

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

303 356

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07D 409/12 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 213/82 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61K 31/341 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

- (21) Číslo přihlášky: **2003-1863**
(22) Přihlášeno: **11.01.2002**
(30) Právo přednosti: **12.01.2001 US 60/261339**
19.09.2001 US 60/323764
10.01.2002 US 10/046681
(40) Zveřejněno: **14.07.2004**
(Věstník č. 7/2004)
(47) Uděleno: **28.06.2012**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **08.08.2012**
(Věstník č. 32/2012)
(86) PCT číslo: **PCT/US2002/000743**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/066470**

(56) Relevantní dokumenty:

WO 00/2851 A1; WO 00/39117 A1; WO 00/39111 A1; WO 98/45268 A1; WO 98/24771 A1; WO 96/41795 A1; WO 01/55114 A1; CZ 2002-2582 A3; WO 00/27820 A1; WO 00/27819 A2; WO 00/47212 A1; WO 99/32477 A1; US 5 532 358; US 3 226 394; WO 01/58691 A1; WO 01/30745 A1; WO 01/85715 A2.

Bold G. et al.: Journal of Medicinal Chemistry 2000, 43, 2310-2323 celý dokument; Sun L. et al.: Journal of Medicinal Chemistry 1999, 42, 5120-5130 celý dokument; Hennequin L.F. et al.: Journal of Medicinal Chemistry 1999, 42, 5369-5389 celý dokument.

(73) Majitel patentu:

AMGEN INC., Thousand Oaks, CA, US

jeho farmaceuticky přijatelné soli. Derivát k léčení rakoviny, neoplazie, proliferace buněk, angiogeneze.

(72) Původce:

Chen Guoqing, Thousand Oaks, CA, US
Adams Jeffrey, Thousand Oaks, CA, US
Bemis Jean, Arlington, MA, US
Booker Shon, Newbury Park, CA, US
Cai Guolin, Thousand Oaks, CA, US
Croghan Michael, Thousand Oaks, CA, US
Dipietro Lucian, Gloucester, MA, US
Dominguez Celia, Thousand Oaks, CA, US
Elbaum Daniel, Newton, MA, US
Germain Julie, Somerville, MA, US
Geuns-Meyer Stephanie, Medford, MA, US
Handley Michael, Ventura, CA, US
Huang Qi, Moorpark, CA, US
Kim Joseph L., Wayland, MA, US
Kim Tae-Seong, Thousand Oaks, CA, US
Kiselyov Alexander, Jersey City, NJ, US
Ouyang Xiaohu, Flushing, NY, US
Patel Vinod F., Acton, MA, US
Smith Leon M., Somerset, NJ, US
Stec Markian, Fillmore, CA, US
Tasker Andrew, Simi Valley, CA, US
Xi Ning, Thousand Oaks, CA, US
Xu Shimin, Newbury Park, CA, US
Yuan Chester Chenguang, Newbury Park, CA, US

(74) Zástupce:

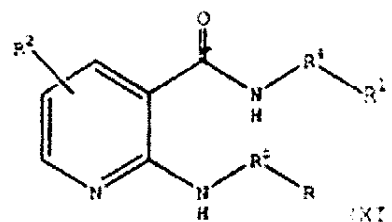
Čermák Hořejš Matějka a spol., JUDr. Karel Čermák,
advokát, Národní 32, Praha 1, 11000

(54) Název vynálezu:

**Substituovaný alkylaminový derivát a
farmaceutická kompozice s jeho obsahem**

(57) Anotace:

Substituovaný alkylaminový derivát obecného vzorce XI, kde R je nesubstituovaný pyridyl, R¹ je 2,3-dihydro-1H-indolyl substituovaný jedním nebo dvěma methylskupinami, R² je atom vodíku, R⁴ je přímá vazba a R^Z je methylenylskupina, a



CZ 303356 B6

Substituovaný alkylaminový derivát a farmaceutická kompozice s jeho obsahemOblast techniky

5

Předložený vynález se týká substituovaného alkylaminového derivátu definovaného dále a farmaceutické kompozice s jeho obsahem. Alkylaminový derivát podle vynálezu se hodí k léčení rakoviny, neoplazie, proliferace buněk, angiogeneze a s ní spojených chorob.

10

Dosavadní stav techniky:

15

Proteinkinázy reprezentují velkou rodinu proteinů, které hrají centrální roli v regulaci široké řady buněčných procesů a udržují kontrolu nad buněčnou funkcí. Částečný seznam takových kináz zahrnuje *abl*, *Atk*, *bcr-ab1*, *Blk*, *Brk*, *c-kit*, *c-met*, *c-src*, *CDK1*, *CDK2*, *CDK3*, *CDK4*, *CDK5*, *CDK6*, *CDK7*, *CDK8*, *CDK9*, *CDK10*, *cRaf1*, *CSF1R*, *CSK*, *EGFE*, *ErbB2*, *ErbB3*, *ErbB4m*, *Erk*, *Fak*, *fes*, *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*, *FGFR4*, *FGFR5*, *Fgr*, *flt-1*, *Fps*, *Frk*, *Fyn*, *Hck*, *IGF-1R*, *ISN-R*, *Jak*, *KDR*, *LcK*, *Lyn*, *MEK*, *p38*, *PDGFR*, *PIK*, *PKC*, *PYK2*, *ros*, *tie*, *tie2*, *TRK*, *Yes*, a *Zap70*. Inhibice takových kináz se stala důležitým farmaceutickým cílem.

20

25

O některých sloučeninách je známo, že jsou spojeny s deregulovanou angiogenezí, například oční neovaskularizací, jako je retinopatie (včetně diabetické retinopatie), makulární degenerace spojená s věkem, psoriasis, hemangioblastom, hemangiom, arterioskleróza, zánětlivé choroby, jako je revmatoidní nebo revmatické zánětlivé onemocnění, zejména artritida (včetně revmatoidní artritidy), nebo jiné zánětlivé choroby, jako je chronická astma, arteriální nebo postransplantační ateroskleróza, endometrióza, a neoplastická onemocnění, například takzvané pevné tumory a tekuté tumory (jako leukémie).

30

V centru sítě regulující růst a diferenciaci vaskulárního systému a jeho složek, jak během embryonálního vývoje i normálního růstu, a v široké řadě patologických anomálií a nemocí, leží angiogenní faktor známý jako faktor vaskulárního endotelového růstu (VEGF – „Vascular Endothelial Growth Factor“; původně označovaný jako VPF, „Vascular Permeability Factor“), spolu s jeho buněčnými receptory (viz G. Brier a kol., *Trends in Cell Biology*, 6, 454–6 (1996)).

35

40

VEGF je dimerní, disulfidem vázaný 46-kDa glykoprotein příbuzný s růstovým faktorem PDGF – „Platelet-Derived Growth Factor“; je produkován linií normálních buněk a linií nádorových buněk; je to mitogen specifický k endotelovým buňkám, vykazuje angiogenní aktivitu v *in vivo* testovacích systémech (jako u králíka); je chemotaktický pro endotelové buňky a monocyty; a indukuje plasminogenní aktivátory v endotelových buňkách, které jsou zahrnuty do proteolytického štěpení extracelulární matrice v průběhu tvorby kapilár. Je známý počet izoforem VEGF, které vykazují tvorbu kapilár. Je známý počet izoforem VEGF, které vykazují srovnatelnou biologickou aktivitu, ale liší se v typu buněk, které je vylučují a v jejich kapacitě vázat heparin. Dále existují další členové VEGF rodiny, jako je růstový faktor placenty (PlGF, „Placenta Growth Factor“) a VEGF-C.

45

VEGF receptory (VEGFR) jsou transmembránové receptory tyrosin kinázy. Jsou charakterizovány extracelulární doménou se sedmi doménami podobnými imunoglobulinu a intracelulární tyrosin-kináza doménou. Jsou známy různé typy VEGF receptoru, jako VEGFR-1 (také známý jako *flt-1*), VEGFR-2 (také známý jako *KDR*), a VEGFR-3.

50

55

Velký počet lidských nádorů, zejména gliomů a karcinomů, vykazuje vysoké hladiny VEGF a jeho receptorů. T vedlo k hypotéze, že VEGF uvolněný nádorovými buňkami stimuluje růst krevních kapilár a proliferaci nádorového endotelu parakrinním způsobem, a prostřednictvím zlepšeného přívodu krve urychluje růst tumoru. Zvýšená VEGF exprese mohla vysvětlit výskyt cerebrálního edému u pacientů s gliomem. Přímý důkaz role VEGF jako faktoru nádorové angio-

geneze in vivo je prokázána ve studiích, v nichž byla inhibována exprese VEGF nebo aktivita VEGF. Toho bylo dosaženo s anti-VEGF protilátkami, s dominantními-negativními VEGFR-2 mutanty, které inhibují signální transdukcii, a s anti-mediátorovými VEGF RNA technikami. Všechny přístupy vedly k redukci růstu buněčných linií gliomu nebo buněčných linií jiných nádorů in vivo, jako výsledku inhibované angiogeneze tumoru.

Angiogeneze je považována za absolutní předpoklad pro tumory, které rostou nad průměr asi 1 až 2 mm; do tohoto rozmezí mohou být kyslík a nutriční složky dodávány do nádorových buněk difusí. Každý tumor, bez ohledu na jeho původ nebo příčinu, je tedy závislý na angiogenezi, a to jeho růst poté, co dosáhne určité velikosti.

V aktivitě inhibitorů angiogeneze proti tumorům hrají důležitou roli tři základní mechanismy: 1) Inhibice růstu cév, zejména kapilár, do avaskulárních klidových tumorů, s výsledkem, že není růst tumorů vzhledem k rovnováze, které je dosaženo mezi úmrtím buněk a proliferací buněk; 2) Prevence migrace nádorových buněk vzhledem k absenci krevního toku do a z nádorů; a 3) Inhibice proliferace endotelových buněk, čímž se zabrání parakrinnímu efektu stimulujícímu růst, uplatňovanému na okolní tkáň endotelovými buňkami, které normálně vyplňují cévu. Viz R. Connell a J. Beebe, Exp. Opin. Ther. Patents, 11-114 (2001).

VEGF jsou unikátní v tom, že jsou jedinými angiogenními růstovými faktory, o nichž je známo, že se podílejí na vaskulární hyperpermeabilitě a vzniku edému. Skutečně se zdá, že vaskulární hyperpermeabilita a edém, který je spojený s expresí nebo podáváním mnoha dalších růstových faktorů, jsou zprostředkovány přes VEGF produkci.

Zánětlivé cytokiny stimulují produkci VEGF. Hypoxie rezultuje ve značně zvýšené regulaci VEGF v četných tkáních, tedy situace zahrnující infarkt, okluzi, ischemii, anémii nebo poškození oběhu typicky vyvolávají VEGF/VPF-zprostředkované odezvy. Vaskulární hyperpermeabilita, přidružený edém, pozměněná transendotelová výměna a makromolekulární extravazace, které je často doprovázena diapedesou, může rezultovat v nadměrném ukládání matrice, abnormální proliferaci stromatu, fibrose atd. hyperpermeabilita, zprostředkovaná VEGF, se může významně podílet na chorobách s těmito etiologickými znaky. Regulátory angiogeneze jako takové se staly důležitým léčebným cílem.

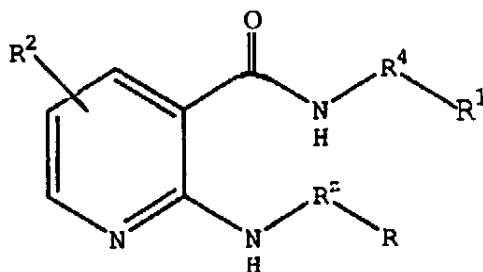
Americký patent US 3 226 394 (Schipper), vydaný 28. 12. 1965, popisuje anthranilamidy jako depresory CNS. Japonský patent JP 2000256358 popisuje deriváty pyrazolu, které blokují vápníkové kanály, aktivované uvolněním vápníku. Evropská přihláška 9475000, zveřejněná 6. října 1999, popisuje sloučeniny jako PGE₂ antagonisty. Přihlášky PCT WO/1996/041795, zveřejněná 27. prosince 1996, popisuje benzamidy jako antagonisty vasopresinu. Přihláška WO2001/029009 popisuje aminopyridiny jako KDR inhibitory. Přihláška WO 2001/030745 popisuje anthranilové kyseliny jako CGMP fosfodiesterasa inhibitory. Přihláška WO2000/002581, zveřejněná 20. ledna 2000, popisuje arylsulfonaminoaryl amidy jako aktivátory guanylat cyklasy. Přihláška WO 1998/045268 popisuje deriváty nikotinamidu jako PDE4 inhibitory. Přihláška WO 1998/024771 popisuje benzamidy jako antagonisty vasopresinu.

