

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **06.07.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **08.07.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/9714249**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.05.2000**
(Věstník č. 5/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/GB98/01977**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/02166**

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 18

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/66

A 61 K 31/167

A 61 K 31/27

C 07 C 13/547

A 61 P 9/14

(71) Přihlašovatel:

ANGIOGENE PHARMACEUTICALS LTD.,
Watlington, GB;

(72) Původce:

Dougherty Graeme, Edinburgh, GB;

(74) Zástupce:

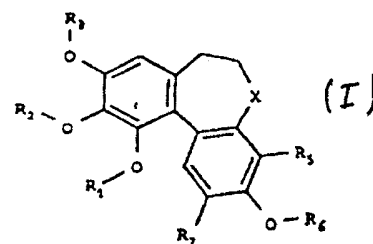
Traplová Jarmila JUDr., Přístavní 24,
Praha 7, 170 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Deriváty kolchinolu a jejich použití k přípravě
farmaceutických prostředků**

(57) Anotace:

Deriváty kolchinolu obecného vzorce I, kde R_1 , R_2 , R_3 a R_6 nezávisle na sobě jsou vždy vodík, popřípadně substituovaný alkyl, cykloalkyl, alkenyl, alkynyl, aralkyl, alkanoyl nebo PO_3H_2 , X je karbonyl, thiokarbonyl, methylen nebo CHR_4 , R_4 je hydroxyskupina, O-alkyl nebo NR_8R_9 , R_5 a R_7 nezávisle na sobě jsou vždy vodík, alkyl, halogen, hydroxyskupina, alkoxy, nitroskupina nebo aminoskupina, R_8 je vodík, popřípadě substituovaný alkyl, cykloalkyl, alkanoyl, thioalkanoyl, aryl, heteroaryl, arylkarbonyl, heteroarylkarbonyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aminokarbonyl, alkylaminokarbonyl, dialkylaminokarbonyl, arylaminokarbonyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl, dialkylaminosulfonyl nebo arylaminosulfonyl, a R_9 je vodík, alkyl nebo cykloalkyl, a jejich farmaceuticky přijatelné soli, solváty a hydráty jsou vhodné k přípravě prostředků pro léčení onemocnění zahrnujících angiogenezi. Některé z těchto sloučenin jsou nové. Zejména výhodné jsou ty sloučeniny, ve kterých R_6 je PO_3H_2 .



Deriváty kolchinolu a jejich použití k přípravě farmaceutických prostředků

Oblast techniky

Vynález se týká činidel poškozujících cévy a zejména použití skupiny derivátů kolchinolu, z nichž některé jsou novými sloučeninami, k přípravě prostředků pro léčení neovaskularizace.

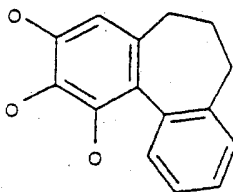
Dosavadní stav techniky

Vytváření nové vaskulatury angiogenezí je klíčovým patologickým znakem některých onemocnění (J. Folkman, New England Journal of Medicine 333, 1757 (1995)). Například solidní nádor si musí, aby mohl růst, vytvořit vlastní zásobování krví, na kterém je zásadním způsobem závislý pokud jde o přísun kyslíku a živin. Pokud je toto zásobování krví mechanicky přerušeno, dochází k nekrotickému odumření nádoru. Neovaskularizace je rovněž klinickým znakem kožních lézí při psoriáze, invazivního pannu v kloubech u pacientů s revmatickou artritidou a atherosklerotických plátů. Retinální neovaskularizace je patologická při degeneraci makuly a při diabetické retinopatii. U všech těchto onemocnění se očekává, že zvrát neovaskularizace poškozováním nově vytvořeného vaskulárního endotelu bude mít příznivý terapeutický účinek.

Deriváty kolchinolu, například N-acetylkolchinol, jsou známy a byly u nich v modelech na zvířatech zaznamenány protinádorové účinky (viz například JNCI (Journal National Cancer Institute) str. 379 - 392, 1952, svazek 13). Nicméně zkoumaným účinkem bylo makroskopické poškození (hemoragie, měknutí a nekróza) a nebylo nijak naznačeno léčení nevhodné angiogeneze poškozováním neovaskulatury.

Při rešerši v Chemical Abstracts (od roku 1955),

založené na substruktuře



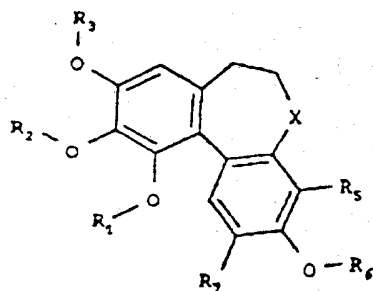
byla nalezena řada sloučenin strukturně blízkých kolchinolu.

Pokud u kterékoli z těchto sloučenin byla zkoumána protirakovinná účinnost, bylo to prováděno z toho důvodu, že u činidel vázajících tubulin mohlo být očekáváno, že budou působit antimitoticky, a tudíž budou vykazovat přímý účinek na buňky nádorů.

Během práce na tomto vynálezu byla zkoumána otázka vztahu schopnosti vázat tubulin k možným účinkům jako antivaskulárního činidla, ale nebylo zjištěno, že by tyto účinky bylo možné jakkoli předvídat. Tak docetaxel (Lancet, 344, 1267 - 1271, 1994), který je činidlem vázajícím tubulin, nevykazoval žádné účinky z hlediska poškozování cév, ani když byl podán v maximální tolerované dávce. Stejně tak když původci tohoto vynálezu testovali některé sloučeniny strukturně blízké sloučeninám používaným podle vynálezu, bylo zjištěno, že terapeutické rozpětí (therapeutic window; tedy poměr maximální tolerované dávky (MTD) a minimální účinné dávky (MED)) je příliš malý, aby byly tyto látky potenciálně klinicky účinné.

