



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **99-01253**

(22) Data de depozit: **15.05.1998**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30.05.2005** BOPI nr. 5/2005

(30) Prioritate:
29.05.1997 GB 9711123.1

(86) Cerere internațională PCT:
Nr. **DK 98/00193** 15.05.1998

(87) Publicare internațională:
Nr. **WO 98/54141** 03.12.1998

(73) Titular:
• **LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD. A/S (LOVENS KEMISKE FABRIK PRODUKTIONSSELSKAB), INDUSTRIPARKEN 55, DK-2750, BALLERUP, DK**

(72) Inventatori:
• **HUNNECHE SCHOU CHARLOTTE, ALSIT VILLALARI B51, 80890 BUYUKDERE-SARIYER, ISTANBUL, TR;**
• **OTTOSEN ERIK RYTTER, LOTUSVEJ 6, OLSTYKKE, DK**

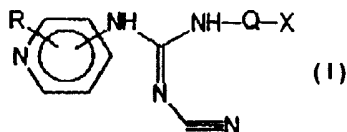
(74) Mandatar:
ROMINVENT S.A., STR. ERMIL PANGRATTI NR. 35, SECTOR 1, BUCUREȘTI

(56) Documente din stadiul tehnicii:
WO 94/06770; GB 1.489.879

(54) DERIVAȚI DE CIANOGUANIDINĂ, COMPOZIȚIE FARMACEUTICĂ ȘI PROCEDEU DE PREPARARE A ACESTORA

(57) Rezumat:

Invenția se referă la derivați de cianoguanidină, reprezentați prin formula (I),



sau forme tautomere ale acestora, în care atașarea la inelul piridinic este în poziția -3 sau -4, formulă în care R reprezintă unul sau mai mulți substituenți, care pot fi identici sau diferiți și sunt selectați dintr-o grupă conținând din: hidrogen, halogen, trifluormetil, carboxi, alchil

C₁ - C₄, alcoxi sau alcoxicarbonil, nitro, amino sau ciano și Q reprezintă un radical de hidrocarbură divalent (C₅ - C₁₄), care poate fi liniar, ramificat, ciclic, saturat sau nesaturat și X reprezintă carboxi, amino, tetrahidropiraniloxi, alcoxicarbonilamino, C₁ - C₄ alcoxicarbonil sau di(alcoxi C₁ - C₄)- fosfinoiloxi și săruri sau N-oxizi ai acestora, netoxici, acceptabili. Compușii prezentei invenții sunt valoroși în practica medicală umană și veterinară, în tratamentul și profilaxia unor stări de boală caracterizate prin proliferarea nedorită a celulelor, ca de exemplu celulele pielii și celulele canceroase.

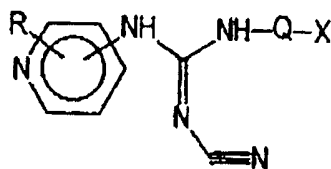
Revendicări: 7



Prezenta invenție se referă la derivați de cianoguanidină, la compoziție farmaceutică care îi conține, la un procedeu de preparare a acestora, compușii invenției prezentând o intensă activitate de inhibare a proliferării nedorite a celulelor, de exemplu a celulelor pielii sau a celulelor canceroase, prin aceasta fiind folositori în tratamentul și profilaxia bolilor caracterizate prin diferențierea anormală a celulelor și/sau proliferarea anormală a celulelor, cum ar fi, de exemplu, psoriazisul și cancerul.

Se cunosc N - alchil - N' - cian - N'' - piridilguanidine, activatori puternici ai canalului de potasiu, cu un pronunțat efect ca vasodilatatori precapilari, reducând rezistența periferică totală la animale și la om, fiind astfel utilizabili ca substanțe antihipertensive [GB 1489879]. Este, de asemenea, cunoscut faptul că, prin introducerea radicalilor conținând ariloxi în grupările alifatică ale unor cianoguanidine, precum cele descrise în brevetul menționat mai sus, se obțin structuri prezentând efecte farmacologice mai specifice asupra țesuturilor și celulelor izolate, și fără efect, sau cu efect neglijabil asupra efluxului de ^{86}Rb din canalele de potasiu, comparativ cu efectul stabilit al compușilor conform brevetului englezesc menționat anterior [WO 94/06770].

Compușii din prezenta invenție sunt reprezentați prin formula generală I



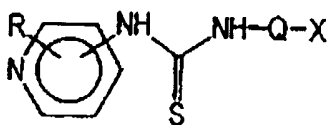
I

sau forme tautomere ale acestora, atașarea la inelul piridinic fiind în poziția - 3 sau - 4, formulă în care R reprezintă unul sau mai mulți substituenți, care pot fi identici sau diferiți și sunt selectați dintr-o grupă constând din: hidrogen, halogen, trifluormetil, carboxi, alchil $\text{C}_1 - \text{C}_4$, alcoxi sau alcoxycarbonil, nitro, amino sau cian și Q reprezintă un radical divalent de hidrocarbură $\text{C}_5 - \text{C}_{14}$ care poate fi liniar, ramificat, ciclic, saturat sau nesaturat și X reprezintă carboxi, amino, tetrahidropiraniloxi, alcoxycarbonilamino, cu $\text{C}_1 - \text{C}_4$, saturat sau nesaturat alcoxycarbonil sau di (alcoxi)fosfinoiloxi, și săruri netoxice, acceptabile farmaceutic, și N-oxizii acestora.

