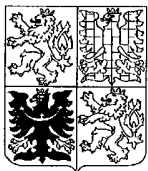


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **30.12.1998**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **31.12.1997**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/070287**
(33) Země priority: **US**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.12.2000**
(Věstník č. 12/2000)
(86) PCT číslo: **PCT/US98/27822**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/33824**

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 2497

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 403/04

C 07 D 235/04

A 61 K 31/4184

A 61 P 35/00

(71) Přihlašovatel:

RUTGERS, THE STATE UNIVERSITY OF NEW
JERSEY, New Brunswick, NJ, US;

(72) Původce:

Lavoie Edmond J., Princeton Junction, NJ, US;
Kim Jun Sung, Pusan, KR;
Liu Leroy Fong, Bridgewater, NJ, US;

(74) Zástupce:

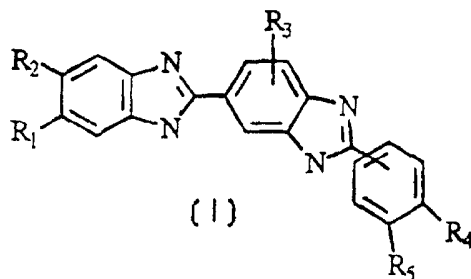
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Heterocyklické sloučeniny

(57) Anotace:

Heterocyklické sloučeniny vzorce (1), kde skupiny R_1 až R_5 mají specifické významy a farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin stejně jako farmaceutické prostředky obsahující tyto sloučeniny a jejich použití při léčbě rakoviny.



Heterocyklické sloučeniny

Oblast techniky

Vynález poskytuje heterocyklické sloučeniny a jejich farmaceuticky přijatelné sloučeniny včetně farmaceutických prostředků s jejich obsahem a použití těchto sloučenin, solí nebo prostředků při léčbě rakoviny.

Dosavadní stav techniky

DNA-topoizomerázy jsou enzymy přítomné v jádrech buněk, kde katalyzují rozpadání a spojování řetězců DNA, čímž řídí topologický stav DNA. Nedávné studie také ukazují, že topoizomerázy se účastní při řízení vytváření nadšroubovice templátu v průběhu transkripce RNA. Existují dvě hlavní třídy topoizomeráz savců. DNA-topoizomeráza I katalyzuje změny v topologickém stavu duplexní DNA prováděním přechodových cyklů rozpadávání a sjednocování jednotlivých řetězců. Naopak topoizomeráza II savců mění topologii DNA tím, že způsobuje přechodový zlom dvojitého řetězce přemostěného enzymem následovaný posunem řetězce a opětným spojením. Topoizomeráza II savců byla dále klasifikována jako typ II α a typ II β . Antitumorová účinnost spojená s prostředky, které působí jako topoizomerázové jedy, je spojena s jejich schopností stabilizovat štěpitelný komplex enzym - DNA. Tato stabilizace štěpitelného komplexu enzym - DNA indukovaná léčivem účinně přeměňuje enzym na buněčný jed.

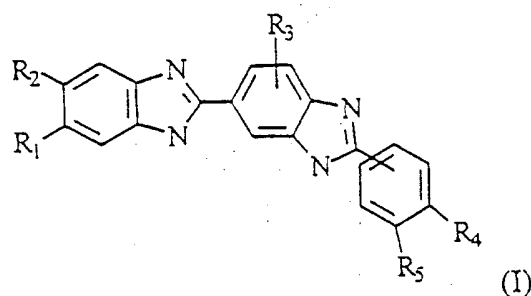
Několik klinicky používaných antitumorových látek má silné účinky jako jedy působící na savčí topoizomerázu II. Patří mezi ně adriamycin, aktinomycin D, daunomycin, VP-16 a VM-26 (teniposid nebo epipodofyllotoxin).

Na rozdíl od řady léčiv používaných v klinické a experimentální praxi, které působí jako jedy působící na topoizomerázu II je v současnosti znám pouze omezený počet látek, které byly identifikovány jako jedy působící na topoizomerázu I. K nejintenzivněji studovaným jedům působícím na topoizomerázu I patří kamptotecin a jeho strukturně příbuzné analogy. Před nedávnem byly jako jedy působící na topoizomerázu I identifikovány bi- a terbenzimidazoly (Chen a další, *Cancer Res.* **1993**, 53, 1332 - 1335; Sun a další, *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 3638 - 3644; Kim a další, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 992 - 998), některé benzo[c]fenanthridinové a protoberberinové alkaloidy a jejich syntetické analogy (Makhey a další, *Med. Chem. Res.* **1995**, 5, 1 - 12; Janin a další, *J. Med. Chem.* **1975**, 18, 708 - 713; Makhey a další, *Bioorg. & Med. Chem.* **1996**, 4, 781 - 791), stejně jako houbové metabolity bulgarein (Fujii a další, *J. Biol. Chem.* **1993**, 268, 13160 - 13165) a saintopin (Yamashita a další, *Biochemistry* **1991**, 30, 5838 - 5845) a indolokarbazoly (Yamashita a další, *Biochemistry* **1992**, 31, 12069 - 12075).

V současnosti stále trvá potřeba nových protirakovinných léčiv, protirakovinných léčiv se zvýšenou účinností a protirakovinných léčiv, která mají méně vedlejších účinků nebo mají ve srovnání s existujícími látkami zvýšenou selektivitu.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález poskytuje sloučeniny, které mají inhibiční účinky na topoizomerázu I a sloučeniny, které jsou účinné cytotoxické prostředky působící proti rakovinným buňkám včetně rakovinných buněk rezistentních na léčiva. Poskytuje se tedy sloučenina podle vynálezu, kterou je sloučenina vzorce I:



kde

R_1 a R_2 jsou vždy nezávisle atom vodíku, (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_6) cykloalkyl, (C_1-C_6) alkoxy, nitro, hydroxy, halo (C_1-C_6) alkyl, trifluormethoxy, halo, (C_3-C_6) cykloalkyl (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkanoyl, hydroxy (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxykarbonyl, (C_1-C_6) alkylthio, (C_2-C_6) alkanoyloxy, aryl nebo heteroaryl; nebo R_1 a R_2 znamenají spolu methylenedioxy; nebo R_1 a R_2 znamenají spolu skupinu benzo; přičemž jakákoli skupina aryl, heteroaryl nebo benzo může být popřípadě substituována jedním, dvěma nebo třemi substituenty nezávisle zvolenými ze skupiny (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_6) cykloalkyl, (C_1-C_6) alkoxy, nitro, hydroxy, halo (C_1-C_6) alkyl, trifluormethoxy, (C_3-C_6) cykloalkyl (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkanoyl, hydroxy (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxykarbonyl, (C_1-C_6) alkylthio, (C_2-C_6) alkanoyloxy a halo;

R_3 je atom vodíku, (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_6) cykloalkyl, (C_1-C_6) alkoxy, nitro, hydroxy, halo (C_1-C_6) alkyl, trifluormethoxy, (C_3-C_6) cykloalkyl (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkanoyl, hydroxy (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxykarbonyl, (C_1-C_6) alkylthio, (C_2-C_6) alkanoyloxy nebo halo;
a

R_4 a R_5 znamenají spolu 3, 4 nebo 5-členný nasycený nebo nenasycený řetězec obsahující členy zvolené ze skupiny neperoxidický kyslík, síra, N(X) a uhlík, popřípadě substituovaný skupinou oxo; kde každá skupina X je nezávisle nepřítomná nebo znamená H, O, (C_1-C_4) alkyl, fenyl nebo benzyli; a kde alespoň jeden (např. 1 nebo 2) členy uvedeného řetězce znamenají skupinu N-H;

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli;

za předpokladu, že skupiny R_4 a R_5 společně neznamenaají skupinu $-N(H)-C(H)=N-$.

