



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **74876** (13) **C2**  
(51) **МПК (2006)**  
**A61K 31/437** (2006.01)  
**A61P 35/00**  
**A61K 31/519**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

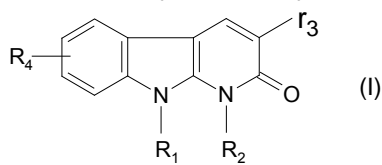
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

**(54) ЗАСТОСУВАННЯ ПОХІДНИХ ПІРИДОІНДОЛОНУ ДЛЯ ОТРИМАННЯ ПРОТИРАКОВИХ МЕДИКАМЕН-  
ТІВ**

1

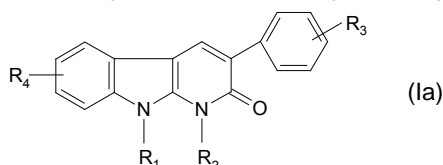
(21) 2003109248  
(22) 26.04.2002  
(24) 15.02.2006  
(86) PCT/FR02/01449, 26.04.2002  
(31) 01/05,843  
(32) 27.04.2001  
(33) FR  
(46) 15.02.2006, Бюл. № 2, 2006 р.  
(72) Бурі Бернар, FR, Каселлас П'єр, FR, Дерок Жан-Марі, FR  
(73) САНОФІ-АВЕНТИС, FR  
(56) FR 2765581 A, 08.01.1999  
FR 2003999 A, 14.11.1969  
WO 9951597 A, 14.10.1999  
US 4835160A, 30.05.1989  
US 5880126 A, 09.03.1999  
(57) 1. Застосування сполуки формули:



в якій:

$R_1$  представляє атом гідрогену або метил чи етил;  
 $R_2$  представляє метил або етил; або  
 $R_1$  та  $R_2$  разом утворюють групу  $(CH_2)_3$ ;  
 $R_3$  представляє феніл, як варіант, заміщений ато-  
мом галогену або метилом чи метоксилом, або  
тієніл;  
 $R_4$  представляє атом гідрогену чи хлору або ме-  
тил чи метоксил;  
для отримання медичних продуктів, що є корисни-  
ми як антиракові засоби.

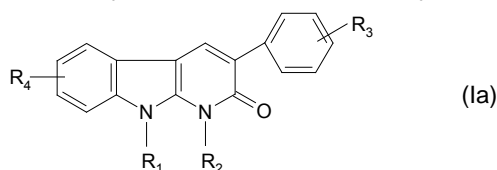
2. Застосування за п. 1, сполуки формули:



в якій:

2

$R_1$  представляє атом гідрогену або метил чи етил;  
 $R_2$  представляє метил або етил; або  
 $R_1$  та  $R_2$  разом утворюють групу  $(CH_2)_3$ ;  
 $R_3$  представляє атом гідрогену чи галогену або  
метил чи метоксил;  
 $R_4$  представляє атом гідрогену чи хлору або ме-  
тил чи метоксил.  
3. Застосування за п. 1 або п. 2 сполуки формули:



в якій:

$R_1$  представляє атом гідрогену або метил чи етил;  
 $R_2$  представляє метил або етил;  
 $R_3$  представляє атом гідрогену чи галогену або  
метил чи метоксил;  
 $R_4$  представляє атом гідрогену чи хлору або ме-  
тил чи метоксил.  
4. Застосування однієї з представлених нижче  
сполук:  
6-хлор-1,9-диметил-3-феніл-1,9-дигідро-2Н-  
піридо[2,3-*b*]індол-2-он;  
3-(4-метоксифеніл)-1,9-диметил-1,9-дигідро-2Н-  
піридо[2,3-*b*]індол-2-он;  
1,6,9-триметил-3-(3-тієніл)-1,9-дигідро-2Н-піридо[  
2,3-*b*]індол-2-он;  
1,6,9-триметил-3-феніл-1,9-дигідро-2Н-піридо[2,3-  
*b*]індол-2-он;  
1,6-диметил-3-феніл-1,9-дигідро-2Н-піридо[2,3-  
*b*]індол-2-он;  
для отримання медичних продуктів, що є корисни-  
ми як антиракові засоби.