Invenția se referă la o compoziție farmaceutică care conține un compus cu formula generală I, singur sau în asociere cu agenți auxiliari necesari, acceptabili farmaceutic.

Compușii cu formula generală I pot fi preparați printr-un procedeu care constă în aceea că:

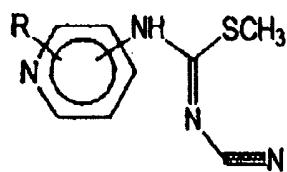
a) un compus reprezentat prin formula generală II:



II

în care R, Q și X au semnificațiile de mai sus, reacționează cu dicitlohexilcarbodiimidă și cianamidă în prezență de trietilamină sau o altă amină terțiară, în acetonitril sau un alt solvent inert, la temperatura camerei sau la temperatură mai ridicată; sau

b) un compus reprezentat prin formula generală III:



III

în care R are semnificațiile de mai sus, reacționează cu un compus reprezentat prin formula generală IV:



IV

în care Q și X au semnificațiile de mai sus, în prezență de trietilamină sau o altă amină terțiară și 4 - dimetilaminopiridină în piridină sau un solvent inert la temperatura camerei sau la o temperatură mai ridicată.

Un alt aspect al prezentei invenții constă în utilizarea compușilor cu formula generală I la fabricarea unui medicament pentru tratamentul și profilaxia unor stări de boală caracterizate prin proliferarea nedorită a celulelor, de exemplu, a celulelor pielii sau a celulelor canceroase.

Dintre compușii cu formula generală I sunt preferați cei din grupa constând din:

N - (12 - *t* - butoxicarbonilaminododecil) - N' - cian - N'' - 4 - piridilguanidină;

N - cian - N' - 4 - piridil - N'' - (11 - tetrahidropiraniloxiundecanil) guanidină;

N - cian - N' - (11 - dietilfosfinoiloxiundecanil) - N'' - 4 - piridilguanidină;

N - (8 - *t* - butoxicarbonilaminooctil) - N' - cian - N'' - 4 - piridilguanidină;

N - cian - N' - 4 - piridil - N'' - (8 - tetrahidropiraniloxioctil) guanidină;

N - cian - N' - (9 - dietilfosfinoiloxinonil) - N'' - 4 - piridilguanidină;

și săruri și forme enantiomere ale acestora.

În cazul în care compușii invenției conțin unul sau mai mulți atomi de carbon asimetri, acești compuși pot forma izomeri optici sau diastereoizomeri. Prezenta invenție cuprinde, de asemenea, astfel de izomeri, precum și amestecurile acestora.

Sărurile compușilor reprezentați prin formula generală I pot fi formate cu acizi anorganici sau organici acceptabili farmaceutic, cum sunt acidul clorhidric, bromhidric și iodhidric, acidul fosforic, acidul sulfuric, acidul azotic, acidul 4 - toluensulfonic, acidul metansulfonic, acidul formic, acidul acetic, acidul propionic, acidul citric, acidul tartric, acidul succinic, acidul benzoic și acidul maleic.

Sărurile compușilor reprezentați prin formula generală I pot fi formate de asemenea, cu baze anorganice sau organice, acceptabile farmaceutic. Săruri formate cu baze netoxice, acceptabile farmaceutic pot fi săruri ale metalelor alcaline și săruri ale metalelor alcalino-pământoase, cum sunt săruri de litiu, sodiu, potasiu, magneziu, calciu, precum și săruri cu amoniac și amine netoxice adecvate, cum sunt C₁ - C₆ alchilamine, de exemplu trietilamina, C₁ - C₆ alcanolamine, de exemplu, dietanolamina sau trietanolamina, procaina, cicloalchilamine, de exemplu diciclohexilamina, benzilamine, de exemplu N - metilbenzilamina, N - etilbenzilamina, N - benzil - 2 - feniletilamina, N, N' - dibenziletilendiamina sau dibenzilamina și amine heterociclice, de exemplu morfolina, N - etilpiperidina și alte asemenea.

Chiar dacă compușii de față sunt bine absorbiți după administrare enterală, în unele cazuri poate fi mai avantajos să se prepare derivații bioreversibili adecvați, ai compușilor din

invenție, respectiv să se prepare așa - numiții precursori ai substanțelor medicamentoase, derivați preferabili, ale căror proprietăți fizico - chimice conduc la o solubilitate îmbunătățită la pH fiziologic și/sau absorbție și/sau biodisponibilitate ale respectivului compus.

Astfel de derivați sunt, de exemplu, derivați piridil N - oxizi ai compușilor din invenție, asemenea compuși fiind preparați prin oxidarea N-piridilului cu un agent de oxidare corespunzător, de exemplu cu acid 3 - clorperbenzoic într-un solvent inert, de exemplu diclormetan.

Pot fi utilizate de asemenea și alte metode adecvate pentru a îmbunătăți proprietățile fizico-chimice și/sau solubilitatea compușilor prezentei invenții.

Compușii prezentei invenții inhibă proliferarea diferitelor linii celulare tumorale din culturi, la concentrații mai mici decât compușii cunoscuți, conform tabelului 1 de mai jos, făcându-i potențial utilizabili în chimioterapia antineoplazică.