S výhodou je jakýkoli atom uhlíku skupin R_4 a R_5 nasycený ($-CH_2-$) nebo nenasycený ($=CH-$).

Vynález také poskytuje farmaceutický prostředek obsahující sloučeninu vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl v kombinaci s farmaceuticky přijatelným ředivem nebo nosičem.

Vynález také poskytuje způsob léčení, který zahrnuje inhibici rakovinných buněk podáváním množství sloučeniny vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli účinné při inhibici uvedených rakovinných buněk savci (například člověku) v případě potřeby takového léčení.

Vynález také zahrnuje způsob zahrnující inhibici rakovinných buněk uvedením těchto rakovinných buněk *in vitro* nebo *in vivo* do styku s množstvím sloučeniny vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli účinným při inhibici uvedených rakovinných buněk, tj. pro inhibici jejich aktivity, jako je jejich schopnost dělit se, migrovat nebo proliferovat.

Vynález také poskytuje sloučeninu vzorce I pro použití v lékařství (s výhodou pro použití při léčení rakoviny, například pevných tumorů), stejně jako použití sloučeniny vzorce I pro výrobu farmaceutického prostředku použitelného pro léčení rakoviny, například pevných tumorů.

Vynález dále zahrnuje způsoby a nové meziprodukty popisované v předkládané přihlášce, které jsou použitelné pro výrobu sloučenin podle vynálezu. Některé ze sloučenin vzorce I jsou použitelné pro výrobu jiných sloučenin vzorce I.

Podrobný popis vynálezu

Používají se následující definice, pokud není uvedeno jinak: halo je fluor, chlor, brom nebo jod. Alkyl, alkoxy, atd. znamenají jak přímé, tak i rozvětvené skupiny; ale odkaz na jednotlivou skupinu jako "propyl" zahrnuje pouze skupinu s přímým řetězcem, isomer s rozvětveným řetězcem jako je "isopropyl" se konkrétně uvádí také. Aryl znamená fenylový radikál nebo ortho-fuzovanou bicyklickou karbocyklickou skupinu obsahující přibližně devět až deset atomů uhlíku v kruhu, přičemž alespoň jeden kruh je aromatický. Heteroaryl zahrnuje skupinu navázanou přes kruhový atom uhlíku nebo monocyklický aromatický kruh obsahující pět nebo šest atomů v kruhu složených z atomů uhlíku a jednoho až čtyř heteroatomů zvolených ze skupiny neperoxidický kyslík, síra a N(Y), kde Y je nepřítomno nebo znamená H, O, (C₁-C₄)alkyl, fenyl nebo benzyl, stejně jako z ní odvozenou skupinu složenou z ortho-fuzovaného bicyklického heterocyklu s přibližně osmi až deseti atomy uhlíku, zvláště benzenový derivát nebo derivát odvozený fuzí propylenového, trimethylenového nebo tetramethylenového diradikálu do této skupiny.

Odborníkům v oboru bude zřejmé, že sloučeniny podle vynálezu obsahující chirální centrum mohou existovat a mohou být izolovány v opticky aktivních a racemických formách. U některých sloučenin může docházet k polymorfii. Je třeba rozumět, že předkládaný vynález zahrnuje jakoukoli racemickou, opticky aktivní, polymorfní nebo stereoizomerní formu nebo jejich směsi sloučeniny podle vynálezu, která má zde popisované využitelné vlastnosti, přičemž v oboru je známo, jak se provádí příprava opticky aktivních forem (například rozdělením racemické formy rekrystalizačními technikami, syntézou z opticky aktivních výchozích materiálů, chirální syntézou nebo chromatografickou separací s použitím chirální stacionární fáze) a jak se určuje inhibiční aktivita nebo cytotoxická aktivita topoizomerázy s použitím popisovaných standardních testů nebo s použitím jiných podobných testů, které jsou v oboru dobře známy.

Konkrétní a výhodné hodnoty uváděné níže pro radikály, substituenty a rozmezí jsou uváděny pouze pro ilustraci; nevylučují možnost jiných definovaných hodnot nebo jiných hodnot v rámci definovaných rozmezí pro radikály a substituenty.

Konkrétně, skupina (C₁-C₆)alkyl může být methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, iso-butyl, sek-butyl, pentyl, 3-pentyl nebo hexyl; (C₃-C₆)cykloalkyl může být cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl nebo cyklohexyl; (C₃-C₆)cykloalkyl(C₁-C₆)alkyl může být cyklopropylmethyl, cyklobutylmethyl, cyklopentylmethyl, cyklohexylmethyl, 2-cyklopropylethyl, 2-cyklobutylethyl, 2-cyklopentylethyl nebo 2-cyklohexylethyl; (C₁-C₆)alkoxy může být methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sek-butoxy, pentoxy, 3-pentoxy, nebo hexyloxy; (C₁-C₆)alkanoyl může být acetyl, propanoyl nebo butanoyl; halo(C₁-C₆)alkyl může být jodmethyl, brommethyl, chlormethyl, fluormethyl, trifluormethyl, 2-chlorethyl, 2-fluorethyl, 2,2,2-trifluorethyl, nebo pentafluorethyl; hydroxy(C₁-C₆)alkyl může být hydroxymethyl, 1-hydroxyethyl, 2-hydroxyethyl, 1-hydroxypropyl, 2-hydroxypropyl, 3-hydroxypropyl, 1-hydroxybutyl, 4-hydroxybutyl, 1-hydroxypentyl, 5-hydroxypentyl, 1-hydroxyhexyl nebo 6-hydroxyhexyl; (C₁-C₆)alkoxykarbonyl může být methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, propoxykarbonyl, isopropoxykarbonyl, butoxykarbonyl, pentoxykarbonyl nebo hexyloxykarbonyl; (C₁-C₆)alkylthio může být methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, isobutylthio, pentylthio nebo hexylthio; (C₂-C₆)alkanoyloxy může být acetoxo, propanoyloxy, butanoyloxy, isobutanoyloxy, pentanoyloxy nebo hexanoyloxy; aryl může být fenyl, indenyl nebo naftyl; a heteroaryl může být furyl, imidazolyl, triazolyl, triazinyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, pyrazinyl, tetrazolyl, pyridyl, (nebo jeho N-oxid), thienyl, pyrimidinyl (nebo jeho N-oxid), indolyl, isochinolyl (nebo jeho N-oxid) nebo chinolyl (nebo jeho N-oxid).

Konkrétní hodnota pro R₁ může být atom vodíku, halo, aryl nebo heteroaryl; kde aryl nebo heteroaryl mohou být popřípadě

substituovány 1, 2 nebo 3 substituenty nezávisle zvolenými ze skupiny (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₆)cykloalkyl, (C₁-C₆)alkoxy, nitro, hydroxy, halo(C₁-C₆)alkyl, trifluormethoxy a halo.

Konkrétní význam skupiny R₂ může být atom vodíku, halo, aryl nebo heteroaryl; kde aryl nebo heteroaryl mohou být popřípadě substituovány 1, 2 nebo 3 substituenty nezávisle zvolenými ze skupiny (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₆)cykloalkyl, (C₁-C₆)alkoxy, nitro, hydroxy, halo(C₁-C₆)alkyl, trifluormethoxy, (C₃-C₆)cykloalkyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkanoyl, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkylthio, (C₂-C₆)alkanoyloxy a halo.

Skupiny R₁ a R₂ mohou společně znamenat skupinu methylenedioxy.

Skupiny R₁ a R₂ mohou znamenat společně skupinu benzo, přičemž tato skupina benzo může být popřípadě substituována 1, 2 nebo 3 substituenty nezávisle zvolenými ze skupiny (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₆)cykloalkyl, (C₁-C₆)alkoxy, nitro, hydroxy, halo(C₁-C₆)alkyl, trifluormethoxy, (C₃-C₆)cykloalkyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkanoyl, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkylthio, (C₂-C₆)alkanoyloxy a halo.