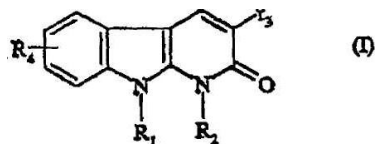
(13) **C2**

(11) **74876**

(19) **UA**

Представлений винахід стосується нового терапевтичного застосування похідних піридоіндолону.

Документ FR 97/08409 описує сполуки формули:



в якій:

R<sub>1</sub> представляє атом гідрогену або метил чи етил;

R<sub>2</sub> представляє метил або етил груп; або

R<sub>1</sub> та R<sub>2</sub> разом утворюють групу (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>;

R<sub>3</sub> представляє феніл, як варіант, заміщений атомом галогену або метил або метоксил, або тієніл;

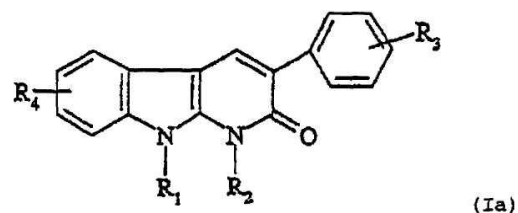
R<sub>4</sub> представляє атом гідрогену чи хлору або метил або метоксил.

В описі вказаного документу згадано, що сполуки формули (I), що мають афінність стосовно омега-модуляторних сайтів, асоційованих з рецепторами ГАМ<sub>A</sub>, можна застосовувати при лікуванні ускладнень, зв'язаних з розладами гамаергічної трансмісії, асоційованої з підтипами рецептору ГАМ<sub>A</sub>, як-то тривожність, розлади сну, епілепсія, тощо.

Зараз виявлено, що сполуки формули (I) є антираковими засобами, що інгібують проліферацію клітин пухлин та мають антимітозні властивості.

Винахід стосується застосування сполук формули (I), які визначені вище, та їх фармацевтично прийнятних солей, гідратів або сольватів, для отримання медичних продуктів, що є корисними як антиракові засоби.

Кращими сполуками згідно з представленим винаходом є сполуки формули:



в яких:

R<sub>1</sub> представляє атом гідрогену або метил чи етил;

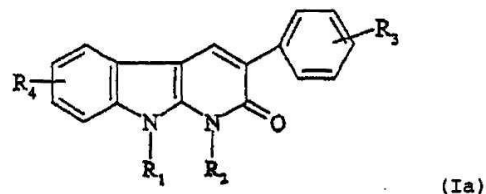
R<sub>2</sub> представляє метил або етил; або

R<sub>1</sub> та R<sub>2</sub> разом утворюють групу (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>;

R<sub>3</sub> представляє атом гідрогену чи галогену або метил чи метоксил;

R<sub>4</sub> представляє атом гідрогену чи хлору або метил чи метоксил.

Особливо кращі сполуки згідно з представленим винаходом є сполуками формули:



в яких:

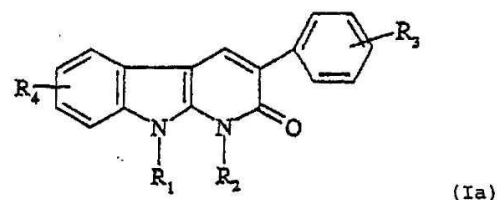
R<sub>1</sub> представляє атом гідрогену або метил чи етил;

R<sub>2</sub> представляє метил або етил;

R<sub>3</sub> представляє атом гідрогену чи галогену або метил чи метоксил;

R<sub>4</sub> представляє атом гідрогену чи хлору або метил чи метоксил.

