

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

293 275

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1999-4240
(22) Přihlášeno: 15.05.1998
(30) Právo přednosti: 29.05.1997 GB 1997/9711123
(40) Zveřejněno: 17.01.2001
(Věstník č: 01/2001)
(47) Uděleno: 23.01.04
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: 17.03.2004
(Věstník č: 3/2004)
(86) PCT číslo: PCT/DK1998/000193
(87) PCT číslo zveřejnění: WO 1998/054141

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl. :
C 07 D 213/75
C 07 D 405/12
A 61 K 31/44
C 07 F 9/09

(73) Majitel patentu:

LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD. A/S
(LOVENS KEMISKE FABRIK
PRODUKTIONSAKTIESELSKAB), Ballerup, DK

(72) Původce:

Hunneche Charlotte Schou, Istanbul, TR
Ottosen Erik Rytter, Olstykke, DK

(74) Zástupce:

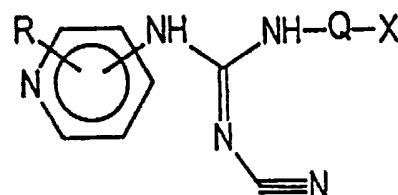
Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000

(54) Název vynálezu:

Kyanoguanidiny, způsob jejich přípravy a použití a farmaceutické přípravky s jejich obsahem

(57) Anotace:

Kyanoguanidiny obecného vzorce I nebo jejich tautomerní formy, kde připojení pyridinového kruhu je v poloze 3 nebo 4 a kde R představuje jeden nebo více substituentů, které mohou být stejné nebo různé a jsou vybrané ze souboru sestávajícího z vodíku, halogenu, trifluoromethylskupiny, karboxyskupiny, C₁₋₄alkylskupiny, C₁₋₄alkoxyskupiny nebo (C₁₋₄alkoxy)karbonylskupiny, nitroskupiny, aminoskupiny, nebo kyanoskupiny a Q představuje C₅-C₁₄ dvojmocný uhlovodíkový zbytek, který může být přímý, větvený, cyklický, nasycený nebo nenasycený, a X představuje karboxyskupinu, aminoskupinu, tetrahydropyranoxyskupinu, nasycenou nebo nenasycenou (C₁₋₄alkoxy)karbonylaminoskupinu, (C₁₋₄alkoxy)karbonylskupinu nebo di(C₁₋₄alkoxy)fosfinoyloxyskupinu; a jejich farmaceuticky přijatelné netoxické soli a N-oxidy. Tyto sloučeniny se hodi pro léčení nebo profylaxi chorob charakterizovaných abnormální diferenciací a/nebo proliferací buněk, jako je psoriasis nebo rakovina. Způsob přípravy těchto sloučenin a jejich použití a farmaceutické přípravky s jejich obsahem.



(I)

CZ 293275 B6

Kyanoguanidiny, způsob jejich přípravy a použití a farmaceutické přípravky s jejich obsahem

5 Oblast techniky

Vynález se týká určitých kyanoguanidinů, způsobu jejich přípravy a použití a farmaceutických přípravků s jejich obsahem. Tyto sloučeniny se hodí pro léčení nebo profylaxi chorob charakterizovaných abnormální diferenciací a/nebo proliferací buněk, jako je psoriasis nebo rakovina. Vynález se také týká způsobu přípravy těchto sloučenin a jejich a použití a farmaceutických přípravků s jejich obsahem.

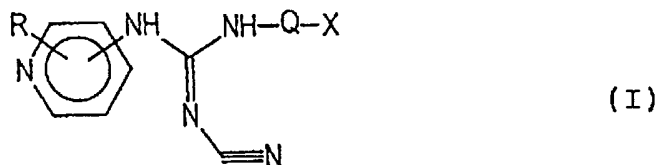
15 Dosavadní stav techniky

N-alkyl-*N'*-kyano-*N''*-pyridylguanidiny, popsané v patentu GB 1 489 879, jsou silnými aktivátory draslíkových kanálů s vyjádřeným prekapilárním vazodilatačním účinkem, snižujícím tak celkovou periferní rezistenci u zvířat i člověka. Tímto jsou tyto látky užitečné jako antihypertenziva. Jak je uvedeno ve WO 94/06770, vedlo zavedení aryloxy-obsahujících radikálů do alifatických skupin výše citovaného GB patentu ke vzniku sloučenin vykazujících specifitější farmakologické účinky na izolované tkáně a buňky s žádnými nebo zanedbatelnými účinky na ⁸⁶Rb-eflux z draslíkových kanálů, ve srovnání se známými účinky sloučenin definovaných ve výše zmíněném GB patentu.

25

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou kyanoguanidiny obecného vzorce I



30 nebo jejich tautomerní formy, kde připojení pyridinového kruhu je v poloze 3 nebo 4 a kde R představuje jeden nebo více substituentů, které mohou být stejné nebo různé a jsou vybrány ze souboru sestávajícího z vodíku, halogenu, trifluoromethylskupiny, karboxyskupiny, C₁₋₄alkylskupiny, C₁₋₄alkoxyskupiny nebo (C₁₋₄alkoxy)karbonylskupiny, nitroskupiny, aminoskupiny, nebo kyanoskupiny a Q představuje C₅-C₁₄ dvojmocný uhlovodíkový zbytek, který může být
35 přímý, větvený, cyklický, nasycený nebo nenasycený, a X představuje karboxykupinu, aminoskupinu, tetrahydranyloxyskupinu, nasycenou nebo nenasycenou (C₁₋₄alkoxy)karbonylaminoskupinu, (C₁₋₄alkoxy)karbonylskupinu nebo di(C₁₋₄alkoxy)fosfinoyloxyskupinu; a jejich farmaceuticky přijatelné netoxické soli a N-oxidy.