Konkrétní význam skupiny R₃ je atom vodíku. Další možný význam skupiny R₃ je (C₁-C₆)alkoxy, nitro, hydroxy, halo(C₁-C₆)alkyl, trifluormethoxy, (C₁-C₆)alkanoyl, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkylthio, (C₂-C₆)alkanoyloxy nebo halo.

Skupiny R₄ a R₅ mohou spolu konkrétně znamenat -N(H)-N=N-, -N(H)-N(H)-CH₂-, -N(H)-N(H)-CH₂-CH₂-, -N(H)-CH₂-N(H)-, -N(H)-CH=CH-, -N(H)-CH₂-CH₂-, -N(H)-CH₂-CH₂-CH₂-, -N(H)-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -N(H)-CH₂-CH₂-N(H)-, -N(H)-CH₂-CH₂-O-, -N(H)-CH₂-CH₂-S-, -N(H)-CH₂-CH₂-CH₂-N(H)-, -N(H)-CH₂-CH₂-CH₂-O-, -N(H)-CH₂-CH₂-CH₂-S-, -N(H)-CH₂-CH₂-N(H)-CH₂-, -N(H)-CH₂-CH₂-O-CH₂-, -N(H)-CH₂-CH₂-S-CH₂-, -N(H)-C(=O)-C(=O)-CH₂-, -N(H)-C(=O)-C(=O)-N(H)-, -N(H)-C(=O)-C(=O)-O-, -N(H)-C(=O)-C(=O)-S-, -N(H)-C(=O)-

-CH₂-CH₂-, -N(H)-CH₂-N(H)-C(=O)-, -CH₂-S-CH₂-N(H)-, -CH₂-N(H)-CH₂-S-, -CH₂-N(H)-CH₂ -, -CH₂-CH₂-N(H)-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-N(H)-CH₂-, -CH₂-N(H)-CH₂-CH₂-O-, nebo -CH₂-N(H)-CH₂-CH₂-S-.

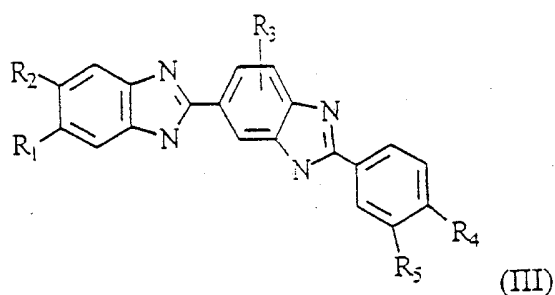
Konkrétněji mohou skupiny R₄ a R₅ společně znamenat -N(H)-N=N-, -N(H)-CH₂-N(H)-, -N(H)-CH=CH-, -N(H)-CH₂-CH₂-, -N(H)-CH₂-CH₂-CH₂-, -N(H)-CH₂-CH₂-N(H)-, -N(H)-CH₂-CH₂-O-, -N(H)-CH₂-CH₂-S-, -N(H)-CH₂-CH₂-CH₂-N(H)-, -N(H)-CH₂-CH₂-CH₂-O-, -N(H)-CH₂-CH₂-CH₂-S- nebo -N(H)-C(=O)-C(=O)-N(H)-.

Skupiny R₄ a R₅ znamenají s výhodou společně -N(H)-N=N-, -N(H)-C(=O)-C(=O)-N(H)-, -N(H)-CH=CH-, -N(H)-CH₂-CH₂-, -N(H)-CH₂-CH₂-CH₂- nebo -N(H)-CH₂-CH₂-N(H)-. Výhodněji znamenají skupiny R₄ a R₅ společně -N(H)-N=N- nebo -N(H)-C(=O)-C(=O)-N(H)-.

Výhodná skupina sloučenin vzorce I jsou sloučeniny, ve kterých skupiny R₁ a R₂ nejsou současně atomy vodíku.

Další výhodnou skupinou sloučenin vzorce I jsou sloučeniny, kde R₁ a R₂ znamenají vždy nezávisle halo (např. brom).

Výhodná sloučenina vzorce I je sloučenina vzorce III:

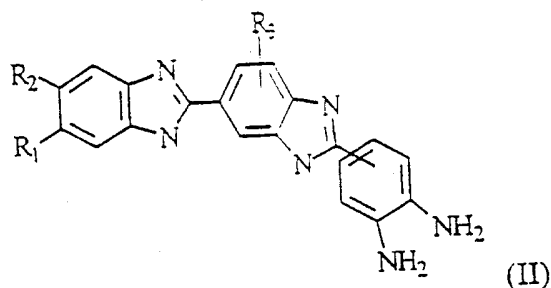


kde R₁ - R₅ mají jakýkoli z výše uvedených významů pro sloučeninu vzorce I.

Způsoby výroby sloučenin vzorce I jsou ilustrovány následujícími postupy, ve kterých je význam obecných skupin stejný jak bylo

uvedeno výše, pokud není uvedeno jinak.

Sloučenina vzorce I, kde R_4 a R_5 znamenají společně -N(H)-
-N=N- může být vyrobena z odpovídajícího meziprojektu vzorce II



působením NaNO_2 za kyselých podmínek. Vhodné podmínky pro provádění této transformace se popisují v příkladu 1.

Sloučenina vzorce I, kde R_4 a R_5 spolu znamenají -N(H)-C(=O)-
-C(=O)-N(H)- může být připravena z odpovídající sloučeniny vzorce II působením kyseliny šťavelové za kyselých podmínek. Vhodné podmínky pro provádění této transformace se popisují v příkladu 2.

Meziprojekt použitelný pro výrobu sloučeniny vzorce I je meziprojekt vzorce II.

V případech, kdy jsou sloučeniny dostatečně bazické nebo kyselé pro vytvoření stabilních netoxických solí s kyselinami nebo bázemi, může být vhodné podávání ve formě solí. Příklady farmaceuticky přijatelných solí jsou adiční soli s organickými kyselinami vytvořenými s kyselinami vytvářejícími fyziologicky přijatelný aniont, jako je například tosylát, methansulfonát, acetát, citrát, malonát, tartarát, sukcinát, benzoát, askorbát, α -ketoglutarát a α -glycerofosfát. Vhodné anorganické soli mohou být vytvořeny také, včetně například hydrochloridových, sulfátových, nitrátových, bikarbonátových a karbonátových solí.

Farmaceuticky přijatelné soli mohou být získány standardními v oboru známými způsoby, například reakcí dostatečně bazické

sloučeniny jako je amin s vhodnou kyselinou za poskytnutí fyziologicky přijatelného aniontu. Mohou být také vyrobeny soli karboxylových kyselin s alkalickým kovem (jako například sodík, draslík nebo lithium) nebo kovem alkalických zemin (například vápník).

Sloučeniny vzorce I mohou být formulovány jako farmaceutické prostředky a podávány savci, jako je člověk, v celé řadě forem upravených pro zvolený způsob podávání, například orálně nebo parenterálně, intravenózní, intramuskulární, místní nebo subkutánní cestou.

Předkládané sloučeniny mohou být tedy podávány systémově, například orálně, v kombinaci s farmaceuticky přijatelným vehikulem jako je inertní ředivo nebo asimilovatelný jedlý nosič. Mohou být uzavřeny do tvrdých nebo měkkých želatinových kapslí, mohou být slisovány do tablet nebo mohou být přidávány přímo do potravin diety pacienta. Pro orální terapeutické podávání může být účinná sloučenina kombinována s jednou nebo více pomocnými látkami a použita ve formě polykatelných tablet, buklálních tablet, pastilek, kapslí, elixírů, suspenzí, sirupů, oplátek apod. Tyto prostředky a preparáty by měly obsahovat alespoň 0,1 % účinné sloučeniny. Procento v prostředcích a preparátech se může samozřejmě měnit a může být vhodně mezi přibližně 2 až 60 % hmotnosti uvedené jednotkové dávkové formy. Množství účinné sloučeniny v těchto terapeuticky použitelných prostředcích je takové, že se získá účinná hladina.