Найкращі сполуки згідно з представленим винаходом є сполуками формули:



в яких:

R<sub>1</sub> представляє метил або етил;

R<sub>2</sub> представляє метил або етил;

R<sub>3</sub> представляє атом гідрогену чи галогену або метил чи метоксил;

R<sub>4</sub> представляє атом гідрогену чи хлору або метил чи метоксил.

Як приклад, сполуками представленого винаходу є наступні:

6-хлор-1,9-диметил-3-феніл-1,9-дигідро-2Н-піридо[2,3-б]індол-2-он; темп.пл. = 178,5-179,5°C;

3-(4-метоксифеніл)-1,9-диметил-1,9-дигідро-2Н-піридо[2,3-б]індол-2-он; темп.пл. 166-167°C;

1,6,9-триметил-3-(3-тієніл)-1,9-дигідро-2Н-піридо[2,3-б]індол-2-он;

ЯМР (200МГц; млн<sup>-1</sup>): 2,6: s: 3H; 4,1: s: 3H; 4,2: s: 3H; 7,1: d: 1H; 7,4-7,9: m: 4H; 8,3: d: 1H; 8,7: s: 1H;

1,6,9-триметил-3-феніл-1,9-дигідро-2Н-піридо[2,3-б]індол-2-он; темп.пл. = 198-199°C;

1,6-диметил-3-феніл-1,9-дигідро-2Н-піридо[2,3-б]індол-2-он;

ЯМР (200МГц; млн<sup>-1</sup>): 2,6: s: 3H; 3,8: s: 3H; 7,1: d: 1H; 7,3-7,5: m: 4H; 7,75: d: 2H; 7,8: s: 1H; 8,4: s: 1H; 11,8: s: 1H.

Сполуки формули (I) отримують способом, описаним у документі FR 9708409.

Сполуки формули (I) згідно з представленим винаходом тестували in vitro на лінії ракових клітин мозку людини: лінії MDA-MB-231 з Американської колекції типових культур (посилання HTB26).

Дослідження антипроліферативної дії проводять згідно з [J.M. Derocq et al., FEES Letters, 1998, 425, 419-425]: ступінь входження [<sup>3</sup>H]тимідину у ДНК оброблених клітин вимірюють після 96 годин

інкубації сполуки формули (I). 50% інгібувальна концентрація ( $IK_{50}$ ) є визначеною як концентрація, що інгібує проліферацію клітин на 50%.

Сполуки згідно з представленим винаходом мають величину  $IK_{50}$  звичайно менше, ніж 10мкМ на лінії MDA-MB-231.

Сполуки формули (I) також тестували на іншій лінії ракових клітин мозку людини, визначеною як полірезистентною до ліків лінією MDR та відомою як MDA-A<sub>1</sub>. Цю лінію описано [E. Collomb, C. Dussert та P.M. Martin у Cytometry, 1991, 12(1), 15-25].

Термін "полірезистентна до ліків", що стосується цієї лінії, означає, що вказана лінія є звичайно відносно нечутливою до хемотерапевтичних ліків, які звичайно застосовують, та зокрема до антимітозних засобів природного походження, як-то паклітаксел, вінікристин та вінбластин.

Сполуки згідно з представленим винаходом мають величину  $IK_{50}$ , що є звичайно менше, ніж 10мкМ на полірезистентній до ліків лінії MDA-A<sub>1</sub>.

Отже, згідно з представленим винаходом, сполуки формули (I) інгібують проліферацію клітин пухлин, включаючи проліферацію клітин, що виявляють полірезистентність до ліків.

Кілька сполук згідно з представленим винаходом досліджували *in vivo* на моделі ксенотрансплантування пухлин людини, імплантованих підшкірно імунodefіцитним мишам SCiD (Severe Combined immuno Deficiency).

Лікування тварин сполукою згідно з представленим винаходом починали через 6-7 діб після імплантування, коли пухлина мала масу пухлини приблизно 60мг. Сполуку як розчин у розчиннику далі застосовували перорально.

Антипухлинну активність досліджували, коли маса пухлини досягала приблизно 1000мг у контрольних тварин, оброблених тільки розчинником: вимірювали співвідношення T/C, T представляє масу пухлин у лікованих тварин, а C представляє масу пухлин у контрольних тварин. Співвідношення T/C, що менше або дорівнює 42%, вважають показником значної антипухлинної активності згідно з Stuart T et al., у [J. Med. Chem., 2001, 44 (11), 1758-1776]. Для застосовуваної кумулятивної добової дози між 50 та 300мг/кг, деякі сполуки згідно з представленим винаходом дали співвідношення T/C менше, ніж 20%.

Сполуки формули (I) та їх фармацевтично прийнятні солі, гідрати або сольвати є корисними для попередження або лікування хвороб, викликаних або ускладнених проліферацією клітин пухлин, як-то первинних або метастазних пухлин, карцином та видів раку, як-то, зокрема: рак мозку; рак легенів; рак тонкого кишечника; рак ободової кишки та прямої кишки; рак дихальних шляхів, ротової частини; рак стравоходу; рак печінки, рак шлунку, рак жовчних протоків; рак жовчного міхура, рак підшлункової залози; види раку сечовивідних шляхів, включаючи нирки, уротелію та міхура; види раку жіночих геніталій, включаючи рак матки,

шийки матки та яєчника, хлоріокарцинома та трофобластома; види раку чоловічих геніталій, включаючи рак простати, сім'яних міхурців та яєчок, та пухлини зародкових клітини; види раку ендокринних залоз, включаючи рак щитовидної залози, гітутарної та надниркової залози; види раку шкіри, включаючи ангіоми, меланоми та саркоми, включаючи саркому Капоші; пухлини мозку, нервів, очей, оболонки мозку, включаючи астроцити, гліоми, гліобластоми, ретинобластоми, нейриноми, нейробластоми, шваноми та менингіоми; пухлини, похідні від гематопоетичних злоякісних пухлин, включаючи лейкемію, хлорому, плазмацитоми, фунгоїдний мікоз, лімфому або Т-клітинну лейкемію, лімфому не-Ходжкіна, злоякісні гемопатії та мієломи.

Сполуки формули (I) вище можна застосовувати у добових дозах від 0,002 до 2000мг на кілограм маси тіла ссавця, якого лікували, переважно у добових дозах від 0,1 до 300мг/кг. У людини доза переважно може бути в межах від 0,02 до 10000мг на добу, а особливо від 1 до 3000мг, залежно від віку особи, яку лікували, або типу лікування (профілактичного або цілющого).

Згідно з іншим його аспектом представлений винахід стосується фармацевтичних композицій, що містять, як активний інгредієнт, ефективну дозу щонайменше одної сполуки згідно з представленим винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвати вказаної сполуки, а також один або більше фармацевтично прийнятних екіпієнтів.

Вказані екіпієнти вибирають згідно з фармацевтичною формою та бажаним способом застосування зі звичайних екіпієнтів, що відомі у попередньому рівні техніки.

Фармацевтичні композиції представленого винаходу можна отримати для перорального, сублінгвального, підшкірного, внутрішньом'язового, внутрішньовенового, місцевого, локального, інтратрахеального, інтраназального, трансдермального або ректального застосування людиною та тваринами для попередження або лікування вищезазначених хвороб.

Придатні форми застосування включають пероральні форми як-то таблетки, м'які або тверді желатинові капсули, порошки, гранули та пероральні розчини або суспензії, форми для сублінгвального, букального, інтратрахеального, внутрішньоочного або інтраназального застосування, для застосування інгаляцією, форми для місцевого, трансдермального, підшкірного, внутрішньом'язового або внутрішньовенового застосування, форми для ректального застосування, та імпланти. Для місцевого застосування сполуки згідно з представленим винаходом можна використовувати у кремах, гелях, мазах або лосьйонах.

Згідно зі звичайною практикою дозу, що є придатною для кожного пацієнта визначає лікар згідно зі способом застосування, віком, масою та чутливістю вказаного пацієнта.

