

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

- (21) Číslo přihlášky: **2003-2910**
(22) Přihlášeno: **26.04.2002**
(30) Právo přednosti: **27.04.2001 FR 2001/105843**
(40) Zveřejněno: **14.07.2004**
(Věstník č. 7/2004)
(47) Uděleno: **25.06.2008**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **06.08.2008**
(Věstník č. 32/2008)
(86) PCT číslo: **PCT/FR2002/001450**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/087575**

(11) Číslo dokumentu:

299 465

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

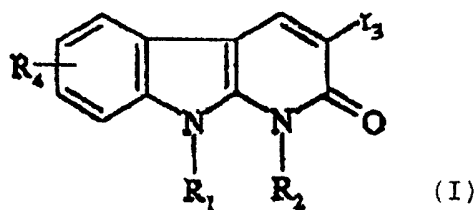
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

- (56) Relevantní dokumenty:
FR 97084409; FR 9708410; GB 1268772.

- (73) Majitel patentu:
Sanofi-Aventis, Paris, FR
- (72) Původce:
Bourrie Bernard, Saint Gely du Fesc, FR
Casellas Pierre, Montpellier, FR
Derocq Jean Marie, Murviel les Montpellier, FR
- (74) Zástupce:
Ing. Tomáš Hakr, Přístavní 24, Praha 7, 17000

- (54) Název vynálezu:
**Kombinace s obsahem pyridoindolonového
derivátu a protinádorového činidla**

- (57) Anotace:
Kombinace pro ošetřování proliferace nádorových buněk obsahující alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R_1 znamená atom vodíku nebo metylovou nebo ethylovou skupinu; R_2 znamená metylovou nebo ethylovou skupinu; nebo R_1 a R_2 společně tvoří skupinu $(CH_2)_3$; r_3 znamená buď fenylovou skupinu popřípadě substituovanou atomem halogenu nebo metylovou skupinou nebo methoxyskupinou, nebo thienylovou skupinu; R_4 znamená atom vodíku nebo chloru nebo metylovou skupinu nebo methoxyskupinu, s jedním nebo více protinádorovým(i) účinným(i) činidlem(y).



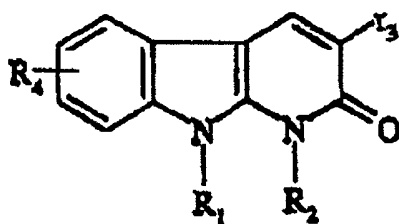
CZ 299465 B6

Kombinace s obsahem pyridoindolonového derivátu a protinádorového činidlaOblast techniky

Předkládaný vynález se týká nových kombinací pyridoindolonových derivátů s protinádorovými činidly a farmaceutických kompozic s jejich obsahem, které jsou určeny pro ošetřování proliferace nádorových buněk.

Dosavadní stav techniky

Pyridoindolonovými deriváty, které lze použít v rámci předkládaného vynálezu, jsou sloučeniny obecného vzorce I



(I),

ve kterém

R_1 znamená atom vodíku nebo methylovou nebo ethylovou skupinu;

R_2 znamená methylovou nebo ethylovou skupinu; nebo

R_1 a R_2 společně tvoří skupinu $(CH_2)_3$;

r_3 znamená buď fenylovou skupinu popřípadě substituovanou atomem halogenu nebo methylovou skupinou nebo methoxyskupinou, nebo thienylovou skupinu;

R_4 znamená atom vodíku nebo chloru nebo methylovou skupinu nebo methoxyskupinu,

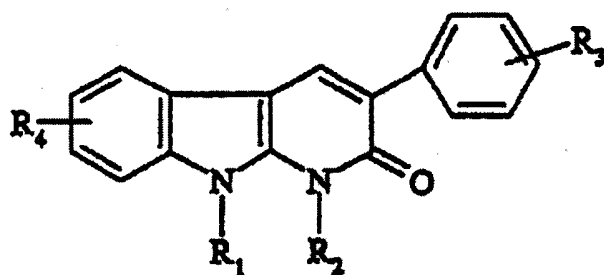
které popisuje dokument FR 97/08409.