Tablety, pastilky, pilulky, kapsle apod. mohou také obsahovat následující složky: pojiva jako je tragakant, akácie, kukuřičný škrob nebo želatina; pomocné látky jako je hydrogenfosforečnan vápenatý; rozvolňovadla jako je kukuřičný škrob, bramborový škrob, kyselina alginová apod.; kluzné látky jako je stearan hořečnatý; a sladidla jako je sacharóza, fruktóza, laktóza nebo aspartam, nebo příchuti jako je máta, libavkový olej nebo višňová příchut'. Jestliže je jednotková

dávková forma kapsle, může obsahovat navíc k látkám výše uvedeného typu kapalný nosič, jako je rostlinný olej nebo polyethylenglykol. Různé další látky mohou být přítomny jako povlaky nebo pro jinou modifikaci fyzikální formy jednotkové dávkové formy v pevném stavu. Například tablety, pilulky nebo kapsle mohou být potaženy želatinou, voskem, šelakem nebo cukrem apod. Sirup nebo elixír může obsahovat účinnou sloučeninu, sacharózu nebo fruktózu jako sladidlo, methyl- a propylparabeny jako ochranné látky, a barvivo a příchuti, jako je třešňová nebo pomerančová příchut'. Jakýkoliv materiál použitý při výrobě jakékoliv jednotkové dávkové formy by měl být samozřejmě farmaceuticky přijatelný a v použitých množstvích v podstatě netoxický. Navíc může být účinná sloučenina přítomna v preparátech a zařízeních pro zpožděné uvolňování.

Účinná sloučenina může být také podávána intravenózně nebo intraperitoneálně infuzí nebo injekcí. Roztoky účinné sloučeniny nebo jejích solí mohou být připraveny ve vodě, popřípadě smíchané s netoxickou povrchově aktivní látkou. Disperze mohou být také připraveny v glycerolu, kapalných polyethylenglykolech, triacetinu a jejich směsích a v olejích. Za normálních skladovacích podmínek a podmínek použití obsahují tyto preparáty ochrannou látku, která zabraňuje růstu mikroorganismů.

Farmaceutické dávkové formy vhodné pro podávání injekcí nebo infuzí mohou obsahovat sterilní vodné roztoky nebo disperze nebo sterilní prášky obsahující účinnou složku, které jsou upravené pro přípravu sterilních roztoků nebo disperzí, popřípadě zapouzdrěných v lipozomech, pro injekce nebo infuze upravené pro přípravu těsně před podáním. Ve všech případech by měla být konečná dávková forma sterilní, kapalná a za podmínek výroby a skladování stabilní. Kapalný nosič nebo vehikulum může být rozpouštědlo nebo kapalná disperzní prostředí obsahující například vodu, ethanol, polyol (například glycerol, propylenglykol, kapalná polyethylenglykoly apod.), rostlinné oleje, netoxické glycerylestery a jejich vhodné směsi. Vhodná tekutost

může být zachována například vytvořením lipozomů, udržováním požadované velikosti částic v případě disperzí, nebo použitím povrchově aktivních látek. Prevence působení mikroorganismů může být dosažena pomocí různých antibakteriálních a antifungálních prostředků, například parabenů, chlorbutanolu, fenolu, kyseliny sorbové, thimerosalu apod. V mnoha případech bude výhodné přidávat isotonické prostředky, například cukry, pufrů nebo chlorid sodný. Prodloužené absorpce injekčních prostředků může být dosaženo použitím ve směsích látek zpochybňujících absorpci, jako je například monostearát hlinitý a želatina.

Sterilní injekční roztoky se připravují přidáním účinné sloučeniny v požadovaném množství do vhodného rozpouštědla s různými jinými složkami uvedenými výše podle potřeby s následnou sterilizací filtrací. V případě sterilních prášků pro výrobu sterilních injekčních roztoků jsou výhodné způsoby přípravy vakuové sušení a lyofilizace, které poskytují prášek účinné složky spolu s jakýmkoli dalšími požadovanými složkami přítomnými v roztocích předem sterilizovaných filtrací.

Pro místní podávání mohou být sloučeniny podle vynálezu podávány v čisté formě, tj. pokud jsou kapalné. Bude však obecně žádoucí jejich podávání na kůži ve formě prostředků nebo formulací v kombinaci s dermatologicky přijatelným nosičem, který může být pevný nebo kapalný.

Použitelné pevné nosiče zahrnují jemně rozptýlené pevné látky jako je talek, jíl, mikrokrytalická celulóza, oxid křemičitý, oxid hlinitý apod. Použitelné kapalné nosiče jsou například voda, alkoholy nebo glykoly, nebo směsi voda - alkohol/glykol, ve kterých mohou být sloučeniny podle vynálezu v účinných hladinách rozpuštěny nebo dispergovány, popřípadě s pomocí netoxických povrchově aktivních látek. Pro optimalizaci vlastností pro dané použití mohou být přidány pomocné látky jako vonné látky a další antimikrobiální prostředky.

Získané kapalně prostředky mohou být aplikovány z absorpčních polštářků, použity pro impregnaci obvazů nebo nastříkány na postiženou oblast použitím pumpičkových nebo aerosolových sprejů.

S kapalnými nosiči mohou být také použita zahušťovadla jako jsou syntetické polymery, mastné kyseliny, soli a estery mastných kyselin, mastné alkoholy, modifikované celulózy nebo modifikované minerální materiály pro vytvoření roztíratelných past, gelů, mastí, mýdel apod. pro nanášení přímo na kůži uživatele.

Příklady použitelných dermatologických prostředků, které mohou být použity pro dodání sloučenin vzorce I na kůži jsou v oboru známé; viz například Jacquet a další (US pat. No. 4,608,392), Geria (US pat. No. 4,992,478), Smith a další (US pat. No. 4,559,157) a Wortzman (US pat. No. 4,820,508).

Použitelné dávky sloučenin vzorce I mohou být zjištěny porovnáním jejich účinnosti *in vitro* a *in vivo* u zvířecích modelů. Metody extrapolace účinných dávek u myší a jiných zvířat na člověka jsou v oboru známé, viz např. US pat. No. 4,938,949.

Obecně bude koncentrace sloučeniny nebo sloučenin vzorce I v kapalném prostředku jako je mléko od přibližně 0,1 až 25 % hmotnostních, s výhodou od přibližně 0,5 až 10 % hmotnostních. Koncentrace v polotuhém nebo tuhém prostředku jako je gel nebo prášek bude přibližně 0,1 až 5 % hmotnostních, s výhodou přibližně 0,5 až 2,5 % hmotnostních.

Množství sloučeniny nebo její aktivní soli nebo derivátu požadované pro použití při léčení se bude lišit nejen podle konkrétní zvolené soli, ale bude záviset také na cestě podání, povaze léčeného stavu a věku a stavu pacienta a bude na konečném rozhodnutí ošetřujícího lékaře.

Obecně však bude vhodná dávka v rozmezí od přibližně 0,5 do přibližně 100 mg/kg, například od přibližně 10 do přibližně 75 mg/kg

tělesné hmotnosti na den, jako je 3 až přibližně 50 mg/kg tělesné hmotnosti příjemce za den, s výhodou v rozmezí 6 až 90 mg/kg/den, nejvýhodněji v rozmezí 15 až 60 mg/kg/den.

