metil]-4-tiazolil}-vinil]-4,17-dioxa-biciklo-
[14.1.0]heptadekán-5,9-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-7,11-dihidroxi-
-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-{2-[(6'-acetyl- α -glükózil-
-oxi)-metil]-4-tiazolil}-vinil]-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]hepta-
dekán-5,9-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-7,11-dihidroxi-
-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-{2-[(p-toluolszulfonil-
-oxi)-metil]-4-tiazolil}-vinil]-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]hepta-
dekán-5,9-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-3-{2-[2-(bróm-
-metil)-4-tiazolil]-1-metil-vinil}-7,11-dihidroxi-8,8,10,12-
-tetrametil-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-3-[2-(5-bróm-
-2-metil-4-tiazolil)-1-metil-vinil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12-
-tetrametil-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-3-{2-[2-(ciano-
-metil)-4-tiazolil]-1-metil-vinil}-7,11-dihidroxi-8,8,10,12-
-tetrametil-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion;

{4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]}-16-{2-[2-(ciano-metil)-4-tiazolil]-1-metil-vinil}-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-1-oxa-13(Z)-ciklohexadecén-2,6-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-7,11-dihidroxi-3-{2-[2-(1H-imidazol-1-il-metil)-4-tiazolil]-1-metil-vinil}-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-3-[2-(2-formil-4-tiazolil)-1-metil-vinil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12-tetrametil-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-3-[2-(2-formil-4-tiazolil)-1-metil-vinil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-3-[2-(2-vinil-4-tiazolil)-1-metil-vinil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12-tetrametil-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-7,11-dihidroxi-3-{2-[2-(metoxi-imino)-4-tiazolil]-1-metil-vinil}-8,8,10,12-tetrametil-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-7,11-dihidroxi-8,8,10,12-tetrametil-3-{1-metil-2-[[2-(fenil-metil)-imino]-metil]-4-tiazolil}-vinil}-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-3-[2-(2-acetil-4-tiazolil)-1-metil-vinil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12-tetrametil-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-7,11-dihidroxi-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-(2-oxiranil-4-tiazolil)-vinil]-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,HR*,12R*,16S*]}-7,11-dihidroxi-3-
-{2-[2-(2-jód-vinil)-4-tiazolil]-1-metil-vinil]-8,8,10,12-tetra-
metil-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,HR*,12R*,16S*]}-7,11-dihidroxi-3-
-[2-(2-vinil-4-tiazolil)-1-metil-vinil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12-
-tetrametil-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion;

{1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-7,11-dihidroxi-
-8,8,10,12,16-pentametil-3-{1-metil-2-[2-(metil-amino)-metil]-4-
-tiazolil)-vinil}-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion;

1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,HR*,12R*,16S*]}-3-[2-{2-[[2-(dime-
til-amino)-etil]-amino]-metil]-4-tiazolil}-1-metil-vinil]-7,11-
-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]-
heptadekán-5,9-dion;

1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,HR*,12R*,16S*]}-3-[2-{2-[(dimetil-
-amino)-metil]-4-tiazolil}-1-metil-vinil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-
-pentametil-4,17-dioxa-biciklo[14.)-0]heptadekán-5,9-dion;

1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,HR*,12R*,16S*]}-3-{2-[2-[[bisz(2-
-metoxi-etil)-amino]-metil]-4-tiazolil]-1-metil-vinil}-7,11-
-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]-
heptadekán-5,9-dion;

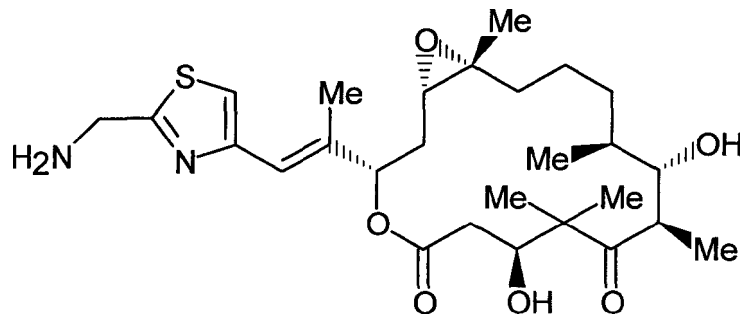
1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,HR*,12R*,16S*]}-7,11-dihidroxi-
-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-{2-[(4-metil-1-piperazinil)-
-metil]-4-tiazolil)-vinil]-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-
-5,9-dion;

