



УКРАЇНА

(19) UA (11) 82322 (13) C2  
(51) МПК (2006)  
A61K 31/685 (2006.01)  
A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

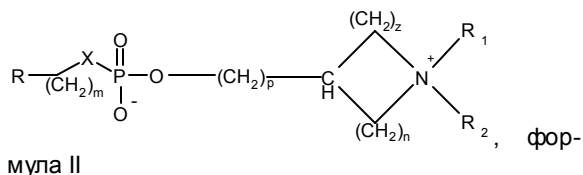
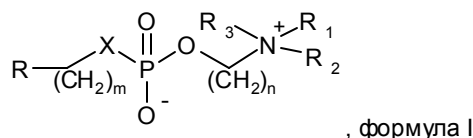
(54) ЗАСТОСУВАННЯ АЛКІЛФОСФОХОЛІНІВ В КОМБІНАЦІЇ З ПРОТИПУХЛИННИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

1

(21) а200500510  
(22) 29.07.2003  
(24) 10.04.2008  
(86) РСТ/ЕР2003/008346, 29.07.2003  
(31) 60/399,615  
(32) 30.07.2002  
(33) US  
(46) 10.04.2008, Бюл.№ 7, 2008 р.  
(72) ЕНГЕЛ ЮРГЕН, ГЮНТЕР ЕКХАРД, СІНДЕР-МАНН ГЕРБЕРТ  
(73) ЦЕНТАРІС ГМБХ  
(56) HILGARD, P. ET AL: "Heterocyclic alkylphospholipids with an improved therapeutic range." ADVANCES IN EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY. UNITED STATES 1996, V. 416, 1996, P. 157-164  
STEKAR, J. ET AL: "Opposite effect of miltefosine on the antineoplastic activity and haematological toxicity of cyclophosphamide." EUROPEAN JOURNAL OF CANCER (OXFORD, ENGLAND: 1990) ENGLAND 1995, V. 31A, Nr. 3, 1995, P. 372-374  
SPRUSS, T. ET AL: "ANTITUMOUR ACTIVITY OF MILTEFOSINE ALONE AND AFTER COMBINATION WITH PLATINUM COMPLEXES ON MXT MOUSE MAMMARY CARCINOMA MODELS" JOURNAL OF CANCER RESEARCH AND CLINICAL ONCOLOGY, SPRINGER INTERNATIONAL, BERLIN, DE, V. 119, Nr. 3, 1993, P. 142-149  
GEORGIEVA MILKA C. ET AL: "Combination effects of alkylphosphocholines and gemcitabine in malignant and normal hematopoietic cells." CANCER LETTERS. IRELAND 28 AUG 2002, V. 182, Nr. 2, 28. August 2002, P. 163-174  
BERKOVIC, D. ET AL: "The influence of 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine on the metabolism of phosphatidylcholine in human leukemic HL 60 and Raji cells." LEUKEMIA: OFFICIAL JOURNAL OF THE LEUKEMIA SOCIETY OF AMERICA, LEUKEMIA RESEARCH FUND, U.K. ENGLAND DEC 1997, Bd. 11, Nr. 12, December 1997 (1997-12), P. 2079-2086  
SHOJI, M. ET AL: "Effects of hexadecylphosphocholine on protein kinase C and TPA-induced differentiation of HL60 cells." LIPIDS. UNITED STATES, V. 26, Nr. 2, February 1991, P. 145-149  
WO 02/066019, A2, 2002

2

WO 03/055522, A1, 2003  
WO 00/33917, A1, 2000  
(57) 1. Застосування алкілфосфохолінів загальної формули I та II