Patent US 5 532 358, vydaný 2. července 1996, popisuje přípravu 2-(cyklopropylamino)-N-(2-methoxy-4-methyl-3-pyridinyl)-3-pyridinkarboxamidu jako meziprojektu HIV inhibitorů. Triazinem substituované aminy jsou popsány pro jejich schopnost shlukovatelnosti (J. Amer. Chem. Soc., 115, 905-16 (1993)). Substituované imidazoliny byly testovány na jejich antidepresivní účinky v Ind. J. Het. Chem., 2, 129-32 (1992). N-(4-Pyridyl)anthranilové amidy byly popsány v Chem. Abstr. 97:109837 (1981). Přihláška PCT WO 1999/032477, zveřejněná 1. července 1999, popisuje anthranilamidy jako antikoagulans. Patent US 6 140 351 popisuje anthranilamidy jako antikoagulans. Přihláška PCT WO 1999/062885, zveřejněná 9. prosince 1999, popisuje 1-(4-aminofenyl)pyrazoly jako protizánětlivé látky. Přihláška PCT WO 2000/039111, zveřejněná 6. července 2000, popisuje amidy jako faktory Xa inhibitorů. PCT přihláška 2000/027819, zveřejněná 18. května 2000, popisuje amidy anthranilové kyseliny jako VEGF inhibitory. Přihláška

PCT WO 2000/027820, zveřejněná 18. května 2000, popisuje amidy N-arylanthranilové kyseliny jako VEGF inhibitory. 7-Chlorchinolinylamidy jsou popsány ve FR 2168227 jako protizánětlivé látky. Příhláška WO 2001/0655114, zveřejněná 1. srpna 2001, popisuje nikotinamidy pro léčení rakoviny. Příhláška WO 2001/055115, zveřejněná 2. srpna 2001, popisuje nikotinamidy jako induktory apoptózy. Příhláška WO 2001/085715, zveřejněná 15. listopadu 2001, popisuje substituované pyridiny a pyrimidiny jako látky pro anti-angiogenezi. Příhláška PCT WO 2001/085691, zveřejněná 15. listopadu 2001, popisuje anthranilové amidy jako VEGF inhibitory. PCT přihláška WO 2001/085671, zveřejněná 15. listopadu 2001, popisuje anthranilamidy jako VEGF inhibitory. PCT přihláška WO 2001/081311, zveřejněná 1. listopadu 2001, popisuje anthranilové amidy jako VEG inhibitory. Nicméně sloučeniny podle předloženého vynálezu nebyly popsány jako inhibitory angiogeneze, ani pro léčení rakoviny.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu v základním provedení je substituovaný alkylaminový derivát obecného vzorce XI



(XI),

20

kde

R představuje nesubstituovaný pyridyl,

25

R¹ představuje 2,3-dihydro-1H-indolyl substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, kterými jsou methylskupiny,

R² představuje atom vodíku,

30

R⁴ představuje přímou vazbu a

R^Z představuje methylenylskupinu,

a jeho farmaceuticky přijatelné soli.

35

V přednostním provedení je tímto substituovaným alkylaminovým derivátem N-(3,3-dimethylindolin-6-yl){2-[(4-pyridylmethyl)amino](3-pyridyl)}karboxamid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

40

Předmětem vynálezu je dále také farmaceutická kompozice, která obsahuje farmaceuticky přijatelný nosič a substituovaný alkylaminový derivát nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl podle základního nebo přednostního provedení definovaného výše.

45

Dále je předmětem vynálezu také

– substituovaný alkylaminový derivát nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl podle základního, nebo přednostního provedení definovaného výše pro použití při léčení lidského nebo zvířecího těla nebo jako léčivo;

– použití tohoto derivátu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli pro výrobu léčiva pro léčení rakoviny, angiogeneze, proliferace buněk nebo neoplazie.

Indikace

5

Sloučeniny podle předloženého vynálezu by mohly být vhodné pro, ale bez omezení se na ně, prevenci nebo léčení nemocí spojených s angiogenezí. Sloučeniny podle vynálezu mají aktivitu inhibitoru kinázy, jako aktivitu inhibitoru VEGFR/KDR. Sloučeniny podle vynálezu jsou užitečné při léčbě jako látky s účinky antineoplazie nebo pro minimalizaci škodlivých účinků VEGF.

10

Sloučeniny podle vynálezu mohou být vhodné pro léčení neoplazie zahrnující rakovinu a metastázy, včetně, ale bez omezení se na ně: karcinomu, jako je karcinom měchýře, prsu, tlustého střeva, ledvin, jater, plic (včetně rakoviny malých plicních buněk), jícnu, žlučníku, vaječnicků, pankreatu, žaludku, pochvy, štítné žlázy, prostaty a kůže (včetně rakoviny dlaždicových buněk); hematopoesní tumory lymfoidní řady (zahrnující leukémie, akutní lymfocytickou leukémii, akutní lymfoblastickou leukémii, lymfom B–buněk, lymfom T–buněk, Hodgkinův lymfom, non–Hodgkinův lymfom, lymfom vlasových buněk a Burkettův lymfom); hematopoesní tumory myeloidní řady (včetně akutních a chronických myelogenních leukémií, myelodysplastického syndromu a promyelocytické leukémie); tumory mesenchymálního původu (včetně fibrosarkomu a rhabdomyosarkomu, a jiných sarkomů, jako měkkých tkání a kosti); tumory centrálního a periferního nervového systému (včetně astrocytomu, neuroblastomu, gliomu a schwannomasu); a jiné tumory (včetně melanomu, seminomu, teratokarcinomu, osteosarkomu, xenoderoma pigmentosum, keratoktantomu, thyroideální folikulární rakoviny a Kaposiho sarkomu).

25

Přednostně jsou sloučeniny vhodné pro léčení neoplazie zvolené z rakoviny plic, rakoviny střeva a rakoviny prsu.

30

Sloučeniny jsou také vhodné pro léčení oftalmologických stavů, jako je odmítání štěpu rohovky, oční neovaskularizace, sítnicová neovaskularizace zahrnující neovaskularizaci po poranění nebo infekci, diabetická retinopatie, retrolentální fibroplazie a neovaskulární glaukom; retinální ischemie; krvácení sklivce; vředové choroby, jako je žaludeční vřed; patologické, ale nikoliv maligní stavy jako hemangiomy, včetně infantilních hemangiomů, angiofibromu nosohltanu a avaskulární nekrosy kosti; a nemoci ženského reprodukčního systému, jako endometrióza. Sloučeniny jsou také vhodné pro léčení edému a stavů vaskulární hyperpermeability.

35

40

Sloučeniny podle vynálezu jsou vhodné pro léčbu proliferativních nemocí. Tyto sloučeniny mohou být použity pro léčení zánětlivých revmatoidních nebo revmatických nemocí, zejména projevů v pohybovém ústrojí, jako jsou různé zánětlivé revmatoidní nemoci, zejména chronická polyartritida, včetně revmatoidní artritidy, juvenilní artritidy nebo lupénkové artropatie; paraneoplastický syndrom nebo zánětlivá nemoc vyvolaná tumorem, zakalený výtok, kolagenosa, jako je systémická lupus erythematosus, poly–myositida, dermatomyositida, systémická sklerodermie nebo smíšená kolagenosa; postinfekční artritida (kde žádný živý patogenní organismus nemůže být nalezen na nebo v zasažené části těla), séro negativní spondylarthritida, jako je zánět obratlů, zánět cév, sarcoidosa, nebo artróza; nebo jakékoliv další kombinace. Příkladem chorob týkajících se zánětů je (a) synoviální zánět, například synovitida, včetně jakkoli ze zvláštních forem synovitidy, konkrétně míškové synovitidy a hnisavé synovitidy, pokud to není indukováno krystalem. Takové synoviální záněty mohou být například následné nebo mohou být spojeny s nemocí, např. artritidou, např. osteoartritidou, revmatoidní artritidou nebo artritickými deformacemi. Předložený vynález je dále použitelný na systémické léčení zánětu, jako zánětlivých onemocnění nebo stavů, kloubů nebo pohybového ústrojí v oblasti úponu šlach nebo šlachových pouzder. Takové záněty mohou být například následné po nebo spojené s nemocí nebo dále (v širším smyslu vynálezu) s chirurgickým zásahem, zahrnujícím v konkrétních podmínkách takové, jako je aplikace endopatie, myofasciální syndrom a tendomyosa. Předložený vynález je dále zvláště použitelný na léčení zánětu, např. zánětlivého onemocnění nebo stavu pojivové tkáně zahrnující dermatomyosu a myosu.

55

Tyto sloučeniny mohou být použity jako aktivní látky proti takovým chorobným stavům, jako je artritida, ateroskleróza, lupenka, hemangiomy, myokardiální angiogeneze, koronární a cerebrální zástavy, ischemické limbální angiogeneze, léčba zranění, nemoc spojená s peptickým vředem Helicobacter, zlomeniny, horečka ze vztekliny, rubeosa, neovaskulární glaukom a retinopatie, které jsou jako takové spojené s diabetickou retinopatií nebo makulární degradací. Dále mohou být některé z těchto sloučeniny použity jako účinné látky proti pevným tumorům, maligním ascites, hematopoietním nádorům a hyperproliferativním chorobám, jako je thyroideální hyperplasie (zvláště Graveho choroba), a cysty (jako je hypervaskularita ovariální podpůrné vazivové tkáně, charakteristická pro polycystický ovariální syndrom (Stein–Levanthalův syndrom), jelikož tyto nemoci vyžadují proliferaci krevních buněk pro růst a/nebo metastázy.

Dále některé z těchto sloučenin mohou být použity jako aktivní látky proti popáleninám, chronické plicní nemoci, mrtvici, polypům, anafylaxii, chronickým a alergickým zánětům, ovariálním hyperstimulačním syndromům, cerebrálnímu edému spojenému s mozkovým tumorem, vysokými výškami, traumatem nebo hypoxií indukovanými cerebrálním nebo plicním edémem, očnímu nebo makulárnímu edému, ascites, a jiným nemocím, kde vaskulární hyperpermeabilita, efuze, exudáty, proteinové extravazace nebo edém je projevem nemoci. Sloučeniny budou také vhodné při léčbě chorob, v nichž vede proteinová extravazace k ukládání fibrinu a extracelulární matrice, podporující stromální proliferaci (jako fibrosu, cirrhosu a karpální tunelový syndrom).

Sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou rovněž vhodné pro léčení vředů, zahrnující bakteriální, plísňové, Moorenovy vředy a vředovou kolitidu.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou také vhodné pro léčení stavů, kdy se nežádoucí angiogeneze, edém nebo stromální ukládání vyskytují ve virových infekcích, jako je Herpes simplex, Herpes Zoster, AIDS, Kaposiho sarkom, protozoální infekce a toxoplasma, následné trauma, ozařování, mrtvice, endometrióza, ovariální hyperstimulační syndrom, systémový lupus, sarkoidosa, synovitida, Crohnova nemoc, anémie srpkovitých buněk, Lymova choroba, puchýř, Pagetova choroba, syndrom hyperviskozity, Osler–Weber–Rendu– nemoc, chronický zánět, chronická okluzivní plicní choroba, astma a zánětlivé revmatoidní a revmatické choroby. Sloučeniny jsou také vhodné při redukci podkožního tuku a pro léčení obezity.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou také vhodné pro léčení očních stavů, jako je oční a makulární edém, oční neovaskulární nemoc, skleritida, radiální keratotomie, uveitida, vitritida, myopie, oční jamky, chronické odtržení sítnice, komplikace po ošetření laserem, glaukom, konjunktivitida, Stargardtova nemoc a Ealesova nemoc spolu s retinopatií a makulární degenerací.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou také vhodné pro léčení kardiovaskulárních stavů, jako je ateroskleróza, restenóza, ateroskleróza, vaskulární okluse a obstrukční choroba karotidy.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou také vhodné pro léčení indikací spojených s rakovinou, jako jsou pevné tumory, sarkomy (zejména Ewingův sarkom a osteosarkom), retinoblastomy, rhabdomyosarkomy, neuroblastomy, hematopoézní zhoubná bujení, včetně leukémie a lymfomu, nádorem indukované pleurální nebo perikardiální efuze, a maligní ascites.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou také užitečné pro léčení stavů diabetu, jako je diabetická retinopatie a mikroangiopatie.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou rovněž působit jako inhibitory jiných proteinkináz, jako p38, EGFR, CDK–2, CDK–5, IKK, JNK3, a takto mohou být účinné pro léčení nemocí spojených s jinými proteinkinázami.