1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,HR*,12R*,16S*]}-4-[2-7,11-dihidroxi-
-8,8,10,12-tetrametil-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]hepta-
dekán-3-il)-1-propenil]-2-tiazolkarbonsav; és

1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,HR*,12R*,16S*]}-4-[2-7,11-dihidroxi-8,8,10,12-tetrametil-5,9-dioxo-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-3-il)-1-propenil]-2-tiazolkarbonsav-metil-észter.

9. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben az epotilon-származék az 1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,HR*,12R*,16S*]}-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-{1-metil-2-[2-(aminometil)-4-tiazolil]-vinil}-4,17-dioxa-biciklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dion.

10. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben az epotilon-származék a

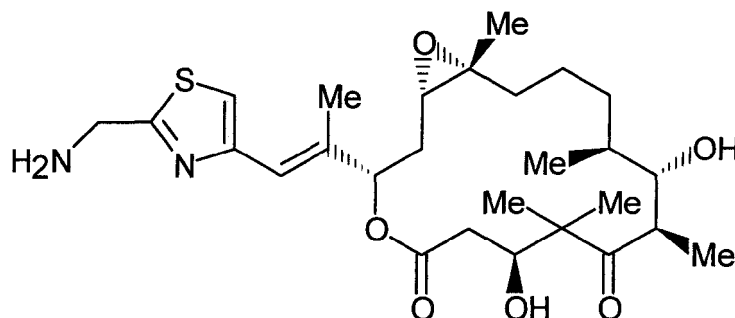


képletű vegyület.

11. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás humán kezelésre szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

12. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás parenterális beadásra szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

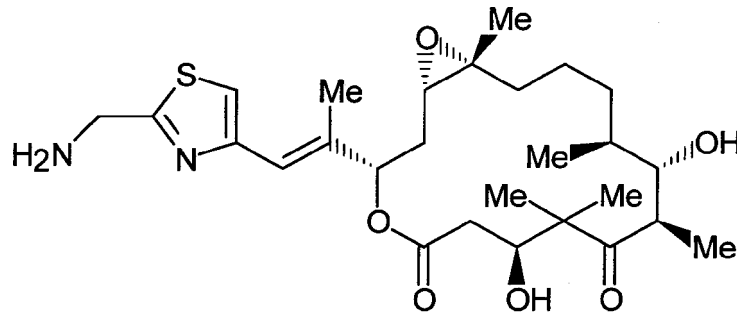
13. A 12. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben az epotilon-származék a



képletű vegyület.

14. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás orális beadásra szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

15. A 14. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben az epotilon-származék a



képletű vegyület.

16. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás olyan tumor kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására, amely kezdetől fogva nem reagált az onkológiai terápiára.