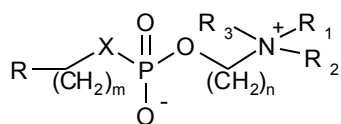


де, незалежно один від одного:  
n, m, p, z є цілим числом від 0 до 4;  
X є O, S, NH;  
R є H, лінійним або розгалуженим (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)-алкілним радикалом, який може бути насиченим або ненасиченим одним-трьма подвійними та/або потрійними зв'язками і може бути незаміщеним або необов'язково заміщеним на одному або різних атомах C одним, двома або більшою кількістю галогенових, нітро, ціано, гідроксильних, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкокси-, аміно-, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно- або ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламінорадикалів;  
R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> незалежно один від одного є H, лінійним або розгалуженим (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілним радикалом, в оптимальному варіанті - метилом та етилом, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілним радикалом і може бути незаміщеним або необов'язково заміщеним на одному або різних атомах C одним, двома або більшою кількістю галогенових, нітро, ціано, гідроксильних, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкокси-, аміно-, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно- або ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламінорадикалів,  
для одержання лікарського продукту для лікування доброякісних та злоякісних пухлин до та/або під час лікування загальноприйнятим протиопухлинним медикаментом.  
2. Застосування алкілфосфохолінів загальної формули I за п. 1

C2  
(13)

82322  
(11)

UA  
(19)



, формула I

де, незалежно один від одного:

n є цілим числом 1 або 2;

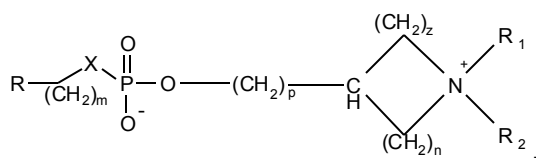
m є цілим числом 1;

X є O;

R є H або лінійним або розгалуженим (C<sub>1</sub>-C<sub>17</sub>)-алкільним радикалом, який може бути насиченим або ненасиченим одним-трьома подвійними та/або потрійними зв'язками;R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> незалежно один від одного є H, лінійним або розгалуженим (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкільним радикалом, в оптимальному варіанті - метилом та етилом, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкільним радикалом,

для одержання лікарського продукту для лікування доброякісних та злоякісних пухлин до та/або під час лікування загальноприйнятим протипухлинним медикаментом.

3. Застосування алкілфосфохолінів загальної формули II за п. 1



формула II

де, незалежно один від одного:

m, p є цілим числом 1;

n, z є цілим числом 2;

X є O;

R є H, лінійним або розгалуженим (C<sub>1</sub>-C<sub>17</sub>)-алкільним радикалом, який може бути насиченим або ненасиченим одним-трьома подвійними та/або потрійними зв'язками;R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> незалежно один від одного є H, лінійним або розгалуженим (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкільним радикалом, в оптимальному варіанті - метилом та етилом, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкільним радикалом,

для одержання лікарського продукту для лікування доброякісних та злоякісних пухлин до та/або під час лікування загальноприйнятим протипухлинним медикаментом.

4. Застосування октадецил 1,1-диметилпиперидинію-4-іл фосфату за п. 1 для одержання лікарського продукту для лікування доброякісних та злоякісних пухлин до та/або під час лі-

кування загальноприйнятим протипухлинним медикаментом.

5. Застосування алкілфосфохолінів загальної формули I та II за будь-яким з пп. з 1 по 4, яке **відрізняється** тим, що загальноприйнятими протипухлинними лікарськими засобами можуть бути алкілюючі агенти, антиметаболіти, рослинні алкалоїди, платинові сполуки, протипухлинні антибіотики та агоністи або антагоністи природних гормонів.6. Застосування за п. 5, яке **відрізняється** тим, що протипухлинними лікарськими засобами можуть бути цисплатин, циклофосфамід або доксорубіцин.7. Застосування алкілфосфохолінів загальної формули I та II за будь-яким з пп. з 1 по 4, яке **відрізняється** тим, що загальноприйнятими протипухлинними лікарськими засобами можуть бути інгібітори трансдукції сигналу у формі високо- або низькомолекулярних інгібіторів рецепторних кіназ та/або цитозольних кіназ.8. Застосування за п. 7, яке **відрізняється** тим, що інгібіторами можуть бути моноклональні антитіла або гетероциклічні сполуки.

9. Застосування алкілфосфохолінів загальної формули I та II за будь-яким з пп. з 1 по 8 у терапевтичній дозі, яка є ефективною для лікування до та/або під час лікування загальноприйнятим протипухлинним медикаментом.