40 Předmětem vynálezu je dále také farmaceutický přípravek, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje kyanoguanidin obecného vzorce I, a to buď samotný, nebo spolu s potřebnými pomocnými látkami.

45 Dále jsou předmětem vynálezu také kyanoguanidiny obecného vzorce I pro použití pro léčení nebo profylaxi chorob charakterizovaných abnormální diferenciací a/neb proliferací buněk, jako je psoriasis nebo rakovina; a použití těchto kyanoguanidinů pro výrobu léčiva se stejnou indikační oblastí.

Konečně je předmětem vynálezu také způsob přípravy kyanoguanidinů obecného vzorce I, který je popsán dále.

5 Pokud předkládané sloučeniny obsahují jeden nebo více asymetrických uhlíkových atomů, mohou tvořit optické izomery nebo diastereomery. Předkládaný vynález zahrnuje také takovéto izomery i jejich směsi.

10 Předkládané soli sloučenin charakterizovaných vzorcem I mohou být tvořeny farmaceuticky přijatelnými anorganickými nebo organickými kyselinami, jako jsou například kyselina chlorovodíková, bromovodíková a jodovodíková, kyselina fosforečná, sírová, dusičná, 4-toluen-sulfonová, metansulfonová, mravenčí, octová, propionová, citronová, vinná, jantarová, benzoová a maleinová.

15 Předkládané soli sloučenin charakterizovaných vzorcem I mohou být také tvořeny farmaceuticky přijatelnými, anorganickými nebo organickými zásadami. Vytvořené soli s farmaceuticky přijatelnými, netoxickými zásadami mohou být soli alkalických kovů a kovů alkalických zemin, jako jsou například soli lithia, sodíku, draslíku, hořčíku a vápníku, stejně tak jako amonné soli a vhodné netoxické aminy, jako jsou například C_1 – C_6 -alkylaminy, například trietylamin, C_1 – C_6 alkanaminy, například dietanolamin nebo trietanolamin, prokain, cykloalkylaminy, například dicyklohexylamin, N-benzyl-2-fenyletylamin, N,N'-dibenzyletylendiamin nebo dibenzylamin, 20 a heterocyklické aminy, například formalin, N-etylperidin a podobně.

25 Dokonce i v případě, že předkládané sloučeniny se po perorálním podání dobře absorbují, může být někdy výhodné připravit vhodné bioreverzibilní deriváty sloučenin předkládaného vynálezu, tj. připravit takzvané pro-léky, nejlépe deriváty, jejichž fyzikálně-chemické vlastnosti vedou ke zlepšené rozpustnosti při fyziologickém pH, a/nebo ke zlepšené absorpci, a/nebo zlepšené bio-dostupnosti dané sloučeniny.

30 Takové deriváty jsou například pyridyl N-oxid deriváty sloučenin předkládaného vynálezu, které jsou připravovány oxidací pyridyl N vhodnou oxidační látkou, například kyselinou 3-chloroperbenzoovou v inertním rozpouštědle, například dichlormethanu.

35 Ke zlepšení fyzikálně-chemických vlastností a/nebo rozpustnosti daných sloučenin mohou být použity také jiné vhodné metody.

40 Sloučeniny předkládaného vynálezu inhibují proliferaci různých nádorových buněčných linií v kulturách při nižších koncentracích než při použití známých sloučenin (srovnej s tabulkou 1 uvedenou níže), což z těchto sloučenin činí potenciálně užitečná antineoplastická chemoterapeutika.

45 Inhibice nádorové proliferace byla studována na různých typech lidských nádorových buněčných linií. Tyto zkoumané buněčné linie zahrnovaly buněčné linie malobuněčného plicního karcinomu (NYH), nemalobuněčného plicního karcinomu (NCI-H460) a karcinomu prsu (MCF-7) za použití následujícího obecného postupu:

50 Buňky byly kultivovány *in vitro* po dobu 24 hodin za přítomnosti sloučenin předkládaného vynálezu. DNA syntéza byl měřena pomocí inkorporace [3H] thymidinu a byl vypočítáván medián inhibičních koncentrací sloučenin (IC_{50})

50 Tabulka 1

55 Inhibice proliferace nádorových buněk *in vitro* v buněčných liniích karcinomu prsu (MCF-7), lidského malobuněčného karcinomu (NYH) a lidského nemalobuněčného karcinomu (NCI-H460) pomocí sloučenin následujících příkladů předkládaného vynálezu.

Sloučenina z	MCF-7; IC ₅₀ (nm)	NYH; IC ₅₀ (nm)	ICI-H460; IC ₅₀ (nm)
Příklad č. 1	3,6	0,62	45
Příklad č. 7	4,2	0,51	4,6
Příklad č. 8	1,7	1,48	6,0
Předchozí studie A	920	380	>1000
Předchozí studie	250	45	67

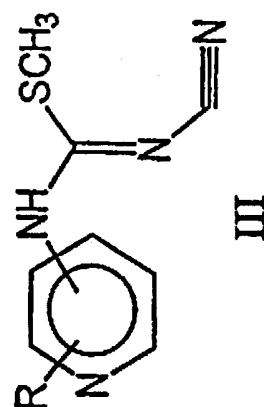
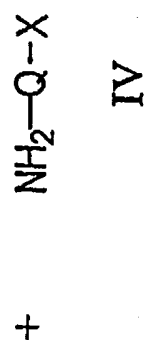
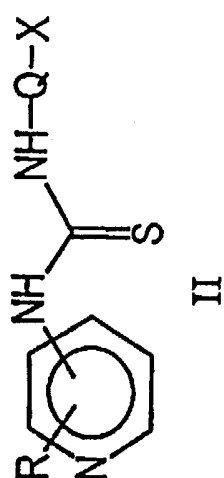
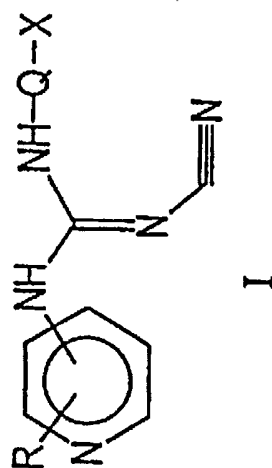
A: *N*-kyano-*N'*-(4-fenoxybutyl)-*N''*-4-pyridylguanidin, v PCT/DK93/00291, příklad 14.