Inhibarea proliferării celulelor tumorale a fost studiată folosind diferite tipuri de linii celulare de cancer uman. Liniile celulare investigate au fost linii de carcinom pulmonar cu celule mici (NYH), de carcinom pulmonar cu alt tip de celule decât celulele mici (NCI-H 460) și linii celulare de cancer de sân (NCF -7) folosind următoarea procedură generală:

Celulele sunt cultivate *in vitro* timp de 24 h, în prezența compusului investigat. Sinteza ADN este măsurată prin încorporarea [³H]timidinei și sunt calculate concentrațiile inhibitorii medii (IC₅₀) ale compușilor.

Tabelul 1

Inhibarea proliferării celulelor tumorale <i>in vitro</i> în liniile celulare de cancer de sân uman (MCF - 7), de carcinom pulmonar uman cu celule mici (NYH) și de cancer pulmonar uman cu alt tip de celule decât celule mici (MCI - H 460), de către compuși din următoarele exemple ale prezentei invenții			
Compusul din Exemplul	MCF-7 IC ₅₀ (nM)	NYH IC ₅₀ (nM)	NCI-H 460 IC ₅₀ (nM)
Nr. 1	3,6	0,62	45
Nr. 7	4,2	0,51	4,6
Nr. 8	1,7	0,48	6,0
Stadiul tehnicii A	920	380	>1000
Stadiul tehnicii B	250	45	67

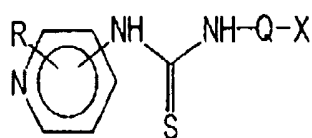
A: N - Cian -N'-(4- fenoxibutil) - N " - 4 - piridilguanidină,
Exemplul 14 din PCT / DK 93 / 00291

B: N - Cian - N' - (5 - fenoxipentil) - N " - 4 - piridilguanidină,
Exemplul 18 din PCT / DK 93 / 00291

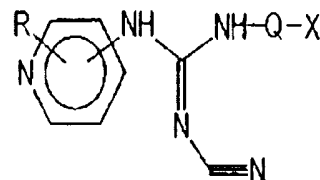
Rezultatele demonstrează că, respectiv, compușii din prezenta invenție sunt capabili să inhibe proliferarea *in vitro* a celulelor tumorale la concentrații mai mici decât compusul A și B din PCT/ DK 93 / 00291.

Compușii prezentei invenții sunt bine tolerați și netoxici și își exercită activitățile benefice descrise fără, sau cu un efect minim asupra tensiunii arteriale sistemice. În general, ei pot fi administrați pe cale orală, intravenoasă, intraperitoneală, intranazală sau intradermică.

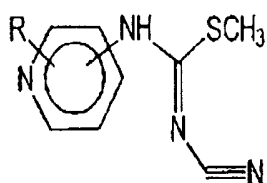
Prezenta invenție se referă de asemenea la metode pentru prepararea compușilor doriți reprezentați prin formula generală I. Compușii reprezentați prin formula I pot fi în mod convenabil preparați prin proceduri standard detaliate în domeniu. Căile de preparare sunt evidențiate în următoarea schemă de reacție.



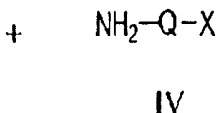
II



I



III



IV



R, Q și X au semnificațiile de mai sus.

a) DCCD, NH_2CN , Et_3N , CH_3CN , 9 zile. (Procedura generală 1).

B) DMAP, Et_3N , piridină. (Procedura generală 2).

Compușii prezentei invenții sunt destinați a fi utilizați în compoziții farmaceutice care sunt utilizabile în tratamentul bolilor menționate anterior.

Cantitatea necesară dintr-un compus reprezentat prin formula generală I (denumit în continuare ca ingredient activ) pentru un efect terapeutic va varia, desigur, atât în funcție de compusul specific utilizat, de calea de administrare, cât și de mamiferul aflat sub tratament. O doză corespunzătoare de compus reprezentat prin formula generală I pentru un tratament sistemic este de 0,1 până la 400 mg per kilogram greutate corp, doza cea mai preferată fiind de 1,0 până la 100 mg per kilogram greutate corp de mamifer, de exemplu 5 până la 20 mg per kilogram greutate corp; administrată o dată sau de mai multe ori zilnic.

O doză zilnică (pentru adulți) poate reprezenta de la 1 mg până la 10.000 mg, preferabil de la 70 până la 5000 mg, iar în practica veterinară, în mod corespunzător, de la 0,1 până la 400 mg per kilogram greutate corp.

Cu toate că este posibil ca ingredientul activ să fie administrat singur, ca substanță chimică pură, este preferabil ca el să fie prezentat ca o formulare farmaceutică. În mod convenabil, ingredientul activ este cuprins de la 0,1% până la 99% în greutate din formulare. În mod convenabil, unitățile de dozaj ale unei formulări conțin între 0,5 mg și 1 g de ingredient activ.

Pentru administrare topică, ingredientul activ este, în mod preferabil, conținut de la 1% până la 20% în greutate din formulare, dar ingredientul activ poate reprezenta până la 50% greutate/greutate. Formulările adecvate pentru administrarea nazală sau bucală pot cuprinde 0,1% până la 20% greutate / greutate, de exemplu aproximativ 2% greutate/greutate de ingredient activ.

Prin termenul "unitate de dozaj" se înțelege o doză unitară, respectiv o singură doză care este capabilă a fi administrată unui pacient și care poate fi cu ușurință manipulată și ambalată, care rămâne ca o unitate de dozaj stabilă din punct de vedere fizic și chimic, cuprinzând fie ingredientul activ ca atare, fie un amestec al acestuia cu diluanți sau agenți purtători acceptabili farmaceutic, solizi sau lichizi.

