

WROCLAW  
MEDICAL UNIVERSITY

## Nowy związek o aktywności przeciwnowotworowej



## New compound with anticancer activity



Projekt finansowany ze środków programu SPIN-TECH  
Narodowego Centrum Badań i Rozwoju



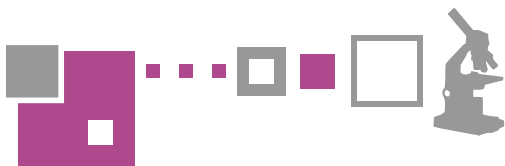


## Nowy związek o aktywności przeciwnowotworowej

### Opis technologii

Przedmiotem oferty nowy związek o aktywności przeciwnowotworowej. Dotychczas opisano szerokie spektrum aktywności biologicznych pochodnych układu 2,7-naftyrydyny, w tym działanie przeciwnowotworowe, antybakteryjne, przeciwwirusowe. Jednak tylko dla jednej pochodnej, 2,7-naftyrydyny: 1-amino-4-fenyl-2,7-naftyrydyny, wykazano aktywność cytotoksyczną in vitro (wobec komórek nowotworowych płuc, piersi, białaczki) [H. Gross, D. E. Goeger, P. Hills, S. L. Mooberry, D. L. Balantine, T. F. Murray, F. A. Valeriotte, W. H. Gerwick, J. Nat. Prod., 2006, 69, 640]. Pochodna będąca przedmiotem oferty wykazuje cytotoksyczność wobec czterech rodzajów nowotworu: niedrobnokomórkowego płuc, CNS oraz nerki i czerniaka. Żadna z kilkudziesięciu pochodnych 2,7-naftyrydyny przebadanych do tej pory pod kątem aktywności przeciwnowotworowej nie wykazywała znaczącej aktywności antyproliferacyjnej in vitro wobec komórek nowotworowych nerki i czerniaka (badania przeprowadzone w National Cancer Institute – NCI, Bethesda, USA). Opracowana została skuteczna metoda otrzymywania związku. Została ona potwierdzona analizami IR i <sup>1</sup>H NMR struktury cząsteczki.





### Opis grupy docelowej

Jeszcze do niedawna panowało przekonanie, że nowotwór nerki jest niemal nieuleczalny. Nieskuteczne okazywały się zarówno cytostatyki stosowane w chemioterapii, jak i radioterapia. Ograniczone działanie cytokin można było zaobserwować jedynie u znikomej liczby chorych. Ponadto tego typu leczenie można zastosować co najwyżej u 5-10% chorych z rozsianą postacią nowotworu nerki. W dodatku nowotwór nerki jest stosunkowo późno wykrywalny, ponieważ początkowo nie wykazuje żadnych charakterystycznych objawów. Aktualnie stosuje się leki nowej generacji, jednak możliwość ich zastosowania ograniczona jest jedynie do części chorych. Część z nich stworzono przy pomocy nowoczesnych metod biotechnologicznych, przez co ich działanie jest bardziej specyficzne niż typowa chemioterapia, jednak koszt leczenia jest bardzo wysoki.

Oferta leków stosowanych w przypadku nowotworów płuc jest znacznie szersza, niestety, mimo ich dostępności do tej pory uzyskuje się zaledwie kilkuletnie przeżycie pacjentów. Jak wynika z badań statystycznych, około 90% ludzi dotkniętych niedrobnokomórkowym rakiem płuc umiera w ciągu 5 lat od postawienia diagnozy.



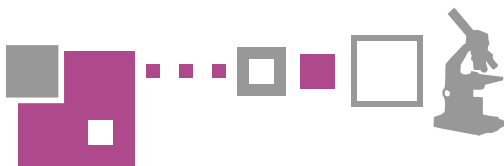
Wśród nowotworów centralnego układu nerwowego (CNS) rozróżnina się nowotwory pierwotne i wtórne. Częstość występowania pierwotnych nowotworów CNS jest mniejsza niż nowotworów wtórnych, czyli ognisk przerzutowych, które występują u ok. 15% wszystkich chorych na nowotwory złośliwe.

Najczęściej wybraną metodą terapii jest metoda chirurgiczna. Jej celem jest maksymalna resekcja guza przy jednoczesnym minimalnym uszkodzeniu znaczących części mózgu lub, w przypadku braku możliwości usunięcia guza, uzyskanie rozpoznania histologicznego przez przeprowadzenie biopsji. Innym sposobem leczenia jest radioterapia, którą to można zastosować także jako uzupełnienie zabiegu operacyjnego (tzw. radioterapia pooperacyjna). Samodzielna radioterapia prawie nie prowadzi do trwałego wyleczenia guzów mózgu. W leczeniu wykorzystywana jest również chemioterapia. Jednak wciąż nierozwiązane problemy to kwestia przenikania cytostatyków przez barierę krew-mózg, niska wrażliwość nowotworów CNS oraz interakcje chemioterapeutyków z lekami stosowanymi wspomagająco u chorych, np. przeciwdrgawkowo.