B: *N*-kyano-*N'*-(5-fenoxypentyl)-*N''*-4-pyridylguanidin, v PCR/DK93/00291, příklad 18.

5

Tyto výsledky ukazují, že sloučeniny předkládaného vynálezu jsou schopné inhibovat proliferaci nádorových buněk *in vitro* ve stejných nebo nižších koncentracích než při použití sloučenin A a B z WO 94/06770.

- 10 Sloučeniny předkládaného vynálezu jsou dobře tolerovány, nejsou toxické a vykazují popsané prospěšné aktivity s žádným nebo minimálním účinkem na systémový tlak krve. Tyto sloučeniny mohou být obecně podány perorálně, intravenózně, intraperitoneálně, intranazálně nebo transdermálně.
- 15 Předkládaný vynález se také týká metod přípravy požadovaných sloučenin charakterizovaných obecným vzorcem I. Sloučeniny charakterizované vzorcem I mohou být snadno připraveny standardními postupy detailně známými v oboru. Na následujícím reakčním schématu jsou znázorněny použitelné postupy.



R, W a X viz výše

a) DCCD, NH_2CN , Et_3N , CH_3CN , 9 dnů. (Obecný postup 1).

b) DMAP, Et_3N , pyridin. (Obecný postup 2).

5

Předkládané sloučeniny jsou zamýšleny k použití ve farmaceutických preparátech užitečných v léčbě výše zmíněných onemocnění.

10

Požadované množství sloučeniny charakterizované vzorcem (I) (tímto považované za aktivní složku) pro terapeutický efekt se samozřejmě liší v závislosti na specifické sloučenině, způsobu podání a typu savce, který je léčen. Vhodná dávka sloučeniny charakterizované vzorcem (I) pro systémovou léčbu je 0,1 až 400 mg na kilogram tělesné váhy, nejlépe 1,0 až 100 mg na kilogram tělesné váhy, například 5 až 20 mg/kg; podáno jedenkrát či vícekrát denně.

15

Denní dávka (pro dospělé) může dosahovat 1 mg až 10 000 mg, nejlépe 70–5000 mg, což ve veterinární praxi odpovídá dávám od 0,1 až 400 mg/kg tělesné váhy.

20

Ačkoli je možné podávat aktivní složku samotnou jako nezpracovanou chemickou sloučeninu, je doporučováno podávat ji ve formě farmaceutického preparátu, který může být tvořen aktivní složkou v koncentraci od 0,1 % do 99 % jeho váhy. Dávkovací jednotky preparátu obsahují mezi 0,5 mg a 1 g aktivní látky. Pro topické podání tvoří aktivní složka nejlépe od 1 % do 20 % váhy preparátu, ale aktivní složka může tvořit až 50 % w/w. Preparáty vhodné pro nazální nebo bukalní podání mohou obsahovat 0,1 % až 20 % w/w, například 2 % w/w, aktivní složky.

25

Termínem „dávkovací jednotka“ je míněna jednotka, tj. jedna dávka, která je možno podat pacientovi, a s kterou může být jednoduše manipulováno při zachování fyzikální a chemické stability jednotkové dávky tvořené buď aktivním materiálem jako takovým, nebo jeho směsí s pevnými nebo tekutými farmaceutickými diluenty nebo nosiči.

30

Preparáty veterinární i pro použití v humánní medicíně, které jsou předmětem předkládaného vynálezu, jsou tvořeny aktivní složkou s farmaceuticky přijatelným nosičem a případně dalšími složkami. Nosič(e) musí být „přijatelný“ ve smyslu kompatibility s ostatními složkami preparátů a nesmí mít škodlivé účinky pro příjemce takového preparátu.

35

Preparáty zahrnují formy vhodné pro perorální, rektální, parenterální (včetně subkutánního, intramuskulárního, intravenózního a intraperitoneálního) podání.

40

Preparáty mohou být snadno prezentovány ve formě dávkovacích jednotek a mohou být připraveny jakoukoli z metod známých ve farmacii. Všechny metody zahrnují krok navázání aktivní složky na nosič, který tvoří jednu nebo více pomocných složek. Obecně mohou být preparáty jednotně připraveny přidáním aktivní složky k tekutému nosiči, nebo rozdělit pevný nosič, a nebo použít obě metody, a poté v případě nutnosti upravit produkt do požadovaného preparátu.

45

Preparáty předkládaného vynálezu, které jsou vhodné k perorálnímu podání, mohou být ve formě oddělených jednotek jako jsou kapsle, sáčky, tablety nebo pastilky, každá obsahující předem určené množství aktivní složky; ve formě prášku nebo granul, ve formě roztoku nebo suspenze ve vodné nebo nevodné kapalině, nebo ve formě olejové emulze ve vodě, nebo vodné emulze v oleji. Aktivní složka může být také podána ve formě bolu, lektvaru, nebo pasty.

50

Preparáty určené pro rektální podání mohou být ve formě čípků obsahujících aktivní složku na nosič, jako je například kakaové máslo, nebo mohou být ve formě náplavu.

55

Preparáty vhodné k parenterálnímu podání jsou tvořeny sterilním olejovým nebo vodným preparátem s aktivní složkou, která je nejlépe izotonická s krví příjemce preparátu.