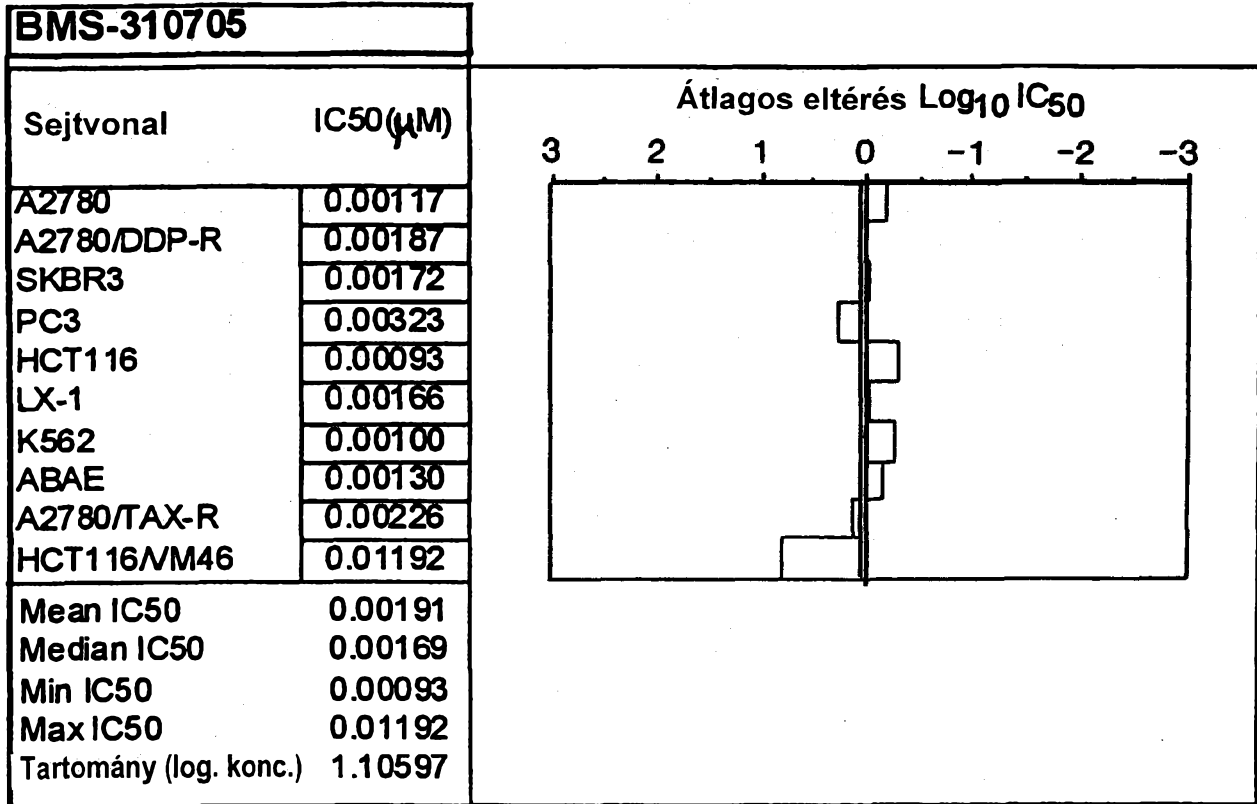
17. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás olyan tumor kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására, amely az onkológiai terápiára eredetileg reagált, de a kezelés folyamán rezisztenssé vált.

18. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás rák vagy egyéb proliferatív betegségek kezelésére szolgáló kemoterápiás ágenssel egyidejűleg vagy egymás után való beadásra szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

A meghatalmazott:

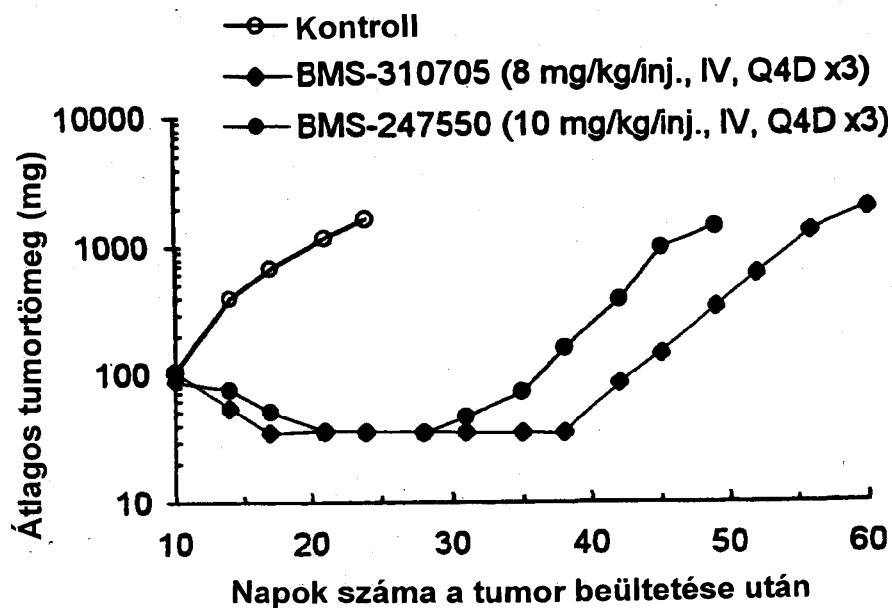
S. B. G. & K.
 Szabadalmi Ügyvői Iroda
 H-1062 Budapest, Andrássy út 113
 Telefon: 461-1000, Fax: 461-1090