Podstata vynálezu

Vynález popisuje použití derivátů kolchinolu obecného vzorce I



(I)

ve kterém

symboly R_1 , R_2 , R_3 a R_6 nezávisle na sobě představují vždy atom vodíku, popřípadě substituovanou alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu, aralkylovou skupinu, alkanoylovou skupinu nebo skupinu PO_3H_2 ,

X znamená karbonylovou skupinu (CO), thiokarbonylovou skupinu (CS), methylenovou skupinu (CH_2) nebo skupinu CHR_4 ,

R_4 představuje hydroxyskupinu, skupinu O-alkyl nebo NR_6R_9 , symboly R_5 a R_7 nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, alkylovou skupinu, atom halogenu, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu, nitroskupinu nebo aminoskupinu,

R_8 představuje atom vodíku, popřípadě substituovanou alkylovou, cykloalkylovou, alkanoylovou, thioalkanoylovou, arylovou, heteroarylovou, arylkarbonylovou, heteroarylkarbonylovou, alkoxykarbonylovou, aryloxykarbonylovou, aminokarbonylovou, alkylaminokarbonylovou, dialkylaminokarbonylovou, arylaminokarbonylovou, alkylsulfonylovou, arylsulfonylovou, aminosulfonylovou, alkylaminosulfonylovou, dialkylaminosulfonylovou nebo arylaminosulfonylovou skupinu, a

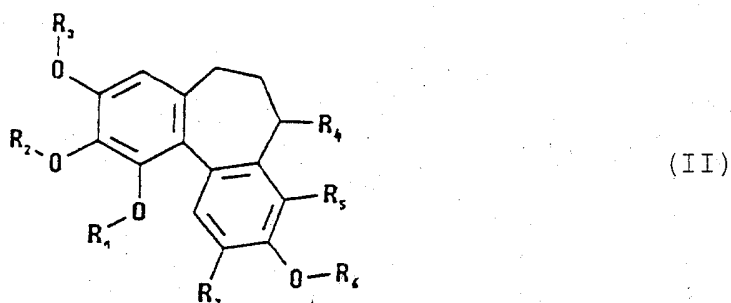
R_9 znamená atom vodíku, alkylovou nebo cykloalkylovou skupinu,

a jejich farmaceuticky přijatelných solí, solvátů a hydrátů, k přípravě prostředků pro léčení onemocnění zahrnujících angiogenezi.

Má se za to, ačkoli vynález není touto teorií nijak

omezován, že použití sloučenin podle vynálezu poškozuje nově vytvořenou vaskulaturu, například vaskulaturu nádorů, čímž způsobuje účinnou reverzi procesu angiogeneze ve srovnání se známými antiangiogenními činidly, která mají tendenci být méně účinná, jakmile se vaskulatura vytvoří.

Některé z těchto sloučenin jsou nové. Podle jednoho provedení jsou novými sloučeniny ty sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých alespoň jeden ze symbolů R_1 , R_2 , R_3 a R_6 představuje skupinu PO_3H_2 . Podle zejména výhodného provedení R_6 znamená skupinu PO_3H_2 . Zejména výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce II



ve kterém

symboly R_1 , R_2 a R_3 nezávisle na sobě představují vždy atom vodíku, popřípadě substituovanou alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu, alkanoylovou skupinu nebo skupinu PO_3H_2 ,

R_6 představuje skupinu PO_3H_2 ,

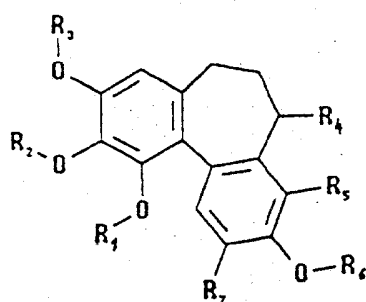
R_4 představuje atom vodíku nebo skupinu NR_8R_9 ,

symboly R_5 a R_7 nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, alkylovou skupinu, atom halogenu, alkoxy skupinu, nitroskupinu nebo aminoskupinu,

R_8 představuje atom vodíku, popřípadě substituovanou alkylovou, cykloalkylovou, alkanoylovou, thioalkanoylovou, arylovou, heteroarylovou, arylkarbonylovou, heteroarylkarbonylovou, alkoxykarbonylovou, aryloxykarbonylovou, aminokarbonylovou, alkylaminokarbonylovou, dialkylaminokarbonylovou, arylaminokarbonylovou, alkyl-

sulfonylovou, arylsulfonylovou, aminosulfonylovou, alkylaminosulfonylovou, dialkylaminosulfonylovou nebo arylaminosulfonylovou skupinu, a R_9 znamená atom vodíku, alkylovou nebo cykloalkylovou skupinu, a jejich farmaceuticky přijatelné soli, solváty a hydráty.

Podle jiného provedení vynálezu jsou novými sloučeninami sloučeniny obecného vzorce IIA



(IIA)

ve kterém

- symboly R_1 , R_2 a R_3 nezávisle na sobě představují vždy atom vodíku, popřípadě substituovanou alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu, alkanoylovou skupinu nebo skupinu PO_3H_2 , R_6 představuje atom vodíku, popřípadě substituovanou alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu nebo skupinu PO_3H_2 , R_4 představuje atom vodíku nebo skupinu NR_8R_9 , symboly R_5 a R_7 nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, alkylovou skupinu, atom halogenu, nitroskupinu nebo aminoskupinu, R_8 představuje atom vodíku, popřípadě substituovanou alkylovou, cykloalkylovou, alkanoylovou, thioalkanoylovou, arylovou, heteroarylovou, arylkarbonylovou, heteroarylkarbonylovou, alkoxykarbonylovou, aryloxykarbonylovou, aminokarbonylovou, alkylaminokarbonylovou, dialkylaminokarbonylovou, arylaminokarbonylovou, alkylsulfonylovou, arylsulfonylovou, aminosulfonylovou,

alkylaminosulfonylovou, dialkylaminosulfonylovou nebo arylaminosulfonylovou skupinu, a R_9 znamená atom vodíku, alkylovou nebo cykloalkylovou skupinu,

s podmínkou, že pokud všechny symboly R_1 , R_2 a R_3 znamenají methylové skupiny a R_4 představuje atom vodíku, acetylaminoskupinu, acetylmethylaminoskupinu, aminoskupinu, methylaminoskupinu nebo dimethylaminoskupinu, potom R_6 neznámá atom vodíku, methylovou nebo hydroxyethylovou skupinu nebo acetoxyethylovou skupinu, a jejich farmaceuticky přijatelné soli, solváty a hydráty.

Výhodné sloučeniny používané podle vynálezu a výhodné sloučeniny podle vynálezu jsou ty, ve kterých symboly R_1 , R_2 a R_3 znamenají vždy alkylovou skupinu a ty, ve kterých R_4 představuje acylaminoskupinu.

Termín "alkyl", jak je zde používán (včetně jakýchkoli řetězců s alifatickou strukturou příbuzných alkylu) označuje přímé nebo rozvětvené skupiny obsahující od 1 do 7, s výhodou nejvýše do 4, atomů uhlíku, jako jsou methylová, ethylová, propylová, isopropylová, butylová, sek.butylová, terc.butylová a pentylová skupina. Mezi případné substituenty, které mohou být přítomny na alkylových skupinách, patří jeden nebo více substituentů vybraných ze souboru zahrnujícího atomy halogenů, aminoskupinu, monoalkylaminoskupiny, dialkylaminoskupiny, hydroxyskupinu, alkoxyskupiny, alkylthioskupiny, alkylsulfonylové skupiny, acylaminoskupiny, alkoxykarbonylaminoskupiny, alkanoylové skupiny, acyloxyskupiny, carboxylovou skupin, sulfátové a fosfátové skupiny. Mezi příklady alkoxyskupin patří methoxyskupina, ethoxyskupina, propoxyskupina, isopropoxyskupina, butoxyskupina a terc.butoxyskupina. Termín "halogen" označuje fluor, chlor, brom a jod.

