

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **24.05.2002**  
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **24.05.2001 24.05.2001**  
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/292928 2001/292927**  
(33) Země priority: **US US**  
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu:  
**(Věstník č: 6/2004)**  
(86) PCT číslo: **PCT/DK2002/000353**  
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/094813**

(21) Číslo dokumentu:

**2003-3190**

(13) Druh dokumentu: **A3**

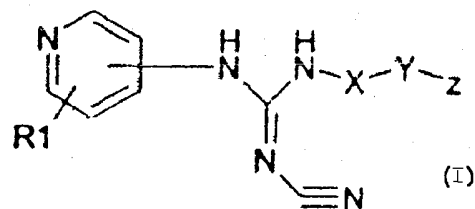
(51) Int. Cl.<sup>7</sup> :  
**C 07 D 401/12**  
**A 61 K 31/44**  
**A 61 P 35/00**  
**A 61 P 29/00**

- (71) Přihlašovatel:  
LEO PHARMA A/S, Ballerup, DK
- (72) Původce:  
Björkling Fredrik, Helsingborg, SE
- (74) Zástupce:  
Matějka Jan JUDr., Národní třída 32, Praha 1, 11000

(54) Název přihlášky vynálezu:  
**Nové pyridylkyanoguanidinové sloučeniny**

- (57) Anotace:  
Sloučeniny obecného vzorce I, kde R1 představuje vodík, halogen nebo jeden nebo více nasycených nebo nenasycených C<sub>1-6</sub> uhlovodíkových skupin s přímým nebo rozvětveným řetězcem, případně substituovaným halogenem, hydroxyskupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykupinou, alkoxykarbonylem, alkylkarbonylem, formylem, aminoskupinou, aminoalkylem, aminokarbonylem, alkylkarbonylaminoskupinou, sulfoskupinou, aminosulfonylem, alkylsulfonylemaminoskupinou, hydroxysulfonyloxyskupinou, dihydroxyfosfinoyloxyskupinou nebo fosfonoskupinou; X znamená nasycenou nebo nenasycenou C<sub>1-12</sub> uhlovodíkovou dvojmocnou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem, případně substituovanou halogenem, hydroxyskupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykupinou, alkoxykarbonylem, alkylkarbonylem, formylem, aminoskupinou, aminoalkylem, aminokarbonylem, alkylkarbonylaminoskupinou, sulfoskupinou, aminosulfonylem, alkylsulfonylemaminoskupinou, hydroxysulfonyloxyskupinou, dihydroxyfosfinoyloxyskupinou nebo fosfonoskupinou; Y znamená vazbu O, C(O), S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, C(O)O, NH, C(O)NH, OC(O) nebo NH(CO); Z znamená aromatickou nebo nearomatickou heterocyklickou skupinu obsahující 5 až 12 atomů v kruhu, případně substituovanou halogenem, hydroxyskupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou, alkoxykupinou, alkoxykarbonylem, alkylkarbonylem, formylem, aminoalkylem nebo přímou nebo rozvětvenou, nasycenou nebo nenasycenou C<sub>1-4</sub> uhlovodíkovou skupinou, případně substituovanou halogenem, hydroxyskupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou, alkoxykupinou, alkoxykarbonylem, alkylkarbonylem, formylem nebo aminoalkylem; s tím, že R1 není vázané k atomu dusíku v pyridylovém kruhu; a jejich farmaceuticky přijatelné soli, solváty, hydráty, N-oxidy a prolečiva.

Sloučeniny jsou užitečné v terapii.



CZ 2003 - 3190 A3



Nové pyridylkyanoguanidiové sloučeniny

### Oblast techniky

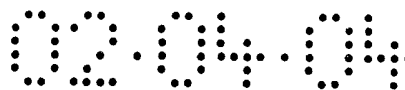
Předkládaný vynález se týká nových pyridylkyanoguanidinových léčiv a jejich začlenění do farmaceutických prostředků a rovněž jejich použití v přípravě léčiv.

### Dosavadní stav techniky

Pyridylkyanoguanidiny, jako je pinacidil (N-1,2,2-trimethylpropyl-N'-kyan-N''-(4-pyridyl)guanidin) byly původně objeveny jako otvírače draslíkového kanálku a následně byly vyvinuty jako antihypertenzivní léčiva. Náhradou postranního řetězce pinacidilu delším řetězcem obsahujícím arylovou skupinu došlo ke ztrátě antihypertenzivní účinnosti, ale na druhé straně bylo zjištěno, že tyto sloučeniny vykazují protinádorovou účinnost při orálním podání u krysích modelů s nádory ascites Yoshida.

Různé třídy pyridylkyanoguanidinů s antiproliferační aktivitou jsou popsány například v EP 660 823, WO 98/54 141, WO 98/54143, WO 98/54144, WO 98/54145, WO 00/61559 a WO 00/61561. Vztahy mezi strukturou a aktivitou (SAR) takových sloučenin popsal C. Schou a kol., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 7(24), 1997, str. 3095-3100, ve které jsou popsány testy řady pyridylkyanoguanidinů in vitro na různých buněčných liniích rakoviny lidských plic a prsu a rovněž na normálních lidských fibroblastech.

P-J V Hjarnaa a kol., Cancer Res. 59, 1999, str. 5751-5757 odkazují na výsledky testování specifické guanidinové sloučeniny, t.j. N-(6-(4-chlorfenoxy)hexyl)-N'-kyano-N''-(4-pyridyl)guanidin v in vitro a in vivo testech. Tato sloučenina

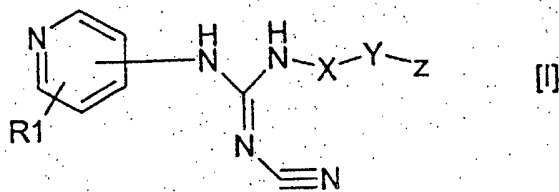


vykazuje sílu in vitro, která byla srovnatelná se silou referenčních cytostatických činidel daunorubicinu a paclitaxelu, přičemž má podstatně nižší antiproliferační účinek na normální lidské endoteliální buňky. V in vivo testech, používající holých myši, kterým byly transplantovány lidské nádorové buňky, sloučeniny vykazovaly podstatnou protinádorovou účinnost také proti nádorovým buňkám, jinak odolným vůči konvenčním protirakovinovým léčivům jako je paclitaxel.

Úspěšné léčivo vyžaduje jemnou rovnováhu mezi faktory, jako jsou aktivita, biologická dostupnost, toxicita, úroveň vedlejších účinků, rozpustnost atd., což umožňují zlepšená léčiva založená na kyanoguanidinu.