Kromě toho, že jsou vhodné pro léčení lidí, jsou tyto sloučeniny také vhodné pro veterinární léčbu společenských zvířat, exotických a hospodářských zvířat, včetně savců, hlodavců a podobných. Ještě výhodněji zahrnují zvířata koně, psy a kočky.

- 5 Jak se zde používají, zahrnují sloučeniny podle předloženého vynálezu jejich farmaceuticky přijatelné deriváty.

Definice

- 10 Termín „léčení“ zahrnuje terapeutické ošetřování stejně jako profylaktické ošetřování (buď prevenci nástupu chorob úplně, nebo zdržení nástupu předklinicky zjevného stupně choroby v jednotlivostech).

- 15 Termín „prevence“ zahrnuje buď prevenci nástupu chorob úplně, nebo zdržení nástupu předklinicky zjevného stupně chorob v jednotlivostech. To zahrnuje preventivní ošetřování těch, u nichž je riziko rozvoje nemoci, jako je například rakovina. „Profylaxe“ je jiný termín pro prevenci.

- 20 „Farmaceuticky přijatelný derivát“ označuje sůl, ester sloučeniny podle tohoto vynálezu, nebo jakoukoliv jinou sloučeninu, která je schopná při podání pacientovi poskytnout (přímo nebo nepřímo) sloučeninu podle tohoto vynálezu, nebo její metabolit nebo zůstatek, charakterizované schopností inhibovat angiogenezi.

- 25 Termín obsahuje, obsahující apod. znamená, že definice je s otevřeným koncem, tedy nejsou vyloučeny kombinace s dalšími elementy.

Kombinace

- 30 I když sloučeniny podle vynálezu mohou být podávány jako samostatné účinné farmaceutické látky, mohou být také použity v kombinaci s jednou nebo více sloučeninami podle vynálezu nebo jinými látkami. Při podávání v kombinaci mohou být terapeutické látky formulovány jako samostatné prostředky, které jsou podávány současně nebo postupně v různou dobu, nebo mohou být terapeutické látky podávány jako jediná kompozice.

- 35 Fráze „ko–terapie“ (nebo „kombinační terapie“) v definici použití sloučeniny podle předloženého vynálezu a jiné farmaceutické látky zahrnuje, podle předpokladu, podávání každé látky postupně, v režimu, který zajistí výhodné účinky kombinace léčiv, a stejně tak se předpokládá, že zahrnuje společné podávání těchto látek v podstatě podobným způsobem, jako je v jediné kapsli mající daný poměr těchto účinných látek, nebo v několika samostatných kapslích pro každou látku.

- 40 Konkrétně, podávání sloučenin podle předloženého vynálezu může být v kombinaci s dalšími terapiemi známými odborníkům v dané oblasti prevence nebo léčení neoplazie, jako s léčbou ozařováním nebo s cytostatiky nebo cytotoxickými látkami.

- 45 Pokud je tato kombinace formulována jako fixní dávka, využívají takové kombinační produkty sloučeniny podle vynálezu v přijatelných dávkových mezích. Sloučeniny vzorce I mohou také být podávány postupně se známými protirakovinovými nebo cytotoxickými látkami, pokud je kombinační složení nevhodné. Vynález není omezen v pořadí podávání. Sloučeniny podle vynálezu mohou být podávány buď před, současně s, nebo po podání známé protirakovinové nebo cytotoxické látky.

- 50 V současnosti sestává standardní léčení primárních nádorů z chirurgického vyříznutí s následným buď ozařováním nebo IV podávanou chemoterapií. Typický režim chemoterapie se skládá z buď DNA alkylačních látek, DNA vsunutých látek, DCK inhibitorů nebo mikrokanálových jedů. Chemoterapeutické dávky jsou právě pod maximální tolerovanou dávkou a tudíž dávka limitující

toxicitu typicky zahrnuje nevolnost, zvracení, průjem, ztrátu vlasů, snížení počtu neutrofilů v krvi a podobné.

5 Existuje velké množství antineoplastických látek dostupných v komerčním využití, v klinických zkouškách a předklinickém vývoji, které by mohly být vybrány pro léčení neoplazie kombinační lékovou chemoterapií. Tyto neoplastické látky spadají do několika větších kategorií, jmenovitě látek typu antibiotik, alkylačních látek, antimetabolitů, hormonálních látek, imunologických činidel, látek interferonového typu a do kategorie směsových látek.

10 První rodina antineoplastických látek, která může být použita v kombinaci se sloučeninami podle předloženého vynálezu, sestává z antineoplastických látek typu antimetabolitu/inhibitoru thymidilatsyntázy. Vhodné antimetabolitové antineoplastické látky mohou být zvoleny, ale ne omezeny na ně, ze skupiny sestávající z následujících: 5-FU-fibrinogen, akanthiolistová kyselina, aminothiadiazol, brequinar sodný, carmofur, Ciba-Geigy CGP-30694, cyklopentyl cytosin, cytarabin fosfát stearát, cytarabinové konjugáty, Lilly DATHF, Merrel Dow DDFC, dezaguanin, dideoxycytidin, dideoxyguanosin, didox, Yoshitomi DMDC, doxifluidin, Wellcome EHNA, Merck&Co. EX-015, fazarabin, fludarabin fosfát, 5-fluorouracil, N-(2'-furanidyl)-5-fluorouracil, Daiichi Seiyaku FO-152, isopropyl pyrrolizin, Lilly LY-188011, Lilly LY-264618, methobenzaprim, methotrexat, Wellcome MZPES, norspermidin, NCI NSC-127716, NCI NSC-267880, NCI NSC-39661, NCI NSC-612567, Warner-Lambert PALA, pentostatin, piritrexim, plicamycin, Asahi Chemical PL-AC, Takeda TAC-788, thioguanin, tiazofurin, Erbamont TIF, trimetrexat, inhibitory tyrosinkinázy, Taiho UFT a uricytin.

25 Druhá rodina antineoplastických látek, které může být použita v kombinaci se sloučeninami podle předloženého vynálezu, sestává z antineoplastických látek alkylačního typu. Vhodné antineoplastické látky alkylačního typu mohou být zvoleny, ale ne omezeny na ně, ze skupiny sestávající z následujících: Shionogi 254-S, analogy aldo-fosfamidů, altretamin, anaxiron, Boehringer Mannheim BBR-2207, bestrabucil, budotitan, Wakunaga CA-102, karboplatina, karmustin, Chinoin-139, Chinoin-153, chlorambucil, cisplatina, cyklofosfamid, American Cyanamid CL-286558, Sanofi CY-233, cyplatat, Degussa D-19-384, Sumimoto DACHP (Myr)2, difenylspiromustin, cytostatika diplatiny, deriváty Erba distamycinu, Chugai DWA-2114R, ITI E09, elmustin, Erbamont FCE-24517, estramustin fosfát sodný, fotemustin, Unimed G-6-M, Chinoin GYKi-17230, hepsul-fam, ifosfamid, iproplatin, lomustin, mafosfamid, mitolactol, Nippon Kayaku NK-121, NCI NSC-164395, NCI NSC-342215, oxaliplatina, Upjohn PCNU, prednimustin, Proter PTT-119, ranimustin, semustin, SmithKline SK&F-101772, Yakult Honsha SN-22, spiromus-tine, Tanabe Seiyaku TA-077, taumustin, temozolomid, teroxiron, tetraplatina a trimelamol.

40 Třetí rodina antineoplastických látek, která může být použita v kombinaci se sloučeninami podle předloženého vynálezu, sestává z antineoplastických látek typu antibiotik. Vhodné antineoplastické látky typu antibiotik mohou být zvoleny, ale ne omezeny na ně, ze skupiny sestávající z následujících: Taiho 4180-A, aclarubicin, actinomycin D, actinoplanon, Erbamont ADR-456, deriváty aeroplysininu, Ajinomoto AN-201-II, Ajinomoto AN-3, Nippon Soda anisomyciny, anthracyklin, azinomycin-A, bisucaberin, Bristol-Meyers BL-6859, Bristol-Myers BMY-25067, Bristol-Myers BMY-25551, Bristol-Myers BMY-26605, Bristol-Myers BMY-27557, Bristol-Myers BMY-28438, bleomycin sulfát, bryostatín-1, Taiho C-1027, calichemycin, chromoximycin, dactinomycin, daunorubicin, Kyowa Hakko DC-102, Kyowa Hakko DC-79, Kyowa Hakko DC-88A, Kyowa Hakko DC89-A1, Kyowa Hakko DC92-B, ditrisarubicin B, Shionogi DOB-41, doxorubicin, doxorubicin-fibrinogen, elsamicin-A, epirubicin, erbstatin, esorubicin, esperamicin-A1, esperamicin-Alb, Erbamont FCE-21954, Fujisawa FK-973, fostriecin, Fujisawa FR-900482, glidobactin, gregatin-A, grincamycin, herbimycin, idarubicin, illudins, kazusamycin, kesarirhodins, Kyowa Hakko KM-5539, Kirin Brewery KRN-8602, Kyowa Hakko KT-5432, Kyowa Hakko KT-5594, Kyowa Hakko KT-6149, American Cyanamid LL-D49194, Meiji Seika ME 2303, menogaril, mitomycin, mitoxantron, Smith-Kline M-TAG, neoenactin, Nippon Kayaku NK-313, Nippon Kayaku NKT-01, SRI International NSC-357704, oxalysin, oxauno-

mycin, peplomycin pilatin, pirarubicin, porothramycin, pyrindanycin A, Tobishi RA-1, rapamycin, rhizoxin, rodorubicin, sibanomicin, siwenmycin, Suimitomo SM-5887, Snow Brand SN-706, Snow Brand SN-07, sorangicin-A, sparsomycin, SS Pharmaceutical SS-21020, SS Pharmaceutical SS-7313B, SS Pharmaceutical SS-9816B, steffimycin B, Teiho 4181-2, Talisomycin, Takeda TAN-868A, terpentecin, thrazin, tricozarin A, Upjohn U-73975, Kyowa Hakko UCN-1002BA, Fujisawa WF-3405, Yoshitomi Y-25024 a zorubicin.