V popisné části uvedeného dokumentu stojí, že sloučeniny obecného vzorce I, které vykazují afinitu k omega modulačním místům souvisejícím s $GABA_A$ receptory, lze použít při léčení potíží spojených s poruchami gabaerní transmise souvisejících se subtypy $GABA_A$ receptorů, jako jsou anxiózní poruchy, poruchy spánku, epilepsie, apod.

Nyní bylo překvapivě zjištěno, že sloučeniny obecného vzorce I, které jsou protinádorovými činidly, lze výhodně kombinovat s dalšími protinádorovými činidly.

Podstata vynálezu

Výhodnými pyridoindolonovými deriváty podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce Ia

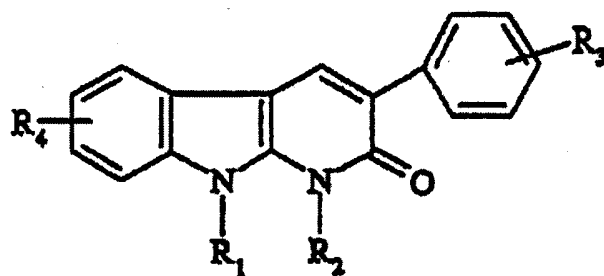


(Ia),

ve kterém

- R₁ znamená atom vodíku nebo methylovou nebo ethylovou skupinu;
- 5 R₂ znamená methylovou nebo ethylovou skupinu; nebo
- R₁ a R₂ společně tvoří skupinu (CH₂)₃;
- 10 R₃ znamená atom vodíku nebo halogenu nebo methylovou skupinu nebo methoxyskupinu;
- R₄ znamená atom vodíku nebo chloru nebo methylovou skupinu nebo methoxyskupinu.

Obzvláště výhodnými pyridoindolonovými deriváty podle vynálezu jsou sloučeniny obecného
15 vzorce Ia

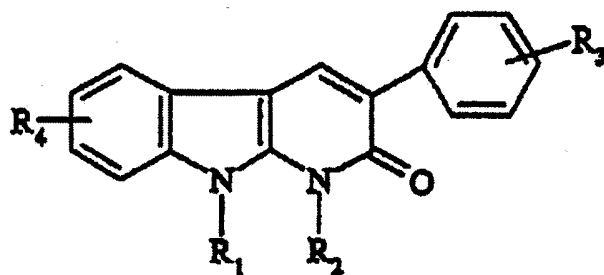


(Ia),

ve kterém

- R₁ znamená atom vodíku nebo methylovou nebo ethylovou skupinu;
- 20 R₂ znamená methylovou nebo ethylovou skupinu;
- R₃ znamená buď atom vodíku nebo halogenu nebo methylovou skupinou nebo methoxy-
skupinu; R₄ znamená atom vodíku nebo chloru nebo methylovou skupinu nebo metho-
25 xyskupinu.

Výhodnějšími pyridoindolonovými deriváty podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce Ia



(Ia),

ve kterém

- 5 R₁ znamená atom vodíku nebo methylovou nebo ethylovou skupinu;
- R₂ znamená methylovou nebo ethylovou skupinu;
- R₃ znamená atom vodíku nebo halogenu nebo methylovou skupinu nebo methoxyskupinu;
- 10 R₄ znamená atom vodíku nebo chloru nebo methylovou skupinu nebo methoxyskupinu.

Jako příklady pyridoindolonových derivátů podle vynálezu lze uvést:

- 6-chlor-1,9-dimethyl-3-fenyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-on; teplota tání = 178,5 až 179,5 °C;
- 15 3-(4-methoxyfenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-on; teplota tání = 166 až 167 °C;
- 1,6,9-trimethyl-3-(3-thienyl)-1,9-dihydro-2H-pyrido[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 až 7,9 ppm: m: 4H; 8,3 ppm: d: 1H; 8,7 ppm: s: 1H;
- 20 1,6,9-trimethyl-3-fenyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-on; teplota tání = 198 až 199 °C;
- 1,6-dimethyl-3-fenyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[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 až 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.

25 Sloučeniny obecného vzorce I se připravují v souladu se způsobem popsaným v dokumentu FR 97 08409.

30 Sloučeniny obecného vzorce I podle předkládaného vynálezu byly testovány in vitro na buněčné linii lidského karcinomu prsu: linii MDA-MB-231 dostupné v American Type Culture Collection (číslo HTB26).