#### Podstata vynálezu

Vynálezci předkládaného vynálezu zjistili, že nové pyridylguanidinové sloučeniny obsahující heterocyklický zbytek vykazují překvapivě vysoký antiproliferační účinek. Podle toho se předkládaný vynález týká sloučenin obecného vzorce I



kde R1 představuje vodík, halogen nebo jeden nebo více nasycených nebo nenasycených C<sub>1-6</sub> uhlovodíkových skupin s přímým nebo rozvětveným řetězcem, případně substituovaných halogenem, hydroxyskupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxyskupinou, alkoxykarbonylem, alkylkarbonylem, formylem, aminoskupinou, aminoalkylem, amino-karbonylem, alkylkarbonylaminoskupinou, sulfoskupinou, amino-



sulfonylem, alkylsulfonylaminoskupinou, hydroxysulfonyloxy-  
skupinou, dihydroxyfosfinoyloxyskupinou nebo fosfonoskupinou;  
X znamená nasycenou nebo nenasycenou C<sub>1-12</sub> uhlovodíkovou  
dvojmocnou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem,  
případně substituovanou halogenem, hydroxyskupinou,  
kyanoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxyskupinou,  
alkoxykarbonylem, alkylkarbonylem, formylem, aminoskupinou,  
aminoalkylem, aminokarbonylem, alkylkarbonylaminoskupinou,  
sulfoskupinou, aminosulfonylem, alkylsulfonylaminoskupinou,  
hydroxysulfonyloxykupinou, dihydroxyfosfinoyloxyskupinou nebo  
fosfonoskupinou;

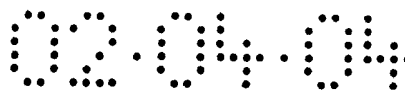
Y znamená vazbu, O, C(O), S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, C(O)O, NH, C(O)NH,  
OC(O) nebo NH(CO);

Z znamená aromatickou nebo nearomatickou heterocyklickou  
skupinu obsahující 5 až 12 atomů v kruhu, případně substi-  
tuovanou halogenem, hydroxyskupinou, kyanoskupinou, nitro-  
skupinou, alkoxyskupinou, alkoxykarbonylem, alkylkarbonylem,  
formylem, aminoalkylem nebo přímou nebo rozvětvenou, nasycenou  
nebo nenasycenou C<sub>1-4</sub> uhlovodíkovou skupinou, případně substi-  
tuovanou halogenem, hydroxyskupinou, kyanoskupinou, nitro-  
skupinou, alkoxyskupinou, alkoxykarbonylem, alkylkarbonylem,  
formylem nebo aminoalkylem;

s tím, že R<sub>1</sub> není vázané k atomu dusíku v pyridylovém kruhu;  
a jejich farmaceuticky přijatelných solí, solvátů, hydrátů, N-  
oxidů a proléčiv.

Vynález se také týká použití sloučeniny obecného vzorce I  
v léčbě a farmaceutických prostředků obsahujících sloučeninu  
obecného vzorce I.

Vynález se dále týká způsobu léčby nebo prevence nemocí, který  
zahrnuje podání pacientovi účinnou dávkou sloučeniny obecného  
vzorce I.



Dále se vynález týká použití sloučenin obecného vzorce I k přípravě léčiv.

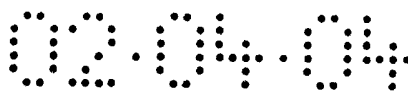
Podrobný popis vynálezu

V předkládaném vynálezu výraz „výhradně“ indikuje část, obsahující pouze vodík a uhlík, výhodně obsahující 1-18, například 1-12, například 1-6 atomů uhlíku. Příklady uvedených uhlovodíků zahrnují methan, ethan, ethen, ethyn, butan, buten, butyn, izobutan, terc-butan, hexan, 1,3-dimethylhexan, oktan, okten, nonyn, dodekan, dodecen, atd. Odpovídající skupina nebo dvojmocná skupina se získají odstraněním jednoho, respektive dvou atomů vodíku z uhlovodíku.

Výraz „heterocyklická skupina“ indikuje monocyklické kruhy obsahující 1-3 heteroatomy vybrané z N, O a S a kondenzované bicyklické kruhy obsahující 1-4 heteroatomy ze shora uvedeného výběru. Příklady zahrnují thienyl, furyl, pyranyl, izobenzofuranyl, chromenyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, indoliziny, purinyl, chinolyl, naftyridinyl, cinnolinyl, chromanyl, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, piperidyl, piperazinyl, morfolinyl, oxazoliny, tetrahydrofuranyl, oxazolidinyl, tetrahydropyranyl, tetrazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, izooxazolyl, pyrazinyl, benzimidazolyl a benzofuranyl.

Výraz „halogen“ indikuje fluor, chlor, brom a jod.

Výraz „farmaceuticky přijatelná sůl“ indikuje soli připravené reakcí sloučenin obecného vzorce I obsahující kyselé nebo bazické skupiny, s vhodnými bázemi nebo kyselinami. Příklady takových kyselin jsou kyselina chlorovodíková, bromovodíková, jodovodíková, sírová, dusičná, octová, fosforečná, mléčná, maleinová, ftalová, citronová, propionová, benzoová, glutarová, glukonová, methansulfonová, salicylová, jantarová,



vinná, toluensulfonová, sulfamová a fumarová. Příklady takových bází jsou hydroxid draselný, hydroxid sodný, amoniak a aminy.

Výraz „solvát“ indikuje sloučeniny vzniklé interakcí mezi sloučeninou, *in casu* sloučeninou obecného vzorce I a rozpouštědlem, například alkoholem, glycerolem nebo vodou, kde uvedená sloučenina je v pevné formě. Jestliže je rozpouštědlem voda, solvát se uvádí jako hydrát.

Výraz „N-oxid“ indikuje například pyridyl N-oxidové deriváty sloučenin podle vynálezu. takové sloučeniny se mohou připravit oxidací pyridylového dusíku vhodným oxidačním činidlem, například 3-chlorperbenzoovou kyselinou v inertním rozpouštědle, například dichlormethanu.

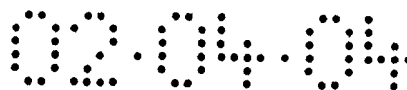
Výraz „alkyl“ indikuje jednomocné skupiny získané z alkanů, výhodně obsahujících 1-8 atomů uhlíku, jako je methyl, ethyl, propyl, butyl, izobutyl, terc-butyl, pentyl, hexyl a cyklohexyl.

Výraz „alkoxyskupina“ indikuje skupinu vzorce -OR, kde R je alkyl jak je indikován shora.

Výraz „alkoxykarbonyl“ indikuje skupinu -C(O)-OR, kde R je alkyl jak je indikován shora.

Výraz „alkylkarbonyl“ indikuje skupinu vzorce -C(O)-R, kde R je alkyl jak je indikován shora.

Výraz „aminoalkyl“ indikuje skupinu vzorce -R-NR'<sub>2</sub>, kde R je alkyl jak je indikován shora a každé R' představuje nezávisle alkyl jak je indikován shora nebo vodík.



Výraz „aminokarbonyl“ indikuje skupinu vzorce  $-C(O)-NR'_2$ , kde každé  $R'$  představuje nezávisle alkyl jak je indikován shora nebo vodík.

Výraz „aminosulfonyl“ indikuje skupinu vzorce  $-S(O)_2-NR'_2$ , kde každé  $R'$  představuje nezávisle alkyl jak je indikován shora nebo vodík.

Výraz „alkylsulfonylaminoskupina“ indikuje skupinu vzorce  $NR'-S(O)_2-R$ , kde  $R$  je alkyl jak je indikován shora a každé  $R'$  představuje nezávisle alkyl jak je indikován shora nebo vodík.

Výraz „aminoskupina“ indikuje skupinu vzorce  $-NR'_2$ , kde každé  $R'$  představuje nezávisle alkyl jak je indikován shora nebo vodík.

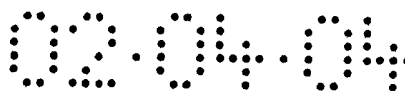
Výraz „proléčivo“ indikuje derivát aktivní sloučeniny, která nevykazuje nebo nezbytně nevykazuje fyziologickou aktivitu aktivní sloučeniny, ale která může být podrobena enzymatickému štěpení, jako je hydrolýza in vivo, za uvolnění aktivní sloučeniny po podání léčiva. Příprava proléčiv sloučenin podle předkládaného vynálezu je popsána v mezinárodní přihlášce PCT/DK01/00750.