Alkenylovou skupinou je olefinická skupina, která obsahuje od 2 do 7 atomů uhlíku, například methylenová, ethylenová, n-propylenová, isopropylenová, n-butylenová,

isobutylenová, sek.butylenová a terc.butylenová skupina. Alkinylová skupina může obsahovat 2 až 7 atomů uhlíku a jedná se například o ethinylovou, propinylovou nebo butinylovou skupinu.

Termín "aryl", samotný nebo v kombinaci, označuje nesubstituovanou fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu nesoucí jeden nebo více, s výhodou 1 až 3, substituenty, například vybrané ze skupiny zahrnující atomy halogenů, alkylové skupiny, halogenalkylové skupiny, hydroxyskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, aminoskupinu a alkoxyskupiny. Halogenalkylová skupina může nést jeden nebo více atomů halogenů, přičemž mezi příklady takových skupin patří trifluormethylová a dichlormethylová skupina.

Termín "heteroaryl" je zde definován jako mono- nebo bicyklická aromatická skupina obsahující 1 až 4 heteroatomy vybrané v libovolné kombinaci ze skupiny zahrnující atomy dusíku, síry a kyslíku, a maximálně 9 atomů uhlíku. Mezi příklady heteroarylových skupin patří pyridylová, pyrimidylová, furylová, thienylová, pyrrolylová, pyrazolylová, indolylová, benzofurylová, benzothienylová, benzothiazolylová, oxazolylová, isoxazolylová, thiazolylová, isothiazolylová, imidazolylová, triazolylová, chinolylová a isochinolylová skupina.

Termín "aralkyl" je zde definován jako alkylová skupina, jak je definována výše, ve které je jeden z atomů vodíku nahrazen arylovou nebo heteroarylovou skupinou, jak je zde definována.

Pokud je jedna nebo více funkčních skupin ve sloučeninách obecných vzorců I, II a IIA dostatečně bázecká nebo kyselá, může docházet k vytváření solí. Mezi vhodné soli patří farmaceuticky přijatelné soli, například adiční soli s kyselinami, mezi které patří hydrochloridy, hydrobromidy, fosfáty, sulfáty, hydrogensulfáty, alkylsulfonáty, arylsulfo-

náty, acetáty, benzoáty, citráty, maleáty, fumaráty, sukcináty, laktáty a tartráty, soli odvozené od anorganických bází, včetně solí s alkalickými kovy, jako jsou sodné nebo draselné soli, a solí s kovy alkalických zemin, jako jsou hořečnaté nebo vápenaté soli, a soli odvozené od organických aminů, jako soli s morfolinem, piperidinem nebo dimethylaminem.

Odborníkovi v oboru je zřejmé, že sloučeniny obecných vzorců I, II a IIA mohou existovat jako stereoizomery nebo/a geometrické izomery a v souladu s tím vynález zahrnuje všechny takové izomery a jejich směsi.

Jedna z užitečných skupin sloučenin zahrnuje ty sloučeniny, ve kterých všechny symboly R_1 , R_2 a R_3 znamenají alkylové skupiny.

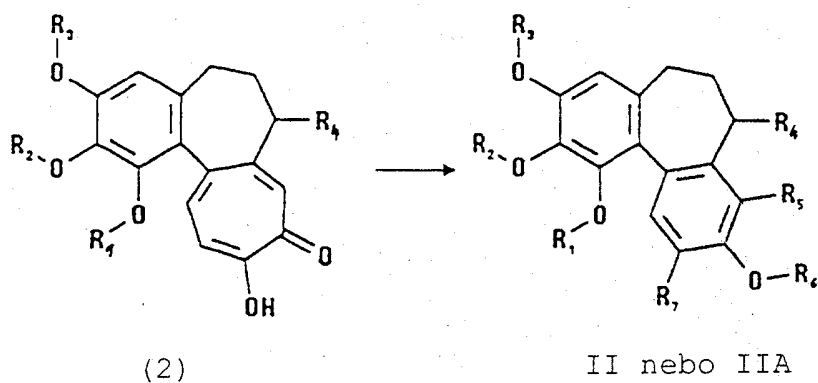
Další užitečná skupina sloučenin zahrnuje ty sloučeniny, ve kterých všechny symboly R_1 , R_2 a R_3 znamenají alkylové skupiny a oba symboly R_5 a R_7 znamenají atomy vodíku. Zejména užitečná podskupina této skupiny zahrnuje sloučeniny, ve kterých všechny symboly R_1 , R_2 a R_3 znamenají methylové skupiny a R_6 představuje atom vodíku, alkylovou skupinu nebo skupinu PO_3H_2 .

Mezi zvláště užitečné sloučeniny podle vynálezu patří N-acetylkolchinol-O-fosfát a jeho soli, solváty a hydráty.

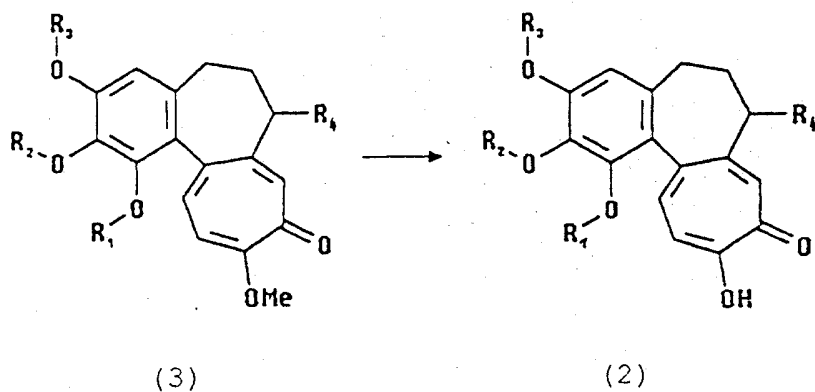
Sloučeniny obecných vzorců I, II nebo IIA lze připravit řadou způsobů, jak jsou obecně popsány níže a konkrétněji dále v příkladech. V následujícím popisu způsobů se rozumí, že symboly R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 a R_7 , při používání ve znázorněných obecných vzorcích, představují skupiny definované výše v souvislosti s obecnými vzorci I, II nebo IIA; pokud není uvedeno jinak. V níže popsaných schématech může být nutné použít chránicí skupiny, které se poté odstraní během konečných stupňů syntézy. Vhodné použití takových chránicích skupin a způsoby jejich odstranění budou

odborníkovi v oboru zřejmé.

Podle dalšího provedení vynálezu tak lze sloučeniny obecných vzorců II nebo IIA, ve kterých všechny symboly R_3 , R_6 a R_7 znamenají atomy vodíku, připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce 2 s alkalickým peroxidem vodíku. Reakci lze účelně provádět ve vodném roztoku hydroxidu sodného za nepřítomnosti nebo za přítomnosti pomocného rozpouštědla, jako je alkohol, například ethanol, při teplotě v rozmezí například 0 až 100° C, výhodně při teplotě 60° C nebo při teplotě blízké této hodnotě.