Čtvrtá rodina antineoplastických látek, která může být použita v kombinaci se sloučeninami podle předloženého vynálezu, sestává ze smíšené rodiny antineoplastických látek, zahrnujících: interaktivní látky tubulinu, inhibitory topoizomerasy II, inhibitory topoizomerasy I a hormonální látky, zvolené ze, ale bez omezení se na ně, skupiny sestávající z: α -karotenu, α -difluoromethyl-argininu, acitretinu, Biotec AD-5, Kyorin AHC-52, alstonin, amonafid, amfetinil, amsacrin, Angiostat, ankinomycin, anti-neoplazton A10, antineoplazton A2, antinoplaston A3, anti-neoplazton A5, antineoplaztin AS2-1, Henkel ADP, aphidicolin glycinát, asparaginasa, Avarol, baccharin, batracylin, benfluron, benzotript, Ipse-Beaufour BIM-23015, bisantren, Bristol-Myers BMY-40481, Vestar boron-10, bromofosfamid, WellcomeBW-502, Wellcome BW-773, caracemid, carmethizol, hydrochlorid, Ajinomoto CDAF, ch lorsulfachinoxalon, Chemes CHX-2053, Chemex CHX-100, Warner Lambert CI-921, Warner-Lambert CI-937, Warner-Lambert CI-941, Warner-Lambert CI-958, clanfenur, claviridenon, ICN sloučenina 1259, ICN sloučenina 4711, Contracan, Yakult Honsha CPT-11, crisnatol, curaderm, ctochalasin B, cytarabin, cytocytin, Merz D-609, DABIS maleát, dacarbazin, datelliptinium, didemnin-B, dihematoporfyrin ether, dihydrolenperon, dinalin, distamycin, Toyo Pharmar DM-341, Toyo Pharmar DM-75, Daiichi Seiyaku DN-9693, docetaxel elliprabin, elliptinium macetát, Tsumara EPMTC, epothilony, ergotamim, etoposid, etretinat, fenretidin, Fujisawa FR-57704, gallium nitrát, genkwadafnin, Chugai GLA-53, Glaxo GR-63178, grifolan NMF-5N, hexadecylfosfocholín, Green Cross HO-221, homoharringtonin, hydroxymočoviny, BTG ICFR-187, ilmofosin, isoglutamin, isotretinoun, Otsuka JI-36, Ramot K-477, Otsuak K-76COONa, Kureha Chemocal K-AM, MECT Corp. KI-8110, American Cyanamid L-623, leukoregulin, lonidamin, Lundbeck LU-23-122, Lilly LY-186641, NCI (US) MAP, marycin, Merrel Dow MDL-27048, Medco MEDR-340, merbaron, deriváty merocyaninu, methylanilinoacridin, Molekulární Genetika MGI-136, minactivin, mitonafid, mitochondon mopidamol, motretinid, Zenyaku Kogyo MST-16, N-(retinoyl)-aminokyseliny, Nisshin Flour Milling N-021, N-acylované -dehydroalaniny, nafazatrom, Taisho NCU-190, derivát nocodazolu, Normosang, NCI NSC-145813, NCI NSC-361456, NCU NSC-604782, NCI NSC-95580, ocreotid, Ono ONO-112, ochizanocin, Akzo Org-10172, paclitaxel, pankratistatin, pazelliptin, Warner-Lambert PD-111707, Warner-Lambert PD-115934, Warner-Lambert PD-131141, Pierre Fabre PE-1001, ICRT peptid D, piroxantron, polyhematoporfyrin, polypreová kyselina, Efamol porfyrin, probiman, prokarbazin, proglumid, Invitron proteasa nexin I, Tobishi RA-700, razoxan, Sapporo Breweries RBS, restrictin-P, retelliptin, retinová kyselina, Rhone-Poulenc RP-49532, Rhone-Poulenc RP-56976, SmithKline SK&F-104864, Sumitomo SM-108, Kuraray SMANCS, SeaPharm SP-10094, spatol, spirocyklopropanové deriváty, spirogermanium, Unimed, SS Pharmaceutical SS-554, strypoldinon, stypoldion, Suntory SUN 0237, Suntory SUN2071, superoxid dismutasa, Toyama T-506, Toyama T-680, taxol, Teijin TEI-0303, teniposid, thaliblastin, Eastman Kodak TJB-29, tokotrienol, topotekan, Topostin, Teijin TT-82, Koywa Hakko UCN-01, Koyowa Hakko UCN-1028, ukrain, Eastman Kodak USB-006, vinblastin sulfát, vincristin, vindesin, vinestramid, vinorelbin, vintriptol, vinzolidin, withanilidy a Yamanouchi YM-534.

Alternativně mohou být sloučeniny podle předloženého vynálezu použity ve společné léčbě s jinými neoplastickými látkami, jako je acemannan, aclarubicin, aldesleukin, alemtuzumab, alitretinoin, altretamin, amifostin, aminolevulová kyselina, amrubicin, amsakrin, anagrelid, anastrozol, ANCER, aneastim, ARGLABIN, oxid arsenitý, BAM 002 (Novelos), bexaroten, bicalutamid, broxuridin, capecitabin, celmoleukin, cetireix, cladribin, clotrimazol, cytarabin okfosfát, DA 3030 (Dong-A), daclizumab, denileukin difitox, deslorelin, dexrazoxan, dilazep, docetaxel, dokosanol, doxerkalciferol, doxiluridin, doxorubicin, bromocriptin, carmustin, cytarabin, fluorouracil, HIT diclofenac, interferon alfa, daunorubicin, doxorubicin, tretinoin, edelfosin, edreco-

lomab, eflotnithin, emitefur, epirubicin, epoetin beta, etoposid fosfát, exemestan, exisulind, fadrazol, filgrastim, finsterid, fludarabib fosfát, formestan, fotemustin, gallium nitrát, gemcitabin, gemtuzumab, zogamicin, kombinace gimeracil/oteracil/tegafur, glykopin, goserelin, heptaplatina, lidský chorionický gonadotropin, lidský fetální alfa fetoprotein, kyselina ibandronová, idarubicin, 5 (imichimod, interferon alfa, interferon alfa natural, interferon alfa-2, interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, interferon alfa -N1, interferon alfa n3, interferon alfacon-1, interferon alfa, nutral, interferon beta, interferon beta-1a, interferon beta-1b, interferon gama, interferon gama-1a natural, interferon gama-1b, interleukin-1 beta, isobenguan, irinotecan, irsogladin, lanreotid, LC 9018 (Yakult), leflunomid, lenograstim, lentinan sulfát, letrozol, leukocyt alfa interferon, leuprorelin, levamisol + flououracil, liarozol, lobaplatina, lonidamin, lovastatin, masoprocol, melarso- 10 prol, metoclopramid, mifeproston, miltefosin, mirimostim, RNA s chybným párováním dvojitého řetězce, mitoguazon, mitolactol, mitoxantron, molgramostin, nafarelin, naloxon, + pentazocin, nartograstim, nedaplatina, nilutamid, noscapin, protein stimulující erythropoesu, NSC 631570 octreotid, oprelvekin, osateron, oxaliplatin, paclitaxel, pamidronová kyselina, pegaspargasa, 15 peginterferon alfa-2b, pentosan polysulfát sodný, pentostatin, picibanil, pirarubicin, králičí anti-thymocyt polyklonální protilátka, polyethylenglykol interferon alfa-2a, porfimer sodný, raloxifen, raltitrexed, rasburicase, rhenium Re 186 etidronát, RII retinamid, rituximab, romurtid, samarium (153 Sm) lexidronam, sargramostin, sizofiran, sobuzoxan, sonermin, ch lorid stroncia-89, suramin, tasonermin, tazaroten, tegafur, temoporfin, temozolomid, teniposid, tetrachlordekaoxid, 20 thalidomid, thymalfasin, thyrotropin alfa, topotekan, toremifen, tositumomab-jod 131, trastuzumab, tretinoin, trilostan, trimetrexat, triptorelin, faktor alfa nekrotického tumoru, přirozeným ubenimex, vakcína rakoviny měchýře, Maruyama vakcína, vakcína melanom lyzátu, valrubicin, varteporfin, vinorelbin, VIRULIZIN, zinostatin stimalamer nebo zoledronová kyselina; abarelix; AE 941 (Aeterna), ambamustin, antimediátorový oligonukleotid, bcl-2 (Genta), APC 8015 (Dendreon), cetuximab, decitabin, dexaminoglutethimid, diazichon, EL 532 (Elan), EM 800 (Endorecherche), eniluracil, Etanidazol, febretnid, filgrastim SD01 (Amgen), fulvestrant, galocitabin, gastrin 17 imunogen, genová terapie HLA-B7 (Vical), stimulační faktor kolonie granulocytů makrofágů, histamin dihydrochlorid, ibritumomab tiuxetan, ilomastat, IM 862 (Cytran), interleukin-2, iproxifen, LDI 200 (Milkhaus), leridistim, lintuzumab, CA 125 Mab (Biomira), rakovinný 30 Mab (Japan Pharmaceutical Development), HER-2 a Fc Mab (Medarex), idiotypický 105AD7 Mab (CRC Technology), idiotypický CEA Mab (Trilex), LYM-1-jod 131 Mab (Techniclone), polymorfní epitelové mucin-yttrium 90 Mab (Antisoma), marimastat, menogaril, mitumomab, motexafin gadolinium, MX 6 (Galderma). Nelarabin, nolatrexed, P30 protein, pegvisomant, pemetrexed, porfiromycin, prinomastat, RL 0903 (Shire), rubitecan, satraplatina, fenylacetát 35 sodný, sparfosová kyselina, SRL 172 (SR Pharma), SU 5416 (SUGEN), TA 077 (Tanabe), tetrathiomolybdát, thaliblastin, trombopoietin, ethyl utiopurpurin cínu, tirapazamin, rakovinová vakcína (Biomira), melanomová vakcína (New York University), melanomová vakcína (Sloan Kettering Institute), melanom onkolyzátoá vakcína (new York Medical College), vakcína buněčných lyzátoú virového melanomu (Royal Newcastle Hospital), nebo valsopodar.

40 Alternativně mohou být sloučeniny podle předloženého vynálezu použity ve společné léčbě s jinými neoplastickými látkami, jako jsou další inhibitory kinázy včetně p38 inhibitorů a CDK inhibitorů, TNF inhibitorů, inhibitorů metalomatrixových proteáz (MMP), COX-2 inhibitorů zahrnujících celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, a etoricoxib, NSAID, SOD miimik 45 nebo $\alpha_2\beta_2$ inhibitorů.

Do rozsahu vynálezu také spadají farmaceuticky přijatelné soli derivátů obecného vzorce XI. Termín „farmaceuticky přijatelné soli“ zahrnuje soli běžně používané pro tvorbu solí z alkalic- 50 kých kovů a pro tvorbu adičních solí volných kyselin nebo volných bází. Povaha solí není rozhodující, s tím, že musí být farmaceuticky přijatelná. Vhodné farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami mohou být připraveny z anorganické kyseliny nebo z organické kyseliny. Příklady takových anorganických kyselin jsou kyselina chlorovodíková, bromovodíková, jodovodíková, dusičná, uhličitá, sírová a fosforečná. Příslušné organické kyseliny mohou být zvoleny 55 vých a sulfonových tříd organických kyselin, jejichž příkladem jsou kyselina mravenčí octová,

adipová, máselná, propionová, jantarová, glykolová, mléčná, jablečná, vinná, citrónová, askorbová, glukuronová, maleinová, fumarová, pyrohroznová, aspartamová, glutamová, benzoová, anthranilová, mesylová, 4-hydroxybenzoová, fenyloctová, mandlová, embonová (pamoová), methansulfonová, ethansulfonová, ethandisulfonová, benzensulfonová, pantotenová, 2-hydroxyethansulfonová, toluensulfonová, sulfanilová, cyklohexylaminosulfonová, kafrová, diglukonová, cyklopentanpropionová, dodecylsulfonová, glukuheptanová, glycerofosfonová, heptanová, hexanová, 2-hydroxyethansulfonová, nikotinová, 2-naftalensulfonová, oxalová, palmová, pektinová, persírová, 2-fenylpropionová, pikrová, pivalová propionová, jantarová, vinná, thiokyanová, mesylová, undekanová, stearová, algenová, β -hydroxymáselná, salicylová, galaktarová a galaktorunová kyselina. Vhodné farmaceuticky přijatelné adiční soli s bázemi sloučenin vzorce IX zahrnují kovové soli, jako jsou soli připravené z hliníku, vápníku, lithia, hořčíku, draslíku, sodíku a zinku, nebo soli vyrobené z organickýchází zahrnujících primární, sekundární a terciární aminy, substituované aminy včetně cyklických aminů, jako jsou kofein, arginin, diethylamin, N-ethylpiperidin, histidin, glukamin, isopropylamin, lysin, morfolin, N-ethyl morfolin, piperazin, piperidin, triethylamin, trimethylamin. Všechny tyto soli mohou být připraveny běžnými prostředky z odpovídající sloučeniny podle vynálezu reakcí například příslušné kyseliny nebo báze se sloučeninou vzorce IX.

Rovněž bazické skupiny obsahující dusík mohou být kvarternizovány takovými látkami, jako jsou nižší alkyhalogenidy, jako jsou methyl-, ethyl- propyl- a butylchloridy, bromidy a jodidy; dialkylsulfáty jako jsou dimethyl-, diethyl, dibutyl-, a diamylsulfáty, halogenidy s dlouhými řetězci, jako jsou decyl-, lauryl-, myristyl- a stearylchloridy, bromidy, a jodidy, aralkylhalogenidy jako jsou benzyl- a fenylethylbromidy a další. Tímto se získají ve vodě nebo v oleji rozpustné nebo dispergovatelné produkty.

Příklady kyselin, které mohou být použity pro tvorbu farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami, zahrnují anorganické kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová a kyselina fosforečná, a takové organické kyseliny, jako je kyselina oxalová, maleinová, kyselina jantarová a kyselina citrónová. Další příklady zahrnují soli s alkalickými kovy nebo kovy alkalických zemin, jako je sodík, draslík, vápník nebo hořčík, nebo s organickými bázemi. Preferované soli zahrnují hydrochlorid, fosfát a edisylát.