Sloučenina se vhodně podává v jednotkové dávkové formě; obsahující například 500 až 1000 mg, vhodně 10 až 750 mg, nejvhodněji 50 až 500 mg účinné složky v jednotkové lékové formě.

V ideálním případě by měla být účinná složka podávána pro dosažení špičkových koncentrací účinné sloučeniny v plazmě od přibližně 0,5 do přibližně 75 μM , s výhodou přibližně 1 až 50 μM , nejvýhodněji přibližně 2 až přibližně 2 až přibližně 30 μM . Toho lze například dosáhnout intravenózní injekcí 0,05 až 5 % roztoku účinné složky, popřípadě ve fyziologickém roztoku, nebo podané orálně v jednorázové dávce obsahující přibližně 1 až 100 mg účinné složky. Požadované hladiny v krvi mohou být udržovány kontinuální infuzí pro poskytnutí přibližně 0,01 až 5,0 mg/kg/hod nebo přerušovanými infuzemi s obsahem přibližně 0,4 až 15 mg/kg účinné složky nebo složek.

Požadovaná dávka může být vhodně přítomna v jediné dávce nebo ve formě rozdělených dávek podávaných ve vhodných intervalech, například jako dvě, tři, čtyři nebo více subdávky za den. Samotná subdávka může být dále rozdělena, například do většího počtu jednotlivých podání v libovolných intervalech; jako jsou vícenásobné inhalace z insuflátoru nebo aplikace většího počtu kapek do oka.

Schopnost sloučeniny podle vynálezu ovlivňovat štěpení DNA podmíněné topoizomerázou I může být určena na farmakologických modelech, které jsou v oboru dobře známy, například použitím modelu jako je test A popsáný níže.

Test A Test štěpení topoizomerázou I

Reprezentativní sloučeniny podle vynálezu byly vyhodnocovány v testu štěpení s použitím rekombinantních topoizomeráz I. Tento test byl provádět podle popisu v B. Gatto a další, *Cancer Res.*, **1996**, 56, 2795 - 2800. Lidská topoizomeráza I byla izolována jako rekombinantní fuzní protein s použitím expresního systému T7. Plazmid YEpG byl čištěn metodou alkalické lyze s následnou deproteinací fenolem a isopyknickou centrifugací CsCl/ethidium podle popsaného v Maniatis, T.; Fritsch, E. F.; Sambrook, J. *Molecular Cloning, a Laboratory Manual*; Cold Spring Harbor Laboratory: Cold Spring Harbor, NY 1982; str. 149 - 185. Koncové značení plazmidu bylo prováděno štěpením restriční enzymem s následným doplněním konců Klenowovou polymerázou jak bylo popsáno dříve v Liu, L. F.; Rowe, T. C.; Yang, L.; Tewey, K. M.; Chen, G. L. "Cleavage of DNA by mammalian topoisomerase II," *J. Biol. Chem.* **1983**, 258, 15365. Hodnoty IC_{50} byly vypočteny po čtyřech dnech kontinuální expozice léčivu. Hodnoty štěpení topoizomerázou I jsou uváděny jako REC, relativní účinná koncentrace (tj. koncentrace vzhledem ke sloučenině 5, jejíž hodnota je arbitrárně položena za rovnu 1), která je schopná dosáhnout stejného štěpení plazmidové DNA v přítomnosti lidské topoizomerázy I.

Cytotoxické účinky sloučeniny podle vynálezu mohou být zjištěny na farmakologických modelech, které jsou v oboru dobře známy, například s použitím modelu jako je níže popsáný test B.

Test B Test na cytotoxicitu

Cytotoxicita byla zjišťována použitím tetrazoliniového testu cytotoxicity na mikrotitračních destičkách MTT (zkráceně nazávaného MTA) (viz Chen A.Y. a další, *Cancer Res.* **1993**, 53, 1332; Mosmann, T. J., *J. Immunol. Methods* **1983**, 65, 55; a Carmichael, J. a další, *Cancer Res.* **1987**, 47, 936). Lidský lymfoblast RPMI 8402 a jeho

variantu buněčné linie rezistentní na kamptothecin CPT-K5 poskytl Dr. Toshiwo Andoh (Aichi Cancer Center Research Institute, Nagoya, Japan) (viz Andoh, T.; Okada, K. "Drug resistance mechanisms of topoisomerase I drugs," *Adv. in Pharmacology* **1994**, 29B, 93). Test na cytotoxicitu byl prováděn na 96-jamkových mikrotitračních destičkách. Buňky rostly v suspenzi při 37 °C v 5% CO₂ a byly udržovány pravidelným pasážováním v médiu RPMI doplněném 10 % teplem inaktivovaného fetálního bovinního séra, L-glutaminem (2 mM), penicilinem (100 U/ml) a streptomycinem (0,1 mg/ml). Pro zjištění hodnoty IC₅₀ byly buňky kontinuálně vystaveny různým koncentracím léčiva a na konci čtvrtého dne byly provedeny testy MTT.

Údaje z testu A a testu B jsou ukázány v tabulce 1 pro reprezentativní sloučeniny podle vynálezu.

Tabulka 1. Farmakologická účinnost sloučenin podle vynálezu

Sloučenina	Štěpení DNA	Cytotoxicita IC ₅₀ (μM)	
		RPMI	CPT-K5
5	1	0,09	0,70
2	1	0,47	0,47
3	1	2,3	21
4		20	>20

Sloučeniny vzorce I jsou silné jedy působící na topoizomerázu I. Sloučeniny vzorce I mají navíc cytotoxické účinky na rakovinné buňky RPMI 8402 a kamptotecin rezistentní buňky CPT-K5. Sloučeniny vzorce I jsou tedy použitelné jako cytotoxické prostředky pro léčení rakoviny a zvláště pevných savčích tumorů nebo hematologického zhoubného bujení. Sloučeniny podle vynálezu jsou také použitelné jako farmakologické nástroje pro studie funkce topoizomerázy a její

účinnosti *in vitro* a *in vivo*.

Srovnání údajů pro sloučeniny 2 a 3 s údaji pro sloučeninu 4 ukazuje, že účinnost topoizomerázového jedu a cytotoxická účinnost se zlepšuje, jestliže skupiny R_4 a R_5 znamenají spolu řetězec obsahující funkční skupinu vázající atom vodíku (například N-H). Vynález tedy poskytuje sloučeniny vzorce I, kde skupiny R_4 a R_5 spolu znamenají řetězec obsahující alespoň jednu skupinu N-H.

Jak se zde používá, termín „pevné tumory savců“ zahrnuje rakovinu hlavy a krku, plic, mesotheliom, rakovinu mediastinia, jícnu, žaludku, pankreatu, jaterně-žlučového systému, tenkého střeva, tlustého střeva, rekta, řitě, ledvin, močovodů, močového měchýře, prostaty, močové trubice, penisu, varlat, gynekologických orgánů, vaječníků, prsní žlázy, endokrinního systému, kůže, centrálního nervového systému; sarkomy měkké tkáně a kosti; a melanom kožního a intraokulárního původu. Termín „hematologické zhoubné bujení“ zahrnuje dětskou leukemii a lymfomy, Hodgkinovu chorobu, lymfomy lymfocytárního a kožního původu, akutní a chronickou leukemii, novotvary plazmatických buněk a rakoviny spojené s AIDS. Předmětem léčení jsou druhy savců, zvláště člověk a domácí zvířata.

Přehled obrázků na výkresech

Obr. 1 znázorňuje schéma syntézy sloučenin podle vynálezu (2 a 3) a syntézu sloučeniny 4.

Obr. 2 ukazuje strukturu sloučeniny 5.