Meziprodukty obecného vzorce 2 lze připravit kyselou hydrolýzou sloučenin obecného vzorce 3. Tato reakce se účelně provádí ve vodné kyselině, jako je kyselina chlorovodíková, při zvýšené teplotě, například při teplotě 100° C nebo při teplotě blízké této hodnotě.



(Me znamená methyl)

Sloučeniny obecného vzorce 3 jsou buď známé nebo je lze připravit z kolchicinu běžnými způsoby.

Sloučeniny obecných vzorců I, II nebo IIA lze rovněž připravit z jiných sloučenin obecných vzorce I, II nebo IIA chemickou modifikací. Mezi příklady takových chemických modifikací, které lze použít, patří standardní alkylační, arylační, heteroarylační, acylační, thioacylační, sulfonylační, sulfatační, fosforylační, aromatické halogenační a spojovací reakce. Tyto reakce lze použít k přidání nových substituentů nebo k modifikaci existujících substituentů. Alternativně lze existující substituenty ve sloučeninách obecných vzorců I, II nebo IIA modifikovat například oxidační, redukční, eliminační, hydrolýzní nebo jinou štěpící reakcí, za vzniku jiných sloučenin obecných vzorců I, II nebo IIA.

Tak například sloučeninu obecného vzorce II nebo IIA obsahující aminoskupinu lze acylovat na aminoskupině reakcí například s acylhalogenidem nebo anhydridem za přítomnosti báze, například terciární aminové báze, jako je triethylamin, například v rozpouštědle jako je uhlovodíkové rozpouštědlo, například dichlormethan, při teplotě v rozmezí například -30°C až 120°C , účelně při teplotě místnosti nebo při teplotě jí blízké.

Podle jiného obecného příkladu způsobu vnitřní konverze lze aminoskupinu ve sloučenině obecného vzorce II nebo IIA sulfonylovat reakcí například s alkyl- nebo arylsulfonylchloridem nebo anhydridem alkyl- nebo arylsulfonové kyseliny za přítomnosti báze, například terciární aminové báze, jako je triethylamin, například v rozpouštědle jako je uhlovodíkové rozpouštědlo, například dichlormethan, při teplotě v rozmezí například -30°C až 120°C , účelně při teplotě místnosti nebo při teplotě jí blízké.

Podle dalšího obecného příkladu lze sloučeninu obecného

vzorce II nebo IIA obsahující hydroxyskupinu přeměnit na odpovídající dihydrogenfosfátový ester, reakcí například s diterc.butyl-diethylfosforamidem za přítomnosti vodného katalyzátoru, například tetrazolu, v rozpouštědle, jako je etherické rozpouštědlo, například tetrahydrofuran, při teplotě v rozmezí -40°C až 40°C , účelně při teplotě místnosti nebo teplotě jí blízké, s následující reakcí s oxidačním činidlem, například 3-chlorperoxybenzoovou kyselinou při teplotě v rozmezí -78°C až 40°C , výhodně -40°C až -10°C . Výsledný intermediární fosfátový triester se podrobí reakci s kyselinou, například kyselinou trifluoroctovou, v rozpouštědle, jako je chlorované rozpouštědlo, například dichlormethan, při teplotě v rozmezí -30°C až 40°C , účelně při teplotě 0°C nebo teplotě jí blízké, za vzniku sloučeniny obecného vzorce 2 obsahující dihydrogenfosfátovou esterovou skupinu.

Podle dalšího obecného příkladu lze sloučeninu obecného vzorce 2 obsahující amidoskupinu hydrolyzovat reakcí například s kyselinou, jako je kyselina chlorovodíková, v rozpouštědle, jako je alkohol, například methanol, při zvýšené teplotě, účelně při teplotě varu pod zpětným chladičem.

Podle dalšího obecného příkladu lze alkoxyskupinu rozštěpit za vzniku odpovídajícího alkoholu (skupiny OH) reakcí s bromidem boritým v rozpouštědle, jako je chlorované rozpouštědlo, například dichlormethan, při nízké teplotě, například při teplotě kolem -78°C .

Podle dalšího obecného příkladu lze sloučeniny obecných vzorců II nebo IIA alkylovat reakcí s vhodným alkylačním činidlem, jako je alkylhalogenid, alkyltoluensulfonát, alkylmethansulfonát nebo alkyltriflát (alkyltrifluormethansulfonát). Alkylační reakci lze provádět za přítomnosti báze, například anorganické báze, jako je uhličitán, například uhličitán cesný nebo draselný, hydridu, jako je natriumhyd-

rid, nebo alkoxidu, jako je kalium-terc.butoxid, ve vhodném rozpouštědle, jako je aprotické rozpouštědlo, například dimethylformamid nebo etherové rozpouštědlo, jako je tetrahydrofuran, při teplotě od zhruba -10°C do 80°C .

Přípravu sloučeniny obecného vzorce II nebo IIA ve formě jediného enantiomeru, nebo tam, kde to přichází v úvahu, diastereomeru, lze provést syntézou z enantiomerně čistého výchozího materiálu nebo meziprojektu, nebo rozštěpením výsledného produktu běžným způsobem.

Adiční soli sloučenin obecného vzorce II nebo IIA s kyselinami se připraví běžným způsobem reakcí roztoku nebo suspenze volné báze II nebo IIA se zhruba jedním ekvivalentem farmaceuticky přijatelné kyseliny. Soli sloučenin obecného vzorce I, II nebo IIA odvozené od anorganických nebo organických bází se připraví běžným způsobem reakcí roztoku nebo suspenze volné kyseliny I, II nebo IIA se zhruba jedním ekvivalentem farmaceuticky přijatelné organické nebo anorganické báze. Alternativně lze jak adiční soli s kyselinami tak soli odvozené od bází připravit reakcí základní sloučeniny s vhodným iontoměničím standardním způsobem. Při izolaci solí se použijí běžné postupy zahušťování a překrystalování.

Sloučeniny podle vynálezu jsou schopné ničit vaskulaturu nádorů a vaskulaturu, která byla nově vytvořena, přičemž normální plně vyvinutou vaskulaturu neovlivňují. Schopnost sloučenin působit tímto způsobem lze stanovit pomocí testů popsaných dále.

Sloučeniny podle vynálezu jsou tak vhodné zejména k profylaxi a léčení rakovin včetně solidních nádorů a k profylaxi a léčení onemocnění, při kterých dochází k nevhodné angiogenezi, jako je diabetická retinopatie, psoriáza, revmatická artritida, atheroskleróza a degenerace makuly.