Další příklady takových solí je možno nalézt v Berge a kol., J. Pharm. Sci., 66, 1 (1977).

Sloučeniny podle vynálezu se mohou syntetizovat způsobem ilustrovaným v dále uvedeném schématu a příkladech provedení.

Soli sloučenin podle vynálezu mohou být připraveny o sobě známým způsobem. Adiční soli s kyselinami tak mohou být získány zpracováním s kyselinou nebo vhodným činidlem měničem aniontů. Sůl se dvěma molekulami kyseliny (například dihalogenid sloučeniny podle vynálezu) může také být konvertována na sůl s jednou kyselinovou molekulou na sloučeninu (například monohalogenid); to se může provést zahřátím k tavení nebo například zahříváním pevné látky pod hlubokým vakuem při zvýšené teplotě, například od asi 130 °C do asi 170 °C, kdy jedna molekula kyseliny je „odehnána“ z molekuly.

Soli mohou být obvykle konvertovány na volné sloučeniny, např. zpracováním s vhodnými bazickými činidly, např. s uhličitany alkalických kovů, hydrogenuhlíčitany alkalických kovů nebo hydroxidy alkalických kovů, typicky uhličitánem draselným nebo hydroxidem sodným.

Všechny kroky postupu zde popsané se mohou provádět za známých reakčních podmínek, přednostně za podmínek konkrétně zmíněných, za nepřítomnosti nebo obvykle za přítomnosti rozpouštědel nebo ředidel, přednostně takových, která jsou inertní k reagens a schopné rozpouštět, za nepřítomnosti nebo přítomnosti katalyzátorů, kondenzačních činidel nebo neutralizačních látek, například iontoměníčů, typicky kationtových měničů, např. v H⁺ formě, v závislosti na typu reakce a/nebo reaktantech při snížené, normální, nebo zvýšené teplotě, například v rozmezí

od asi $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ do asi $190\text{ }^{\circ}\text{C}$, přednostně od asi $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ do asi $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, například při asi $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ do asi $60\text{ }^{\circ}\text{C}$, při RT, při asi $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ do asi $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, nebo při teplotě varu použitého rozpouštědla, pod atmosférickým tlakem nebo v uzavřené nádobě, kde je to nutné, pak pod tlakem, a/nebo v inertní atmosféře, například pod argonem nebo dusíkem.

5

Soli mohou být přítomny u všech výchozích sloučenin a přechodných, pokud tyto obsahují skupiny tvořící soli. Soli mohou být rovněž přítomny v průběhu reakcí těchto sloučenin, pokud tímto není reakce narušena.

10

V některých případech, typicky v hydrogenačních postupech, je možné dosáhnout stereoselektivních reakcí, umožňujících například snadnější odstranění jednotlivých izomerů.

15

20

Rozpouštědla, z nichž lze vybrat, a která jsou vhodná pro reakci zahrnují například vodu, estery, typicky nižší alkyl- nižší alkanoáty, jako např. ethylacetát, ethery, typicky alifatické ethery, jako je diethylether, nebo cyklické ethery, jako je THF, kapalně aromatické uhlovodíky, typicky benzen nebo toluen, alkoholy, typicky MeOH, EtOH nebo 1-propanol, IPOH, nitrily, typicky CH_3CN , halogenované uhlovodíky, typicky CH_2Cl_2 , amidy kyselin, typicky DMF, báze, typicky heterocyklické dusíkaté báze, jako je pyridin, karboxylové kyseliny, typicky nižší alkankarboxylové kyseliny, jako AcOH, anhydridy karboxylových kyselin, typicky anhydridy nižších alkanových kyselin, jako je acetanhydrid, cyklické, lineární nebo větvené uhlovodíky, typicky cyklohexan, hexan, nebo isopentan, nebo směsi těchto rozpouštědel, jako vodné roztoky, pokud není uvedeno jinak v popisu postupu. Při zpracování lze rovněž použít směsi rozpouštědel, například při chromatografii.

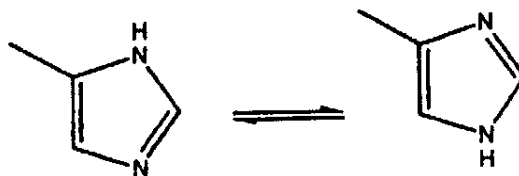
25

Sloučeniny podle vynálezu, včetně solí, jsou také získatelné ve formě hydrátů, nebo jejich krystaly mohou zahrnovat například rozpouštědlo použité pro krystalizaci (přítomné jako solváty).

30

Výchozí materiály podle vynálezu jsou známé, jsou komerčně dostupné, nebo mohou být syntetizovány analogicky k postupům, známým ze stavu techniky.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou být reprezentovány v několikanásobným tautomerních formách, například jak je ilustrováno dále



35

Vynález výslovně zahrnuje všechny tautomerní formy sloučenin zde popsanych.

Vynález také zahrnuje všechny krystalické formy sloučenin podle vynálezu.

40

Při přípravě sloučenin podle vynálezu se uváděné kroky mohou uskutečňovat ve střídaném pořadí a mohou probíhat, nebo být následovány, dalšími kroky protekce/deprotekce, jak je nezbytné. Postupy mohou dále zahrnovat použití příslušných reakčních podmínek, zahrnujících inertní rozpouštědla, další reagens, jako jsou báze (jako LDA, DIEA, pyridin, K_2CO_3 a podobné), katalyzátory a soli výše uvedených forem. Meziprodukty mohou být izolovány nebo být prováděny

45

in situ, s nebo bez purifikace. Purifikační metody jsou známé ve stavu techniky a zahrnují například krystalizaci, chromatografii (kapalná a plynná fáze, simulované pohyblivé lože („SMB“)), extrakci, destilaci, trituraci, HPLC s reverzní fází a podobné. Reakční podmínky, jak je teplota, čas, tlak a atmosféra (inertní plyn, okolí) jsou známy ze stavu techniky a mohou být upraveny dle požadované reakce.

50

Jak odborníkovi v dané oblasti techniky jasné, dále uvedené schéma syntézy nemůže zahrnovat vyčerpávající seznam všech prostředků, kterými mohou být sloučeniny popsány a/nebo nárokovány v této přihlášce syntetizovány. Další postupy budou odborníkovi v oblasti zřejmé. Transformace syntetické chemie metodika chránících skupin (chránění a odstranění chránících skupin) vhodné při syntéze sloučenin zde popsanych jsou známy ze stavu techniky a zahrnují například způsoby popsány v R. Larock, *Comprehensive Organic transformations*, VCH Publishers (1989); T. W. Green a P. G. W. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3. vyd., John Wiley a synové (1999); L. Fisher a M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley a synové (1994); A. Katritzky a A. Pozharski, *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, 2. vyd., (2001); M. Bodanszky, A. Bodanszky: *The practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 1984; J. Seyden-Penne: *Reductions by Aluminoids and Borohydrides in Organic Synthesis*, 2. vyd., Wiley-VCH, 1997; a L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley a synové (1995).

Farmakologické vlastnosti sloučenin podle tohoto vynálezu mohou být potvrzeny řadou farmakologických testů in vitro. Doložené farmakologické testy, které následují, se prováděly se sloučeninami podle vynálezu a jejich solemi. Sloučeniny podle předloženého vynálezu vykazovaly inhibiči KDR kinázy v dávkách nižších než 50 μM .

Biologické hodnocení

Proliferativní test HUVEC

Lidské buňky „Human Umbilical Vein Endothelial cells“ byly dodány od Clonetics, Inc., jako buňky konzervované zmrazením, vypěstované z nahromaděných donorů. Tyto buňky, při průtoku 1, jsou rozmrazeny a expandovány do EBM-2 kompletního média, až do průtoku 2 nebo 3. Buňky jsou zpracovány trypsinem, promyty v DMEM + 10% FBS + antibiotika, a odstředovány při 1000 otáčkách za min po dobu 10 minut. Před odstředováním buněk je shromážděno malé množství pro výpočet buněk. Po odstředění je médium odstraněno a buňky jsou resuspendovány v příslušném objemu DMEM + 10% FBS + antibiotik pro získání koncentrace 3×10^5 buněk/ml. Jiný výpočet buněk se provede pro potvrzení buněčné koncentrace. Buňky jsou zředěny na 3×10^4 buněk/ml v DMEM + 10% FBS + antibiotika, a 100 μl buněk je přidáno do 96-jamkové desky. Buňky jsou inkubovány při 37 °C po 22 hodin.

Před ukončením inkubační periody se připraví zředění sloučenin. Připraví se pětinasobná série pěti ředění v DMSO, při koncentracích 400násobně vyšších než je finální požadovaná koncentrace. 2,5 μl každého naředění sloučeniny se zředí dále na celkový 1 ml DMEM + 10% FBS + antibiotika (400xzředění). Po 0 μM vzorek sloučeniny se připraví také médium obsahující 0,25% DMSO. Po časovém limitu 22 hodin se z buněk médium odstraní a přidá se 100 μl každé naředění sloučeniny. Buňky jsou inkubovány při 37 °C po 2 až 3 hodiny.

Během před-inkubační periody sloučeniny jsou růstové faktory naředěny na příslušné koncentrace. Jsou připraveny roztoky DMEM + 10% FBS + antibiotik, obsahující buď VEGF nebo bFGF v následujících koncentracích: 50; 10; 2; 0,4; 0,08; a 0 ng/ml. Pro sloučeninami ošetřené buňky jsou připraveny roztoky VEGF při 550 ng/ml nebo bFGF při 220 ng/ml pro finální koncentrace 50 ng/ml nebo 20 ng/ml, jelikož 10 μl z každé bude přidáno k buňkám (110 μl finálního objemu). V příslušnou dobu po přidání sloučeniny jsou přidány růstové faktory. VEGF je přidán do jednoho setu ploten, zatímco bFGF je přidán do druhého setu ploten. Pro kontrolní křivky růstových faktorů jsou média v jamkách B4-G6 ploten 1 a 2 nahrazeny médiem obsahujícím VEGF nebo bFGF v různých koncentracích (50 až 0 ng/ml). Buňky jsou inkubovány při 37 °C po další 72 hodiny.

Při ukončení 72hodinové inkubační periody je médium odstraněno a buňky jsou promyty dvakrát PBS. Po druhém promytí PBS jsou plotny jemně oklepány, aby se odstranil přebytek PBS, a

buňky jsou uloženy do $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ po alespoň 30 minut. Potom jsou buňky rozmrazeny a analyzovány použitím CyQuant fluorescenční barvy (Molekulární sondy C-7026), podle doporučení výrobce. Plotny jsou odečteny na pracovní stanici Victor/Wallac 1420 při 485 nm/530nm (excitace/emise). Hrubá data jsou shromážděna a analyzována použitím 4-parametrové rovnice v XLFit. Potom jsou stanoveny IC5 hodnoty.

Sloučeniny z příkladu 2 inhibovala VEGF-stimulovanou proliferaci HUVEC na úrovni nižší než 50nm.

Model angiogeneze

Ke stanovení účinků předložených sloučenin na angiogenezi in vivo jsou vybrané sloučeniny testovány na krycím modelu korneální neovaskularizace váčku nebo testem angiogeneze z Passaniti, Lab.Invest., 67, 519-28 (1992).

Krycí model korneální neovaskularizace váčku

Životní aspekty: Samice krys Sprague Dawley vážící přibližně 250 g byly nahodile rozděleny do jedné z pěti ošetřovaných skupin. Předběžné ošetřování vehikulem nebo sloučeninou bylo aplikováno orálně, 24 hodin před chirurgickým zákrokem, a pokračovalo jedenkrát denně po sedm dalších dní. V den chirurgického zákroku byly krysy dočasně anestetikovány v plynové komoře s Isofluoranem (dodávání 2,5 litrů/min kyslíku + 5% Isofluoran). Potom byl vložen dovnitř tlamy zvířete otoskop, aby se vizualizovaly hlasivky. Drátek s otupenou špičkou byl vložen mezi hlasivky a použit jako vedení při vkládání endotracheální teflonové hadičky (Small Parts Inc. TFE-Standard Wall R-SWTT-18). Ventilátor s řízeným objemem (Harvard Apparatus, Inc. Model 683) byl napojen na endotracheální trubici pro zavádění směsi kyslíku a 3% Isofluoranu. Po dosažení hluboké anestézie byly vousy ořezány nakrátko a oblast očí a oči byly jemně omyty mýdlem Betadine a propláchnuty sterilním fyziologickým roztokem. Rohovky byly zavlaženy jednou nebo dvěma kapkami očního topického anestetického roztoku Proparacainu HCl (0,5%) (Bausch and Lomb Pharma ceuticals. Tampa FL). Potom byla krysa umístěna pod pitevní mikroskop a povrch rohovky byl přenesen pod fokus. Byl proveden vertikální řez ve středové čáře rohovky s použitím nože s diamantovým ostřím. Váček byl vytvořen s použitím jemných nůžek pro oddělení vrstev pojivové tkáně ze stromy, vytvořením tunelu směrem k limbu oka. Vzdálenost mezi vrcholem váčku a okrajem byl přibližně 1,5 mm. Po vytvoření váčku byl pod převis váčku vložen napuštěný nitrocelulózový diskový (kotoučkový) filtr (Gelman Sciences, Ann Arbor MI.) Tento chirurgický zákrok byl proveden na obou očích. Kotoučky napuštěné rHu-bFGF byly vloženy do pravého oka, a kotoučky napuštěné rHu- VEGF byly vloženy do levého oka. Kotoučky napuštěné vehikulem byly vloženy do obou očí. Kotouč byl vtačen do polohy v požadované vzdálenosti od limbálních cév. Na oči byla aplikována oční antibiotická mast, aby se předešlo vysušení a infekci. Po sedmi dnech byly krysy usmrceny zadušením CO_2 , a oči byly vyloupeny. Do retinální hemisféry oka byl vytvořen otvor pro zajištění úspěšné fixace, a oko bylo vloženo přes noc do formalinu.

Aspekty post mortem: Po dvaceti čtyřech hodinách v ustalovači byla zkoumaná oblast rohovky vyříznuta z oka za použití jemné pinzety a břitvy. Retinální hemisféra byla odstříhnuta a čočka byla extrahována a vyražena. Kopule rohovky byla rozpůlena a přebytečná rohovka odstraněna. Duhovka, spojivka a spojené limbální žlázy potom byly opatrně vybrány ven. Konečné řezy byly provedeny pro vytvoření čtverce 3x3 mm obsahujícího disk, limbus a úplnou oblast neovaskularizace.

Záznam celkového obrázku: konreální vzorky byly digitálně fotografovány použitím kamery Sony CatsEye DKC5000 (A. G. Heinz, Irvine CA) připevněné na stereo mikroskop Nikon SMZ-U (A. G. Heinz). Rohovky byly ponořeny do destilované vody a fotografovány přes nasvícení při přibližně 5,0 průměrech zvětšení.

Analýza obrázku: Numerické koncové body byly generovány použitím digitálních mikrofágů složených z celkově sestavených rohovek po ořezání, a byly použity pro obrázkovou analýzu v systém analýzy obrázků Metamorph (Universal Imaging Corporation, West Chester PA). Byla provedena tři měření: Vzdálenost uložení disku od limbu, počet cévek přetínajících 2,0mm kolmou linií ve středu vzdálenosti uložení disku, a procentická plocha difuze krevní cévy stanovená prahovou hranicí.

Obecná složení:

0,1% BSA v PBS vehikulu:

0,025 g BSA bylo přidáno do 25,0 ml sterilního 1X fosfátového pufovaného solného roztoku, jemně třepáno až do úplného rozpuštění, a filtrováno při 0,2 μm . Jednotlivé 1,0 ml vzorky byly rozděleny do 25 ampulek pro jedno použití a uloženy při $-20\text{ }^\circ\text{C}$ až do použití. Pro rHu-bFGF disky (kotoučky) byla ponechána ampulka tohoto 0,1% roztoku BSA ohřát na teplotu místnosti. Po roztátí bylo do ampulky s 1 ml BSA přidáno 10 μl 100 mM zásobního roztoku DTT za získání finální koncentrace 1 mM DTT v 0,1% BSA.

Ředění tHu-VEGF:

Předtím, než byl disk chirurgicky implantován, bylo 23,8 μl 0,1%BSA vehikula uvedeného výše přidáno do 10 μg rHu-VEGF v lyofilizované ampulce za získání finální koncentrace 10 μM .

Rhu-bFGF: koncentrace zásobního roztoku 180 ng/ μl :

R&D rHu-bFGF: přidáno 139 μl příslušného vehikula uvedeného výše do 25 μg ampulky, lyofilizováno. 13,3 μl zásobní ampulky (180 ng/ μl) a přidáno 26,6 μl vehikula za získání finální koncentrace 3,75 μM koncentrace.

Příprava nitrocelulóзовého disku (kotoučku):

Špička 20-kalibrovane jehly byla přesně odříznuta a opracována smirkovým papírem, aby vzniklo razidlo. Tato špička potom byla použita pro vyříznutí disků-kotoučků o asi 0,5 mm v průměru z listů nitrocelulóзовého filtračního papíru (Gelman Sciences). Připravené disky potom byly umístěny do Eppenderfových mikrotrubiček obsahujících roztoky buď 0,1% BSA v PBS vehikulu, 10 μN rHu-VEGF (R&D Systems, Minneapolis, MN) nebo 3,75 μM rHu-bFGF (R&D Systems, Minneapolis, MN) a ponechány nasáknout po 45–60 min před použitím. Každý nitrocelulóзовý disk absorbuje přibližně 0,1 μl roztoku.

V testu „mikrováček krys“ budou sloučeniny podle předloženého vynálezu inhibovat angigonezi v dávce nižší než 50 mg/kg/den.

Model tumoru

Buňky A433 (ATCC) jsou expandovány v kultivačním mediu, odebrány a injikovány subkutánně holým samičkám myši 5 až 8 týdnů starých (CD1 nu/nu, Charles River Labs) (n=5–15). Následné podávání sloučeniny orální výživou žaludeční sondou (10 až 200 mpk/dávku) začne kdykoliv ode dne 0 do dne 29 po vyvolání odezvy nádorových buněk a obvykle pokračuje jednou nebo dvakrát denně po dobu experimentu. Progrese růstu nádoru je sledována měřeními trojrozměrnými měřítky a zaznamenávána jako funkce v čase. Původní statistická analýza se provádí opakovanou analýzou měření změn (RMANOVA), s následným Scheffe testováním post hoc pro několikanásobná porovnání. Samotné vehikulum (Ora-Plus, pH 2,0) je negativním kontrolním vzorkem. Sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou aktivní v dávkách nižších než 150 mpk.

Kryší model adjuvans artritidy

5 Kryší model adjuvans artritidy (Pearson, Proc. Soc. Exp. Biol. 91, 95–101 (1956)) je použit pro testování anti-artritické účinnosti sloučenin vzorce I, nebo jejich solí. Adjuvans artritida může být léčena použitím dvou různých dávkovacích režimů: buď (1) s dobou začátku imunizace s adjuvans (profylaktické dávkování); nebo od 15. dne, kdy je již artritická odezva vyvolána (terapeutické dávkování). Přednostně se používá režim terapeutického dávkování.

10 Test analgezie vyvolané karagénem u krysy

Test analgezie vyvolané karagénem u krysy se prováděl s materiály, reakčními látkami a postupy, v podstatě jak jsou popsány Hargreaves, a kol., (Pain, 32, 77 (1988)). Samci krysy Sprague Dawley byli ošetřováni jak je popsáno dříve u testu „Carrageenan Foot Pad Edema Test“. Tři hodiny po injekci karagénu byly krysy umístěny do speciálních boxů z plexiskla s transparentní podlahou, opatřených lampou s vysokou intenzitou jako zdrojem sálavého tepla, polohovatelnou pod podlahou. Po počáteční dvacetiminutové periodě začala stimulace teplem na buď končetině s aplikovanou injekcí, nebo opačně neinjikované končetině. Fotoelektrická buňka vypnula lampu a časový spínač, když bylo světlo přerušeno zvednutím tlapky. Byla měřena doba, než krysa zvedla svou tlapku. Latenční doba u druhých byla stanovena pro kontrolní a léčivem ošetřované skupiny, a byla stanovena procenticky inhibice zvedání končetiny na základě zvýšené citlivosti na bolest (hyperalgezie).

Farmaceutické kompozice (prostředky)

25 Do tohoto vynálezu je rovněž zahrnuta třída farmaceutických prostředků obsahujících účinné sloučeniny vzorce I ve spojení s jedním nebo více netoxickými, farmaceuticky přijatelnými nosiči a/nebo ředidly a/nebo adjuvans (souhrnně zde označované jako „nosičový“ materiál), a, pokud je to požadováno, dalšími účinnými složkami. Aktivní sloučenina podle předloženého vynálezu může být podávána jakoukoliv vhodnou cestou, přednostně ve formě farmaceutické kompozice upravené pro takovou cestu podání, a v dávce účinné pro uvažované léčení. Sloučeniny a prostředky podle předloženého vynálezu mohou být podávány například orálně, mukosálně, topicky, rektálně, pulmorálně jako např. inhalačním sprejem, nebo parenterálně včetně intravaskulární, intravenosní, intraperitoneální, subkutánní, intramuskulární, intrasternální a infúzní metody, ve složení dávek jednotek obsahujících běžné farmaceuticky přijatelné nosiče, adjuvans a vehikula.

Farmaceuticky aktivní sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou být zpracovány v soulad s běžnými postupy ve farmacii při přípravě medicínálních látek pro podávání pacientům, včetně lidí a jiných savců.

40 Pro orální podávání mohou být farmaceutické prostředky ve formě například tablety, kapsle, suspenze nebo tekutiny. Farmaceutický prostředek je přednostně připraven ve formě dávkové jednotky obsahující konkrétní množství účinné složky. Příklady takových dávkových jednotek jsou tablety nebo kapsle. Například mohou obsahovat účinnou složku v množství od asi 1 do 2000 mg, přednostně od asi 1 do 500 mg nebo 5 až 1000 mg. Vhodná denní dávka pro člověka nebo jiného savce se může široce měnit v závislosti na stavu pacienta a dalších faktorech, ale, ještě jednou, mohou být stanoveny použitím rutinních postupů.

50 Množství sloučenin, která jsou podávána, a dávkový režim pro léčení chorobného stavu sloučeninami a/nebo prostředky podle tohoto vynálezu závisí na řadě faktorů, včetně věku, hmotnosti, pohlaví a léčeném stavu subjektu, závažnosti onemocnění, cestě a frekvenci podávání, a na konkrétní použité sloučenině. Proto se může režim dávkování široce měnit, ale může být stanoven použitím běžných standardních metod. Denní dávka kolem 0,01 až 500 mg/kg, přednostně mezi asi 0,1 až 50 mg/kg, a ještě výhodněji kolem asi 0,1 a asi 20 mg/kg tělesné hmotnosti je odpovídající. Denní dávka může být podávána v jedné až čtyřech dávkách za den.

Pro léčebné účely jsou obvykle účinné sloučeniny podle tohoto vynálezu kombinovány s jedním nebo více adjuvans vhodných pro indikovanou cestu podání. Pokud se podávají per os, mohou být sloučeniny smíseny s laktózou, sacharózou, práškovým škrobem, estery alkankyseliny a celulózy, alkylestery, celulózy, talkem, kyselinou stearovou, steátem hořečnatým, oxidem hořečnatým, sodnými a vápenými solemi kyseliny fosforečné a kyseliny sírové, želatinou, klovatinou, alginátem sodným, polyvinylpyrrolidonem, a/nebo polyvinylalkoholem, a potom tabletovány nebo zapouzdřeny pro běžné podání. Takové kapsle nebo tablety mohou obsahovat složení s řízeným uvolňováním, které může být provedeno v disperzi účinné sloučeniny v hydroxypropylmethylcelulóze.

V případě lupénky a jiných kožních stavů může být výhodné použít topický přípravek se sloučeninou podle tohoto vynálezu na zasaženou plochu dvakrát až čtyřikrát denně.