10. Застосування алкілфосфохолінів загальної формули I та II за будь-яким з пп. з 1 по 9, яке **відрізняється** тим, що загальноприйнятим протипухлинним медикаментом є комбінація різних цитостатичних засобів.11. Застосування алкілфосфохолінів формули I та II за будь-яким з пп. з 1 по 4 для одержання лікарського засобу для лікування доброякісних та злоякісних пухлин до та/або під час лікування загальноприйнятим протипухлинним медикаментом, яке **відрізняється** тим, що лікарський засіб включає традиційні фармацевтичні носії, наповнювачі та/або розріджувачі додатково до алкілфосфохоліну формули I та II.

12. Лікарський засіб, який включає принаймні один алкілфосфохолін загальної формули I та II і, у відповідних випадках, носії та/або наповнювачі для застосування у лікуванні доброякісних та злоякісних пухлин до та/або під час лікування загальноприйнятим протипухлинним медикаментом.

Алкілфосфохоліни є новим класом органічних сполук, які мають різні прояви протипухлинної дії [M. Lohmeyer and R. Bittman; Antitumor ether lipids and alkylphosphocholines, DOF, 19 (11), 1021-1037 (1994)]. В основі впливу алкілфосфохолінів у цьому зв'язку можуть лежати різні молекулярні та біохімічні механізми, деякі з яких відбуваються на рівні плазматичної мембрани клітин. Загальновідомо, що алкілфосфохоліни впливають на мета-

болізм інозиту, взаємодію з фосфоліпазами або інгібування протеїнкінази C, а отже, що цей клас речовин має загальний вплив на трансдукцію клітинного сигналу [K. Maly, F. Uberall, C. Schubert, E. Kindler, J. Stekar, H. Brachwitz and H. H. Grunicke, Interference of new alkylphospholipid analogues with mitogenic signal transduction, Anti-Cancer Drug Design, 10, 411-425 (1995)]. Таким чином, алкілфосфохолін перифозин виявляє інгібуючі рист влас-

тивості щодо різних ліній клітин меланоми, раку ЦНС, легенів, товстої кишки, передміхурової залози та молочної залози з  $IC_{50}$  у межах 0,2 - 20 мкМ [P. Hilgard, T. Klenner, J. Stekar, G. Nossner, B. Kutscher and J. Engel; D-21266, a New Heterocyclic Alkylphospholipid with Antitumor Activity, *Eur. J. Cancer*, 33 (3), 442-446 (1997)]. Відомо також, що перифозин блокує клітини пухлин у  $G_1$ -S та  $G_2$ -M фазі клітинного циклу [V. Patel, T. Lahusen, T. Sy, E. A. Sausville, J. S. Gutkind and A. M. Senderowicz; Perifosine, a Novel Alkylphospholipid, Induces p21<sup>Waf1</sup> Expression in Squamous Carcinoma Cells through a p53-independent Pathway, Leading to Loss in Cyclin-dependent Kinase Activity and Cell Cycle Arrest, *Cancer Research* 62, 1401-1409 (2002)].

Відомо, що застосування алкілфосфохолінів до радіотерапії або разом з нею дає синергетичний ефект у лікуванні пухлин [G.A. Ruitter, M. Verheijl, S.F. Zerp and W.J. van Blitterswijk; Alkyl-Lysophospholipids as Anticancer Agents and Enhancers, of Radiation-Induced Apoptosis, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 49 (2), 415-420, 2001]. Також повідомлялося, що різні гліцери-3-фосфоліпіди, наприклад, ET-18- $ONCH_3$ , у комбінації з різними взаємодіючими з ДНК речовинами або тубулін-зв'язувальними речовинами збільшують протипухлинну активність *in vitro* у різних лініях пухлинних клітин [A. Nosedá, M.E. Berens, J.G. White and E.J. Modest; In vitro antiproliferative activity of combinations of ether lipid analogs and DNA-interactive agents against human tumor cells, *Cancer Res.*, 48 (7), 1788-1791 (1988); P. Principe, H. Coulomb, C. Broquet and P. Braquet; Evaluation of combinations of antineoplastic ether phospholipids and chemotherapeutic drugs, *Ant-Cancer Drugs*, 3 (6), 577-587 (1992); P. Principe, H. Coulomb, J.-M. Mencia-Huerta, C. Broquet and P. Braquet; Synergistic cytotoxic effect of aza-alkylphospholipids in association with chemotherapeutic drugs, *J. Lipid Mediators Cell Signalling*, 10 (1-2), 171-173 (1994)].