Příklady provedení vynálezu

Vynález bude nyní ilustrován na následujících neomezuujících příkladech, kde pokud není uvedeno jinak, teploty tání byly určovány

kapilárním zařízením pro stanovení teploty tání Thomas-Hoover Unimelt; chromatografie na koloně se týká bleskové chromatografie prováděné na koloně SiliTech 32 - 63 μm (ICN Biomedicals, Eschwege, Německo) s použitím uvedených systémů rozpouštědel; data infračervených spekter (IR) byla získána na přístroji Perkin-Elmer 1600 Fourier transform spectrophotometer a uvádějí se v cm^{-1} ; protonová (^1H NMR) a uhlíková (^{13}C NMR) nukleární magnetická rezonance byla zaznamenávána na přístroji Varian Gemini-200 Fourier Transform spectrometer; spektra NMR (200 MHz ^1H a 50 MHz ^{13}C) byla zaznamenávána v deuterovaném rozpouštědle a označena chemickými posuny uváděnými v jednotkách δ vzhledem k tetramethylsilanu (TMS); vazebné konstanty se udávají v Hz; hmotnostní spektra byla získána z laboratoře Washington University Resource for Biomedical and Bio-organic Mass Spectrometry v Department of Chemistry at Washington University, St. Louis, MO; spalovací analýzy byly prováděny v laboratoři Atlantic Microlabs, Inc., Norcross, GA, a výsledky se pohybovaly v rozmezí $\pm 0,4\%$ teoretické hodnoty.

Příklad 1. 5-Fenyl-2'-(benztriazol-5-yl)-bibenzimidazol (2).

5-Fenyl-2-[2'-(3,4-aminofenyl)benzimidazol-5'yl]benzimidazol (1), (58 mg, 0,14 mmol) byl rozpuštěn v 0,1N HCl. Tento roztok byl vložen do ledové lázně při udržování reakční teploty pod 10°C . Po kapkách byl přidán NaNO_2 (10,2 mg) v 5 ml vody. reakční směs byla míchána 15 min, neutralizována 0,1 N KOH, extrahována ethylacetátem, a získaný materiál byl čištěn chromatografií s použitím směsi 10% methanol:ethylacetát jako eluentu za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny jako tmavě hnědé pevné látky, která musela být pro citlivost na světlo ihned skladována v lahvičce z hnědého skla; 42 mg (71 %); Teplota tání $> 280^\circ\text{C}$; IR (KBr) 3385, 3128, 3056, 1626, 1431, 1287; UV (MeOH) 340, 245, 230 nm ($\log \epsilon = 4,59, 4,59, 4,59$); ^1H NMR

(DMSO- d_6 + 3 kapky CF_3COOH) 7,47-7,61 (m, 3H), 7,79-8,07 (m, 6H), 8,15-8,19 (m, 2H), 8,40 (d, 1H, $J=9,0$), 8,63 (s, 1H), 8,67 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 + 3 kapky CF_3COOH) δ 107,4, 111,7, 114,1, 114,6, 115,9, 116,3, 117,8, 122,3, 123,2, 125,5, 125,6, 126,6, 128,0, 129,2, 129,5, 131,9, 133,2, 134,7, 138,7, 139,8, 141,4, 147,1, 150,7, 154,3; HRMS (FAB) vypočteno pro $C_{26}H_{17}N_7$ (MH^+) 428,1624, nalezeno 428,1622.

Meziprodukt 5-fenyl-2-[2'-(3,4-aminofenyl)benzimidazol-5'-yl]benzimidazol byl připraven následujícím způsobem.

a. 5-Fenyl-2-[2'-(3,4-aminofenyl)benzimidazol-5'yl] benzimidazol.

Roztok 5-fenyl-2-[2'-(3,4-dinitrofenyl)benzimidazol-5'yl]benzimidazolu (75 mg, 0,16 mmol) v ethylacetátu (50 ml) byl redukován hydrogenací na 10% Pd/C (15 mg) 90 min. Získaný roztok byl převeden přes lože celitu a ethylacetát byl odstraněn za poskytnutí diaminu 1, který byl použit bez dalšího čištění.

Výchozí 5-fenyl-2-[2'-(3,4-dinitrofenyl)benzimidazol-5'yl]benzimidazol je možno připravit podle popisu v J. S. Kim a další, *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 2818 - 2824.

Příklad 2. 5-Fenyl-2'-(chinoxalin-6-yl)-bibenzimidazol (3).

Diamin 1 (55 mg, 0,13 mmol) byl rozpuštěn ve vodě (4 ml) a zahřát na 70 °C. Glyoxal.2NaHSO₃ (50 mg, 0,13 mmol) byl rozpuštěn v horké vodě (80 °C, 3 ml) a pomalu přidán k diaminu (jak je popsáno v Jones, R. G.; McLaughlin, K. C. 2,3-Pyrazinedikarboxylic acid. *Org. synth.* **1950**, 30, 86).

Po 15 min byla reakční směs ochlazena na pokojovou teplotu a byl přidán Na₂CO₃. Extrakce etherem s následujícím chromatografickým dělením s použitím směsi 10 % methanol : ethylacetát jako eluentu poskytly v názvu uvedenou sloučeninu jako

žlutou pevnou látku; 38 mg (67 %); teplota tání 235 °C; IR (KBr) 3385, 3169, 1624, 1554, 1431, 1297; UV (MeOH) 360, 225, 220 nm ($\log \epsilon = 4,52, 4,65, 4,59$); ^1H NMR (DMSO- d_6 + 3 kapky CF_3COOH) 7,46-7,61 (m, 3H), 7,80 (d, 2H, $J=8,0$), 7,89-8,26 (m, 5H); 8,36 (d, 1H, $J=9,0$), 8,69-8,78 (m, 2H), 9,04-9,10 (m, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 + 3 kapky CF_3COOH) δ 111,7, 114,6, 116,5, 116,6, 117,9, 123,5, 123,9, 125,6, 127,5, 128,1, 128,2, 128,3, 128,6, 130,6, 131,6, 132,9, 138,9, 139,1, 139,7, 142,5, 143,7, 143,8, 147,3, 150,5, 153,1; HRMS (FAB) vypočteno pro $\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{N}_6$ (MH^+) 439,1671, nalezeno 439,1677.

Příklad 3

5-Fenyl-2'-(chinoxalindion-6-yl)bibenzimidazol (4)

Diamin **1** (40 mg, 0,096 mmol) a kyselina šťavelová (20 mg, 0,22 mmol) v 4N HCl byly vařeny přes noc (podle popisu v Ohmori, J. a další, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 1331 - 1338). Po stání při pokojové teplotě se v názvu uvedená sloučenina vysrážela z reakční směsi jako hnědavá pevná látka; 15 mg (33 %); teplota tání >280 °C; IR (KBr) 3339, 3217, 2845, 1623, 1578, 1506, 1469, 1272; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 6,96 (d, 1H, $J=9,0$), 7,41-7,60 (m, 4H), 7,77-8,00 (m, 7H), 8,32 (d, 1H, $J=9,0$), 8,57 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 + 3 kapky CF_3COOH) δ 106,5, 107,4, 111,7, 114,1, 114,7, 115,9, 116,7, 119,5, 122,3, 124,7, 125,7, 127,5, 128,2, 129,4, 131,9, 133,2, 138,8, 139,7, 139,8, 149,7, 152,7, 158,2; HRMS (FAB) vypočteno pro $\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{N}_6\text{O}_2$ (MH^+) 471,1569, nalezeno 471,1584.

Příklad 4

Dále jsou ilustrovány příklady farmaceutických dávkových forem obsahující sloučeninu vzorce I („sloučenina X“) pro léčebné nebo preventivní použití u lidí.