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

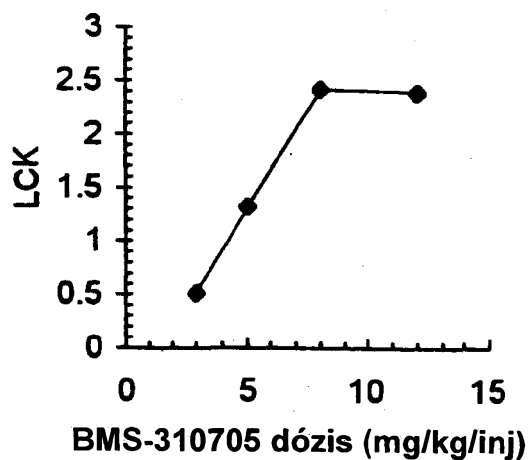


1. ábra

BMS-310705 citotoxicitási spektruma egy nyolcféle tumorsejtvonalból álló panellel szemben. A jobb oldali oszlopdiagramok a bal oldali oszlopban (felülről lefelé) felsorolt sejtvonalak IC₅₀ értékeit ábrázolják.



2A. ábra

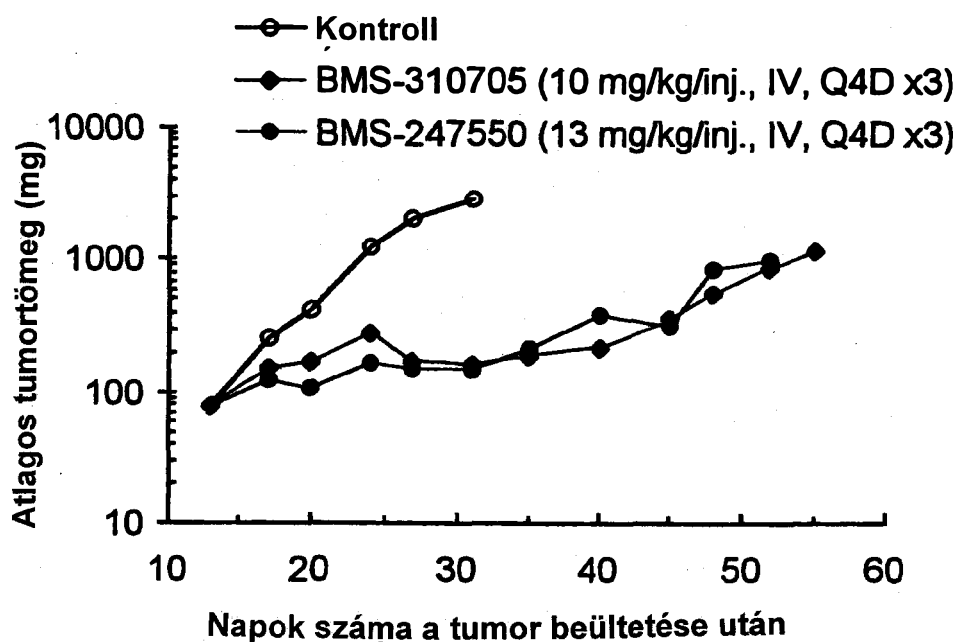


2B. ábra

(A) BMS-310705 és BMS-247550 i.v. tumorellenes hatásának összehasonlító vizsgálata a Pat-7 humán petefészek-karcinóma modellben. A vegyületet a tumor beültetése utáni 10. naptól kezdve 4 naponként, összesen háromszor adtuk be a feltüntetett dózisokban (Q4Dx3;10). Az egyes időpontokhoz tartozó értékek 8 egér tumorainak közepes tömegét jelentik.

(B) BMS-310705 dózis-válasz görbéje a Pat-7 tumormodellben.