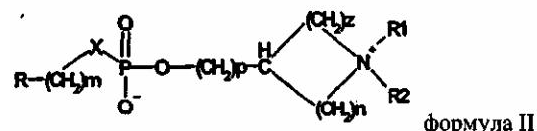
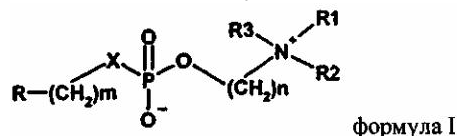
Несподівано було виявлено, що лінійні алкілфосфохоліни загальної формули I та II є придатними для застосування у комбінації згідно з винаходом з іншими медикаментами для лікування доброякісних та злоякісних пухлин у людини та ссавців. У цьому зв'язку можливим є застосування сполук загальної формули I та II у комбінації згідно з винаходом з протипухлинними речовинами. Протипухлинними речовинами можуть бути алкілюючі агенти, антиметаболіти, рослинні алкалоїди, платинові сполуки, протипухлинні антибіотики та агоністи або антагоністи природних гормонів. Протипухлинні речовини вибирають, крім іншого, з-поміж: цисплатину, карбоплатину, оксалиплатину, блеоміцину, доксорубіцину, метотрексату, паклітакселу, доцетакселу, вінкристину, вінбластину, етопозиду, теніпозиду, іфосфаміду, циклофосфаміду, 5-фтороурацилу, флударабіну, гемцитабіну та цитарабіну.

Крім того, алкілфосфохоліни загальної формули I та II можуть бути застосовані у заявленій комбінації з інгібіторами трансдукції сигналу у формі високо- або низькомолекулярних інгібіторів рецепторних та/або цитозольних кіназ. Ці інгібіто-

ри вибирають, крім іншого, з-поміж моноклональних антитіл та гетероциклічних сполук.

Алкілфосфохоліни загальної формули I та II, які лежать в основі винаходу, застосовують у формі готових лікарських продуктів.

Сполуки, які лежать в основі винаходу, описано загальними формулами I та II:



де, незалежно один від одного:

n, m, p, z є цілим числом від 0 до 4;

X є O, S, NH;

R є H, лінійним або розгалуженим ( $C_1$ - $C_{20}$ )-алкільним радикалом, який може бути насиченим або ненасиченим одним-трьма подвійними та/або потрійними зв'язками і може бути незаміщеним або необов'язково заміщеним на одному або різних атомах C одним, двома або більшою кількістю галогенових, нітро, ціано, гідроксильних, ( $C_1$ - $C_6$ )-алкокси-, аміно-, моно-( $C_1$ - $C_4$ )-алкіламіно- або ді-( $C_1$ - $C_4$ )-алкіламіно-радикалів.

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  незалежно один від одного є H, лінійним або розгалуженим ( $C_1$ - $C_6$ )-алкільним радикалом, в оптимальному варіанті - метилом та етилом, ( $C_3$ - $C_7$ )-циклоалкільним радикалом і може бути незаміщеним або необов'язково заміщеним на одному або різних атомах C одним, двома або більшою кількістю галогенових, нітро, ціано, гідроксильних, ( $C_1$ - $C_6$ )-алкокси-, аміно-, моно-( $C_1$ - $C_4$ )-алкіламіно- або ді-( $C_1$ - $C_4$ )-алкіламіно-радикалів.

Згідно з іншим аспектом винаходу забезпечується спосіб контролювання пухлин у людини та у ссавців і включає введення принаймні однієї зі сполук загальної формули I та II, які лежать в основі винаходу, людині або ссавцеві у кількості, ефективній для лікування пухлин, до або під час лікування загальноприйнятими протипухлинними речовинами.