Czerniak należy do grupy szczególnie agresywnych nowotworów, jednak wcześniej wykryty może być całkowicie wyleczony. Wyróżnia się kilka strategii terapeutycznych. Jednym z nich jest leczenie chirurgiczne, kolejnym, w sytuacji braku możliwości wykonania zabiegu chirurgicznego, jest radioterapia. W zaawansowanych stadiach choroby stosuje się chemioterapeutyki oraz leki celowane.

### Analiza konkurencji

Pomimo znanych na rynku rozwiązań terapeutycznych, wciąż nie opracowano skutecznego leku przeciwnowotworowego działającego na komórki nowotworów: niedrobnokomórkowego płuc, CNS oraz nerki i czerniaka. Istniejące rozwiązania nie zaspokajają rosnących potrzeb. Stąd zasadne jest poszukiwanie nowych leków, w tym opartych na strukturze układu 2,7-naftyrydyny, do czego zachęcają wstępne badania przeprowadzone na liniach komórkowych wyprowadzonych z tych nowotworów.



## Zalety technologii

Cecha technologii	Korzyść	
Zupełnie nowa pochodna 6-fenyl-2,7-naftyrydyny.	Poszerzenie rynku o leki bazujące na nowej pochodnej, wykorzystanie 6-fenyl-2,7-naftyrydyny jako rdzenia do późniejszego dopasowywania do niej podstawników, dzięki którym można uzyskać związki bazujące na danej strukturze.	V
Związek działa na inne komórki niż poprzednie pochodne opracowane i zgłaszane przez Twórczynię.	Autorka wynalazku posiada coraz większą wiedzę z zakresu działania związków oraz wprowadzania do nich stopniowo drobnych zmian w celu ich udoskonalania. Niewątpliwie jest to początek do wyeliminowania w przyszłości niekorzystnych działań ubocznych opracowywanych substancji.	V
Wykorzystana w opracowaniu związku struktura 2,7-naftyrydyny, czyli związku 2-pierścieniowego, to na dzień dzisiejszy w Polsce, wg Wynalazczyni, jedyna taka próba zajęcia się tą strukturą.	W przypadku opracowania leku, który wejdzie do obrotu, na bazie tej struktury istnieje możliwość poszerzenia patentu o inne pochodne opracowywane na jej podstawie. Pionierskie wykorzystanie danej struktury. Możliwość odsprzedaży patentu na badania w celu opracowania dalszych leków na bazie danej struktury.	V
Struktura 2,7-naftyrydyny jest syntezowana przez naukowców na świecie, aczkolwiek nie były one dotąd wprowadzane. W Polsce Twórczyni nie spotkała się z próbami syntezy na bazie tej struktury.	Pionierskość w badaniach oraz w możliwym wykorzystaniu struktury do opracowania innowacyjnego leku.	V
Nie odnotowano dotąd leku opracowanego na podstawie 2,7-naftyrydyny.	Możliwość wprowadzenia do obrotu leku innowacyjnego, znalezienie luki rynkowej dla zapotrzebowania na dany produkt.	V

Dalsze badania nad rozwojem przedstawionej technologii prowadzone będą w Katedrze i Zakładzie Technologii Leków na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich.





## New compound with anticancer activity

### Technology description

The offer covers a new compound with anticancer activity. So far, a broad spectrum of biological activities of 2,7-naphthyridine derivatives, including anticancer, antibacterial, antiviral effects, has been described. However, only for one 2,7-naphthyridine derivative, namely: 1-amino-4-phenyl-2,7-naphthyridine, in vitro cytotoxic activity was demonstrated (against cancer cell lines including lung cancer, breast cancer and leukemia) [H. Gross, DE Goeger, P. Hills, SL Mooberry, DL Balantine, TF Murray, FA Valeriote, WH Gerwick, J. Nat. Prod., 2006, 69, 640]. The derivative covered by the offer shows cytotoxicity against four types of cancer: non-small cell lung cancer, CNS cancer, kidney cancer and melanoma. None of several dozens of 2,7-naphthyridine derivatives tested to date for anticancer activity showed in vitro significant antiproliferative activity against kidney and melanoma cancer cells (the research was conducted at the National Cancer Institute – NCI, Bethesda, USA). An effective method for producing the compound has been developed. It was confirmed by molecule structure, IR and <sup>1</sup>H NMR analyses.





**Target group description**

- Until recently it was thought that kidney cancer is practically incurable. Neither cytostatics used in chemotherapy nor radiotherapy proved effective. Limited effect of cytokines was observed only in a small number of patients. In addition, no more than 5-10% of patients with metastatic form of kidney cancer can be treated with this type of treatment. Moreover, kidney cancer is usually detected relatively late because initially it does not produce any characteristic symptoms. Currently, new-generation drugs are used, but their applicability is limited only to some patients. Several new-generation drugs were developed through the use of modern biotechnological methods, which is why their effect is more specific than typical chemotherapy, but the cost of treatment is very high.