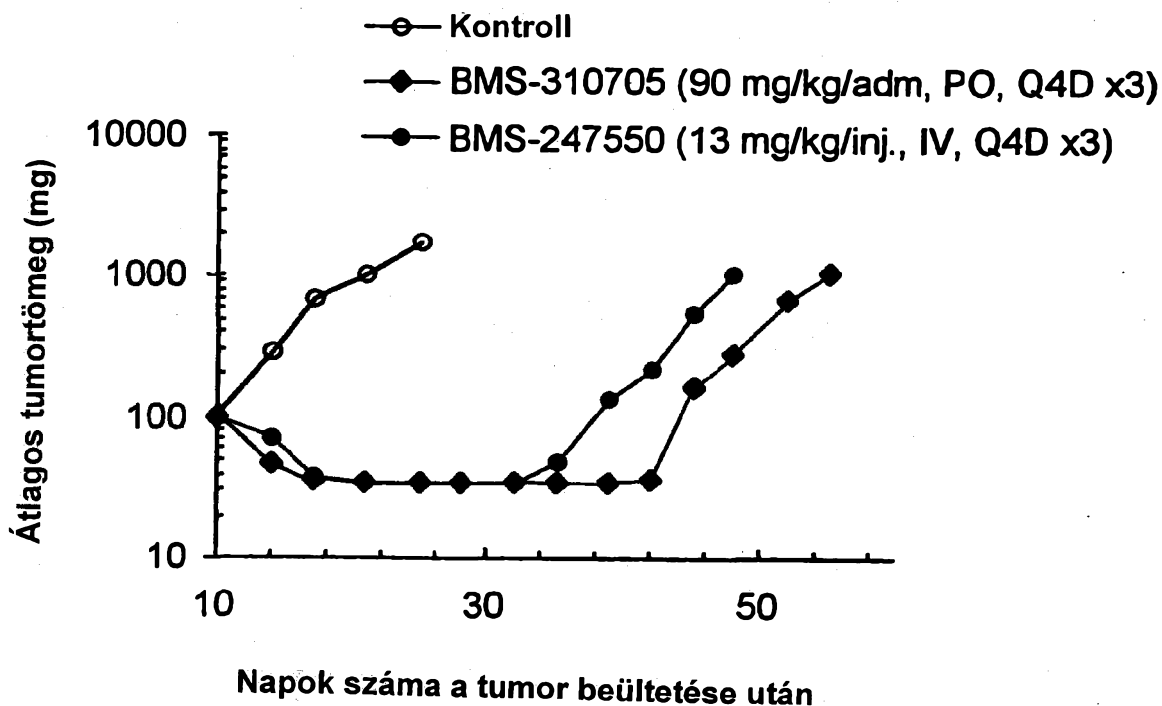
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