Navíc k výše zmíněným složkám mohou preparáty tohoto vynálezu obsahovat jednu nebo více dalších složek, jako jsou například diluety, pufrы, dochucující látky, vazebné látky, povrchově aktivní látky, zpevňující látky, lubrikanty, konzervační látky, například metylhydroxybenzoát (včetně antioxidačních látek), emulzifikující látky a podobně.

Preparáty mohou dále obsahovat další terapeuticky aktivní sloučeniny, které jsou obvykle aplikovány v léčbě výše zmíněných patologických stavů, například antineoplastické látky, které mohou vést k synergickým účinkům na nádorové buňky.

Příklady provedení vynálezu

Předkládaný vynález bude nyní popsán následujícími obecnými postupy a příklady:

Příklady sloučenin I jsou zobrazeny v tabulce 2:

Tabulka 2

Sloučenina č.	Příklad č.	R	3- nebo 4- pyridyl	Q	X
101	1	H	4	(CH ₂) ₁₂	NH(CO)O- <i>t</i> -butyl
102	2	H	4	(CH ₂) ₅	NH(CO)O- <i>t</i> -butyl
103	3	H	4	(CH ₂) ₁₂	NH ₂
104	4	H	4	(CH ₂) ₁₀	COOH
105	5	Z	4	(CH ₂) ₇	COOH
106	6	H	4	(CH ₂) ₅	COOH
107	7	H	4	(CH ₂) ₁₁	O-2-tetrahydropyranyl
108	8	H	4	(CH ₂) ₁₁	O(PO)O-etyl) ₂
109	9	H	4	(CH ₂) ₈	NH(CO)O- <i>t</i> -butyl
110	10	2-CH ₃	4	(CH ₂) ₁₀	NH(CO)O- <i>t</i> -butyl
111	11	6-OCH ₃	4	(CH ₂) ₁₀	NH(CO)O- <i>t</i> -butyl
112	12	6-OCH ₃	3	(CH ₂) ₁₀	NH(CO)O- <i>t</i> -butyl
113	13	H	3	(CH ₂) ₁₀	NH ₂
114	14	H	4	(CH ₂) ₁₀	NH(CO)O- <i>t</i> -butyl
115	15	H	4	(CH ₂) ₆	O-2-tetrahydropyranyl
116	16	H	4	(CH ₂) ₆	O(PO)O-etyl) ₂
117	17	H	4	(CH ₂) ₈	O-2-tetrahydropyranyl
118	18	H	4	(CH ₂) ₉	O(PO)O-etyl) ₂
119	19	6-OCH ₃	3	(CH ₂) ₁₁	O-2-tetrahydropyranyl
120	20	6-OCH ₃	4	(CH ₂) ₁₀	NH(CO)O-allyl

Všechny body tání jsou neopraveny. Pro ¹H a ¹³C NMR (nukleárně magnetická rezonanční) spektra (300 MHz) jsou citovány hodnoty chemického posunu (δ) pro roztoky neurochloroformu a hexadeuterodimetylsulfoxidu relativně k vnitřnímu chloroformu (¹H NMR δ 7,25, ¹³C NMR δ 76,81), nebo tetrametylsilanu (δ 0,00) (pokud není jinak specifikováno). Je uváděna hodnota pro multiplet (m), buďto definovaná dublet (d), triplet (t), kvartet (q), nebo nedefinovaná v přibližném středovém bodě (pokud není uváděno rozpětí) (s singlet, b rozmezí). Chromatografie byla provedena na silica gelu. Jsou používány následující zkratky a vzorce: DCCD (*N,N'*-dicyklohexylkarbodiimid), NH₂CN (kyanamid), ET₃N (triethylamin), CH₃CN (acetonitril), DMAP (dimethylaminopyridin), MeOH (metanol), CH₂Cl₂ (metylenchlorid, EtOAc (etylacetát), NH₃ (amoniak), CDCl₃ (deuterochloroform) a DMSO-*d*₆ (hexadeuterodimetylsulfoxid).

Obecný postup 1: Konverze sloučenin charakterizovaných obecným vzorcem II na sloučeniny charakterizované obecným vzorcem I.

5 Sloučenina charakterizovaná obecným vzorcem II (5 mmol) byla suspendována a acetonitrilu (12 ml) a dicyklohexalkarbodiimidu (10 mmol), a poté byl přidán kyanid (10 mmol) a triethylamin (0,07 ml). Reakční směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 9 dnů.

10 Reakční směs byla zfiltrována a promyta acetonitrilem. Hrubý produkt byl purifikován chromatografií (eluent 0,7% MeOH v CH₂Cl₂) a krystalizován z éteru, což vedlo ke vzniku produktu charakterizovaného obecným vzorcem I ve formě bílých krystalů.

Obecný postup 2: Spojení sloučenin charakterizovaných obecným vzorcem III se sloučeninami charakterizovanými obecným vzorcem IV vedoucí ke vzniku sloučenin charakterizovaných obecným vzorcem I.

15 Sloučenina charakterizovaná obecným vzorcem III (4 mmol), sloučenina charakterizovaná obecným vzorcem IV (5 mmol), triethylamin (0,12 ml) a 4-dimethylaminopyridin (15 mg) byly rozpuštěny v pyridinu (4 ml). Reakční směs byla míchána po dobu 11 hodin při teplotě 60 °C.

20 Produkt byl precipitován éterem. Filtrace vedla ke vzniku čisté sloučeniny charakterizované obecným vzorcem I ve formě bílých krystalů.