The range of drugs used in the case of lung cancer is much wider; unfortunately, despite their availability, so far the average survival for patients with this type of cancer is only several years. According to surveys, approx. 90% of people affected by non-small cell lung cancer die within 5 years after the diagnosis was made.

Surgical procedure is the most common method of therapy. Its aims are: the maximum tumour resection parallel to minimal damage to important parts of the brain, or, if removing the tumour is impossible, making histopathological diagnosis based on tumour tissue examination (biopsy). Another method of treatment is radiation therapy that can be used to complement surgery (the so-called postoperative radiotherapy). Radiotherapy itself hardly ever cures the patients of brain tumours. Chemotherapy is also used in the treatment. There are still, however, some unresolved issues, including for instance: permeability of cytostatics through the blood-brain barrier, low sensitivity of CNS cancers and interactions between chemotherapeutic drugs and adjunctive drugs, e.g. anticonvulsants.

Melanoma belongs to a group of particularly aggressive cancers; however, it can be fully cured if detected at early stage. There are several therapeutic strategies. One of them is surgical treatment, another, if performing surgery is impossible, is radiotherapy. In advanced stages of disease, chemotherapeutic drugs and targeted agents are used.

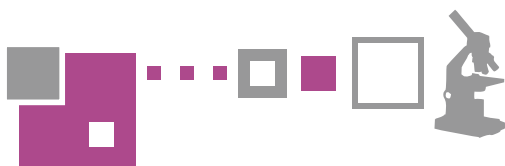


**Analysis of competition**

Despite well-known therapeutic solutions available on the market, an anticancer drug having an effect on the cells of such cancers as non-small cell lung cancer, CNS cancer, kidney cancer and melanoma, has not been developed yet. The existing solutions do not meet growing needs. Hence, it is reasonable to search for new drugs, including those based on the 2,7-naphthyridine structure. The results of preliminary studies conducted on cell lines derived from these types of cancer are encouraging.

- Central nervous system (CNS) cancers are divided into primary and secondary cancers.
- The incidence of primary CNS cancers is less than secondary cancers, that is metastatic lesions that occur in approx. 15% of all patients with malignant cancers.



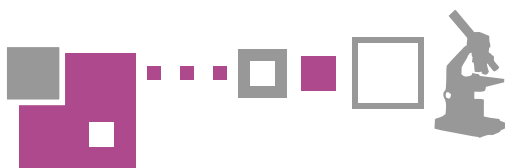


### Advantages of the technology

Technology feature	Benefit	
Entirely new 6-phenyl-2,7-naphthyridine derivative.	Putting drugs based on new derivative on the market; using 6-phenyl-2,7-naphthyridine as the core for substituents to be adjusted thereto later, through which it is possible to form compounds based on the given structure.	V
The compound affects other cells than previous derivatives developed and reported by the inventor.	The author of the invention is becoming highly knowledgeable about the compounds effect; furthermore, gradual minor changes are being continually made to them for their improvement. Undoubtedly, this is the first step towards elimination of side effects of these substances in the future.	V
According to the inventor, the 2,7-naphthyridine structure (i.e. a bicyclic compound) used to produce the compound with anticancer activity is the only such attempt in Poland for the time being.	If developing a drug based on this structure comes off and is put on the market, it will be possible to extend the patent by other derivatives developed on its basis. Pioneering use of a given structure. Possibility of reselling the patent on research to develop further drugs based on a given structure.	V
2,7-naphthyridine structure is synthesized by researchers in the world, although the syntheses have not yet been implemented. In Poland, the inventor has not met with any attempts to make syntheses based on this structure.	Pioneering nature of research and the idea of using the structure to develop an innovative drug.	V
No drug developed on the basis of 2,7-naphthyridine has been this far reported.	Possibility of putting an innovative drug on the market; finding a market niche for the demand for a given product.	V

Further research on the improvement of technology presented above will be conducted in the Department and Unit of Pharmaceutical Technology at the Faculty of Pharmacy of the Piastów Śląskich Medical University in Wrocław.





WROCLAW  
**MEDICAL UNIVERSITY**

**Kontakt w sprawie oferty:**  
**Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu**  
**Centrum Innowacji i Transferu Technologii**  
**ul. Chałubińskiego 6**  
**50-368 Wrocław**  
**e-mail: [citt@umed.wroc.pl](mailto:citt@umed.wroc.pl)**  
**tel. +48 71 784 11 48**

**Contact on offer:**  
**Wroclaw Medical University**  
**Centre for Innovations and Technology Transfer**  
**Chalubinskiego 6**  
**50-368 Wroclaw**  
**e-mail: [citt@umed.wroc.pl](mailto:citt@umed.wroc.pl)**  
**phone: +48 71 784 11 48**

Projekt finansowany ze środków programu SPIN-TECH  
Narodowego Centrum Badań i Rozwoju