Ve výhodném provedení vynálezu  $R_1$  představuje vodík, halogen nebo jednu nebo více přímých nebo rozvětvených, nasycených nebo nenasycených  $C_{1-6}$  uhlovodíkových skupin;  $X$  znamená přímou nebo rozvětvenou, nasycenou nebo nenasycenou  $C_{1-12}$  uhlovodíkovou dvojmocnou skupinu;

$Y$  znamená  $O$  nebo  $C(O)$ ;

$Z$  znamená aromatickou nebo nearomatickou heterocyklickou skupinu s 5-10 atomy v kruhu.

Ještě v dalším výhodném provedení vynálezu  $R_1$  znamená vodík;



X znamená C<sub>5-10</sub> uhlovodíkovou dvojmocnou skupinu;

Y znamená O;

Z znamená aromatickou nebo nearomatickou heterocyklickou skupinu s 5-10 atomy v kruhu;

Ještě v dalším výhodném provedení Z se vybere ze skupiny, kterou tvoří pyridyl, imidazolyl, chinolyl nebo pyrimidinyl.

Zvláštní příklady sloučenin obecného vzorce I zahrnují

N-[6-(3-pyridyloxy)-1-hexyl]-N'-kyano-N''-(4-pyridyl)guanidin;

N-[6-(1-imidazolyl)-1-hexyl]-N'-kyano-N''-(4-pyridyl)guanidin;

N-[6-(2-chinolyloxy)-1-hexyl]-N'-kyano-N''-(4-pyridyl)guanidin;

N-[6-(3-pyridyl)-1-hexyl]-N'-kyano-N''-(4-pyridyl)guanidin;

N-[6-(3-chinolyl)-1-hexyl]-N'-kyano-N''-(4-pyridyl)guanidin;

N-[6-(5-pyrimidinyl)-1-hexyl]-N'-kyano-N''-(4-pyridyl)guanidin;

Dále bylo zjištěno, že sloučeniny vybrané ze skupiny, kterou tvoří

3-[6-(N-terc-butoxykarbonylamino)-1-hexyloxy]pyridin;

hydrochlorid 3-[6-amino-1-hexyloxy]pyridinu;

3-[6-amino-1-hexyloxy]pyridin;

1-[6-(N-terc-butoxykarbonylamino)-1-hexyl]imidazol;

hydrochlorid 1-(6-amino-1-hexyl)imidazolu;

1-(6-amino-1-hexyl)imidazol;

2-[6-(N-terc-butoxykarbonylamino)-1-hexyloxy]chinolin;

2-(6-amino-1-hexyloxy)chinolin;

jsou zvláště užitečné při přípravě sloučenin obecného vzorce I.

Obecné způsoby přípravy

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce II, kde R<sub>1</sub> má význam uvedený

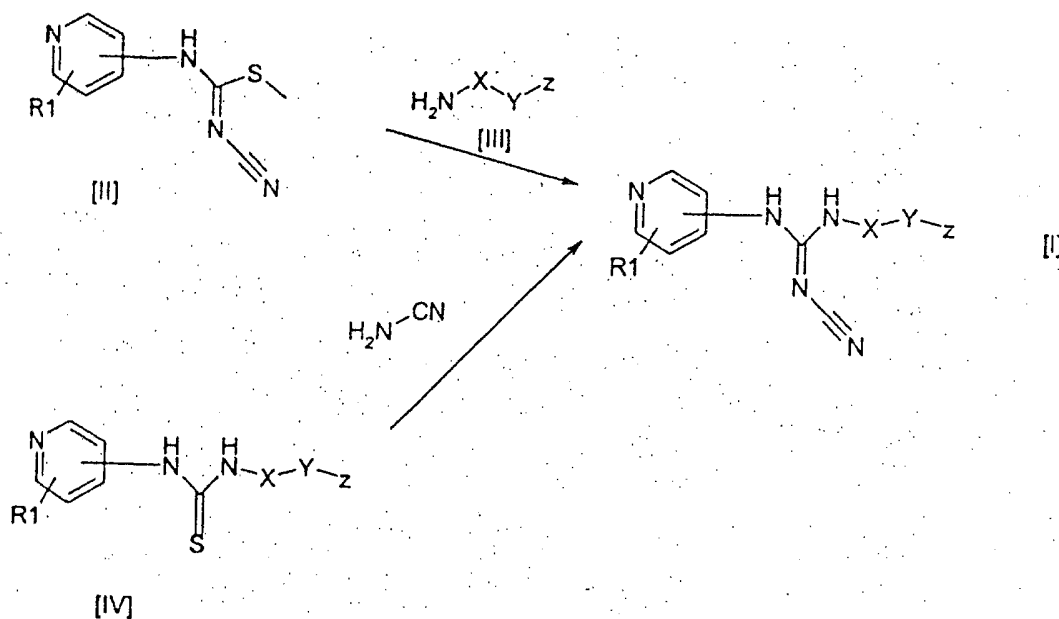
v obecném vzorci I, se sloučeninou obecného vzorce III, kde X, Y a Z mají význam uvedený v obecném vzorci I, viz schéma.

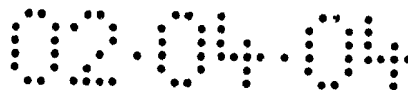
Reakce se může provést ve vhodném rozpouštědle, jako je pyridin, případně v přítomnosti terciárního aminu, jako je triethylamin a katalyzátoru, jako je 4-(N,N-dimethylamino)-pyridin a při teplotách mezi teplotou místnosti a 100 °C.

V průběhu reakce mohou skupiny R1, X, Y a Z dočasně obsahovat vhodné chránicí skupiny.

Sloučeniny obecného vzorce II a III jsou známé z literatury nebo se mohou připravit metodami, které jsou velmi dobře známé odborníkům.

V dalším provedení reaguje thiomocovina obecného vzorce IV, kde substituenty jsou definovány shora v I a je-li to nezbytné, jsou dočasně chráněny, s jedním nebo více ekvivalenty N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu (DCCD) a kyanamidu ve vhodném rozpouštědle, jako je acetonitril, při teplotě místnosti nebo vyšší, za získání sloučeniny obecného vzorce I, viz schéma. Sloučeniny obecného vzorce IV se mohou připravit metodami, které jsou velmi dobře známé odborníkům.





## Farmaceutické formulace

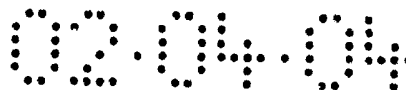
V dalším aspektu se předkládaný vynález týká farmaceutických formulací sloučeniny obecného vzorce I. Formulace podle předkládaného vynálezu, jak pro použití ve veterinářství nebo v medicíně, obsahují aktivní složky ve spojení s farmaceuticky přijatelnými nosiči a případně s dalšími terapeutickými složkami. Nosiče musí být „přijatelné“ ve smyslu kompatibility s dalšími složkami formulací a nepůsobí škodlivě na příjemce.

Obvykle aktivní složky zahrnují 0,1-100 % hmotnostních formulace. Obvykle dávková jednotka formulace obsahuje mezi 0,07 mg a 1 g sloučeniny obecného vzorce I.