<u>(i) Tableta 1</u>	<u>mg/tableta</u>
„Sloučenina X“	100,0
Laktóza	77,5
Povidon	15,0
Sodná sůl kroskarmelózy	12,0
Mikrokrystalická celulóza	92,5
Stearan hořečnatý	<u>3,0</u>
	300,0

<u>(ii) Tableta 2</u>	<u>mg/tableta</u>
„Sloučenina X“	20,0
Mikrokrystalická celulóza	410,0
Škrob	50,0
Sodná sůl glykolátu škrobu	15,0
Stearan hořečnatý	<u>5,0</u>
	500,0

<u>(iii) Kapsle</u>	<u>mg/kapsle</u>
„Sloučenina X“	10,0
Koloidní oxid křemičitý	1,5
Laktóza	465,5
Předželatinizovaný škrob	120,0
Stearan hořečnatý	<u>3,0</u>
	600,0

<u>(iv) Injekce 1 (1 mg/ml)</u>	<u>mg/ml</u>
„Sloučenina X“ (ve formě volné kyseliny)	1,0
Hydrogenfosforečnan sodný	12,0
Dihydrogenfosforečnan sodný	0,7
Chlorid sodný	4,5
1,0 N roztok hydroxidu sodného (k nastavení pH na 7,0 až 7,5)	podle potřeby
Voda pro injekce	do 1 ml

<u>(v) Injekce 2 (10 mg/ml)</u>	<u>mg/ml</u>
„Sloučenina X“ (ve formě volné kyseliny)	10,0
Hydrogenfosforečnan sodný	0,3
Dihydrogenfosforečnan sodný	1,1
Polyethylenglykol 400	200,0
0,1 N roztok hydroxidu sodného (k nastavení pH na 7,0 až 7,5)	podle potřeby
Voda pro injekce	do 1 ml

<u>(vi) Aerosol</u>	<u>mg/nádobka</u>
„Sloučenina X“	20,0
Kyselina olejová	10,0
Trichlormonofluormethan	5000,0
Dichlordifluormethan	10 000,0
Dichlortetrafluorethan	5000,0

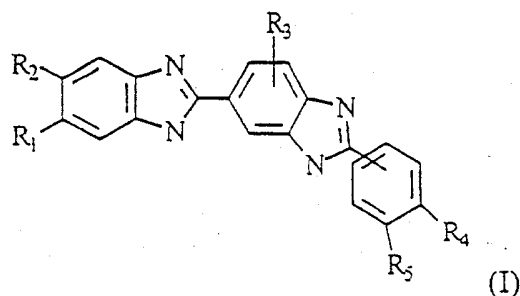
Výše uvedené formulace je možno získat běžnými postupy známými v oboru farmacie.

Předkládaný vynález byl popsán na různých konkrétních a výhodných provedeních a způsobech. Je však třeba rozumět, že je možno vytvořit řadu variací a modifikací, aniž by došlo k odchýlení od myšlenky a rozsahu vynálezu.

Zastupuje:

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Heterocyklická sloučenina vzorce I:



kde

R_1 a R_2 jsou vždy nezávisle atom vodíku, (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_6) cykloalkyl, (C_1-C_6) alkoxy, nitro, hydroxy, halo (C_1-C_6) alkyl, trifluormethoxy, halo, (C_3-C_6) cykloalkyl (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkanoyl, hydroxy (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxykarbonyl, (C_1-C_6) alkylthio, (C_2-C_6) alkanoyloxy, aryl nebo heteroaryl; nebo R_1 a R_2 znamenají spolu skupinu methylenedioxy; nebo R_1 a R_2 znamenají spolu skupinu benzo; přičemž jakákoli skupina aryl, heteroaryl nebo benzo může být popřípadě substituována jedním, dvěma nebo třemi substituenty nezávisle zvolenými ze skupiny (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_6) cykloalkyl, (C_1-C_6) alkoxy, nitro, hydroxy, halo (C_1-C_6) alkyl, trifluormethoxy, (C_3-C_6) cykloalkyl (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkanoyl, hydroxy (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxykarbonyl, (C_1-C_6) alkylthio, (C_2-C_6) alkanoyloxy a halo;

R_3 je atom vodíku, (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_6) cykloalkyl, (C_1-C_6) alkoxy, nitro, hydroxy, halo (C_1-C_6) alkyl, trifluormethoxy, (C_3-C_6) cykloalkyl (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkanoyl, hydroxy (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxykarbonyl, (C_1-C_6) alkylthio, (C_2-C_6) alkanoyloxy nebo halo;

a

R_4 a R_5 znamenají spolu 3, 4 nebo 5-členný nasycený nebo nenasycený řetězec obsahující členy zvolené ze skupiny neperoxidický kyslík, síra, N(X) a uhlík, popřípadě substituovaný skupinou oxo; kde každá skupina X je nezávisle nepřítomná nebo znamená H, O, (C₁-C₄)alkyl, fenyl nebo benzyl; a kde alespoň jeden (např. 1 nebo 2) členy uvedeného řetězce znamenají skupinu N-H;

nebo její farmaceuticky přijatelné soli;

za předpokladu, že skupiny R_4 a R_5 společně neznamenaají skupinu -N(H)-C(H)=N-.

2. Heterocyklická sloučenina podle nároku 1, kde R_1 je atom vodíku, halo, aryl nebo heteroaryl; kde aryl nebo heteroaryl mohou být popřípadě substituovány 1, 2 nebo 3 substituenty nezávisle zvolenými ze skupiny (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₆)cykloalkyl, (C₁-C₆)alkoxy, nitro, hydroxy, halo(C₁-C₆)alkyl, trifluormethoxy a halo.

3. Heterocyklická sloučenina podle nároku 1, kde R_2 je atom vodíku, halo, aryl nebo heteroaryl; kde aryl nebo heteroaryl mohou být popřípadě substituovány 1, 2 nebo 3 substituenty nezávisle zvolenými ze skupiny (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₆)cykloalkyl, (C₁-C₆)alkoxy, nitro, hydroxy, halo(C₁-C₆)alkyl, trifluormethoxy, (C₃-C₆)cykloalkyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkanoyl, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkylthio, (C₂-C₆)alkanoyloxy a halo.

4. Heterocyklická sloučenina podle nároku 1, kde skupiny R_1 a R_2 společně znamenají skupinu methyendioxy.

5. Heterocyklická sloučenina podle nároku 1, kde skupiny R_1 a R_2 znamenají společně skupinu benzo, přičemž tato skupina benzo

je popřípadě substituována 1, 2 nebo 3 substituenty nezávisle zvolenými ze skupiny (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₆)cykloalkyl, (C₁-C₆)alkoxy, nitro, hydroxy, halo(C₁-C₆)alkyl, trifluormethoxy, (C₃-C₆)cykloalkyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkanoyl, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkylthio, (C₂-C₆)alkanoyloxy a halo.

6. Heterocyklická sloučenina podle nároku 1, kde skupina R₃ je atom vodíku.

7. Heterocyklická sloučenina podle nároku 1, kde R₃ je (C₁-C₆)alkoxy, nitro, hydroxy, halo(C₁-C₆)alkyl, trifluormethoxy, (C₁-C₆)alkanoyl, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, (C₁-C₆)alkylthio, (C₂-C₆)alkanoyloxy nebo halo.