Příklad 1

25 *N*-(12-*t*-butoxykarbonylaminododecyl)-*N'*-kyano-*N''*-4-pyridyl guanidin (Sloučenina 101)

Obecný postup 1:

30 Výchozí sloučenina II: *N*-(12-*t*-butoxykarbonylaminododecyl)-*N*-4-pyridylthiourea.
Purifikace: Obecný postup.

¹³C NMR (DMSO-*d*₆): δ 157,1, 155,5, 150,0, 145,9, 116,4, 114,5, 77,2, 48,6, 41,8, 29,4, 29,0, 28,6, 28,2, 26,2, 26,1.

35

Příklad 2

40 *N*-(5-*t*-butoxykarbonylaminopentyl)-*N'*-kyano-*N''*-4-pyridyl guanidin (Sloučenina 102)

Obecný postup 1:

Výchozí sloučenina II: *N*-(5-*t*-butoxykarbonylaminopentyl)-*N*-4-pyridylthiourea
Purifikace: Obecný postup.

45

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9,37 (bs, 1H), 8,38 (d, 2H), 7,81 (bs, 1H), 7,21 (bd, 2H), 6,77 (t, 1H), 3,25 (m, 2H), 2,91 (q, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,45-1,20 (m, 4H), 1,37 (s, 9H).

50 Příklad 3

N-(12-aminododecyl)-*N'*-kyano-*N''*-4-pyridylguanidin (Sloučenina 103)

Obecný postup 2. Reakční čas 2 dny při pokojové teplotě.

55

Výchozí sloučenina III: *S*-metyl-*N*-kyano-*N'*-4-pyridylizothiurea.

Výchozí sloučenina IV: 1,12-diaminododecyl.

Purifikace: Chromatografie (eluent 0–30% MeOH v CH₂Cl₂).

- 5 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 8,30 (bs, 2H), 7,18 (bs, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 1,60–1,00 (m, 22H).

Příklad 4

10

N-(10-karboxydecyl)-*N'*-kyano-*N''*-4-pyridylguanidin (Sloučenina 104)

Obecný postup 2:

15

Výchozí sloučenina III: *S*-metyl-*N*-kyano-*N'*-4-pyridylizothiurea.

Výchozí sloučenina IV: 11-aminoundekanoová kyselina.

Purifikace: Zbývající kyselina 11-aminoundekanoová byla zakoncentrována a reziduum bylo promícháno s vodou. Po druhé filtraci obsahoval filtrát téměř čistý produkt. Odpařením ve vakuu a krystalizací z acetonitrilu byl získán čistý produkt.

20

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 8,38 (d, 2H), 8,03 (bs, 1H), 7,21 (bd, 2H), 3,26 (q, 2H), 2,17 (t, 2H), 1,50 (m, 4H), 1,25 (bs, 12H).

25

Příklad 5

N-(7-karboxyheptyl)-*N'*-kyano-*N''*-4-pyridylguanidin (Sloučenina 105).

Obecný postup 2.

30

Výchozí sloučenina III: *S*-metyl-*N*-kyano-*N'*-4-pyridylizothiurea.

Výchozí sloučenina IV: Kyselina 8-aminooktanová.

Purifikace: Chromatografie (eluent 0–100% MeOH v CH₂Cl₂) a krystalizace z acetonitrilu.

35

¹³C NMR (DMSO-*d*₆): δ 174,7, 157,2, 149,8, 146,1, 116,3, 114,4, 41,7, 33,8, 28,6, 28,4, 28,3, 26,0, 24,5.

Příklad 6

40

N-(5-karboxyheptyl)-*N'*-kyano-*N''*-4-pyridylguanidin (Sloučenina 106)

Obecný postup 2. Reakční doba 14 dnů při teplotě místnosti.

45

Výchozí sloučenina III: *S*-metyl-*N*-kyano-*N'*-4-pyridylizothiurea.

Výchozí sloučenina IV: Kyselina 6-aminohexanoová.

Purifikace: Chromatografie (eluent 0–55% MeOH v CH₂Cl₂) a krystalizace z acetonu/vody.

50

¹³C NMR (DMSO-*d*₆): δ 175,0, 157,2, 149,8, 146,1, 116,4, 114,5, 41,6, 34,0, 28,4, 25,7, 24,2.

Příklad 7

N-kyano-*N'*-4-pyridyl-*N''*-(11-tetrahydropyranyloxyundekanyl)guanidin (Sloučenina 107)

Obecný postup 2. Reakční doba 14 dnů při teplotě místnosti.

Výchozí sloučenina III: *S*-metyl-*N*-kyano-*N'*-4-pyridylizothiurea.

Výchozí sloučenina IV: 11-tetrahydropyranyloxyundekany.

5 Purifikace: Chromatografie (ekluent CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ (aq) 95:5:0,5) s následným rozetřením v éteru.

¹³C NMR (DMSO-*d*₆): δ 157,5, 150,9, 144,8, 117,0, 115,9, 99,1, 67,8, 62,6, 42,6, 30,9, 29,7, 29,5, 29,4, 29,2, 26,8, 26,2, 25,5, 19,8.

10

Příklad 8

N-kyano-*N'*-11-diethylfosfonoyloxyundekanyl)-*N''*-4-pyridylguanidin (Sloučenina 108)

15

Obecný postup 2. Reakční doba 14 dnů při teplotě místnosti.

Výchozí sloučenina III: *S*-metyl-*N*-kyano-*N'*-4-pyridylizothiurea.

Výchozí sloučenina IV: dietyl 11-aminoundekanoylfosfát.

20 Purifikace: Chromatografie (eluent EtOAc/MeOH/NH₃(aq) 100:5:0,2 a následně 50:5:0,1). Sloučenina byla získána ve formě žlutého oleje.

¹³C NMR (CDCl₃): δ 157,4, 150,5, 145,3, 116,9, 115,3, 67,9, 67,9, 63,9, 63,9, 42,7, 30,2, 30,1, 29,3, 29,2, 29,1, 29,0, 28,8, 26,6, 25,2, 16,2, 16,1.