Termínem „dávková jednotka“ je míněna unitární dávka, tj. jedna dávka, kterou je možno podávat pacientovi, a s kterou může být snadno zacházeno a může být snadno balena, zůstávající jako fyzikálně a chemicky stabilní jednotková dávka obsahující buďto aktivní materiál jako takový, nebo jeho směs s pevnými nebo tekutými farmaceutickými ředícími nebo nosičovými látkami.

Prostředky zahrnují preparáty ve formě vhodné pro perorální podání, včetně s trvalým uvolňováním nebo na čase závislém uvolňování, rektální, parenterální (zahrnující subkutánní, intraperitoneální, intramuskulární, intraartikulární a intravenózní), transdermální, oftalmické, topické, nazální nebo bukální podání.

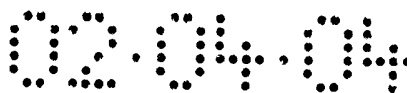
Prostředky mohou být obvykle prezentovány ve formě dávkových jednotek a mohou být připraveny jakýmkoli způsobem dobře známým v oboru farmacie, například jak je popsáno v Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20. vydání, 2000. Všechny způsoby zahrnují krok smíšení aktivní složky



s nosičem, který tvoří jedna nebo více přídavných složek. Prostředky jsou obecně připraveny rovnoměrným a důkladným smíšením aktivní složky s tekutým nosičem nebo jemně rozděleným pevným nosičem či oběma, a poté pokud je to nezbytné, profilováním produktu do požadovaného preparátu.

Prostředky, které jsou předmětem předkládaného vynálezu, a které jsou vhodné pro perorální podání, mohou být ve formě diskretních jednotek jako kapsle, sáčky, tablety nebo pastilky, kde každá obsahuje předem určené množství aktivní složky; ve formě prášku nebo granulí; ve formě roztoku nebo suspenze ve vodné kapalině nebo nevodné kapalině, jako je ethanol nebo glycerol; nebo ve formě emulze oleje ve vodě nebo emulze vody v oleji. Takové oleje mohou být jedlé oleje, jako například jsou jedlé oleje, například bavlníkový olej, sezamový olej, kokosový olej nebo olej z podzemnice olejné. Jako vhodná dispergační nebo suspenzační činidla pro vodné suspenze se používají syntetické nebo přírodní gummy, jako je tragakant, alginát, akácie, dextrans, karboxymethylcelulóza sodná, želatina, methylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, karbomery a polyvinylpyrrolidon. Aktivní složky mohou být také podány ve formě bolusu, lektvaru nebo pasty.

Tablety se mohou připravit lisováním nebo tvářením aktivní složky, případně s jednou nebo více pomocnými složkami. Lisované tablety se mohou připravit lisováním ve vhodném zařízení, kde se aktivní složky ve volně tekoucí formě, jako je prášek nebo granule případně smísí s pojivem, jako je laktóza, glukóza, škrob, želatina, akáciová guma, tragakantová guma, alginát sodný, karboxymethylcelulóza, methylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, polyethylenglykol, vosky a podobně; mazadlem jako je například oleát sodný, stearát sodný, stearát hořečnatý, octan sodný, chlorid sodný nebo



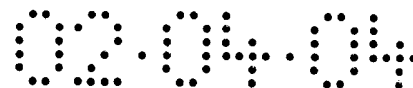
podobně; dezintegračním činidlem, jako je například škrob, methylcelulóza, agar, bentonit, sodná kroskarmelóza, glykolát sodného škrobu, krosповidon nebo podobně nebo dispergační činidla, jako je polysorbát 80. Tvářené tablety se mohou připravit tvářením směsi práškové aktivní složky a hodného nosiče zvlhčeného s vhodným inertním kapalným ředidlem ve vhodném zařízení.

Prostředky pro rektální podání mohou být ve formě čípků, ve kterém je sloučenina podle předkládaného vynálezu smíšena s nízkotajícími, ve vodě rozpustnými nebo nerozpustnými pevnými látkami, jako je kakaové máslo, hydrogenované rostlinné oleje, polyethylenglykol nebo estery mastných kyselin a polyethylenglykolů, přičemž se elixíry mohou připravit za použití myristylpalmitátu.

Prostředky vhodné pro parenterální podání obvykle zahrnují sterilní olejový nebo vodný preparát s aktivní složkou, která je přednostně izotonická s krví příjemce, například izotonický fyziologický roztok, izotonický glukózový roztok nebo pufrový roztok. Prostředek může být obvykle sterilizován například filtrací přes filtr zadržující bakterie, přidáním sterilizačního činidla do prostředku, ozářením prostředku nebo zahřátím prostředku. Liposomální prostředky jak jsou popsány například v Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, vol. 9, 1994 jsou také vhodné pro parenterální podání.

Alternativně se sloučenina obecného vzorce I může prezentovat jako sterilní, pevný preparát, například lyofilizovaný prášek, který se snadno rozpustí ve sterilním rozpouštědle bezprostředně před použitím.

Transdermální prostředky mohou být ve formě sádrového obvazu nebo náplasti.



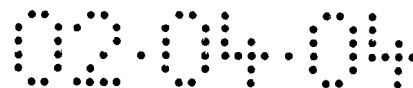
Prostředky vhodné pro oftalmické podání mohou být ve formě sterilního vodného preparátu aktivních složek, které mohou být v mikrokryystalické formě, například ve formě vodné mikrokryystalické suspenze. Liposomální formulace nebo biodegradovatelné polymerní systémy, jako jsou například v Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, vol. 2, 1989, se mohou také použít jako aktivní složky pro oftalmické podání.

Prostředky vhodné pro topické podání zahrnující léčbu oka, zahrnují tekuté a polotekuté preparáty, jako jsou masti, pletové vody, gely, aplikační preparáty, emulze oleje ve vodě i vody v oleji, jako jsou krémy, masti nebo pasty; nebo roztoky či suspenze, jako jsou například kapky.

Prostředky vhodné pro nasální nebo bukální podání zahrnují prášek, samopoháněné a sprejové prostředky, jako jsou aerosoly a atomizéry.

Prostředky tohoto vynálezu mohou navíc k výše uvedeným složkám obsahovat jednu nebo více dalších složek, jako jsou ředidla, pufry, aromáty, barviva, povrchově aktivní činidla, zahušťovadla, konzervační činidla, například methylhydroxybenzoát (včetně antioxidantů), emulgační činidla a podobně.

Při systematické léčbě podle předkládaného vynálezu se podá denní dávka od 0,001 až 500 mg na kilogram tělesné hmotnosti, výhodně 0,002 až 100 mg/kg tělesné hmotnosti savce, například 0,003 až 20 mg/kg nebo 0,003 až 5 mg/kg sloučeniny obecného vzorce I, která typicky odpovídá v případě dospělého pacienty 0,01 až 37 000 mg. Nicméně, předkládaný vynález také poskytuje sloučeniny a prostředky předpokládané pro podávání v delších intervalech, například každý týden, každé tři týdny nebo každý



měsíc. Při topické léčbě dermatologických chorob se podávají masti, krémy nebo omyvadla obsahující od 0,1 do 750 mg/g a výhodně od 0,1 do 500 mg/g, například 1-200 mg/g sloučeniny obecného vzorce I. Pro topické použití se podávají oftalmologické masti, kapky nebo gely, obsahující 0,1 do 750 mg/g, výhodně 0,1 až 500 mg/g, například 0,1 až 200 mg/g sloučeniny obecného vzorce I. Orální prostředky jsou formulovány výhodně jako tablety, kapsle nebo kapky, obsahující od 0,07 do 1000 mg, výhodně od 0,1 do 500 mg sloučeniny obecného vzorce I na jednotkovou dávku.

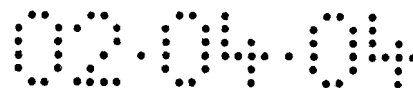
Bylo zjištěno, že kyanoguanidinové deriváty jsou schopné modulovat aktivitu I $\kappa$ B kinázy (dále zkráceně IKK). Modulací aktivity IKK v buňkách je možné regulovat úroveň aktivované NF $\kappa$ B v buňkách. Takové kyanoguanidiny jsou tak pokládány za užitečné sloučeniny při léčbě proliferčních chorob a ostatních stavů, o kterých se předpokládá, že jsou způsobeny úrovní aktivované NF $\kappa$ B, například zánětu.

NF $\kappa$ B je členem Rel rodiny transkripčních faktorů, které se vyskytují ve zvířecích buňkách. Rel proteiny mohou tvořit dimery, z nichž nejobvyklejší se označuje NF $\kappa$ B. NF $\kappa$ B je heterodimer p50/p65, který může aktivovat transkripci genů obsahujících vhodné vazebné místo  $\kappa$ B. V nestimulovaných buňkách se NF $\kappa$ B udržuje v cytoplasmě interakcí s NF $\kappa$ B inhibičními proteiny, I $\kappa$ Bs. Jako odezva na buněčnou stimulaci, například antiproliferačními léčivy nebo ionizačním ozářením se I $\kappa$ B kinázový komplex (IKK) rychle aktivuje a fosforyluje dva serinové zbytky NF $\kappa$ B vazebné domény I $\kappa$ B. Fosforylovaná I $\kappa$ B se poté degraduje proteasomem 26S, zatímco NF $\kappa$ B nedegraduje s translokuje do jádra [Wang, Science, 274, 784-787, 1996, Cusak, Cancer Research, 60, 2323-2330, 2000; Karin, Immunology, 12, 2000, 85-98]. NF $\kappa$ B se tak vždy nachází v buňce,



ale v neaktivované formě v nestimulovaných buňkách. Po translokaci do jádra NFκB indukuje mezi jiným anti-apoptotické geny c-IAP1, C-IAP2, TRAF1, TRAF2, Bfl-1/A1, Bcl-X<sub>L</sub> a Mn-SOD [Platel, Oncogene, 19, 2000, 4159-41699], které způsobují odolnost v buňkách vůči apoptóze. Tento účinek se uvádí jako anti-apoptotický účinek NFκB. Antiproliferační léčiva a ionizační radiace tak indukují odolnost v buňkách vůči léčbě, což je činí neúčinným. Podle toho je aktivovaná NFκB klíčovým faktorem v indukované odolnosti například rakovinových buněk vůči antiproliferačním léčivům a/nebo ionizačnímu záření. Tato skutečnost je dále podporována faktem, že se podstatně aktivovaná NFκB nachází v buňkách z rezistentních rakovinových nádorů [Patel, Oncogene, 19, 4159-4169, 2000]. Bez ohledu na sníženou odolnost k jakékoliv léčbě, snížená úroveň aktivované NFκB v buňce, například regulací aktivity IKK, bude snižovat úroveň exprese genů, kódujících antiapoptotické faktory, včetně apoptózy v buňkách [Schwartz, Surgical Oncology, 8, 1999, 143-153].

Úloha aktivované NFκB není omezena pouze na prevenci apoptózy. NFκB je také kritický aktivátor genů spojených se zánětem a imunitou. Aktivovaná NFκB indukuje gen kódující cyklooxygenázu 2 (COX2), která katalyzuje syntézu prozánětlivých prostaglandinů. Dále, v pozdějších stádiích v zánětlivém případě, katalyzuje COX2 syntézu protizánětlivých cyklopentenonových prostaglandinů. O COX2 je také známo, že má protivirové účinky, z čehož lze odvodit, že NFκB může být také cílem při terapii zánětlivých a virových nemocí [Rossi, Nature, 403, 2000, 103-108]. NFκB se také podílí na transkripční regulaci genů, které jsou důležité pro řadu jiných životních buněčných procesů. NFκB například reguluje geny kódující cytokiny a růstové faktory, adhezní molekuly, akutní fázi



reaktantů, receptorů a chemoatraktantů [Schwartz, Surgical Oncology, 8, 1999, 143, 153]. Toto je dále podporováno Rossim v Nature, 403, 103-108, 2000, kde se uvádí, že další typy sloučenin, jmenovitě cyklopentenonové prostaglandiny inhibují I $\kappa$ B kinázu a že toto činí cyklopentenonové prostaglandiny potenciálně cenné pro léčbě rakoviny, zánětu a virových infekcí.

I $\kappa$ B není kovalentně vázaná k NF $\kappa$ B a maskuje svůj nukleární lokalizační signál, čímž zabraňuje translokaci do jádra. Byly identifikovány různé I $\kappa$ Bs a například I $\kappa$ B $\alpha$  a I $\kappa$ B $\beta$  jsou exprimovány ve většině buněk, kde se váží k P65 Rel proteinům, t.j. NF $\kappa$ B. Různé I $\kappa$ B jsou fosforylovány různými faktory, umožňujícími aktivaci NF $\kappa$ B jako odezvu na různé stimuly.

Kinázoový komplex I $\kappa$ B se skládá ze tří podjednotek, jmenovitě IKK $\alpha$ , IKK $\beta$  a IKK $\gamma$ , se spojenou molekulovou hmotností 900 kDa. Jak IKK $\alpha$ , tak IKK $\beta$  vykazují aktivitu vůči I $\kappa$ B kináze a fosforylují I $\kappa$ B, zatímco IKK $\gamma$  je regulační podjednotka. IKK $\alpha$  je 85 kDa protein a IKK $\beta$  je 87 kDa protein a tyto dvě podjednotky vykazují velký stupeň homologie. Zatímco jsou jak IKK $\alpha$ , tak IKK $\beta$  katalyticky aktivní, s překvapením bylo zjištěno, že pouze IKK $\gamma$  je základní pro IKK fosforylaci I $\kappa$ B.

Jak je popsáno shora, regulace úrovně aktivované NF $\kappa$ B regulací aktivity IKK může být užitečná jako terapeutická intervence při léčbě proliferčních nemocí, například rakoviny a zejména odolných forem rakoviny. Regulace aktivity IKK může být také užitečná při léčbě zánětlivých nebo virových nemocí. Regulace aktivity IKK může být prováděna jako jednoduchá terapie nebo může být částí kombinační terapie s ostatní léčbou.



Apoptóza je geneticky zakódovaný program buněčné smrti, charakterizovaný „aktivním rozhodnutím“ buňky založené na informaci z jejího prostředí, jejího vnitřního metabolismu, historii jejího vývoje, atd. ke smrti. Na rozdíl od buněk podléhajících nekróze, buňky stimulované k apoptóze jsou často schopné přežití, ale rozhodnou zemřít pro blaho celého organismu. Apoptóza se také odlišuje od nekrózy v tom, že nekróza je často spojována s traumatizovanou tkání a buněčným prasknutím, zatímco buňky se zhušťují v průběhu apoptózy a degradují intracelulárně regulovaným způsobem [Tran, Science and Medicine, 6, 18-27, 1999; Williams, Trends Cell Biol., 2, 263-267, 1992].

Ve výhodném provedení předkládaný vynález poskytuje farmaceutické prostředky obsahující sloučeninu obecného vzorce I v kombinaci s jednou nebo více farmaceuticky aktivními sloučeninami používanými k léčbě proliferčních nemocí. Příklady sloučenin používaných k léčbě proliferčních nemocí, které se mohou použít společně se sloučeninami podle předkládaného vynálezu zahrnují S-triazinové deriváty, jako je altretamin; enzymy, jako asparagináza; antibiotická činidla, jako bleomycin, dactinomycin, daunorubicin, doxorubicin, idarubicin, mitomycin, epirubicin a plicamycin; alkylační činidla, jako busulfan, carboplatin, carmustin, chlorambucil, cispaltin, cyklofosfamid, decarbazin, ifosamid, lomustin, mechlorethamin, melphalan, procarbazine a thiotepa; antimetabolity, jako cladribin, cytarabin, floxuridin, fludarabin, fluorouracil, hydroxyurea, mercaptopurin, methotrexat, gemcitabin, pentostatin a thioguanin; antimitotická činidla, jako etoposid, paclitaxel, teniposid, vinblastin, vinorelbin a vincristin; hormonální činidla, například inhibitory aromatázy, jako aminoglutethimid, kortikosteroidy, jako dexamethason a prednison a hormony uvolňující luteinizační hormon (LH-RH); antiestrogeny, jako

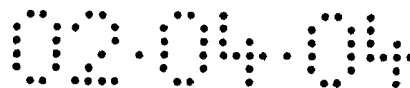


tamoxifen, formestan a letrozol; antiandrogeny, jako flutamid; modifikátory biologické odezvy, například lymfokiny, jako aldesleukin a jiné interleukiny; interferon, jako interferon- $\alpha$ ; faktory růstu, jako erythropoietin, filgrastim a sagramostim; různá činidla, jako deriváty vitaminu D, například seocalcitol a trans retinová kyselina; imunoregulátory jako levamisol; a monoklonální protilátky, faktor  $\alpha$  nekrózy nádoru a inhibitory angiogenéze. Konečně, ionizační záření, které není ve skutečnosti definováno jako sloučenina, ovlivňuje léčbu neoplastických nemocí a může být kombinováno se sloučeninami podle vynálezu. Vzhledem k vážným vedlejším účinkům, ke kterým často dochází u pacientů prodávajících anti-neoplastickou léčbu, je často žádoucí podávat terapeutika, která samotná nejsou neoplastická, ale která zmírňují vedlejší účinky. Takové sloučeniny jsou amifostin, leucovorin a mesna.

Jako výhodné anti-proliferační sloučeniny, používané v kombinačních prostředcích podle předkládaného vynálezu se zejména používají paclitaxel, fluorouracil, etoposid, cyklofosfamid, cisplatin, carboplatin, vincristin, gemcitabin, vinorelbin, chlorambucil, doxorubicin, melphalan a seocalcitol.

Předpokládá se, že kombinační prostředek podle předkládaného vynálezu může být poskytován jako směsi sloučenin nebo jako jednotlivé sloučeniny určené pro současné nebo sekvenční podání. Záleží na schopnostech odborného lékaře nebo veterináře určit časové intervaly v sekvenčním dávkovacím režimu.

Proliferační nemoci nebo stavy, které se mohou zejména léčit předkládanými metodami zahrnují různé rakoviny a neoplastické stavy, včetně leukémie, akutní myeloidní leukémie, chronické



myeloidní leukémie, chronické lymfatické leukémie, myelodysplasie, násobného myelomu, Hodgkinovy nemoci, lymfomu ne-Hodgkinova typu, nádoru malých a velkých plicních buněk, gastrické, intestinální nebo kolorektální rakoviny, rakoviny prostaty, vaječníku nebo prsu, rakoviny hlavy, mozku nebo krku, rakoviny v močovém traktu, ledvin nebo močového měchýře, maligního melanomu, rakoviny jater, rakoviny dělohy nebo rakoviny slinivky.

Vynález se také týká použití sloučenin obecného vzorce I, případně s dalšími neoplastickými sloučeninami, jako jsou indikovány shora, k přípravě léčiv. Zejména se uvedené léčivo bude používat k léčbě proliferčních nemocí, jako jsou rakoviny uvedené shora.

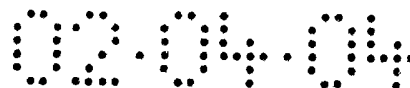
#### Příklady provedení vynálezu

Pro  $^1\text{H}$  spektra (300 MHz) nukleární magnetické rezonance (NMR) jsou hodnoty chemických posunů počítány vzhledem k vnitřním tetramethylsilanovým ( $\delta=0,00$ ) nebo chloroformovým ( $\delta=7,25$ ) nebo deuteriochloroformovým ( $\delta=76,81$  pro  $^{13}\text{C}$  NMR) standardům. Pokud není uvedeno rozsah, je hodnota pro multiplet, buď definovaná (singlet (s), dublet (d), triplet (t), kvartet (q)) nebo nedefinovaná (broad (br)), udána, pokud není uvedeno jinak, přibližně ve středním bodě: Použitá organická rozpouštědla byla bezvodá.

#### Příprava 1

##### 3-[6-(N-terc-Butoxykarbonylamino)-1-hexyl]oxypyridin

3-Hydroxypyridin (262 mg) se přidá k suspenzi 60% hydridu sodného (128 mg) v N,N-dimethylformamidu (5 ml) a směs se míchá při 60 °C po dobu 30 minut. Po ochlazení ledem se po



kapkách přidá roztok N-(terc-butxykarbonyl)-6-bromhexylaminu (770 mg) (Helv. Chim. Acta 76 891 (1993) v N,N-dimethylformamidu (3 ml) a míchání pokračuje přes noc při teplotě místnosti. Přidá se led a voda a směs se extrahuje třikrát s diethyletherem. Organické fáze se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, suší se a po odpaření se získá žlutý olej, který se čistí chromatografií na silikagelu s diethyletherem jako eluentem a získá se žádaná sloučenina jako bezbarvý olej.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8,29$  (bs, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 4,53 (bs, 1H), 4,00 (t, 2H), 3,13 (q, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,60-1,30 (m, 6H)

### Příprava 2

#### Hydrochlorid 3-[6-amino-1-hexyloxy]pyridinu

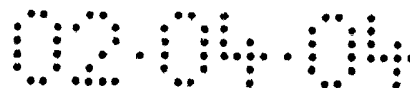
3-[6-(N-terc-Butoxykarbonylamino)-1-hexyloxy]pyridin (180 mg) se nechá reagovat s větším přebytkem chlorovodíku v diethyletheru za míchání po dobu 45 minut a poté následuje odpaření ve vakuu. Triturací s diethyletherem a dekantací a odpařením se získá sloučenina uvedená v názvu jako bezbarvý prášek.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta = 8,64$  (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,08 (m, 1H), 8,08 (bs, 3H), 7,88 (dd, 1H), 4,20 (t, 2H), 2,74 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,41 (m, 4H)

### Příprava 3

#### 3-[6-Amino-1-hexyloxy]pyridin

Roztok hydrochloridu 3-[6-amino-1-hexyloxy]pyridinu ve vodě se silně alkalizuje hydroxidem sodným a extrahuje se dvakrát s chloroformem. Organická fáze se suší a po odpaření ve vakuu



se získá olej, který se použije v příštím stupni bez dalšího čištění.

#### Příprava 4

##### 1-[6-(N-terc-Butoxykarbonylamino)-1-hexyl]imidazol

Imidazol (70 mg) a 1,4 M methoxid sodný (1 ml) se přidá k N,N-dimethylformamidu (3 ml) a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 30 minut. Přidá se roztok N-(terc-butoxykarbonyl)-6-bromhexylaminu (280 mg) v N,N-dimethylformamidu (1 ml) a směs se zahřívá 30 minut při 80 až 90 °C a míchání pokračuje přes noc při teplotě místnosti. Po odpaření ve vakuu následuje míchání s acetonem a filtrací se získá filtrát, který se odpaří a čistí chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetát/methanol (4:1) jako eluentu a získá se sloučenina uvedená v názvu jako bezbarvý olej.

$^1\text{H NMR CDCl}_3$   $\delta$  = 7,46 (t, 1H), 7,05 (t, 1H), 6,90 (t, 1H), 4,60 (bs, 1H), 3,92 (t, 2H), 3,08 (q, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,44 (m, 2H), 1,32 (m, 4H)

#### Příprava 5

##### Hydrochlorid 1-(6-amino-1-hexyl)imidazolu

Připraví se jak je popsáno v přípravě 2, ale 3-[6-(N-terc-butoxykarbonylamino)-1-hexyloxy]pyridin se nahradí 1-[6-(N-terc-butoxykarbonylamino)-1-hexyl]imidazolem. Bezbarvé krystaly.

$^1\text{H NMR (DMSO)}$   $\delta$  = 14,99 (bs, 1H), 9,31 (t, 1H), 8,23 (bs, 3H), 7,86 (t, 1H), 7,71 (t, 1H), 4,22 (t, 2H), 2,73 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,36 (m, 2H), 1,23 (m, 2H)

#### Příprava 6



### 1-(6-Amino-1-hexyl)imidazol

Připraví se jak je popsáno v přípravě 3, ale hydrochlorid 3-[6-amino-1-hexyloxy]pyridinu se nahradí hydrochloridem 1-(6-amino-1-hexyl)imidazolu. Bezbarvý olej.

### Příprava 7

#### 2-[6-(N-terc-Butoxykarbonylamino)-1-hexyloxy]chinolin

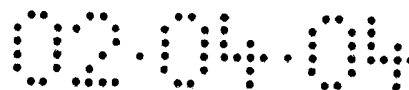
Tato sloučenina se připraví jak je popsáno v přípravě 1, ale 3-hydroxypyridin se nahradí 2-hydroxychinolinem. Surový produkt se čistí chromatografií na silikagelu za použití ethylacetátu jako eluentu a získá se žádaná sloučenina jako bezbarvý olej.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7,66$  (d, 1H),  $7,56$  (m, 2H),  $7,35$  (bd, 1H),  $7,22$  (m, 1H),  $6,70$  (d, 1H),  $4,57$  (bs, 1H),  $4,28$  (m, 2H),  $3,12$  (m, 2H),  $1,75$  (m, 2H),  $1,44$  (s, 9H),  $1,55-1,35$  (m, 6H)

### Příprava 8

#### 2-(6-Amino-1-hexyloxy)chinolin

2-[6-(N-terc-Butoxykarbonylamino)-1-hexyloxy]chinolin (480 mg) se zpracuje s větším množstvím chlorovodíku v diethyletheru za míchání a při teplotě místnosti 1 hodinu. Krystalický produkt se izoluje filtrací a znovu se rozpustí ve vodě, poté se roztok silně alkalizuje hydroxidem sodným a extrahuje se s chloroformem. Organická fáze se suší nad uhličitánem draselným, filtruje se a odpaří a získá se sloučenina uvedená v názvu jako bezbarvý olej.



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7,66$  (d, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,69 (d, 1H), 4,29 (m, 2H), 2,70 (t, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,65 (bs, 2H), 1,45 (m, 6H)

#### Příklad 1

N-[6-(3-Pyridyloxy)-1-hexyl]-N'-kyano-N''-(4-pyridyl)guanidin

Směs 3-[6-amino-1-hexyloxy]pyridinu (150 mg), S-methyl-N-kyano-N'-4-pyridylizothiomočoviny (123 mg), triethylaminu (0,18 ml), 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu (3,5 mg) a pyridinu (5 ml) se míchá přes noc při teplotě 60 °C. Po ochlazení na teplotu místnosti se pyridin odstraní odpařením dvakrát s toluenem ve vakuu a zbytek se rozdělí mezi vodu a ethylacetát. Organická fáze se suší a odpaří a získá se surový produkt, který se čistí chromatografií na sílikagelu směsí ethylacetát/methanol/vodný amoniak (40:10:2,5) jako eluentu. Čisté frakce se slijí a odpaří a získá se sloučenina uvedená v názvu, která krystalizuje z ethylacetátu.

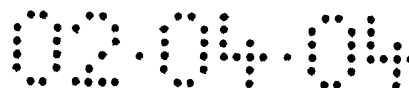
$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta = 9,40$  (bs, 1H), 8,38 (bd, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,15 (dd, 1H), 7,86 (bt, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,22 (bs, 2H), 4,04 (t, 2H), 3,28 (q, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,40 (m, 4H)

#### Příklad 2

N-[6-(1-Imidazolyl)-1-hexyl]-N'-kyano-N''-(4-pyridyl)guanidin

Tato sloučenina se připraví jak je popsáno v příkladu 1, ale 3-[6-amino-1-hexyloxy]pyridin se nahradí 1-(6-amino-1-hexyl)-imidazolem.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta = 9,35$  (bs, 1H), 8,39 (m, 2H), 7,86 (bt, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,14 (t, 1H), 6,88 (t, 1H), 3,94



(t, 2H), 3,26 (q, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,27 (m, 4H)

### Příklad 3

N-[6-(2-Chinolyloxy)-1-hexyl]-N'-kyano-N''-(4-pyridyl)guanidin

Připraví se jak je popsáno v příkladu 1, ale 3-[6-amino-1-hexyloxy]pyridin se nahradí 2-(6-amino-1-hexyloxy)chinolinem

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ = 9,39 (bs, 1H), 8,38 (m, 2H), 7,90 (d, 1H), 7,87 (bt, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,55 (bd, 1H), 7,30-7,10 (m, 3H), 6,61 (d, 1H), 4,23 (m, 2H), 3,27 (q, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 1,39 (m, 4H)

### Příklad 4

N-[6-(3-Pyridyl)-1-hexyl]-N'-kyano-N''-(4-pyridyl)guanidin

Připraví se jak je popsáno v příkladu 1, ale 3-[6-amino-1-hexyloxy]pyridin se nahradí 3-(6-amino-1-hexyl)pyridinem

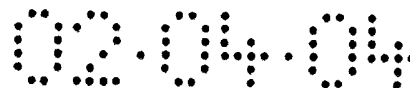
<sup>13</sup>C NMR (DMSO) δ = 157,0, 150,1, 149,5, 146,9, 145,8, 137,4, 135,6, 123,3, 116,4, 114,5, 41,7, 31,9, 30,4, 28,5, 28,1, 25,8

### Příklad 5

N-[6-(3-Chinolylyl)-1-hexyl]-N'-kyano-N''-(4-pyridyl)guanidin

Připraví se jak je popsáno v příkladu 1, ale 3-[6-amino-1-hexyloxy]pyridin se nahradí 3-(6-amino-1-hexyl)chinolinem

<sup>13</sup>C NMR (DMSO) δ = 157,0, 151,9, 150,1, 146,2, 145,7, 135,0, 133,7, 128,5, 128,4, 127,7, 127,5, 126,4, 116,4, 114,5, 41,7, 32,1, 30,3, 28,5, 28,1, 25,8



## Příklad 6

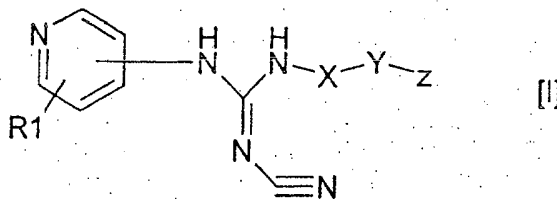
N-[6-(5-Pyrimidinyl)-1-hexyl]-N'-kyano-N''-(4-pyridyl)guanidin

Připraví se jak je popsáno v příkladu 1, ale 3-[6-amino-1-hexyloxy]pyridin se nahradí 5-(6-amino-1-hexyloxy)pyridinem.

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO)  $\delta = 157,1, 156,6, 156,2, 149,9, 145,5, 135,3, 116,3, 114,4, 41,7, 29,9, 29,2, 28,4, 28,0, 25,7$

## P A T E N T O V É    N Á R O K Y

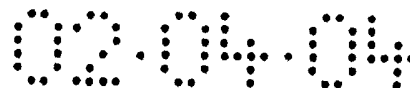
## 1. Sloučenina obecného vzorce I



kde R1 představuje vodík, halogen nebo jeden nebo více nasycených nebo nenasycených C<sub>1-6</sub> uhlovodíkových skupin s přímým nebo rozvětveným řetězcem, případně substituovaných halogenem, hydroxyskupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykupinou, alkoxykarbonylem, alkylkarbonylem, formylem, aminoskupinou, aminoalkylem, aminokarbonylem, alkylkarbonylaminoskupinou, sulfoskupinou, aminosulfonylem, alkylsulfonylaminoskupinou, hydroxysulfonyloxyskupinou, dihydroxyfosfinoyloxyskupinou nebo fosfonoskupinou; X znamená nasycenou nebo nenasycenou C<sub>1-12</sub> uhlovodíkovou dvojmocnou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem, případně substituovanou halogenem, hydroxyskupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou, karboxyskupinou, alkoxykupinou, alkoxykarbonylem, alkylkarbonylem, formylem, aminoskupinou, aminoalkylem, aminokarbonylem, alkylkarbonylaminoskupinou, sulfoskupinou, aminosulfonylem, alkylsulfonylaminoskupinou, hydroxysulfonyloxyskupinou, dihydroxyfosfinoyloxyskupinou nebo fosfonoskupinou;

Y znamená vazbu, O, C(O), S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, C(O)O, NH, C(O)NH, OC(O) nebo NH(CO);

Z znamená aromatickou nebo nearomatickou heterocyklickou skupinu obsahující 5 až 12 atomů v kruhu, případně substituovanou halogenem, hydroxyskupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou, alkoxykupinou, alkoxykarbonylem, alkylkarbonylem, formylem, aminoalkylem nebo přímou nebo rozvětvenou, nasycenou nebo nenasycenou C<sub>1-4</sub> uhlovodíkovou skupinou, případně



substituovanou halogenem, hydroxyskupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou, alkoxyskupinou, alkoxykarbonylem, alkylkarbonylem, formylem nebo aminoalkylem;  
s tím, že R1 není vázané k atomu dusíku v pyridylovém kruhu;  
a její farmaceuticky přijatelné soli, solváty, hydráty, N-oxidy a proléčiva.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde R1 představuje vodík, halogen nebo jednu nebo více přímých nebo rozvětvených, nasycených nebo nenasycených C<sub>1-6</sub> uhlovodíkových skupin; X znamená přímou nebo rozvětvenou, nasycenou nebo nenasycenou C<sub>1-12</sub> uhlovodíkovou dvojmocnou skupinu;  
Y znamená O nebo C(O);  
Z znamená aromatickou nebo nearomatickou heterocyklickou skupinu s 5-10 atomy v kruhu.

3. Sloučenina podle nároku 1, kde R1 znamená vodík;  
X znamená C<sub>5-10</sub> uhlovodíkovou dvojmocnou skupinu;  
Y znamená O;  
Z znamená aromatickou nebo nearomatickou heterocyklickou skupinu s 5-10 atomy v kruhu.

4. Sloučenina podle nároku 1, kde Z představuje pyridyl, imidazolyl, chinolyl nebo pyrimidinyl.

5. Sloučenina podle nároku 1, vybraná ze skupiny, kterou tvoří:

N-[6-(3-pyridyloxy)-1-hexyl]-N'-kyano-N''-(4-pyridyl)guanidin;

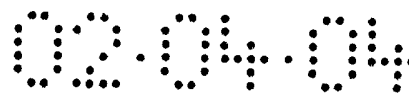
N-[6-(1-imidazolyl)-1-hexyl]-N'-kyano-N''-(4-pyridyl)guanidin;

N-[6-(2-chinolyloxy)-1-hexyl]-N'-kyano-N''-(4-pyridyl)guanidin;

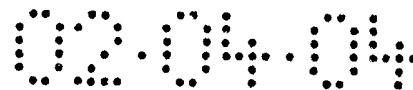
N-[6-(3-pyridyl)-1-hexyl]-N'-kyano-N''-(4-pyridyl)guanidin;

N-[6-(3-chinolyl)-1-hexyl]-N'-kyano-N''-(4-pyridyl)guanidin;

N-[6-(5-pyrimidinyl)-1-hexyl]-N'-kyano-N''-(4-pyridyl)guanidin.



6. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5 pro použití v terapii.
7. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, případně společně s jinými farmaceuticky aktivními složkami a případně společně s farmaceuticky přijatelnými excipienty.
8. Prostředek podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je ve formě jednotkové dávky.
9. Prostředek podle kteréhokoliv z nároků 7 nebo 8, v y z n a č u j í c í s e t í m, že farmakologicky aktivní sloučenina se vybere ze skupiny, kterou tvoří paclitaxel, fluorouracil, etoposid, cyklofosfamid, cisplatin, carboplatin, vincristin, gemcitabin, vinorelbin, chlorambucil, doxorubicin, melphalan a seocalcitol.
10. Způsob léčení proliferčních nemocí, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podání pacientovi v případě potřeby účinného množství sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5.
11. Způsob podle nároku 10, v y z n a č u j í c í s e t í m, že proliferční nemoc se vybere ze skupiny, kterou tvoří leukémie, akutní myeloidní leukémie, chronická myeloidní leukémie, chronická lymfatické leukémie, myelodysplasie, násobný myelom, Hodgkinova nemoc, lymfom ne-Hodgkinova typu, nádor malých a velkých plicních buněk, gastrická, intestinální nebo kolorektální rakovina, rakovina prostaty, vaječníku nebo prsu, rakovina hlavy, mozku nebo krku, rakovina v močovém traktu, ledvin nebo močového měchýře, maligní melanom, rakovina jater, rakovina dělohy nebo rakovina slinivky.



12. Způsob léčení zánětlivých nemocí, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se podá pacientovi v případě potřeby účinné množství sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5.

13. Použití sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5 pro přípravu léčiva pro léčbu proliferčních chorob.