Složení vhodné pro topické podávání zahrnuje tekuté nebo polotekuté přípravky vhodné pro pronikání kůži (jako např. masti, pleťové vody, krémy nebo pasty) a kapky vhodné pro podávání do očí, uší nebo nosu. Vhodnou topickou dávkou účinné složky sloučeniny podle vynálezu je 0,1 mg až 150 mg podávaných jednou až čtyřikrát denně, přednostně jednou až dvakrát denně. Pro topické podávání může účinná složka zahrnovat od 0,001% do 10 % hmotn./hmotn., např. od 1 % do 2 % hmotnostních složení, nicméně může obsahovat až 10 % hmotn./hmotn., ale výhodně ne více než 5 % hmotn./hmotn., a ještě výhodněji od 0,1 % do 1 % složení.

Pokud se připravuje mast, pak mohou být účinné složky použity s buď parafinickým nebo s vodou mísitelným masťovým základem. Obdobně mohou být účinné složky formulovány do krému s krémovým základem olej–ve–vodě. Pokud je to požadováno, může vodná fáze krémového základu zahrnovat například alespoň 30 % hmotn./hmotn. vicesytného alkoholu jako je propylenglykol, butan-1,3-diol, mannitol, sorbitol, glycerol, polyethylenglykol a jejich směsi. Topické složení může podle potřeby zahrnovat sloučeninu, která zrychluje absorpci nebo penetraci účinné složky kůži nebo skrz jinou zasaženou oblast. Příklady takových kožních penetračních urychlovačů zahrnují dimethylsulfoxid a příbuzné analogy.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou být rovněž podávány transdermálním prostředkem. Výhodné transdermální podání bude dosaženo použitím náplasti typu buď zásobníku nebo typu porézní membrány nebo z výběru pevných matric. V každém případě je účinná látka podávána ze zásobníku nebo mikrokapsle kontinuálně přes membránu do lepidla propustného pro účinnou složku, která je v kontaktu s kůží nebo sliznicí příjemce. Pokud je účinná látka absorbována přes kůži, je příjemci podáván regulovaný a předem stanovený tok účinné látky. V případě mikrokapslí může mít zapouzdřovací látka také funkci membrány.

Olejová fáze emulzí podle tohoto vynálezu může být vytvořena ze známých složek známým způsobem. I když může fáze obsahovat pouze emulgátor, může obsahovat směs alespoň jednoho emulgátoru s tukem, nebo olejem nebo s oběma, tukem i olejem. Výhodně je obsažen hydrofilní emulgátor spolu s lipofilním emulgátorem, který působí jako stabilizátor. Rovněž je výhodné, když obsahuje olej i tuk. Dohromady tvoří emulgátor(y) s nebo bez stabilizátoru(ů), tak zvaný emulgační vosk, a vosk dohromady s olejem a tukem tvoří tak zvaný emulgační masťový základ, který tvoří olejovou disperzní fázi krémového složení. Emulgátory a emulzní stabilizátory vhodné pro použití ve formulacích podle předloženého vynálezu zahrnují Tween 60, Span 80, cetostearyl alkohol, myristyl, alkohol, glycerol monostearát, laurylsulfát sodný, glyceryl distearát samotný nebo s voskem, nebo jiné materiály velmi dobře známé ze stavu techniky.

Výběr vhodných olejů nebo tuků pro složení je založen na obsažení požadovaných kosmetických vlastností, jelikož rozpustnost aktivní sloučeniny je ve většině olejů, které se pravděpodobně použijí pro složení farmaceutické emulze, velmi nízká. Proto by krém měl být přednostně nemastný, nebarvící a vypratelný produkt s vhodnou konzistencí, která zabrání vytékání z tuby nebo jiných nádob. Mohou být použity alkylestery s přímými nebo větvenými řetězci, mono-

nebo dvojsytné, jako je diisoadipát, isocetyl–stearát, propylenglykoldiester nebo kokosové
 mastné kyseliny, isopropyl–myristát, decyl–oleát, isopropyl–palmitát, butyl–stearát, 2–ethyl–
 hexyl–palmitát nebo směs esterů s větvenými řetězci. Tyto mohou být použity samotné nebo
 v kombinaci, v závislosti na požadovaných vlastnostech. Obdobně lze použít tuky s vysokým
 5 bodem tavení, jako je bílý měkký parafin a/nebo tekutý parafin nebo jiné minerální oleje.

Složení vhodná pro topická podání do očí zahrnují také oční kapky, kde jsou účinné složky roz-
 puštěny nebo suspendovány ve vhodném nosiči, zejména ve vodném rozpouštědle pro účinné
 složky. Účinné složky jsou přednostně přítomny v těchto složeních v koncentraci 0,5 až 20 %,
 10 výhodně 0,5 až 10 % a zejména kolem 1,5 % hmotn./hmotn.

Složení pro parenterální podání mohou být ve formě vodných nebo nevodných isotonických ste-
 rilních injekčních roztoků nebo suspenzí. Tyto roztoky a suspenze mohou být připraveny ze ste-
 rilních prášků nebo granulí za použití jednoho nebo více nosičů nebo ředidel zmíněných pro pou-
 žití ve složeních pro orální podávání nebo použitím jiných vhodných dispergačních nebo zvlhču-
 jících látek a suspenzačních činidel. Sloučeniny mohou být rozpuštěny ve vodě, polyethylen-
 glykolu, propylenglykolu, ethanolu, kukuřičném oleji, oleji z bavlníkových semen, arašidovém
 oleji, sezamovém oleji, benzylalkoholu, chloridu sodném, tragakantu, a/nebo různých pufrech.
 Další pomocné látky a typy podávání jsou dobře a široce známy ze stavu techniky. Účinná složka
 20 může být rovněž podávána injekčně jako prostředek s vhodnými nosiči zahrnujícími fyziologický
 roztok, dextrózu nebo vodu, nebo s cykloextrinem (např. jak je Captisol), spolu–rozpuštědlem
 pro rozpuštění (jako je propylenglykol) nebo pro micelární solubilizaci (jako je Tween 80).

Sterilním injikovatelným přípravkem může být rovněž sterilní injikovatelný roztok nebo suspen-
 ze v netoxickém parenterálně přijatelném ředidle nebo rozpouštědle, například jako roztok v 1,3–
 butandiolu. Mezi přijatelná vehikula a rozpouštědla, která lze použít, patří voda, Ringerův roztok
 a isotonický roztok chloridu sodného. Dále jsou běžně používány sterilní, ztužené oleje jako roz-
 pouštědlo nebo suspenzační médium. Pro tyto účely se může použít jakákoliv směs ztužených
 olejů, včetně syntetických mono– nebo diglyceridů. Dále, mastné kyseliny jako je kyselina olejo-
 vá najdou použití při přípravě injekčních přípravků.
 30

Pro pulmonární podávání může být farmaceutický prostředek podáván ve formě aerosolu nebo
 inhalátorem obsahujícím suchý práškový aerosol.

Čípky pro rektální podávání léčiva mohou být připraveny smísením léčiva s vhodným nedráždi-
 vým excipientem, jako je kakaové máslo a polyethylenglykoly, které jsou tuhé při normální tep-
 lotě, ale tekuté při rektální teplotě a tudíž v rektu roztají a uvolní léčivo.
 35

Farmaceutické prostředky mohou být podrobeny běžným farmaceutickým operacím jako je steri-
 lizace a/nebo mohou obsahovat běžné pomocné látky, jako jsou konzervační látky, stabilizátory,
 zvlhčovadla, emulgátory, pufry apod. Tablety a pilule mohou být navíc připraveny s enterickými
 povlaky. Tyto prostředky (farmaceutické kompozice) mohou rovněž obsahovat pomocné látky,
 jako jsou zvlhčovadla, sladidla, ochucovadla, a parfémovací látky.
 40

Následující příklady obsahují podrobný popis přípravy sloučenin podle vynálezu a meziproductů.
 Příklady jsou uváděny pouze pro ilustrativní účely a v žádném ohledu se jimi neomezuje rozsah
 vynálezu.
 45

Pokud není uvedeno jinak, všechny materiály byly získány od běžných dodavatelů a jsou použity
 bez další purifikace. Bezvodá rozpouštědla jako je DMF, THF, CH_2Cl_2 a toluen byla získána od
 Aldrich Chemical Company. Všechny reakce zahrnující sloučeniny citlivé na vzduch nebo vlh-
 kost byly prováděny pod atmosférou dusíku. Flash chromatografie se prováděla použitím sili-
 kagelu (Aldrich Chemical Company) (60A) nebo předem plněné kolony Biotage. Tenkovrstvá
 chromatografie (TLC) se prováděla s gelovými (Analtech) TLC plotnami (250 μ). Preparativní
 50 TLC se prováděla se silikagelovými (Analtech) plotnami (1000 až 2000 μ). Preparativní HPLC
 55

byla prováděna na Beckmanově nebo Waters HPLC systému s 0,1% TFA/H₂O a 0,1% TFA/CH₃CN jako mobilní fází. Průtoková rychlost byla 20 ml/min, a byla použita metoda gradientu. Spektra ¹H NMR byla stanovena spektrometry FT NMR 400 MHz nebo zařízením Varian 300 MHz. Chemické posuny jsou vyjádřeny v ppm proti vnitřnímu standardu tetramethylsilanu.

5 Všechny sloučeniny vykazovaly NMR spektra konzistentní s udanými strukturami. Hmotnostní spektrum (MS) bylo stanoveno na elektrosprejovém hmotnostním spektrometru Perkin Elmer – SCIEX API 165 (pozitivní nebo negativní) nebo HP 1100 LC-MS s elektrosprejovou ionizací a čtyřpólovou detekcí. Všechny části jsou hmotnostní a teploty jsou ve stupních Celsia, pokud není uvedeno jinak.

10

Jsou používány následující zkratky:

CH₂Cl₂ – dichlormethan

DIEA – diisopropylethylamin

DMAP – 4-(dimethylamino)pyridin

15

DMF – dimethylformamid

DMAC – N,N-dimethylacetamid

EtOAc – ethylacetát

EtOH – ethanol

HOAc, AcOH – kyselina octová

20

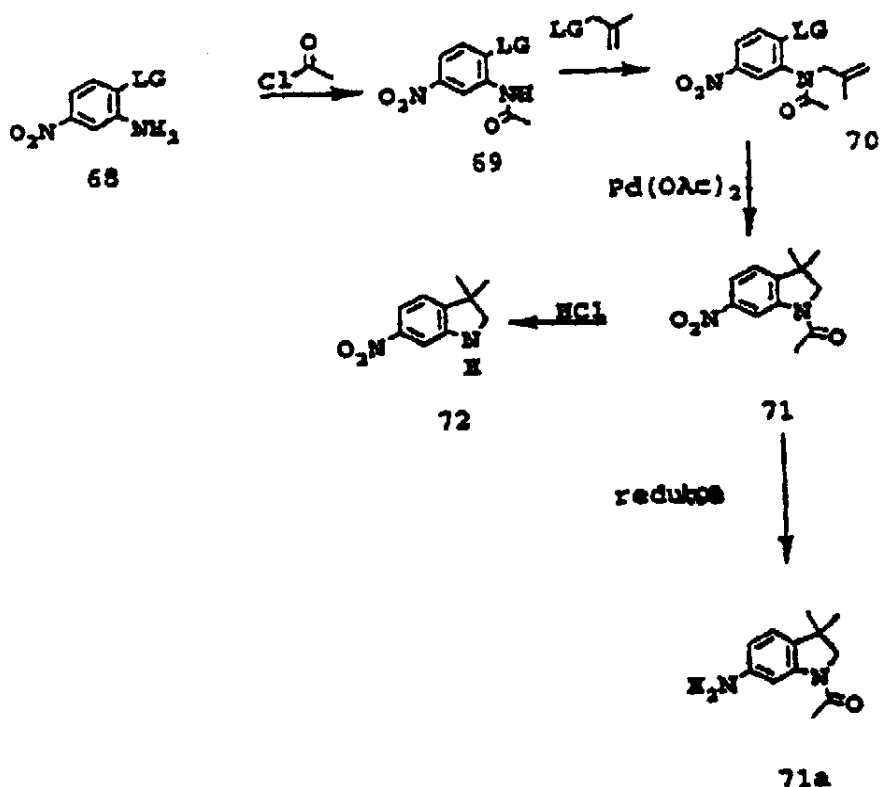
IpOH – isopropylalkohol

MeOH – methanol

Pd/C – palladium na uhlí

RT – teplota místnosti

Schéma



5

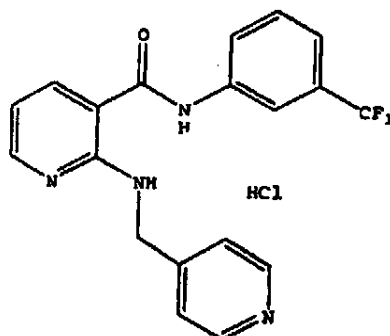
kde LG je odstupující skupina.

Substituované indoliny jsou připraveny postupem popsaným ve schematu. Substituované acetamidy 69 jsou připraveny acylací halogen-5-nitroanilinů 68 (kde LG je brom- nebo chlor-, přednostně chlor-) acylačním činidlem, jako je acetylchlorid nebo acetanhydrid, za standardních chemických podmínek slučování, jako s DIEA a DMAP, při teplotě kolem RT, ve vhodném rozpouštědle, jako je CH₂Cl₂, DMF a/nebo DMAC. N-(2-methylprop-2-enyl)acetamid 70 je připraven z acetamidu 69, např. působením báze, jako je NaH v bezvodém DMF a 3-halo-2-methylpropenu, jako je 3-brom-2-methylpropen nebo 3-chlor-2-methylpropen, při teplotě mezi 15 asi 0 °C a RT, a přednostně při teplotě místnosti; nebo s CsCO₃ při teplotě nad RT, přednostně nad asi 50 °C a ještě výhodněji nad asi 60 °C. Cyklizace N-(2-methylprop-2-enyl)acetamidu 70, např. reakcí Heckova typu (zpracování s Pd(OAc)₂ za přítomnosti báze, například tetraethylamoniumchloridu, mravenčanu sodného a NaOAc) při teplotě nad asi 50 °C, a přednostně při asi 80 °C, poskytne chráněný (3,3-dimethyl-2,3-dihydro-indol-1-yl)ethanon 71. Zbavení chránící skupiny, jako se silnou kyselinou jako je AcOH na HCl při teplotě nad asi 50 °C, a přednostně při 20 asi 70-80 °C, poskytne 3,3-dimethyl-6-nitro-2,3-dihydroindol 72. Obdobně může být chráněný dihydro-6-nitro indolin 71 redukován, např. Fe, nebo 10% Pd/C za přítomnosti přebytku NH₄CO₂H, nebo H₂ za přítomnosti katalyzátoru za vzniku chráněného dihydro-6-amino indolinu 71a.

25

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1 (Referenční)



2-[(Pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-trifluormethyl-fenyl)-nikotinamid

5

Krok A – Příprava (2-chlor(3-pyridyl))-N-(3-trifluormethylfenyl)karboxamidu

2-Chlorpyridin-3-karbonylchlorid (18,02 g, 0,102 mol) v CH_2Cl_2 (100 ml) byl přidán po kapkách (přes přidavnou nálevku) do míchaného roztoku 3-(trifluormethyl)anilinu (15,00 g, 0,093 mol) a DIEA (24,39 ml, 0,14 mol) v CH_2Cl_2 (500 ml) při 0 °C. Směs byla postupně ohřívána na RT. Reakce pokračovala po 18 h před promytím několikrát nasyceným vodným roztokem NaHCO_3 a solankou. Organická vrstva byla sušena nad Na_2SO_4 a odpařena. Výsledný olej byl purifikován přes silikagel s EtOAc/hexanem (2:1) jako promývacím roztokem za získání amidu jako bílé pevné látky (26,08 g). MS (ES⁺): 301 (M+1)⁺; (ES⁻): 299 (M-1)⁻. Vypočt. pro $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}$: 300,03.

15

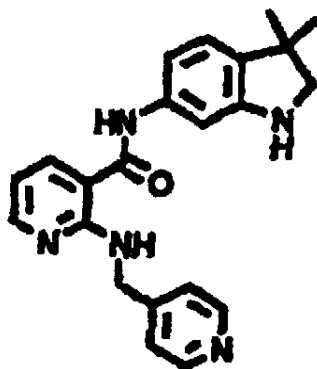
Krok B – Příprava N-[3-trifluormethylfenyl]{2-pyridylmethylamino}(3-pyridyl)}karboxamidu hydrochloridu

Amid (10,0 g, 0,033 mol, krok A) a 4-aminomethylpyridin (10,81 g, 0,10 mol) byly spojeny a zahřívány při 120 °C po 4 h. Po ochlazení na RT byl zůstatek rozpuštěn v EtOAc a promyt několikrát nasyceným vodným roztokem NaHCO_3 a solankou. Organická vrstva byla sušena nad Na_2SO_4 a odpařena. Surový žlutý olej byl purifikován přes silikagel s EtOAc jako promývacím roztokem za získání jantarového oleje (10,9 g). Volná báze byla rozpuštěna v MeOH (20 ml) a zpracována s etherovým roztokem HCl (1,0 ekv.). Rozpouštědlo bylo odpařeno za získání soli jako bílé pevné látky. HCl sůl byla sušena ve vakuu při 30 °C po 24 h. MS (ES⁺): 373 (M+1)⁺; (ES⁻): 371 (M-1)⁻. Vypočt. pro $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ – 372,12.

20

25

Příklad 2 (Referenční)



30

N-(3,3-dimethylindolin-6-yl){2-[(4-pyridylmethyl)amino](3-pyridyl)}karboxamid

Krok A- Příprava 1-acetyl-6-amino-3,3-dimethylindolinu

1-Acetyl-3,3-dimethyl-6-nitroindolin (250 mg) byl rozpuštěn v MeOH (20 ml), směs byla probublávaná H₂ 10 min. Byl přidán 10 % Pd/C (50 mg) a směs byla míchána pod H₂ přes noc. Směs byla zfiltrována přes celit a zkoncentrována za vakua. Surový materiál byl purifikován flash chromatografií na silikagelu s 1 : 1 EtOAc : CH₂Cl₂ za získání sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílého krystalického materiálu. MS: 205 (M+1). Vypočteno pro C₁₂H₁₆N₂O – 204,27.

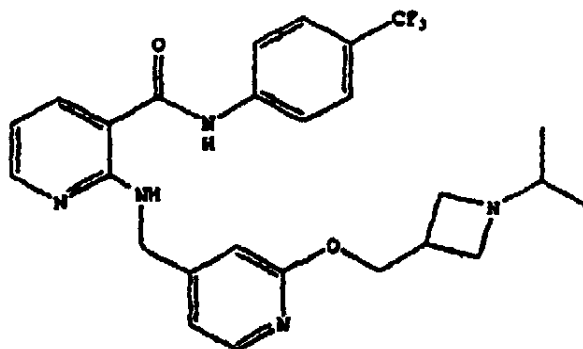
Krok B – Příprava N-(1-acetyl-3,3-dimethylindolin-6-yl){2-[(4-pyridylmethyl)amino](3-pyridyl)}karboxamidu

Sloučenina uvedená v názvu byla připravena z 1-acetyl-6-amino-3,3-dimethylindolinu (krok A) postupem popsaným v příkladu 1.

Krok C – Příprava N-(3,3-dimethylindolin-6-yl){2-[(4-pyridylmethyl)amino](3-pyridyl)}karboxamidu

Sloučenina uvedená v názvu byla připravena z N-(1-acetyl-3,3-dimethylindolin-6-yl){2-[(4-pyridylmethyl)amino](3-pyridyl)}karboxamidu (krok B) postupem deacylace popsaným v příkladu 5, MS: 374 (M+1). Vypočteno pro C₂₂H₂₃N₃O – 373,45.

Příklad 3 (Referenční)



2-[[2-(1-Isopropylazetid-3-ylmethoxy)pyridin-4-ylmethyl]amino]-N-(4-trifluoromethylfenyl)nikotinamid

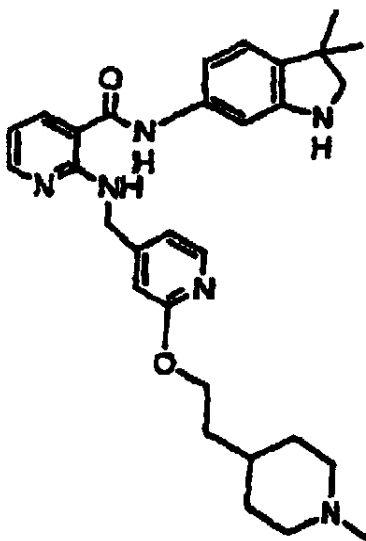
Roztok 2-fluor-N-(4-trifluoromethylfenyl)nikotinamidu (107 mg) a [2-(1-isopropylazetid-3-ylmethoxy)pyridin-4-yl]methylaminu (89 mg) a NaHCO₃ (95 mg) byl rozpuštěn v IpOH (10 ml) a zahříván na 80 °C po dobu 18 h. Reakční směs byla ochlazena na RT, směs byla zředěna EtOAc (50 ml) za vzniku sraženiny, která byla odfiltrována. Filtrát byl zkoncentrován za sníženého tlaku. Zbytek byl přečištěn chromatografií na sloupci silikagelu (20 % 12N NH₃/MeOH/-EtOAc) za získání produktu jako světle žlutého oleje. M+H 500,1; vypočteno 499,2.

Výše popsaným způsobem byla připravena sloučenina podle referenčního příkladu 4.

Příklad 4 (Referenční)

N-(1-Acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-2-({2-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)-ethoxy]pyridin-4-ylmethyl}amin)nikotinamid. M+H Vypočteno 556.

Příklad 5 (Referenční)

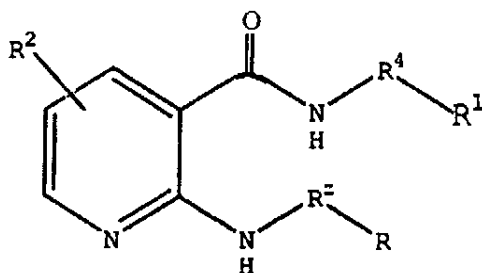


5 N-(3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-2-((2-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethoxy]-pyridin-4-ylmethyl)amin)nikotinamid

10 N-(1-Acetyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-2-((2-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethoxy]pyridin-4-ylmethyl)amin)nikotinamid (300 mg, příklad 4) byl rozpuštěn v koncentrované HCl (20 ml) a EtOH (20 ml) a zahříván při 70 °C 4 h. Směs byla zkoncentrována a zbytek byl zředěn nasyceným roztokem NaHCO₃ a CH₂Cl₂. Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄ a zkoncentrována za získání požadované sloučeniny, M+H 515. Vypočteno pro C₃₀H₃₈N₆O₂: 514.

PATENTOVÉ NÁROKY

20 1. Substituovaný alkylaminový derivát obecného vzorce XI



(XI),

25 kde

R představuje nesubstituovaný pyridyl,

30 R¹ představuje 2,3-dihydro-1H-indolyl substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, kterými jsou methylskupiny,

R² představuje atom vodíku,

R⁴ představuje přímou vazbu a

5 R^Z představuje methylenylskupinu,

a jeho farmaceuticky přijatelné soli.

10 2. Substituovaný alkylaminový derivát podle nároku 1, kterým je N-(3,3-dimethylindolin-6-yl){2-[(4-pyridylmethyl)amino](3-pyridyl)}karboxamid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

15 3. Farmaceutická kompozice, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje farmaceuticky přijatelný nosič a substituovaný alkylaminový derivát nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl podle kteréhokoliv z nároků 1 a 2.

4. Substituovaný alkylaminový derivát nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl podle kteréhokoliv z nároků 1 a 2 pro použití při léčení lidského nebo zvířecího těla.

20 5. Použití substituovaného alkylaminového derivátu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli podle kteréhokoliv z nároků 1 a 2 pro výrobu léčiva pro léčení rakoviny.

6. Použití substituovaného alkylaminového derivátu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli podle kteréhokoliv z nároků 1 a 2 pro výrobu léčiva pro léčení angiogeneze.

25 7. Použití substituovaného alkylaminového derivátu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli podle kteréhokoliv z nároků 1 a 2 pro výrobu léčiva pro léčení proliferace buněk.

8. Použití substituovaného alkylaminového derivátu nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl podle kteréhokoliv z nároků 1 a 2 pro použití jako léčivo.

30 9. Substituovaný alkylaminový derivát nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl podle kteréhokoliv z nároků 1 a 2 pro použití při léčení neoplazie.

35 10. Substituovaný alkylaminový derivát nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl podle kteréhokoliv z nároků 1 a 2 pro použití při léčení angiogeneze.

40

Konec dokumentu