25

Příklad 9

N-(8-*t*-butoxykarbonylaminooktyl)-*N'*-kyano-*N''*-4-pyridylguanidin (Sloučenina 109)

30

Obecný postup 2

Výchozí sloučenina III: *S*-metyl-*N*-kyano-*N'*-4-pyridylizothiurea.

Výchozí sloučenina IV: 8-*t*-butoxykarbonylaminooktylamin.

35 Purifikace: Obecný postup.

¹³C NMR (CDCl₃): δ 157,3, 155,5, 149,8, 146,1, 116,4, 114,6, 77,2, 41,7, 29,4, 28,6, 28,6, 28,2, 26,1, 26,0.

40

Příklad 10

N-(10-*t*-butoxykarbonylaminodecyl)-*N'*-kyano-*N''*-4-pyridylguanidin (Sloučenina 110)

45

Obecný postup 2:

Výchozí sloučenina III: *S*-metyl-*N*-kyano-*N'*-4-pyridylizothiurea.

Výchozí sloučenina IV: 10-*t*-butoxykarbonylaminodecylamin.

Purifikace: Obecný postup.

50

¹³C NMR (CDCl₃): δ 157,3, 155,5, 149,8, 146,0, 116,4, 114,5, 77,2, 41,7, 29,4, 28,8, 28,8, 28,6, 28,2, 26,2, 26,1.

Příklad 11

N-(10-*t*-butoxykarbonylaminodecyl)-*N'*-kyano-*N''*-(2-metyl-4-pyridyl)guanidin
(Sloučenina 111)

5

Obecný postup 2

Výchozí sloučenina III: *S*-metyl-*N*-kyano-*N'*-(2-metyl-4-pyridyl)izothiurea.

Výchozí sloučenina IV: 10-*t*-butoxykarbonylaminodecylamin.

10 Purifikace: Chromatografie (eluent 1% NH₃ (aq) a 0–10% MeOH v CH₂Cl₂). Sloučenina byla získána ve formě žlutého oleje.

¹³C NMR (CDCl₃): δ 158,1, 157,3, 155,5, 149,4, 146,2, 116,5, 113,5, 112,0, 77,2, 41,7, 29,4, 28,9, 28,8, 28,6, 28,6 28,2, 26,2, 26,1 24,0.

15

Příklad 12

N-(10-*t*-butoxykarbonylaminodecyl)-*N'*-kyano-*N''*-(2-metoxi-5-pyridyl)guanidin
(Sloučenina 112)

20

Obecný postup 2

Výchozí sloučenina III: *S*-metyl-*N*-kyano-*N'*-(2-metoxi-5-pyridyl)izothiurea.

25

Výchozí sloučenina IV: 10-*t*-butoxykarbonylaminodecylamin.

Purifikace: Chromatografie (eluent 1% NH₃ (aq) a 0–6% MeOH v CH₂Cl₂) a krystalizace v éteru.

¹³C NMR (CDCl₃): δ 161,2, 158,6, 155,5, 143,3, 137,0, 127,9, 117,3, 110,3, 77,2, 53,2, 41,3, 29,4, 28,9, 28,8, 28,8, 28,6, 28,6, 28,2, 26,2, 26,1.

30

Příklad 13

N-(10-aminodecyl)-*N'*-kyano-*N''*-(2-metoxi-5-pyridyl)guanidin (Sloučenina 113)

35

Obecný postup 2.

Výchozí sloučenina III: *S*-metyl-*N*-kyano-*N'*-(2-metoxi-5-pyridyl)izothiurea.

Výchozí sloučenina IV: 1,10-diaminodekan.

40

Purifikace: Chromatografie (eluent EtOAc/MeOH, 6:1 a poté etOAc/MeOH/NH₃ (aq) 6:1:1).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 161,1, 158,5, 143,2, 136,9, 128,0, 117,3, 110,3, 53,2, 41,3, 41,0, 32,0, 28,9, 28,8, 28,8, 28,6, 26,2, 26,0.

45

Příklad 14

N-(10-*n*-butoxykarbonylaminodecyl)-*N'*-kyano-*N''*-(4-pyridyl)guanidin (Sloučenina 114)

50

Obecný postup 2.

Výchozí sloučenina III: *S*-metyl-*N*-kyano-*N'*-4-pyridylizothiurea.

Výchozí sloučenina IV: 10-*n*-butoxykarbonylaminodecyl.

Purifikace: Chromatografie (eluent 5–100% EtOAc v petroléteru) a krystalizace z éteru.

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 157,0, 156,3, 150,1, 145,8, 116,3, 114,5, 63,1, 41,7, 30,7, 29,3, 28,8, 28,8, 28,6, 28,5, 26,1, 26,1, 18,5, 13,5.

5

Příklad 15

N-kyano-*N'*-4-pyridyl-*N''*-(6-tetrahydropyranyloxyhexal)guanidin (Sloučenina 115)

10 Obecný postup 2. Reakční doba 4 dny při teplotě 60 °C.

Výchozí sloučenina III: *S*-metyl-*N*-kyano-*N'*-4-pyridylizothiurea.

Výchozí sloučenina IV: 6-tetrahydropyranyloxyhexylamin.

15 Purifikace: Chromatografie (eluent $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3(\text{aq})$ 98:2:0,2 a následně 95:5:0,5), rozetření v petroléteru a poté rekrystalizace z EtOAc.

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 157,3, 149,8, 146,0, 116,4, 14,5, 97,9, 66,4, 61,2, 41,7, 30,3, 29,1, 28,6, 25,9, 25,3, 25,0, 19,2.