1 Formulările, atât pentru uz veterinar cât și pentru uz medical uman, conform prezen-
tei invenții cuprind un ingredient activ în asociere cu un agent purtător acceptabil farmaceutic
3 și opțional și un alt sau alți ingrediente terapeutici. Agentul sau agenții purtători trebuie să fie
"acceptabili" în sensul de a fi compatibili cu alți ingrediente din formulări și să nu dăuneze pri-
5 mitorului acestora.

Formulările includ, pe cele într-o formă adecvată pentru o administrare orală, rectală,
7 parenterală (incluzând administrarea subcutanată, intramusculară, intravenoasă, și intra-
peritoneală).

9 Formulările pot fi prezentate în mod convenabil sub forma unor unități de dozaj și pot
fi preparate prin oricare dintre metodele binecunoscute în practica farmaceutică. Toate me-
11 todele includ faza de aducere a ingredientului activ în asociere cu un purtător acceptabil far-
maceutic, care constituie unul sau mai multe ingrediente auxiliare.

13 În general, formulările sunt preparate prin aducerea în mod uniform și intim a ingre-
dientului activ în asociere cu un agent purtător lichid sau cu un agent purtător solid fin divizat
15 sau cu amândoi, și apoi, în cazul în care este necesar, dându-i produsului o anumită formă
în formularea dorită.

17 Formulările prezentei invenții adecvate pentru administrare orală pot fi sub forma
unor unități discrete cum sunt capsule, sașete, tablete sau comprimate, fiecare conținând
19 o cantitate predeterminată de ingredient activ; sub forma unui praf sau granule; sub forma
unei soluții sau a unei suspensii într - un lichid apos sau într un lichid neapos; sau sub forma
21 unei emulsii ulei - în - apă sau a unei emulsii apă - în -ulei.

23 Ingredientul activ poate fi administrat de asemenea sub formă de bol, excipient sau
pastă.

Formulările pentru administrare rectală pot fi sub formă de supozitor care încor-
25 porează ingredientul activ și un agent purtător precum untul de cacao, sau sub formă de
clismă.

27 Formulările adecvate pentru o administrare parenterală cuprind în mod convenabil
un preparat steril uleios sau apos din ingredientul activ care este de preferință izotonic cu
29 sângele primitorului.

În plus față de ingredientele menționate anterior, formulările prezentei invenții pot
31 include unul sau mai multe ingrediente suplimentare, cum sunt diluanți, substanțe tampon,
arome, agenți de liere, agenți activi de suprafață, agenți de îngroșare, lubrifianți, agenți de
33 conservare, (incluzând antioxidanți) de exemplu metilhidroxibenzoat, agenți de emulsionare
și alții asemenea.

35 Compozițiile pot conține în mod suplimentar și alți compuși activi din punct de vedere
terapeutic folosiți în mod obișnuit în tratamentul stărilor patologice menționate mai sus, de
37 exemplu, agenți antineoplazici care pot conduce la efecte sinergetice asupra celulelor
tumorale.

39 Se dau în continuare exemple de realizare a invenției.

Compușii exemplificați reprezentați prin formula generală I sunt listați în tabelul 2.

Tabelul 2

Compus Nr.	Exemplu Nr.	R	3-sau 4-Piridil	Q	X
101	1	H	4	(CH ₂) ₁₂	NH(CO)O- <i>t</i> -butil
102	2	H	4	(CH ₂) ₅	NH(CO)O- <i>t</i> -butil
103	3	H	4	(CH ₂) ₁₂	NH ₂
104	4	H	4	(CH ₂) ₁₀	COOH
105	5	H	4	(CH ₂) ₇	COOH
106	6	H	4	(CH ₂) ₅	COOH
107	7	H	4	(CH ₂) ₁₁	O-2-tetrahidropirani
108	8	H	4	(CH ₂) ₁₁	O(PO)(O-etil) ₂
109	9	H	4	(CH ₂) ₈	NH(CO)O- <i>t</i> -butil
110	10	H	4	(CH ₂) ₁₀	NH(CO)O- <i>t</i> -butil
111	11	2-CH ₃	4	(CH ₂) ₁₀	NH(CO)O- <i>t</i> -butil
112	12	6-OCH ₃	3	(CH ₂) ₁₀	NH(CO)O- <i>t</i> -butil
113	13	6-OCH ₃	3	(CH ₂) ₁₀	NH ₂
114	14	H	4	(CH ₂) ₁₀	NH(CO)O- <i>n</i> -butil
115	15	H	4	(CH ₂) ₆	O-2-tetrahidropirani
116	16	H	4	(CH ₂) ₆	O(PO)(O-etil) ₂
117	17	H	4	(CH ₂) ₈	O-2-tetrahidropirani
118	18	H	4	(CH ₂) ₉	O(PO)(O-etil) ₂
119	19	6-OCH ₃	3	(CH ₂) ₁₁	O-2-tetrahidropirani
120	20	H	4	(CH ₂) ₁₀	NH(CO)O-alil

Toate punctele de topire sunt necorectate. Sunt indicate valorile deplasării chimice (δ) din spectrul de rezonanță magnetică nucleară (300 MHz) ¹H și ¹³C (RMN), în cazul în care nu se specifică altfel, pentru soluțiile de deuterocloroform și hexadeuterodimetilsulfoxid în raport cu cloroform ca standard intern (¹H RMN δ 7,25, ¹³C RMN δ 76,81) sau tetrametilsilan (δ 0,00). Este dată valoarea pentru un multiplet (m), definit fie ca (doublet (d), triplet (t) cvartet (q)) sau nu, la punctul aproximativ mediu, în afară de cazul în care este indicat un domeniu (s singlet, b larg). Cromatografia este efectuată pe silicagel.