35 Hodnocení antiproliferativního účinku se provádí podle J. M. Derocq a kol., FEBS Letters, 1998, 425, 419 až 425: stanovuje se stupeň inkorporace [3H]thymidinu do DNA ošetřovaných buněk, po 96 hodinách inkubace sloučeniny obecného vzorce I. 50% inhibiční koncentrace (IC₅₀) je definována jako koncentrace, která inhibuje buněčnou proliferaci o 50 %.

40 Sloučeniny obecného vzorce I u linie MDA-MB-231 obecně vykazují hodnotu IC₅₀ nižší než 10 μmol.

Sloučeniny obecného vzorce I byly rovněž testovány na jiné buněčné linii lidského karcinomu prsu, označované jako multidrogově rezistentní MDR linie a známé jako MDA-A₁. Tato linie je popsána v E. Collomb, C. Dussert a P. M. Martin, Cytometry, 1991, 12(1), 15 až 25.

45 Termín „multidrogově rezistentní“, který označuje tuto linii, znamená, že uvedená linie je obecně relativně necitlivá vůči běžně používaným chemoterapeutickým léčivům a zejména vůči antimitotickým činidlům přírodního původu, jako je paclitaxel, vincristin a vinblastin.

50 Sloučeniny obecného vzorce I u multidrogově rezistentní linie MDA-A₁ obecně vykazují hodnotu IC₅₀, která je nižší než 10 μmol.

Tak podle předkládaného vynálezu sloučeniny obecného vzorce I inhibují proliferaci nádorových buněk, včetně proliferace buněk vykazujících multidrogovou rezistenci.

Několik sloučenin podle vynálezu bylo hodnoceno in vivo na modelu xenotransplantace lidských nádorů subkutánně implantovaných SCID (silná kombinovaná imunodeficiencie) imunodeficientním myším.

- 5 Ošetřování zvířat sloučeninou podle vynálezu započalo 6 až 7 dní po implantaci, kdy nádor dosáhl nádorové hmoty o hmotnosti přibližně 60 mg. Poté byla podávána orálně sloučenina v podobě roztoku v rozpouštědle.

10 Protinádorové účinky byly hodnoceny, když střední hmota nádoru dosáhla u kontrolních zvířat ošetřovaných samotným rozpouštědlem přibližně 1 000: byl stanoven poměr T/C, kde T představuje střední hmotnost nádorů u ošetřovaných zvířat a C představuje střední hmotnost nádorů u kontrolních zvířat. Poměr T/C nižší než nebo rovný 42 % se podle Stuart T. a kol., J. Med. Chem., 2001, 44 (11), 1758 až 1776 považuje za ukazující významné protinádorové účinky. Při podávání denní dávky pohybující se mezi 50 a 300 mg/kg vykazovaly určité sloučeniny obecného vzorce I poměr T/C nižší než 20%.

20 Antiproliferativní účinky kombinace sloučeniny obecného vzorce I s jiným protinádorovým činidlem byly stanovovány na linii MDA-A₁, tj. na „multidrogově rezistentní“ linii uvedené výše, v souladu s uvedeným způsobem (J. M. Derocq a kol.). Hodnota IC₅₀ získaná u protinádorového činidla samotného byla porovnávána s hodnotou získanou u kombinace stejného protinádorového činidla se sloučeninou obecného vzorce I. Bylo pozorováno významné snížení hodnoty IC₅₀. Hodnoty IC₅₀ lze u určitých pyridoindolonových derivátů obecného vzorce I kombinovaných s jiným protinádorovým činidlem dělit faktorem pohybujícím se od 2 do 100 a dokonce vyšším než 100.

25 Například byla porovnávána hodnota IC₅₀ získaná u paclitaxelu samotného s hodnotou získanou u kombinace paclitaxelu s 1,6,9-trimethyl-3-fenyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-onem. Hodnota IC₅₀ se dělí faktorem pohybujícím se od 14 do 100, v závislosti na použitých koncentracích 1,6,9-trimethyl-3-fenyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-onu.