20

Příklad 16:

N-kyano-*N'*-(6-diethylfosfinoyloxyhexyl)-*N''*-4-pyridylguanidin (Sloučenina 116)

25 Obecný postup 2. Reakční doba 4 dny při teplotě 60 °C.

Výchozí sloučenina III: *S*-metyl-*N*-kyano-*N'*-4-pyridylizothiurea.

Výchozí sloučenina IV: 6-diethylfosfinoyloxyhexylamin.

30 Purifikace: Chromatografie (eluent $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3(\text{aq})$ 98:2:0,2 a následně 95:5:0,5).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 157,1, 150,0, 116, 4, 114,5, 66,7, 63,0, 41,6, 29,5, 28,4, 25,6, 24,5, 15,9.

Příklad 17

35

N-kyano-*N'*-4-pyridyl-*N''*-(8-tetrahydropyranyloxyoktyl)guanidin (Sloučenina 117)

Obecný postup 2. Reakční doba 4 dny při teplotě 60 °C.

40 Výchozí sloučenina III: *S*-metyl-*N*-kyano-*N'*-4-pyridylizothiurea.

Výchozí sloučenina IV: 8-tetrahydropyranyloxyoktylamin.

Purifikace. Chromatografie (eluent $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3(\text{aq})$ 98:2:0,2) a krystalizace z EtOAc.

45 ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 157,3, 150,0, 146,1, 116,5, 114,6, 98,0, 66,6, 61,3, 41,8, 30,4, 29,2, 28,8, 28,7, 26,2, 25,7, 25,1, 19,3.

Příklad 18

50 *N*-kyano-*N'*-(9-diethylfosfinoyloxynonyl)-*N''*-4-pyridylguanidin (Sloučenina 118)

Obecný postup 2. Reakční doba 4 dny při teplotě 60 °C.

Výchozí sloučenina III: *S*-metyl-*N*-kyano-*N'*-4-pyridylizothiurea.

Výchozí sloučenina IV: 9-diethylfosfinoyloxynonylamin.

Purifikace: Chromatografie (eluent EtOAc/EtOH/NH₃ (aq) 30:3:0,2 a následně 25:5:0,2).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 157,2, 149,9, 146,0, 116,4, 114,5, 66,8, 63,0, 41,7, 29,6, 28,7, 28,6, 28,5,
5 28,3, 26,0, 24,8, 15,9

Příklad 19

10 *N*-kyano-*N'*-(2-metoxy-5-pyridyl)-*N''*-(11-tetrahydropyranyloxyundekanyl)guanidin
(Sloučenina 119)

Obecný postup 2: Reakční doba 4 dny při teplotě 60 °C.

15 Výchozí sloučenina III: *S*-metyl-*N*-kyano-*N'*-(2-metoxy-5-pyridyl)izothiurea.

Výchozí sloučenina IV: 11-tetrahydropyranyloxyundekanylamin.

Purifikace: Chromatografie (eluent CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ (aq) 98:2:0,2) a krystalizace z EtOAc.

¹³C NMR (CDCl₃): δ 163,5, 159,4, 145,4, 137,6, 125,3, 117,8, 112,2, 98,9, 67,7, 62,4, 54,0, 42,1,
20 30,8, 29,8, 29,5, 29,5, 29,4, 29,3, 29,2, 26,7, 26,2, 25,5, 19,8.

Příklad 20

25 *N*-(10-allyloxykarbonylaminodecyl)-*N'*-kyano-*N''*-4-pyridylguanidin (Sloučenina 120).

Obecný postup 2:

Výchozí sloučenina III: *S*-metyl-*N*-kyano-*N'*-4-pyridylizothiurea.

30 Výchozí sloučenina IV: 10-allyloxykarbonylaminodecylamin.

Purifikace: Chromatografie (eluent 0,5% NH₃(aq) a 0–13% MeOH v CH₂Cl₂) a krystalizace z acetonu/éteru.

¹³C NMR (CDCl₃): δ 157,08, 155,81, 150,06, 145,77, 133,83, 116,66, 116,37, 114,46, 63,97,
35 41,72, 40,13, 29,31, 28,85, 28,82, 28,62, 28,61, 28,56, 26,13, 26,08:

Příklad 21

40 Kapsle

1-kapsle obsahuje:

45	<i>N</i> -(12- <i>t</i> -butoxykarbonylaminododecyl)- <i>N'</i> -kyano- <i>N''</i> -4-pyridyl- guanidin (aktivní sloučenina)	100 mg
	Polyetylen glykol	962 mg
	Želatinová kapsle č. 00	
	Želatina	122 mg

Příklad 22:

Tablety

5

Výroba 10 000 tablet

10	I	<i>N</i> -(12- <i>t</i> -butoxykarbonylaminododecyl)- <i>N'</i> -kyano- <i>N''</i> -4-pyridyl-guanidin(aktivní sloučenina)	10,000 mg
		Crosscarmellose sodium	0,300 mg
15	II	Hydroxypropylmetyl celulóza,	
		typ s nízkou viskozitou	0,200 kg
		Sorbimacrogol oleát	0,010 kg
		Purifikovaná voda	q.s.
20	III	Crosscarmellose sodium	0,200 kg
		Koloidní bezvodá silica	0,050 kg
		Magnezium stearát	0,050 kg

Směs I je dokonale promíchán ve vysoce účinném mixéru, namočena do směsi II a granulována do vytvoření vlhké hmoty. Vlhký granulát je vysoušen v sušičce při vstupní teplotě vzduchu 60 °C až do dosažení aktivity granulátu ve vodě, 0,3–0,4 (= v rovnováze se vzduchem o 30–40 % R.H.).

25

Vysušený granulát je protlačen přes síto s velikostí otvorů 850 µm.