Терапевтично ефективна доза конкретної сполуки загальної формули I та II, яка лежить в основі винаходу, що має вводиться для лікування, залежить, крім іншого, від характеру та стадії розвитку пухлини, віку та статі пацієнта, режиму введення та тривалості лікування.

Сполуки, які лежать в основі винаходу, вводять у медикаментах у рідкій, напівтвердій та твердій лікарських формах. Це здійснюють способом, придатним у відповідному разі, у формі аерозолів, порошоків для перорального введення, пудр та еріпастів, неокритих таблеток, окритих таблеток, емульсій, пін, розчинів, суспензій, гелів, мазей, паст, пігулок, пастилок, капсул або супозиторіїв.

Приклади варіантів втілення:

1. Введення перифозину (D-21 266) у комбінації з цисплатином

Випробування *in vivo*: модель DMBA-індукованої карциноми молочної залози щура

Експериментальна тварина: щур Спраг-Долі, самиця

Процедура: Карциному молочної залози викликали однією пероральною дозою DMBA. Тварини отримували перифозин з 0-го по 14-й день, і їх спостерігали до 42-го дня. Масу пухлин оцінювали шляхом пальпації та порівняння з пластичними моделями. Початкова маса дорівнювала 100%.

Введення: Перифозин 14×6,81мг/кг перорально

Цисплатин 4×1мг/кг внутрішньоочеревинно

Ефект: Зменшення пухлини було помітно більшим і довшим при комбінованому лікуванні, ніж при окремому лікуванні, у кожному з випадків.

Лікування	Початкова маса пухлини [г]	Зміна на 21-й день у [%]	Порівняння з контролем
Контроль	1,0	875	-
Перифозин (D-21266)	0,9	-25	<0,001
Цисплатин	0,9	410	0,120
Перифозин (D-21266)+ Цисплатин	0,8	-75	<0,001

2. Введення перифозину в комбінації з циклофосфамідом

Випробування in vivo: модель DMBA-індукованої карциноми молочної залози щура

Експериментальна тварина: щур Спраг-Долі, самиця

Процедура: Карциному молочної залози викликали однією пероральною дозою DMBA. Тварини отримували перифозин з 0-го по 14-й день, і їх спостерігали до 42-го дня. Масу пухлин оцінювали шляхом пальпації та порівняння з пластичними моделями. Початкова маса дорівнювала 100%.

Введення: Перифозин 14×6,81мг/кг перорально

Циклофосфамід 100мг/кг, VZ 0, внутрішньо-венно

Ефект: Зменшення пухлини було помітно більшим і довшим при комбінованому лікуванні, ніж при окремому лікуванні, у кожному з випадків.

Лікування	Початкова маса пухлини [г]	Зміна на 21-й день у [%]	Порівняння з контролем
Контроль	1,0	875	-
Перифозин (D-21266)	0,9	-25	<0,001
Цисплатин	0,9	500	0,011
Перифозин (D-21266)+ Цисплатин	0,8	-83,3	<0,001

3. Введення перифозину в комбінації з доксорубіцином

Випробування in vivo: модель DMBA-індукованої карциноми молочної залози щура

Експериментальна тварина: щур Спраг-Долі, самиця

Процедура: Карциному молочної залози викликали однією пероральною дозою DMBA. Тварини отримували перифозин з 0-го по 14-й день, і їх спостерігали до 42-го дня. Масу пухлини оцінювали шляхом пальпації та порівняння з пластичними моделями.

Початкова маса дорівнювала 100%.

Введення: Перифозин 14×6,81мг/кг перорально

Доксорубіцин 4×2,15мг/кг внутрішньоочеревинно

Ефект: Зменшення пухлини було помітно більшим і довшим при комбінованому лікуванні, ніж при окремому лікуванні, у кожному з випадків.

Лікування	Початкова маса пухлини [г]	Зміна на 21-й день у [%]	Порівняння з контролем
Контроль	1,0	875	-
Перифозин (D-21266)	0,9	-25	<0,001
Цисплатин	1,0	781,3	0,197
Перифозин (D-21266)+ Цисплатин	01,0	-70	<0,001