30 Výsledky testů ukazují synergický účinek a potenciaci antiproliferativních účinků složek kombinace podle vynálezu.

35 Sloučeniny obecného vzorce I se podle předkládaného vynálezu podávají v kombinaci s jedním (nebo více) protinádorovým(i) účinným(i) činidlem(y). Těmito účinnými činidly mohou být zejména protinádorová činidla, jako jsou alkylační činidla, alkylsulfonáty (busulfan), dacarbazin, procarbazin, dusíkové hořčice (chlormethin, melphalan nebo chlorambucil), cyklofosamid nebo ifosfamid; nitrosomočoviny, jako jsou carmustin, lomustin, semustin nebo streptozocin; antineoplastické alkaloidy, jako je vincristin nebo vinblastin; taxany, jako je paclitaxel; antineoplastická antibiotika, jako je actinomycin; interkalační činidla; antineoplastické antimetabolity, folátové antagonisty, methotrexat; inhibitory syntézy purinů; purinové analogy, jako je merkaptopurin nebo 6-thioguanin; inhibitory syntézy pyrimidinů, inhibitory aromatázy, capecitabin a pyrimidinové analogy, jako je fluoruracil, gemcitabin, cytarabin a cytosinarabinosid; brequinar; protinádoroví hormonální agonisté a antagonisté včetně tamoxifenu; kinázové inhibitory, imatinib; 40 inhibitory růstových faktorů; některá protizánětlivá činidla, které lze použít při léčení rakoviny, jako jsou pentosan, polysulfát, kortikosteroidy, prednison nebo dexamethason; antitopoisomerázy, jako etoposid, antracykliny včetně doxorubicinu, bleomycinu, mytomycinu a methramycinu; protinádorové komplexy kovů, komplexy platiny, cisplatina, karboplatina nebo oxaliplatina; alfa-interferon, trifenylthiofosforamid nebo altretamin; antiangiogenní činidla; imunoterapeutické 50 adjuvans.

Kombinace podle vynálezu jsou použitelné pro prevenci nebo léčení chorob způsobených či exacerbovaných proliferací nádorových buněk, jako jsou primární nebo metastatické nádory, karcinomy a rakoviny, zejména: rakovina prsu; rakovina plic; rakovina tenkého střeva, rakovina tračnicku a rekta; rakovina dýchacích cest, orofaryngu a hypofaryngu; rakovina jícnu; rakovina jater,

rakovina žaludku, rakovina žlučových cest; rakovina žlučníku, rakovina pankreatu; rakoviny močových cest včetně ledvin, urothelu a močového měchýře; rakoviny ženského pohlavního ústrojí včetně rakoviny dělohy, krčku a vaječníků, choriokarcinomu a trofoblastomu; rakoviny mužského pohlavního ústrojí včetně rakoviny prostaty, semenných váčků a varlat a nádorů germinálních buněk; rakoviny endokrinních žláz včetně rakoviny štítné žlázy, hypofýzy a nadledvink; rakoviny kůže včetně hemangiomů, melanomů a sarkomů, včetně Kaposiho sarkomu; nádory mozku, nervů, očí, mozkových blan, včetně astrocytomů, gliomů, glioblastomů, retinoblastomů, neurinomů, neuroblastomů, schwannomů a meningeomů; nádorů pocházejících z hematopoitických maligních nádorů včetně leukémií, chloromů, plasmocytomů, fungoidní mykózy, lymfomu nebo T–buněčné leukémie, non–Hodgkinova lymfomu, maligních hemopathií a myelomů.

Předmětem předkládaného vynálezu jsou rovněž farmaceutické kompozice obsahující, jako účinnou(é) látku(y), terapeuticky účinné množství alespoň jedné sloučeniny obecného vzorce I nebo farmaceuticky přijatelné soli, hydrátu či solvátu uvedené sloučeniny a terapeuticky účinné množství jednoho (nebo více) protinádorového(ých) účinného(ých) činidla(del), a rovněž jednu či více farmaceuticky přijatelných pomocných látek.

Uvedené pomocné látky se vyberou podle farmaceutické formy a požadovaného způsobu podávání z obvyklých pomocných látek, které jsou známy z dosavadního stavu techniky.

Farmaceutické kompozice podle předkládaného vynálezu lze připravit pro orální, sublinguální, subkutánní, intramuskulární, intravenózní, topické, lokální, intratracheální, intranazální, transdermální nebo rektální podávání, nebo pro podávání jakoukoliv jinou cestou, člověku a zvířatům za účelem prevence nebo léčení výše uvedených onemocnění.