Au fost utilizate următoarele abrevieri și formule: DCCD (N, N' - dicitlohexilcarbodiimidă), NH₂CN (cianamidă), Et₃N (trietilamină), CH₃CN (acetonitril), DMAP (dimetilaminopiridină), MeOH (metanol), CH₂Cl₂ (clorură de metilen), EtOAc (etilacetat), NH₃, (amoniac), CDCl₃, (deuterocloroform) și DMSO-d₆ (hexadeuterodimetilsulfoxid).

Procedura generală 1

Conversia compușilor reprezentați prin formula generală II în compuși reprezentați prin formula generală I

Un compus reprezentat prin formula generală II (5 mmol) este suspendat în acetonitril (12 ml) și se adaugă dicitlohexilcarbodiimidă (10 mmol), cianamidă (10 mmol) și trietilamină (0,07 ml). Amestecul de reacție este agitat la temperatura camerei timp de 9 zile.

Amestecul de reacție este filtrat și spălat cu acetonitril. Produsul brut este purificat cu ajutorul cromatografiei rapide (Eluent: 0 —7% alcool metilic în diclormetan) și cristalizat din eter pentru a da produsul reprezentat prin formula generală I sub forma unor cristale de culoare albă.

Procedura generală 2

Cuplarea compușilor reprezentați prin formula generală III cu compuși reprezentați prin formula generală IV, rezultând compuși având formula generală I.

Un compus reprezentat prin formula generală III (4 mmol), un compus reprezentat prin formula generală IV (5 mmol), trietilamină (0,12 ml) și 4 - dimetilaminopiridină (15 mg) sunt dizolvați în piridină (4 ml). Amestecul de reacție este agitat la temperatura de 60°C timp de 11 h și apoi răcit la temperatura camerei.

Produsul este precipitat cu eter. Filtrarea conduce la un produs pur reprezentat prin formula generală (I) sub forma unor cristale de culoare albă.

Exemplul 1. *N-(12-t-butoxicarbonilaminododecil)-N'-cian-N"-4-piridilguanidină (Compusul 101)*

Procedura generală 1.

Materie primă (II): N - (12 - t - butoxicarbonil - aminododecil) - N - 4 - piridiltiuree

Purificare: Procedura generală

¹³C RMN (DMSO-d₆) 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

Exemplul 2. *N-(5-t-butoxicarbonilaminopentil)-N'-cian-N"-4-piridilguanidină (Compusul 102)*

Procedura generală 1.

Materie primă (II): N - (5 - t - butoxicarbonil - aminopentil) - N - 4 - piridiltiuree

Purificare: Procedură generală

¹H RMN (DMSO - d₆) 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).

Exemplul 3. *N-(12-aminododecil)-N'-cian-N"-4-piridilguanidină (Compusul 103)*

Procedura generală 2. Durata de reacție 2 zile la temperatura camerei

Materie primă (III): S - Metil N - cian - N' - 4 - piridilizotiuree

Materie primă (IV): 1,12 - Diaminododecil

Purificare: Cromatografie rapidă (Eluent 0- 30% metanol în clorură de metilen).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 8,30 (bs, 2H), 7,18 (bs, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 1,60-1,00 (m, 22H)

Exemplul 4. *N-(10-carboxidecil)-N'-cian-N"-4-piridilguanidină (Compusul 104)*

Procedura generală 2.

Materie primă (III): S - Metil N - cian - N' - 4 - piridilizotiuree

Purificare: Acidul 11 - aminoundecanoic rămas se precipită cu eter. După filtrare, filtratul este concentrat, iar rezidul a fost agitat cu apă. După o a doua filtrare, filtratul a reprezentat un produs aproape pur. Evaporarea în vid și cristalizarea din acetonitril au condus la realizarea produsului pur.

¹H RMN (DMSO - d₆) 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).

Exemplul 5. *N-(7-carboxiheptil)-N'-cian-N"-4-piridilguanidină (Compusul 105)*

Procedura generală 2.