Sloučeniny podle vynálezu lze podávat jako samostatnou

terapii nebo v kombinaci s jinými léčivými nebo formami léčení. Při léčení solidních nádorů lze sloučeniny podle vynálezu podávat v kombinaci s radioterapií nebo v kombinaci s jinými protinádorovými látkami, například látkami vybranými ze skupiny zahrnující inhibitory mitózy, jako je například vinblastin, paclitaxel a docetaxel; alkylační činidla, jako je například cisplatin, carboplatin a cyklofosfamid; antimetabolity, jako je například 5-fluoruracil, cytosin-arabinosid a hydroxymočovina; interkalační činidla, jako je například adriamycin a bleomycin; enzymy, jako je například aspariginasa; inhibitory topoisomerasy, jako je například etoposid, topotecan a irinotecan; inhibitory thymidylat-synthasy, jako je například raltitrexed; činidla modifikující biologickou odpověď, jako je například interferon; protilátky, jako je například edrecolomab; a anti-hormony, jako je například tamoxifen. Takové kombinační léčení může zahrnovat současnou nebo postupnou aplikaci jednotlivých složek léčení.

Při profylaxi a léčení onemocnění lze sloučeniny podle vynálezu podávat ve formě farmaceutických prostředků vybíraných s ohledem na zamýšlený způsob podání a standardní farmaceutickou praxi. Takové farmaceutické prostředky mohou být ve formě vhodné pro orální, bukalní, nasální, místní, rektální nebo parenterální podání a lze je připravit obvyklým způsobem za použití obvyklých nosných a pomocných látek. Například pro orální podání mohou být farmaceutické prostředky ve formě tablet nebo kapslí. Pro nasální podání nebo podání inhalací mohou být tyto sloučeniny účelně podávány ve formě prášku nebo roztoku. Pro místní (topické) podání lze použít mast nebo krém a pro rektální podání lze použít čípky. Pro parenterální injekce (včetně intravenózních, subkutánních, intramuskulárních a intravaskulárních injekcí a infuzí) může být prostředek ve formě například sterilního roztoku, suspenze nebo emulze.

Dávka sloučeniny podle vynálezu nutná pro profylaxi nebo léčení konkrétního onemocnění se bude lišit v závislosti na vybrané sloučenině, způsobu podání, formě a závažnosti onemocnění a na skutečnosti, zda má být sloučenina podána sama nebo v kombinaci s jiným léčivem. Přesnou dávku tak určí ošetřující lékař, obecně však denní dávky mohou být v rozmezí 0,001 až 100 mg/kg, výhodně 0,1 až 50 mg/kg.

Biologická účinnost

Pro prokázání účinnosti a selektivity sloučenin podle vynálezu byly použity následující testy:

Účinnost proti vaskulatuře nádoru měřená radioaktivně

Následující pokus dokládá schopnost sloučenin podle vynálezu poškozovat selektivně vaskulaturu nádorů.

U 12 až 16 týdnů starých myší byly iniciovány subkutánní nádory CaNT injekcí 0,05 ml suspenze zárodečných nádorových buněk, přibližně 10^6 buněk, pod kůži na zadní části hřbetu. U zvířat bylo přikročeno k léčení po přibližně 3 až 4 týdnech, kdy u nich nádory dosáhly geometrického středního průměru 5,5 až 6,5 mm. Sloučeniny byly rozpuštěny ve sterilním fyziologickém roztoku a injikovány intraperitoneálně v objemu 0,1 ml na 10 g tělesné hmotnosti. Perfuze nádoru byla měřena 6 hodin po intraperitoneálním podání v nádoru, ledvinách, játrech, kůži, svalech, střevech a mozku pomocí extrakčního postupu využívajícího $^{86}\text{RbCl}$ Sapirstein, Amer. J. Physiol., 193, 161 - 168, 1958). Radioaktivita tkáně naměřená 1 minutu po intravenosní injekci $^{86}\text{RbCl}$ byla použita pro vypočítání relativního toku krve jako podílu na objemu krve vypuzeném srdcem (Hill a Denekamp, Brt. J. Radiol., 55, 905 - 913, 1982). V kontrolních a ošetřených skupinách bylo použito vždy 5 zvířat. Výsledky byly vyjádřeny jako procento toku krve v odpovídajících tkáních ve srovnání se zvířaty ošetřenými pouze nosnou látkou.

Účinnost proti vaskulatuře nádoru měřená pomocí fluorescenčního barviva

Následující pokus dále dokládá schopnost sloučenin podle vynálezu poškozovat vaskulaturu nádorů.

U myši s nádorem CaNT byl měřen funkční vaskulární objem nádoru za použití fluorescenčního barviva Hoechst 33342 pomocí způsobu, který popsali Smith a kol. (Brit. J. Cancer 57, 247 - 253, 1988). V kontrolních a ošetřených skupinách bylo použito vždy 5 zvířat. Fluorescenční barvivo bylo rozpuštěno ve fyziologickém roztoku v koncentraci 6,25 mg/ml a injikováno intravenosně v množství 10 mg/kg 6 hodin po intraperitoneálním podání léčiva. O minutu později byla zvířata usmrcena a nádory vyjmuty a zmrazeny. Ze třech různých míst byly odebrány řezy o tloušťce 10 μ m a byly pozorovány v UV záření za použití mikroskopu Olympus vybaveného epifluorescenčním zařízením. Krevní cévy byly identifikovány pomocí jejich fluorescenčních kontur a vaskulární objem byl kvantifikován za použití bodování založeného na systému, který popsal Chalkley (J. Natl. Cancer Inst., 4, 47 - 53, 1943). Všechny odhady byly založeny na vyhodnocení minimálně 100 polí z řezů odebraných na 3 různých místech. Sloučeniny podle vynálezu snižovaly funkční vaskulární objem nádoru více než z 20 % při dávkách 50 mg/kg nebo nižších.

Vynález ilustrují následující příklady, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. Všechny údaje ^1H -NMR uvedené v příkladech byly stanovovány při 300 MHz, pokud není uvedeno jinak. Sloupcová chromatografie byla prováděna na silikagelu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

N-acetylkolchinol-O-fosfát

K roztoku 260 mg (0,76 mmol) N-acetylkolchinolu ve 2 ml bezvodého tetrahydrofuranu se v atmosféře dusíku přidá 189 mg (0,75 mmol) diterc.butyl-diethylfosforamiditu a 0,14 g (1,99 mmol) 1(H)-tetrazolu a roztok se míchá po dobu 0,5 hodiny při teplotě 20° C. Roztok se ochladí na teplotu -40° C a poté se přidává roztok 202 mg (0,99 mmol) 85% 3-chlorperoxybenzoové kyseliny (MCPBA) takovou rychlostí, že teplota zůstává pod -10° C. Roztok se nechá zahřát na teplotu místnosti a přidá se 30 ml diethyletheru a výsledný roztok se postupně promyje dvakrát vždy 25 ml 10% vodného disiřičitanu sodného, dvakrát vždy 25 ml 5% vodného hydrogenuhlíčitanu sodného, 30 ml 5% vodné kyseliny citronové, 5% vodným hydrogenuhlíčitanem sodným a roztokem chloridu sodného. Organický roztok se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se podrobí sloupcové chromatografii, čímž se získá 170 mg bílé pěnovité látky obsahující N-acetylkolchinol-O-diterc.butyl-fosfát. Tato látka se rozpustí v 5 ml dichlormethanu, ochladí se na teplotu 0° C a přidá se 0,5 ml kyseliny trifluoroctové.