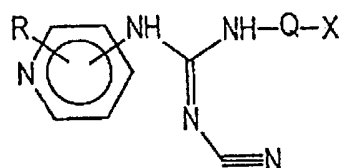
Získaný granulát je nakonec smíšen se směsí III v kónickém mixéru. Hotový granulát je stlačen do tablet o hmotnosti 1071 mg a dostatečné tvrdosti.

30

PATENTOVÉ NÁROKY

35

1. Kyanoguanidiny obecného vzorce I



(I)

nebo jejich tautomerní formy, kde připojení pyridinového kruhu je v poloze 3 nebo 4 a kde R představuje jeden nebo více substituentů, které mohou být stejné nebo různé a jsou vybrané ze souboru sestávajícího z vodíku, halogenu, trifluoromethylskupiny, karboxyskupiny, C₁₋₄alkylskupiny, C₁₋₄alkoxyskupiny nebo (C₁₋₄alkoxy)karbonylskupiny, nitroskupiny, aminoskupiny, nebo kyanoskupiny a Q představuje C₅–C₁₄ dvojmočný uhlovodíkový zbytek, který může být přímý, větvený, cyklický, nasycený nebo nenasycený, a X představuje karboxykupinu, aminoskupinu, tetrahydranyloxyskupinu, nasycenou nebo nenasycenou (C₁₋₄alkoxy)karbonylaminoskupinu, (C₁₋₄alkoxy)karbonylskupinu nebo di(C₁₋₄alkoxy)fosfinoyloxyskupinu; a jejich farmaceuticky přijatelné netoxické soli a N-oxidy.

45

2. Kyanoguanidiny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde pyridinový kruh je připojen v poloze 4, R představuje vodík a Q představuje C_5-C_{12} dvojmocný uhlovodíkový zbytek, který může být přímý, větvený, nasycený nebo nenasycený, a X představuje karboxyskupinu, aminoskupinu, tetrahydropyranyloxyskupinu, nasycenou nebo nenasycenou (C_{1-4} alkoxy)karbonylaminoskupinu, (C_{1-4} alkoxy)karbonylskupinu nebo di(C_{1-4} alkoxy)fosfinoyloxyskupinu; a jejich farmaceuticky přijatelné netoxické soli a N-oxidy.

3. Kyanoguanidiny podle nároku 1, kde sůl je vybrána ze souboru sestávajícího ze solí vytvořených s kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou a jodovodíkovou, kyselinou fosforečnou, kyselinou sírovou, kyselinou dusičnou, kyselinou p-toluensulfonovou, kyselinou metansulfonovou, kyselinou mravenčí, kyselinou octovou, kyselinou propionovou, kyselinou citronovou, kyselinou vinnou, a kyselinou maleinovou, a dále ze solí lithia, sodíku, draslíku, hořčíku a vápníku, jakož i solí vytvořených s amoniakem, C_{1-6} alkylaminy, C_{1-6} alkanolaminy, prokainem, cykloalkylaminy, benzylaminy a heterocyklickými aminy.

4. Kyanoguanidiny podle nároku 1 vybrané z

N-(12-terc-butoxykarbonylaminoodecyl)-N'-kyano-N''-4-pyridylguanidinu;

N-kyano-N'-4-pyridyl-N''-(11-tetrahydropyranyloxyundekanyl)guanidinu;

20 N-kyano-N'-(11-diethylfosfinoyloxyundekanyl)-N''-4-pyridylguanidinu;

N-(8-terc-butoxykarbonylaminooktyl)-N'-kyano-N''-4-pyridylguanidinu;

N-kyano-N'-4-pyridyl-N''-(8-tetrahydropyranyloxyoktyl)guanidinu;

N-kyano-N'-(9-diethylfosfinoyloxynonyl)-N''-4-pyridylguanidinu;

a jejich solí, včetně jejich čistých enantiomerních forem.

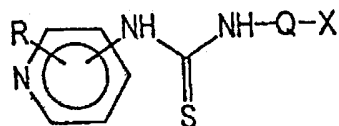
5. Farmaceutický přípravek, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje kyanoguanidin podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, a to buď samotný, nebo spolu s potřebnými pomocnými látkami.

6. Kyanoguanidiny podle některého z nároků 1 až 4 pro použití pro léčení nebo profylaxi chorob charakterizovaných abnormální diferenciací a/nebo proliferací buněk, jako je psoriasis nebo rakovina.

7. Použití kyanoguanidinů podle některého z nároků 1 až 4 pro výrobu léčiva pro léčení nebo profylaxi chorob charakterizovaných abnormální diferenciací a/nebo proliferací buněk, jako je psoriasis nebo rakovina.

8. Způsob přípravy kyanoguanidinů obecného vzorce I podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se

40 a) sloučenina obecného vzorce II

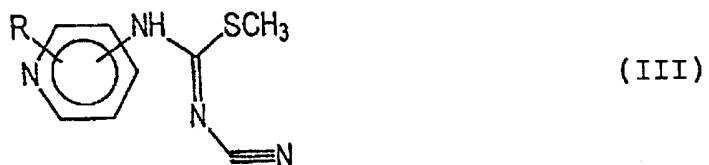


(II)

kde R, Q a X mají výše uvedený význam, podrobí reakci s dicyklohexylkarbodiimidem a kyanamidem za přítomnosti triethylaminu nebo jiného terciárního aminu v acetonitrilu nebo jiném inertním rozpouštědle při teplotě místnosti nebo vyšší teplotě; nebo se

45

b) sloučenina obecného vzorce III



kde R má výše uvedený význam, podrobí reakci se sloučeninou obecného vzorce IV

5



kde Q a X mají výše uvedený význam, za přítomnosti triethylaminu nebo jiného terciárního aminu a 4-dimetylamino-pyridinu v pyridinu nebo inertním rozpouštědle při teplotě místnosti nebo vyšší teplotě.

10

15

Konec dokumentu