Materie primă (III): S - Metil N - cian - N' - 4 - piridilizotiuree

Materie primă (IV): Acid 8 - aminoctanoic

RO 119880 B1

Purificare: Cromatografie rapidă (Eluent 0 - 100% metanol în clorură de metilen) și cristalizare din acetonitril	1
¹³ C RMN (DMSO-d ₆)δ: 174,4, 157,2, 149,8, 146,1, 116,3, 114,4, 41,7, 33,8, 28,6, 28,4, 28,3, 26,0, 24,5.	3
Exemplul 6. <i>N-(5-carboxipentil)-N'-ciano-N"-4-piridilguanidină (Compusul 106)</i>	5
Procedura generală 2. Durata de reacție 14 zile la temperatura camerei	
Materie primă (III): S - Metil N - cian - N' - 4 - piridiltiouree	7
Materie primă (IV): Acid 6 - aminobenzoic	
Purificare: Cromatografie rapidă (Eluent 0 - 55% metanol în clorură de metilen) și cristalizare din acetonă / apă.	9
¹³ C 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.	11
Exemplul 7. <i>N-cian-N'-4-piridil-N"-(11-tetrahidropiraniloxiundecanil)guanidină (Compusul 107)</i>	13
Procedura generală 2. Durata de reacție 14 zile la temperatura camerei	15
Materie primă (III): S - Metil N - cian - N " - 4 - piridilizotiouree	
Materie primă (IV): 11 - Tetrahidropiraniloxi - undecanilamină	17
Purificare. Cromatografie rapidă (Eluent clorură de metilen / metanol / amoniac (soluție apoasă) în raport de 95: 5: 0,5) urmată de triturare în eter	19
¹³ C RMN (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.	21
Exemplul 8. <i>N-cian-N'-(11-dietilfosfinoiloxiundecanil)-N"-4-piridilguanidină (Compusul 108)</i>	23
Procedura generală 2. Durata rectiei 14 zile la temperatura camerei	
Materie primă (III): S-Metil N-ciano-N'-4-piridilizotiouree	25
Materie primă (IV): Dietil 11-aminoundecanil-fosfat	
Purificare: Cromatografie rapidă (Eluent acetat de etil/metanol/amoniac (soluție apoasă) în raport de 100: 5: 0,2 urmat de un raport 50:50:0,1).Compusul a fost obținut sub forma unui ulei de culoare galbenă.	27
¹³ C RMN (CDCl ₃) 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.	29
Exemplul 9. <i>N - (8-t-butoxicarbonilaminoocetil-N'-cian-N"-4-piridilguanidină (Compusul 109)</i>	31
Procedura generală 2.	33
Materie primă (III): S -Metil N - cian - N'-4 - piridilizotiouree	35
Materie primă (IV): 8 - t - Butoxicarbonilamino - octilamină	
Purificare: Procedura generală	37
¹³ C RMN (CDCl ₃) δ: 157,3, 155,5, 149,8, 146,1, 116,4, 114,5, 77,2, 41,7, 29,4, 28,6, 28,6, 28,2,26.1, 26,0.	39
Exemplul 10. <i>N-(10-t-butoxicarbonilaminodecil)-N-cian-N"-4-piridilguanidină (Compusul 110)</i>	41
Procedura generală 2.	
Materie primă (III): S - Metil N - cian - N' 4 - piridilizotiouree	43
Materie primă (IV): 10 - t - butoxicarbonil-aminodecilamină	
Purificare: procedura generală	45
¹³ C RMN (CDCl ₃) 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, 28,5,28.2, 26,2, 26,1.	47

Exemplul 11. *N-(10-t-butoxicarbonilaminodecil)-N'-cian-N''-(2-metil-4-piridil) guanidină (Compusul 111)*

Procedura general 2.

Materie primă (III): S - Metil N - cian - N' - (2 - metil - 4 - piridil) - izotiouree

Materie primă (IV): 10 - t - Butoxicarbonil-aminodecilamină

Purificare: Cromatografie rapidă (Eluent 1% amoniac (soluție apoasă) și 0 - 10% metanol în clorură de metilen). Compusul este obținut sub forma unui produs uleios de culoare galbenă.

^{13}C RMN(CDCl_3) 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, 28,6, 28,2, 26,2, 26,1, 24,0.

Exemplul 12. *N-(10-t-butoxicarbonilaminodecil)-N'-cian-N''-(2-metoxi-5-piridil) guanidină (Compusul 112)*

Procedura generală 2

Materie primă (III): S - Metil N - cian - N' - (2 - metoxi - 5 - piridil) izotiouree

Materie primă (IV): 10 - t - butoxycarbonil - aminodecilamină

Purificare. Cromatografie rapidă (Eluent 1% amoniac (soluție apoasă) și 0 - 6% metanol în clorură de metilen) și cristalizare din eter.

^{13}C RMN (CDCl_3) 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.

Exemplul 13. *N-(10-aminodecil)-N'-ciano-N''-(2-metoxi-5-piridil)guanidină (Compusul 113)*

Procedura generală 2

Materie primă (III): S - Metil N - cian - N' - (2 - metoxi - 5 - piridil) - izotiouree

Materie primă (IV): 1,10 - Diaminodecan

Purificare: Cromatografie rapidă (Eluent acetat de metil / metanol, 6:1 și apoi Acetat de metil / metanol / amoniac (soluție) în raport de 6:1:1)

^{13}C RMN (CDCl_3) 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.

Exemplul 14. *N-(10-n-butoxicarbonilaminodecil)-N'-cian-N''-4-piridilguanidină (Compusul 114)*

Procedura generală 2

Materie primă (III): S - Metil N - cian - N' - 4 - piridilizotiouree

Materie primă (IV): 10 - n - butoxycarbonilamino-decilamină

Purificare: Cromatografie rapidă (Eluent 5 - 100% acetat de etil în eter de petrol) și cristalizare din eter

^{13}C RMN (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

Exemplul 15. *N-cian-N'-4-piridil-N''-(6-tetrahidropiraniloxihexil)guanidină (Compusul 115)*

Procedura generală 2. Timp de reacție 4 zile la temperatura de 60°C

Materie primă (III): S - Metil N - cian - N' - 4 - piridilizotiouree

Materie primă (IV): 6 - Tetrahidropiraniloxi - hexilamină

Purificare: Cromatografie rapidă (Eluent clorură de metilen / metanol / amoniac (soluție) în raport de 98: 2: 0,2, apoi 95: 5: 0,5), triturare în eter de petrol și apoi recristalizare din acetat de etil.