Roztok se nechá zahřát na teplotu místnosti a míchá se po dobu 1 hodiny. Poté se zahustí za sníženého tlaku a trituruje se s etherem, čímž se získá 110 mg sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 233 až 235° C.

¹H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty δ : 8,38 (d, 1H, J=8Hz), 7,27 (d, 1H, J=7Hz), 7,12 (d, 1H, J=8Hz), 7,10 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 2,5 (signál částečně zakryt píkem dimethylsulfoxidu), 1,9 - 2,2 (m, 2H), 1,86 (s, 3H).

Účinnost fosfátu byla měřena pomocí výše popsaného testu využívajícího radioaktivního měření: sloučeninou z tohoto příkladu se dosáhlo 65% snížení toku krve v nádoru při dávce 125 mg/kg bez podstatného snížení toku krve v kůži, svalech, játrech, ledvinách, střevech nebo srdci.

Fosfát z tohoto příkladu byl srovnáván s výchozím N-acetylkolchinolem. Byla srovnávána maximální tolerovaná dávka (MTD) (nedojde k úmrtí v souboru 3 zvířat), minimální účinná dávka (MED), měřená výše popsaným postupem využívajícím fluorescenčního barviva, a terapeutický index (therapeutic window; poměr MTD/MED).

Sloučenina	MTD (mg/kg tělesné hmotnosti)	MED (mg/kg tělesné hmotnosti)	terapeutický index (MTD/MED)
N-acetylkolchinol	125	30	4
N-acetylkolchinol-O-fosfát	750	50	15

Ačkoli fosfát vykazoval mírně vyšší minimální účinnou dávku (MED), vykazoval podstatně větší terapeutický index. Tento výsledek byl neočekávaný. Fosfát vykazoval rovněž větší rozpustnost.

Pro srovnání byla zjišťovány terapeutické indexy kolchicinu (sloučenina strukturně nejbližší sloučeninám podle vynálezu) a docetaxelu (léčivo vázající tubulin, prodávané jako "Taxoter", které nepoškozuje cévy). Zjištěné údaje jsou uvedeny v následující tabulce:

Sloučenina	MED (mg/kg tělesné hmotnosti)	MTD (mg/kg tělesné hmotnosti)	MTD/MED
Docetaxel	>30 (bez účinku při 30)	30	<1
Kolchicin	2,5	5	2

Příklad 2

N-ethylkolchinol

K suspenzi 106 mg (2,74 mmol) lithiualuminiumhydridu v 10 ml tetrahydrofuranu se za chlazení v ledové lázni v průběhu 15 minut po kapkách přidá roztok 500 mg (1,4 mmol) N-acetylkolchinolu v 15 ml tetrahydrofuranu. Směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 15 hodin a nechá se vychladnout. Poté se přidá dalších 53 mg (1,4 mmol) lithiualuminiumhydridu a směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu dalších 3 hodin. Směs se ochladí v ledové lázni, po kapkách se přidá 10 ml vody a poté se směs třikrát extrahuje ethylacetátem. Smíchané a síranem hořečnatým vysušené extrakty se zahustí za sníženého tlaku za vzniku zelené pryskyřice, ze které se triturováním s etherem získá sloučenina uvedená v názvu ve formě světle zelené pevné látky, tající za rozkladu při teplotě 185° C.

Hmotová spektrometrie: m/e 343 (M+).

Analýza pro $C_{20}H_{25}NO_4 \cdot H_2O$:

vypočteno: 66,46 % C, 7,53 % H, 3,88 % N;

nalezeno: 66,50 % C, 7,17 % H, 3,79 % N.

Příklad 3

N-benzyloxykarbonylkolchinol

K roztoku 625 mg (1,98 mmol) kolchinolu v 10 ml suchého pyridinu se po kapkách přidá 0,566 ml (3,97 mmol) benzylochlorformiátu a směs se míchá po dobu 16 hodin.

Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, přidá se voda a výsledná směs se třikrát extrahuje chloroformem. Smíchané a síranem hořečnatým vysušené extrakty se zahustí za sníženého tlaku, čímž se získá tmavě hnědá pryskyřice, která se podrobí sloupcové chromatografii na silikagelu za použití 50% ethylacetátu v petroletheru jako elučního činidla. Výsledná oranžová pryskyřice se překrystaluje ze směsi etheru a petroletheru, čímž se získá 346 mg sloučeniny uvedené v názvu ve formě světle žluté pevné látky o teplotě tání 79 až 81° C.

Hmotová spektrometrie: m/e 449 (M+)

Analýza pro $C_{26}H_{27}NO_6 \cdot 0,33H_2O$:

vypočteno: 68,57 % C, 6,07 % H, 3,08 % N;

nalezeno: 68,71 % C, 6,18 % H, 2,91 % N.

Příklad 4

N-(fenylkarbamoyl)kolchinol

K roztoku 400 mg (1,27 mmol) kolchinolu v 10 ml suchého pyridinu se po kapkách přidá 0,151 ml (1,39 mmol) fenylisokyanátu, směs se míchá po dobu 18 hodin a poté se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, přidá se voda a výsledná směs se třikrát extrahuje chloroformem. Smíchané a síranem hořečnatým vysušené extrakty se zahustí za sníženého tlaku, čímž se získá tmavě hnědá pryskyřice, která se podrobí sloupcové chromatografii na silikagelu za použití 35% ethylacetátu v petroletheru jako elučního činidla. Výsledná pryskyřice se překrystaluje ze směsi etheru a petroletheru, čímž se získá 261 mg sloučeniny uvedené v názvu ve formě světle oranžové pevné látky o teplotě tání 145 až 146° C.

Hmotová spektrometrie: m/e 434 (M+)

Příklad 5

N-mesylkolchinol

K roztoku 234 mg (0,5 mmol) N,O-dimesylkolchinolu v 8 ml methanolu se přidá 40 mg (1 mmol) hydroxidu sodného a směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a přidá se 5 ml vody. Roztok se neutralizuje přidáním 1M kyseliny chlorovodíkové a třikrát se extrahuje dichlormethanem. Smíchané a síranem hořečnatým vysušené extrakty se zahustí za sníženého tlaku, čímž se získá 123 mg sloučeniny uvedené v názvu ve formě růžové pevné látky o teplotě tání 234 - 236° C.

Hmotová spektrometrie: m/e 393 (M+)

N,O-dimesylkolchinol použitý jako výchozí materiál se připraví následovně: K roztoku 500 mg (1,6 mmol) kolchinolu v 15 ml suchého pyridinu se přidá 0,135 ml (1,7 mmol) mesylchloridu a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 36 hodin. Přidá se dalších 0,135 ml (1,7 mmol) mesylchloridu a v míchání se pokračuje po dobu dalších 16 hodin. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a přidá se 5 ml vody. Roztok se třikrát extrahuje chloroformem a smíchané a síranem hořečnatým vysušené extrakty se zahustí za sníženého tlaku za vzniku tmavě hnědé pryskyřice, která se podrobí sloupcové chromatografii na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla, čímž se získá 292 mg N,O-dimesylkolchinolu ve formě světle oranžové pevné látky.

Příklad 6

N-dimethylsulfamoylkolchinol

K roztoku 50 mg (0,16 mmol) kolchinolu ve 3 ml suchého acetonitrilu a 0,022 ml (0,16 mmol) triethylaminu se přidá dimethylsulfamoylchlorid, směs se míchá po dobu 30 minut a poté se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 15

hodin. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, přidá se voda a výsledná směs se třikrát extrahuje chloroformem. Smíchané a síranem sodným vysušené extrakty se zahustí za sníženého tlaku za vzniku tmavě hnědé pryskyřice, která se podrobí sloupcové chromatografii na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla, čímž se získá 46 mg sloučeniny uvedené v názvu ve formě světle oranžové pryskyřice, která solidifikuje na látku o teplotě tání 82 až 85° C.

Hmotová spektrometrie: m/e 422 (M+)

Příklad 7

N-acetyl-O-methoxykarbonylmethylkolchinol

K roztoku 500 mg (1,4 mmol) N-acetylkolchinolu v 5 ml suchého dimethylformamidu se při teplotě 0° C přidá 322 mg (2,1 mmol) methylbromacetátu a 84 mg 60% suspenze natriumhydridu v oleji (2,1 mmol) a směs se míchá po dobu 30 minut. Přidá se 50 ml vody a směs se čtyřikrát extrahuje ethylacetátem. Smíchané extrakty se postupně promyjí čtyřikrát vodou a dvakrát nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá 280 mg sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 82 až 83° C.

Hmotová spektrometrie: m/e 429,2 (M+)

Analýza pro $C_{23}H_{27}NO_7 \cdot 0,33H_2O$:

vypočteno: 63,45 % C, 6,40 % H, 3,22 % N;

nalezeno: 63,53 % C, 6,29 % H, 3,17 % N.

Příklad 8

N-acetyl-O-karboxymethylkolchinol

K roztoku 140 mg (0,33 mmol) N-acetyl-O-methoxykarbo-

nylmethylkolchinolu v 5 ml acetonitrilu se přidá 5 ml 1,0M vodného roztoku hydroxidu draselného a směs se zahřívá po dobu 30 minut na teplotu 80° C. Kyselost ochlazené směsi se upraví na hodnotu pH 3 přidáním 2M kyseliny chlorovodíkové a směs se čtyřikrát extrahuje ethylacetátem. Smíchané extrakty se dvakrát promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí za sníženého tlaku. Přidáním 2 ml acetonu a 1 ml hexanu se získá 58 mg sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 220 až 221° C.

Hmotová spektrometrie: m/e 415,3 (M+)

Analýza pro $C_{22}H_{25}NO_7 \cdot 0,33H_2O$:

vypočteno: 62,71 % C, 6,14 % H, 3,32 % N;

nalezeno: 62,63 % C, 6,02 % H, 3,26 % N.

Příklad 9

N-acetyl-O-cyklopentylkolchinol

K roztoku 200 mg (0,56 mmol) N-acetylkolchinolu ve 2 ml suchého dimethylformamidu se při teplotě 0° C přidá 33 mg 60% suspenze natriumhydridu v oleji (0,84 mmol) a poté 125 mg (0,84 mmol) cyklopentylbromidu a směs se míchá po dobu 1 hodiny. Poté se přidá dalších 17 mg 60% suspenze natriumhydridu v oleji (0,42 mmol) a 63 mg (0,42 mmol) cyklopentylbromidu a směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Přidá se 10 ml vody a směs se čtyřikrát extrahuje ethylacetátem. Smíchané extrakty se dvakrát promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí se za sníženého tlaku. Získá se 160 mg sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 89 až 94° C.

Hmotová spektrometrie: m/e 425,3 (M+)

Analýza pro $C_{25}H_{31}NO_5$:

vypočteno: 70,54 % C, 7,35 % H, 3,29 % N;

nalezeno: 70,55 % C, 7,35 % H, 3,25 % N.

Příklad 10

N-acetyl-10-nitrokolchinol

K roztoku 100 mg (0,27 mmol) N-acetylkolchinolu ve 20 ml ledové kyseliny octové se pomalu přidá 20 ml roztoku koncentrované kyseliny dusičné (0,34 ml) v kyselině octové (100 ml), přičemž se teplota udržuje na zhruba 12° C. Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 18 hodin, přidá se další 1 ml výše popsaného roztoku kyseliny dusičné v kyselině octové a v míchání se pokračuje po dobu 2 hodin. Směs se vylije na led a třikrát se extrahuje ethylacetátem. Smíchané extrakty se dvakrát promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí se za sníženého tlaku. Vyčištěním na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla se získá 50 mg sloučeniny uvedené v názvu ve formě světle žluté pevné látky o teplotě tání 117 až 118° C.

Hmotová spektrometrie: m/e 401,9 (M+)

Analýza pro $C_{20}H_{22}N_2O_7 \cdot 0,33H_2O$:

vypočteno: 58,82 % C, 5,56 % H, 6,86 % N;

nalezeno: 58,87 % C, 5,66 % H, 6,55 % N.

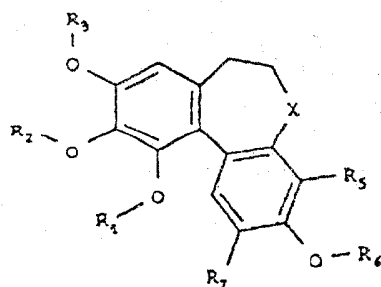
Příklad 11

Výše popsaným postupem využívajícím fluorescenčního barviva byla měřena účinnost sloučenin z příkladů 1 až 10 podávaných v dávce 50 mg/kg a N-acetylkolchinolu proti vaskulatuře nádorů.

Sloučenina z příkladu	% snížení vaskulárního objemu
1	89
2	38
3	43
4	37
5	38
6	30
7	12
8	49
9	59
10	28
N-acetylkolchinol	78

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použití derivátů kolchinolu obecného vzorce I



(I)

ve kterém

symboly R_1 , R_2 , R_3 a R_6 nezávisle na sobě představují vždy atom vodíku, popřípadě substituovanou alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu, aralkylovou skupinu, alkanoylovou skupinu nebo skupinu PO_3H_2 ,

X znamená karbonylovou skupinu, thiokarbonylovou skupinu, methylenovou skupinu nebo skupinu CHR_4 ,

R_4 představuje hydroxyskupinu, skupinu O-alkyl nebo NR_8R_9 ,
symboly R_5 a R_7 nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, alkylovou skupinu, atom halogenu, hydroxyskupinu, alkoxy skupinu, nitroskupinu nebo aminoskupinu,

R_6 představuje atom vodíku, popřípadě substituovanou alkylovou, cykloalkylovou, alkanoylovou, thioalkanoylovou, arylovou, heteroarylovou, arylkarbonylovou, heteroarylkarbonylovou, alkoxykarbonylovou, aryloxykarbonylovou, aminokarbonylovou, alkylaminokarbonylovou, dialkylaminokarbonylovou, arylaminokarbonylovou, alkylsulfonylovou, arylsulfonylovou, aminosulfonylovou, alkylaminosulfonylovou, dialkylaminosulfonylovou nebo arylaminosulfonylovou skupinu, a

R_9 znamená atom vodíku, alkylovou nebo cykloalkylovou skupinu,

a jejich farmaceuticky přijatelných solí, solvátů a hydrátů, k přípravě prostředků pro léčení onemocnění zahrnujících

angiogenezi.

2. Použití podle nároku 1, kde alespoň jeden ze symbolů R_1 , R_2 , R_3 a R_6 představuje skupinu PO_3H_2 .

3. Použití podle nároku 2, kde R_6 představuje skupinu PO_3H_2 .

4. Použití podle libovolného z nároků 1 až 3, kde symboly R_1 , R_2 a R_3 znamenají vždy alkylovou skupinu.

5. Použití podle libovolného z nároků 1 až 4, kde R_4 představuje acylaminoskupinu.

6. Použití podle nároku 1, kde R_6 představuje skupinu PO_3H_2 , symboly R_1 , R_2 a R_3 znamenají vždy alkylovou skupinu a R_4 představuje acylaminoskupinu.

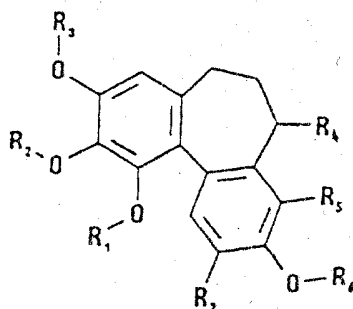
7. Deriváty kolchinolu obecného vzorce I, kde alespoň jeden ze symbolů R_1 , R_2 , R_3 a R_6 představuje skupinu PO_3H_2 .

8. Deriváty kolchinolu podle nároku 7, kde R_6 představuje skupinu PO_3H_2 .

9. Deriváty kolchinolu podle nároku 8, kde symboly R_1 , R_2 a R_3 znamenají vždy alkylovou skupinu a R_4 představuje acylaminoskupinu.

10. Deriváty kolchinolu podle nároku 7 obecného vzorce

II



(II)

ve kterém

symboly R_1 , R_2 a R_3 nezávisle na sobě představují vždy atom vodíku, popřípadě substituovanou alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu, alkanoylovou skupinu nebo skupinu PO_3H_2 ,

R_4 představuje skupinu PO_3H_2 ,

R_5 představuje atom vodíku nebo skupinu NR_6R_7 ,

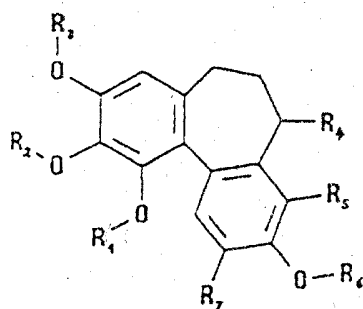
symboly R_6 a R_7 nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, alkylovou skupinu, atom halogenu, alkoxy skupinu, nitroskupinu nebo aminoskupinu,

R_8 představuje atom vodíku, popřípadě substituovanou alkylovou, cykloalkylovou, alkanoylovou, thioalkanoylovou, arylovou, heteroarylovou, arylkarbonylovou, heteroarylkarbonylovou, alkoxykarbonylovou, aryloxykarbonylovou, aminokarbonylovou, alkylaminokarbonylovou, dialkylaminokarbonylovou, arylaminokarbonylovou, alkylsulfonylovou, arylsulfonylovou, aminosulfonylovou, alkylaminosulfonylovou, dialkylaminosulfonylovou nebo arylaminosulfonylovou skupinu, a

R_9 znamená atom vodíku, alkylovou nebo cykloalkylovou skupinu,

a jejich farmaceuticky přijatelné soli, solváty a hydráty.

11. Deriváty kolchinolu obecného vzorce IIA



(IIA)

ve kterém

symboly R_1 , R_2 a R_3 nezávisle na sobě představují vždy atom vodíku, popřípadě substituovanou alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, alkiny-

- lovou skupinu, alkanoylovou skupinu nebo skupinu PO_3H_2 ,
 R_6 představuje atom vodíku, popřípadě substituovanou alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, alkinyllovou skupinu nebo skupinu PO_3H_2 ,
 R_4 představuje atom vodíku nebo skupinu NR_8R_9 ,
symboly R_5 a R_7 nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, alkylovou skupinu, atom halogenu, nitroskupinu nebo aminoskupinu,
 R_8 představuje atom vodíku, popřípadě substituovanou alkylovou, cykloalkylovou, alkanoylovou, thioalkanoylovou, arylovou, heteroarylovou, arylkarbonylovou, heteroarylkarbonylovou, alkoxykarbonylovou, aryloxykarbonylovou, aminokarbonylovou, alkylaminokarbonylovou, dialkylaminokarbonylovou, arylaminokarbonylovou, alkylsulfonylovou, arylsulfonylovou, aminosulfonylovou, alkylaminosulfonylovou, dialkylaminosulfonylovou nebo arylaminosulfonylovou skupinu, a
 R_9 znamená atom vodíku, alkylovou nebo cykloalkylovou skupinu,
s podmínkou, že pokud všechny symboly R_1 , R_2 a R_3 znamenají methylové skupiny a R_4 představuje atom vodíku, acetylaminoskupinu, acetylmethylaminoskupinu, aminoskupinu, methylaminoskupinu nebo dimethylaminoskupinu, potom R_6 neznámá atom vodíku, methylovou nebo hydroxyethylovou skupinu nebo acetoxyethylovou skupinu,
a jejich farmaceuticky přijatelné soli, solváty a hydráty.

12. Deriváty kolchinolu podle nároku 11, kde symboly R_1 , R_2 a R_3 znamenají vždy alkylovou skupinu a R_4 představuje acylaminoskupinu.