8. Heterocyklická sloučenina podle nároku 1, kde skupiny R₄ a R₅ spolu znamenají -N(H)-N=N-, -N(H)-N(H)-CH₂-, -N(H)-N(H)-CH₂-CH₂-, -N(H)-CH₂-N(H)-, -N(H)-CH=CH-, -N(H)-CH₂-CH₂-, -N(H)-CH₂-CH₂-CH₂-, -N(H)-CH₂-CH₂-N(H)-, -N(H)-CH₂-CH₂-O-, -N(H)-CH₂-CH₂-S-, -N(H)-CH₂-CH₂-CH₂-N(H)-, -N(H)-CH₂-CH₂-CH₂-O-, -N(H)-CH₂-CH₂-CH₂-S-, -N(H)-CH₂-CH₂-N(H)-CH₂-, -N(H)-CH₂-CH₂-O-CH₂-, -N(H)-CH₂-CH₂-S-CH₂-, -N(H)-C(=O)-C(=O)-CH₂-, -N(H)-C(=O)-C(=O)-N(H)-, -N(H)-C(=O)-C(=O)-O-, -N(H)-C(=O)-C(=O)-S-, -N(H)-C(=O)-CH₂-CH₂-, -N(H)-CH₂-N(H)-C(=O)-, -CH₂-S-CH₂-N(H)-, -CH₂-N(H)-CH₂-S-, -CH₂-N(H)-CH₂-, -CH₂-CH₂-N(H)-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-N(H)-CH₂-, -CH₂-N(H)-CH₂-CH₂-O-, nebo -CH₂-N(H)-CH₂-CH₂-S-.

9. Heterocyklická sloučenina podle nároku 1, kde skupiny R₄ a R₅ společně znamenají -N(H)-N=N-, -N(H)-CH₂-N(H)-, -N(H)-CH=CH-, -N(H)-CH₂-CH₂-, -N(H)-CH₂-CH₂-CH₂-, -N(H)-CH₂-CH₂-CH₂-

-CH₂-, -N(H)-CH₂-CH₂-N(H)-, -N(H)-CH₂-CH₂-O-, -N(H)-CH₂-CH₂-S-,
-N(H)-CH₂-CH₂-CH₂-N(H)-, -N(H)-CH₂-CH₂-CH₂-O-, -N(H)-CH₂-CH₂-
-CH₂-S- nebo -N(H)-C(=O)-C(=O)-N(H)-.

10. Heterocyklická sloučenina podle nároku 1, kde skupiny R₄ a R₅ znamenají společně -N(H)-N=N-, -N(H)-C(=O)-C(=O)-N(H)-, -N(H)-CH=CH-, -N(H)-CH₂-CH₂-, -N(H)-CH₂-CH₂-CH₂- nebo -N(H)-CH₂-CH₂-N(H)-.

11. Heterocyklická sloučenina podle nároku 1, kde skupiny R₄ a R₅ společně znamenají -N(H)-N=N- nebo -N(H)-C(=O)-C(=O)-N(H)-.

12. Heterocyklická sloučenina podle nároku 1, kde skupiny R₁ a R₂ nejsou současně obě atomy vodíku.

13. Heterocyklická sloučenina podle nároku 1, kde R₁ a R₂ znamenají vždy nezávisle halo.

14. Heterocyklická sloučenina podle nároku 1, kde R₁ a R₂ znamenají obě atom bromu.

15. Farmaceutický prostředek, vyznačující se tím, že obsahuje heterocyklickou sloučeninu podle některého z nároků 1 až 14 v kombinaci s farmaceuticky přijatelným ředivem nebo nosičem.

16. Způsob léčení, který zahrnuje inhibici rakovinných buněk podáváním množství sloučeniny podle nároku 1 účinné při inhibici uvedených rakovinných buněk savci v případě potřeby takového

léčení.

17. Způsob léčení, který zahrnuje inhibici rakovinných buněk uvedením těchto rakovinných buněk do styku s účinným množstvím sloučeniny podle nároku 1.

18. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 14 pro použití v lékařství.

19. Sloučenina podle nároku 18 pro použití při léčení rakoviny.

20. Sloučenina podle nároku 19 pro použití při léčení, pevných tumorů.

21. Použití sloučeniny podle některého z nároků 1 až 14 pro výrobu farmaceutického prostředku použitelného pro léčení rakoviny,

22. Použití podle nároku 22, kde rakovinou je pevný tumor.

Zastupuje:

112

18.09.00

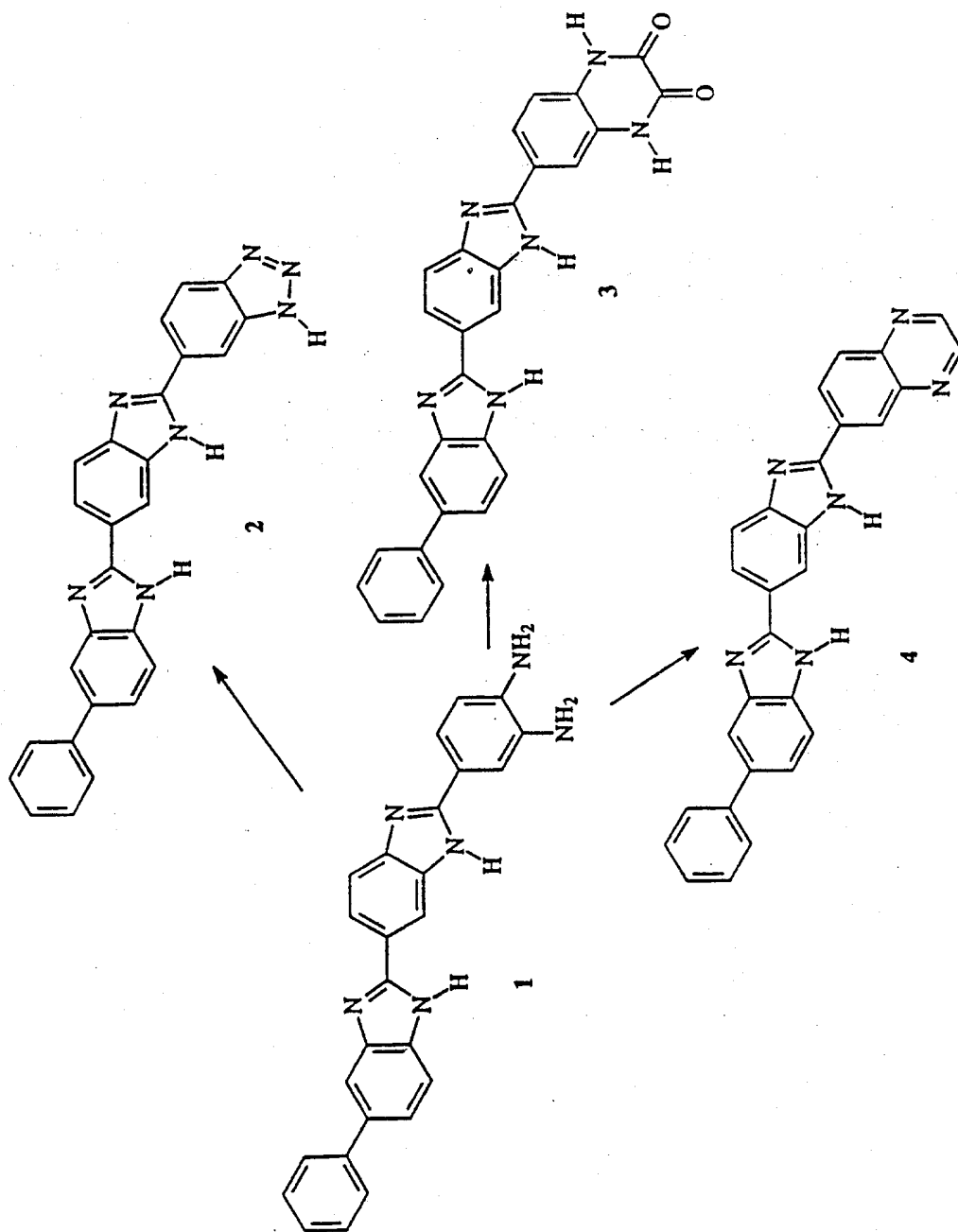
PV 2000-2897
C.J. 65860

FIG. 1