Sloučeniny obecného vzorce I uvedené výše lze používat v denních dávkách pohybujících se od 0,002 do 2000 mg na kilogram tělesné hmotnosti léčeného savce, výhodně v denních dávkách pohybujících se od 0,1 do 300 mg/kg. U člověka se může dávka výhodně pohybovat v rozmezí od 0,02 do 10000 mg denně a výhodněji od 1 do 3000 mg, v závislosti na věku léčeného jedince nebo typu ošetřování (profylaktické nebo kurativní).

Protinádorová účinná činidla, s nimiž se kombinují sloučeniny obecného vzorce I, se používají v obvyklých dávkách.

Vhodné aplikační formy zahrnují orální formy, jako jsou tablety, měkké či tvrdé želatinové kapsle, prášky, granule a orální roztoky nebo suspenze, formy pro sublinguální, bukální, intratracheální, intraokulární, intranazální nebo inhalační aplikační formy, topické, transdermální, subkutánní, intramuskulární či intravenózní aplikační formy, rektální aplikační formy a implantáty. Při topické aplikaci lze sloučeniny podle vynálezu použít v krémech, gelech, mastích nebo lotion.

V souladu s obvyklou praxí stanovuje dávku, která je vhodná pro daného pacienta, ošetřující lékař podle způsobu podávání, věku, hmotnosti a odpovědi daného pacienta.

Podle jiného provedení předkládaného vynálezu lze sloučeninu(y) obecného vzorce I a jedno (nebo více) další(ch) protinádorové(ých) účinné(ých) činidlo(del) podávat souběžně, postupně nebo odděleně během času, k léčení onemocnění způsobených či exacerbovaných proliferací nádorových buněk.

Kombinace podle vynálezu mohou být ve formě soupravy obsahující, za prvé, alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I a, zadruhé, jedno (nebo více) další(ch) protinádorové(ých) účinné(ých) činidlo(dla).

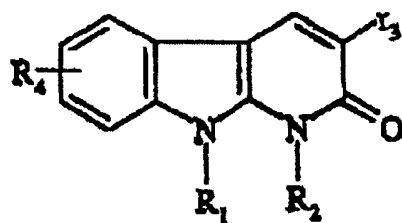
Podle jiného z jeho provedení se předkládaný vynález týká rovněž způsobu léčení onemocnění způsobených či exacerbovaných proliferací nádorových buněk, které spočívá v podávání tera-

peuticky účinného množství alespoň jedné sloučeniny obecného vzorce I v kombinaci s jedním (nebo více) dalším(i) protinádorovým(i) účinným(i) činidlem(y).

5

PATENTOVÉ NÁROKY

- 10 1. Kombinace pro ošetřování proliferace nádorových buněk, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I



(I),

15 ve kterém

R₁ znamená atom vodíku nebo methylovou nebo ethylovou skupinu;

R₂ znamená methylovou nebo ethylovou skupinu; nebo

20

R₁ a R₂ společně tvoří skupinu (CH₂)₃;

r₃ znamená buď fenylovou skupinu popřípadě substituovanou atomem halogenu nebo methylovou skupinou nebo methoxyskupinou, nebo thienylovou skupinu;

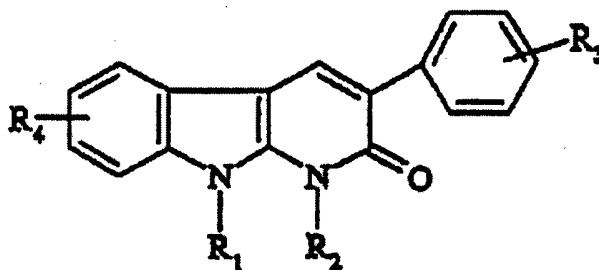
25

R₄ znamená atom vodíku nebo chloru nebo methylovou skupinu nebo methoxyskupinu;

s jedním nebo více protinádorovým(i) účinným(i) činidlem(y).

30

2. Kombinace podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce Ia



(Ia),

35 ve kterém

R₁ znamená atom vodíku nebo methylovou nebo ethylovou skupinu;

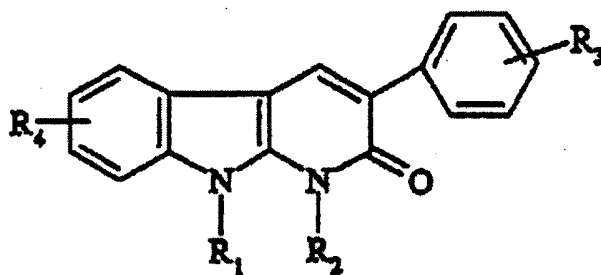
R₂ znamená methylovou nebo ethylovou skupinu; nebo

R₁ a R₂ společně tvoří skupinu (CH₂)₃;

5 R₃ znamená atom vodíku nebo halogenu nebo methylovou skupinu nebo methoxyskupinu;

R₄ znamená atom vodíku nebo chloru nebo methylovou skupinu nebo methoxyskupinu.

10 3. Kombinace podle nároku 1 nebo 2, vyznačující se tím, že obsahuje alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce Ia



(Ia),

ve kterém

15

R₁ znamená atom vodíku nebo methylovou nebo ethylovou skupinu;

R₂ znamená methylovou nebo ethylovou skupinu;

20 R₃ znamená atom vodíku nebo halogenu nebo methylovou skupinu nebo methoxyskupinu;

R₄ znamená atom vodíku nebo chloru nebo methylovou skupinu nebo methoxyskupinu.

25 4. Kombinace podle nároku 1, vyznačující se tím, že sloučeninou obecného vzorce I je jedna z níže uvedených sloučenin:

6-chlor-1,9-dimethyl-3-fenyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-onu;

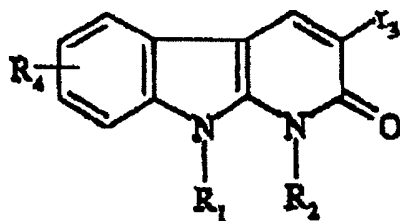
3-(4-methoxyfenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-onu;

1,6,9-trimethyl-3-(3-thienyl)-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-onu;

1,6,9-trimethyl-3-fenyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-onu;

30 1,6-dimethyl-3-fenyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-onu.

5. Farmaceutická kompozice pro ošetřování proliferace nádorových buněk, vyznačující se tím, že obsahuje alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I



(I),

35

ve kterém

R₁ znamená atom vodíku nebo methylovou nebo ethylovou skupinu;

R₂ znamená methylovou nebo ethylovou skupinu; nebo

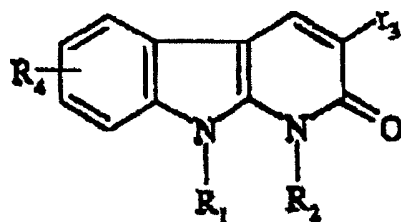
R₁ a R₂ společně tvoří skupinu (CH₂)₃;

r₃ znamená buď fenylovou skupinu popřípadě substituovanou atomem halogenu nebo methylovou skupinou nebo methoxyskupinou, nebo thienylovou skupinu;

R₄ znamená atom vodíku nebo chloru nebo methylovou skupinu nebo methoxyskupinu;

v kombinaci s jedním nebo více protinádorovým(i) účinným(i) činidlem(y) a jednu či více farmaceuticky přijatelnou(ých) pomocnou(ých) látkou(látek).

6. Souprava pro ošetřování proliferace nádorových buněk, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje, za prvé, alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I



(I),

ve kterém

R₁ znamená atom vodíku nebo methylovou nebo ethylovou skupinu;

R₂ znamená methylovou nebo ethylovou skupinu; nebo

R₁ a R₂ společně tvoří skupinu (CH₂)₃;

r₃ znamená buď fenylovou skupinu popřípadě substituovanou atomem halogenu nebo methylovou skupinou nebo methoxyskupinou, nebo thienylovou skupinu;

R₄ znamená atom vodíku nebo chloru nebo methylovou skupinu nebo methoxyskupinu;

a, za druhé, jedno nebo více protinádorové(ých) účinné(ých) činidlo(del);

přičemž jsou tyto sloučeniny v samostatných oddílech a jsou určeny k souběžnému, postupnému nebo oddělenému podávání během času.

Konec dokumentu