^{13}C RMN(CDCl_3) δ : 157,3, 149,8, 146,0, 116,4, 114,5, 97,9, 66,4, 61,2, 41,7, 30,3, 29,1, 28,6, 25,9, 25,3, 25,0, 19,2.

RO 119880 B1

Exemplul 16. <i>N-cian-N'-(6-dietilfosfinoiloxi hexil)-N"-4-piridilguanidină (Compusul 116)</i>	1
Procedura generală 2. Timp de reacție 4 zile la temperatura de 60°C	3
Materie primă (III): S -Metil N - cian - N' - 4 - piridilizotiouree	
Materie primă (IV): 6 - Dietilfosfinoiloxihexilamină	5
Purificare: Cromatografie rapidă (Eluent clorură de metilen / metanol / amoniac (soluție) în raport de 98: 2: 0,2 și apoi 95: 5: 0,5)	7
¹³ C RMN(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	9
Exemplul 17. <i>N-cian-N'-4-piridil-N"-(8-tetrahidropiraniloxioctil)guanidină (Compusul 117)</i>	11
Procedura generală 2. Timp de reacție 4 zile la temperatura de 60°C	
Materie primă (III): S - Metil N - cian - N' - 4 - piridilizotiouree	13
Materie primă (IV): 8 - tetrahidropiraniloxioctil - amină	
Purificare: Cromatografie rapidă (Eluent clorură de metilen / metanol / amoniac (soluție) în raport de 98: 2: 0,2) și cristalizare din acetat de etil.	15
¹³ C RMN (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.	17
Exemplul 18. <i>N-cian-N'-(9-dietilfosfinoiloxinonil)-N"-4-piridilguanidină (Compusul 118)</i>	19
Procedura generală 2. Timp de reacție 4 zile la temperatura de 60°C	21
Materie primă (III): S - Metil N - cian - N' - 4 - piridilizotiouree	
Materie primă (IV): 9 - Dietilfosfinoiloxinonilamină	23
Purificare: Cromatografie rapidă (Eluent acetat de etil / etanol/amoniac (soluție) în raport de 30:3:0,23 și apoi 25:5:02,)	25
¹³ C RMN (CDCl ₃) 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, 28,3, 26,0, 24,8, 15,9.	27
Exemplul 19. <i>N-cian-N'-(2-metoxi-5-piridil)-N"-(11-tetrahidropiraniloxi-undecanil)guanidină (Compusul 119)</i>	29
Procedura generală 2. Durata reacției 4 zile la temperatura de 60°C	
Materie primă (III): S - Metil N - cian - N' -(2 - metil - 5 - piridil) - izotiouree	31
Materie primă (IV): 11- Tetrahidropiraniloxi -undecanilamină	
Purificare: Cromatografie rapidă (Eluent clorură de metilen / metanol / amoniac (soluție apoasă) în raport de 98: 2: 0,2)	33
¹³ C RMN (CDCl ₃) 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, 30,8, 29,8, 29,5, 29,5, 29,4, 29,3, 29,2, 26,7, 26,2, 25,5, 19,8.	35
Exemplul 20. <i>N-(10-aliloxicarbonilaminodecil)-N'-cian-N"-4-piridil guanidină (Compusul 120)</i>	37
Procedura generală 2	39
Materie primă (III): S - Metil N - cian - N' -4 - piridilizotiouree	
Materie primă (IV): 10- Aliloxicarbonilamino-decilamină	41
Purificare: Cromatografie rapidă (Eluent 0,5% amoniac (soluție apoasă și 0 -13% metanol în clorură de metilen) și cristalizare din acetonă / eter ¹⁹)	43
¹³ C RMN (CDCl ₃) δ: 157,08, 155,81, 150,06, 145,77, 133,83, 116,66, 116,37, 114,46, 63,97, 41,72, 40,13, 29,31, 28,85, 28,82, 28,62, 28,61, 28,56, 26,13, 26,08.	45

Exemplul 21.*Capsule*

1 Capsula conține:

N-(12-*t*-butoxicarbonilaminododecil)-N'-cian-N"-4 - piridilguanidină (compus activ)

..... 100 mg

Polietilenglicol 962 mg

Gelatină capsule nr. 00

Gelatină 122 mg

Exemplul 22.*Tablete*

Fabricarea a 10.000 tablete

I N- (12 - *t* -butoxicarbonilaminododecil)-N'-cian-N"-4-piridilguanidină (compus activ)

..... 10,000 kg

Croscarmeloză reticulată de sodiu 0,300 kg

II. Hidroxipropilmetilceluloză cu viscozitate mică 0,200 kg

Sorbimacrogol oleat 0,010 kg

Apă purificată q. s.

III Croscarmeloză reticulată de sodiu 0,200 kg

Silice anhidră coloidală 0,050 kg

Stearat de magneziu 0,050 kg

Amestecul I este amestecat în mod intim într-un amestecător cu forfecare mare, este umectat cu II și granulat într-o masă umedă. Granulatul umed este uscat într-un uscător în strat fluidizat la o temperatură de intrare a aerului de 60°C până când granulatul uscat prezintă o activitate față de apă de 0,3 - 0,4 (= în echilibru cu aerul de 30 - 40% umiditate cameră).