3. ábra

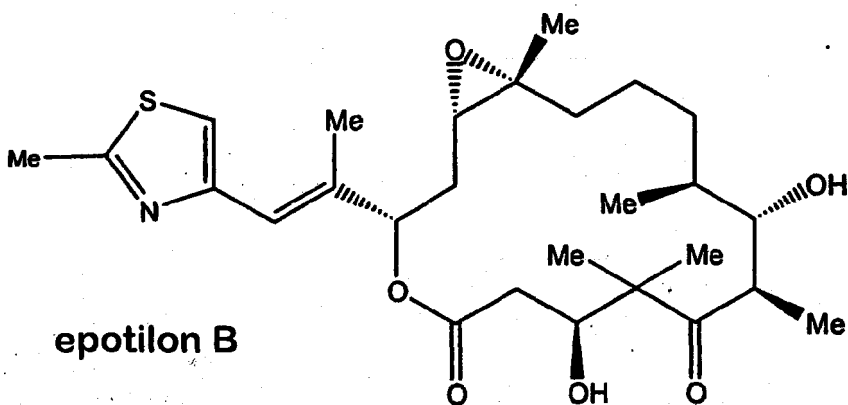
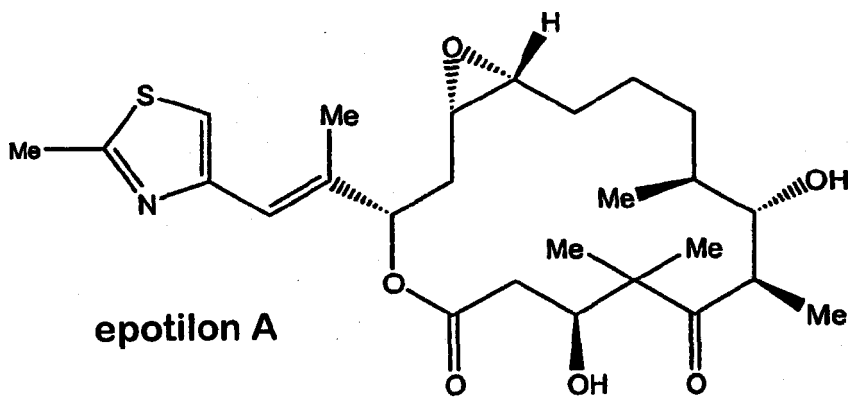
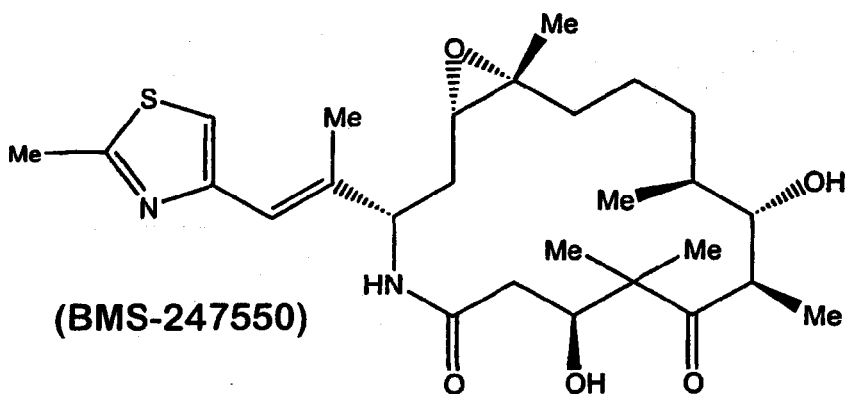
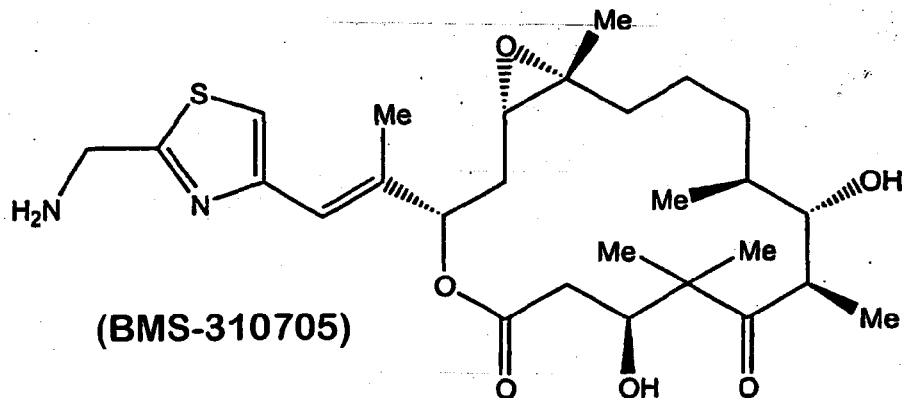
Orálisan beadott BMS-310705 és iv. BMS-247550 tumorellenes hatásának összehasonlító vizsgálata A2780Tax humán petefészek-karcinóma modellben. A vegyületet a tumor beültetése utáni 13. naptól kezdve 4 naponként, összesen háromszor adtuk be a feltüntetett dózisokban (Q4Dx3;13). Az egyes időpontokhoz tartozó értékek 8 egér tumorainak közepes tömegét jelentik.

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



4. ábra

Orálisan beadott BMS-310705 és iv. BMS-247550 tumorelleses hatásának összehasonlító vizsgálata Pat-7 humán petefészek-karcinóma modellben. A vegyületet a tumor beültetése utáni 10. naptól kezdve 4 naponként, összesen háromszor adtuk be a feltüntetett dózisokban (Q4Dx3;10). Az egyes időpontokhoz tartozó értékek 8 egér tumorainak közepes tömegét jelentik.



5. ábra