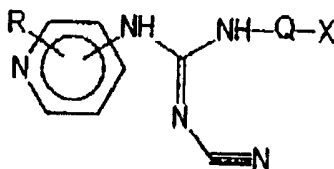
Granulatul uscat este trecut printr-o sită cu ochiuri mesh de 850 μm.

Granulatul uscat este în final amestecat cu III într-un amestecător conic.

Granulatul finisat este comprimat în tablete cu greutatea de 1071 mg și o duritate suficientă.

Revendicări

1. Derivați de cianoguanidină, **caracterizați prin aceea că** sunt reprezentați formula generală I:



I

sau forme tautomere ale acestora, atașarea la inelul piridinic fiind în poziția -3 sau -4, formulă în care R reprezintă unul sau mai mulți substituenți, care pot fi identici sau diferiți și sunt selectați dintr-o grupă constând din: hidrogen, halogen, trifluorometil, carboxi, alchil C₁-C₄, alcoxi sau alcoxycarbonil, nitro, amino sau ciano și Q reprezintă un radical de

hidrocarbură $C_5 - C_{14}$ divalent care poate fi liniar, ramificat, ciclic, saturat sau nesaturat și X reprezintă carboxi, amino, tetrahidropiraniloxi, $C_1 - C_4$ alcoxicarbonilamino saturat sau nesaturat, alcoxicarbonil sau di (alcoxi) fosfinoiloxi; precum și săruri sau N - oxizi ai acestora, netoxici, acceptabili farmaceutic. 1 3

2. Derivat de cianoguanidină cu formula I, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** atașarea la inelul piridinic este în poziția - 4, formulă în care R reprezintă hidrogen și Q reprezintă un radical de hidrocarbură divalent $C_5 - C_{12}$ care poate fi liniar, ramificat, saturat sau nesaturat și X reprezintă carboxi, amino, tetrahidropiraniloxi, alcoxicarbonilamino $C_1 - C_4$ saturat sau nesaturat, alcoxicarbonil sau di (alcoxi) fosfinoiloxi; precum și săruri și N-oxizi ai acestora, netoxici, acceptabili farmaceutic. 5 7 9

3. Derivat de cianoguanidină sub formă de sare, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** sarea este selectată dintr-o grupă constând din săruri formate cu acid clorhidric, acid bromhidric și iodhidric, acid fosforic, acid sulfuric, acid azotic, acid *p*-toluensulfonic, acid metansulfonic, acid formic, acid acetic, acid propionic, acid citric, acid tartaric, acid maleic și săruri de litiu, sodiu, potasiu, magneziu, calciu, precum și săruri cu amoniac, $C_1 - C_6$ -alchilamine, $C_1 - C_6$ alcanolamine, procaină, cicloalchilamine, benzilamine și amine heterociclice. 11 13 15 17

4. Derivat de cianoguanidină conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** este selectat din grupa constând din: 19

N - (12 - *t* - butoxycarbonilaminododecil) - N' - cian - N'' - 4 - piridilguanidină; 21

N - cian - N' - 4 - piridil - N'' - (11 - tetrahidropiraniloxiundecanil) guanidină; 21

N - cian - N' - (11 - dietilfosfinoiloxiundecanil) - N'' - 4 - piridilguanidină; 23

N - (8 - *t* - butoxycarbonilaminooctil) - N' - cian - N'' - 4 - piridilguanidină; 23

N - cian - N' - 4 - piridil - N'' - (8 - tetrahidropiraniloxioctil) guanidină; 25

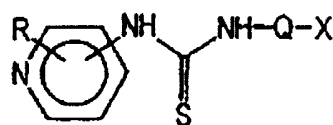
N - cian - N' - (9 - dietilfosfinoiloxinonil) - N'' - 4 - piridilguanidină; 25

și săruri și forme enantiomerice ale acestora.

5. Compoziție farmaceutică, **caracterizată prin aceea că** aceasta conține un compus conform cu oricareia dintre revendicările 1- 4, singur sau în asociere cu agenți auxiliari necesari, acceptabili farmaceutic. 27 29

6. Procedeu de preparare a unui compus reprezentat prin formula I, **caracterizat prin aceea că:** 31

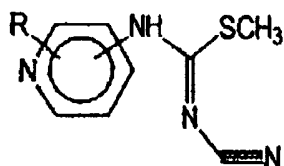
a) un compus reprezentat prin formula generală II: 33



II

în care R, Q și X au semnificațiile de mai sus, reacționează cu dicitlohexilcarbodiimidă și cianamidă în prezență de trietilamină sau o altă amină terțiară, în acetonitril sau un alt solvent inert, la temperatura camerei sau la temperatură mai ridicată; sau 39 41

b) un compus reprezentat prin formula generală III: 43



III

1 în care R are semnificațiile de mai sus, reacționează cu un compus reprezentat prin formula
generală IV:



5 în care Q și X au semnificațiile de mai sus, în prezență de trietilamină sau o altă amină
terțiară și 4 - dimetilaminopiridină în piridină sau un solvent inert la temperatura camerei sau
7 la o temperatură mai ridicată.

9 7. Utilizare a unui compus definit în revendicarea 1 la fabricarea unui medicament
pentru tratamentul și profilaxia unor stări de boală caracterizată prin proliferarea nedorită a
celulelor, de exemplu, a celulelor pielii sau a celulelor canceroase.



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci