

Doplňující info, původné texty z internetu:

ZD-4054

186497-07-4, C19-H16-N6-O4-S, N-(3-methoxy-5-methylpyr - drogovou souhrnná databáze

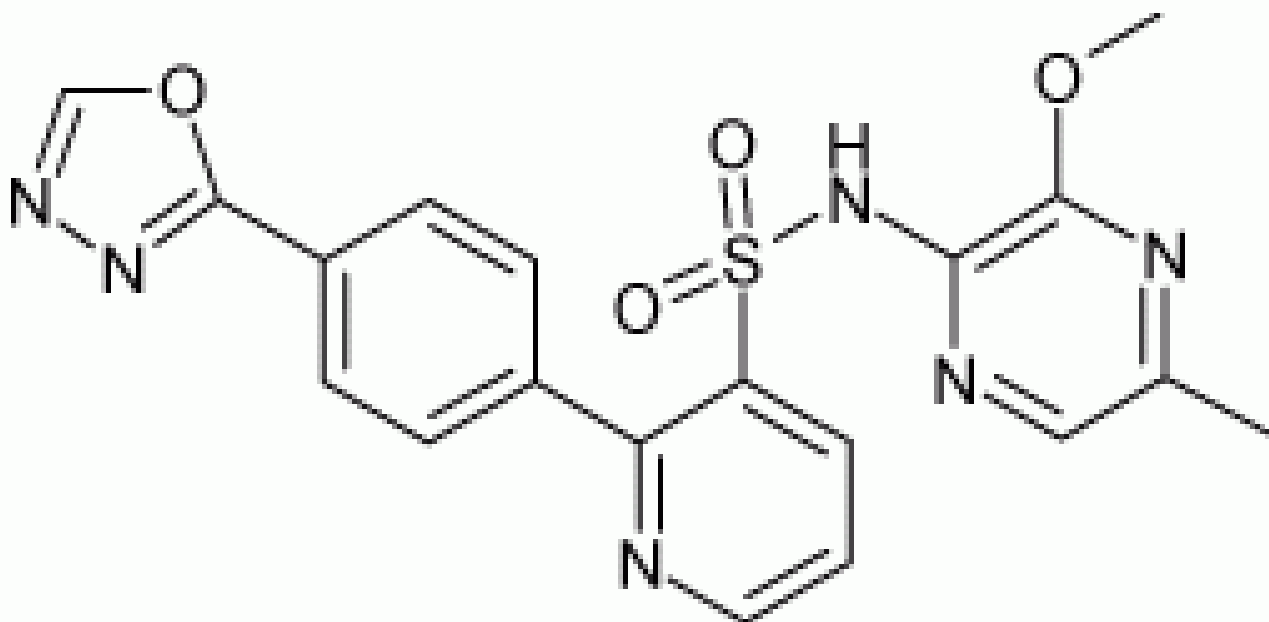
Uveřejněné: 2004-10-25 Zdroj: [Site dokončovací](#)

Chemický název:

N-(3-Methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-[4-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl]pyridine-3-sulfonamide N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl) -2 - [4 - (1,3,4-oxadiazol-2-yl) fenyl] pyridin-3-sulfonamid

CAS registrační číslo: 186497-07-4

Struktura:



Molekulový vzorec: C19-H16-N6-O4-S C19-H16-N6-O4-S

Hmotnost Molekulový: 424.4394 424.4394

Původní dotaz: výrobci: AstraZeneca (Originator), National Cancer Institute (Codevelopment)

Kategorie role: Oncolytic Drugs, Prostate Cancer Therapy, Solid Tumors Therapy, Antimitotic Drugs, Endothelin ETA Receptor Antagonists,

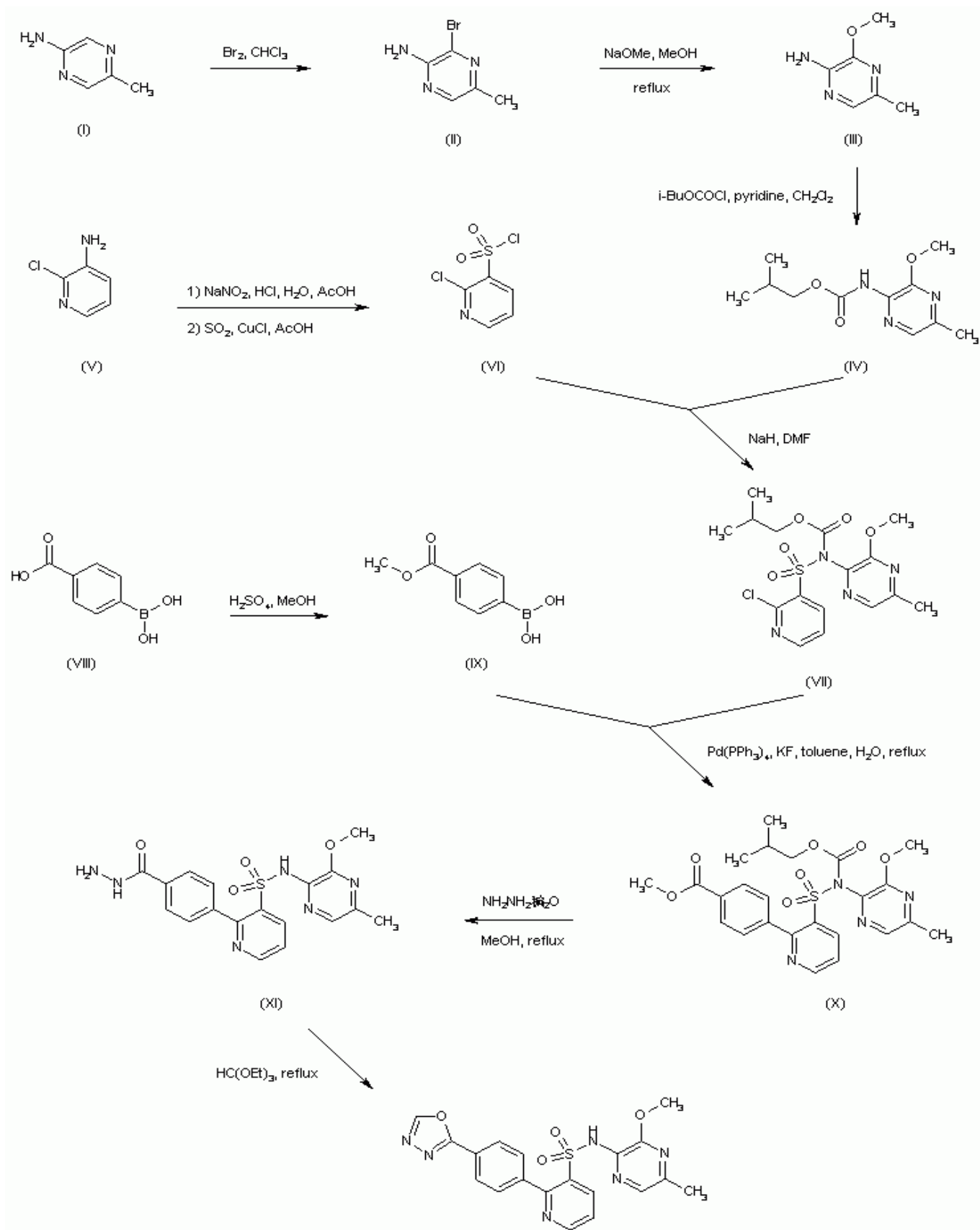
Oncolytické drogy, Léčba rakoviny prostaty, terapii solidních nádorů, Antimitotic drogy, Endothelin ETA antagonisté receptoru

R & D Status: Phase II

Souhrnná Zdroj

EP 0832082; JP 1999509175; US 6060475; US 6258817; WO 9640681 EP 0832082; JP 1999509175; US 6060475; US 6258817, WO 9640681

Syntetická cesta



标题 Název

N-Heteroaryl-pyridinesulfonamide derivs. and their use as endothelin antagonists N-Heteroaryl-pyridinesulfonamide derivátů. A jejich použití jako antagonistů endotelinu

合成方法 Syntetická metoda

Bromination of 2-amino-5-methylpyrazine (I) with Br₂ in CHCl₃ affords the bromopyrazine (II). Subsequent bromide displacement in (II) by means of sodium methoxide gives rise to the methoxypyrazine (III). The amino group of (III) is then protected by acylation with isobutyl chloroformate, to produce carbamate (IV). Diazotization of 3-amino-2-chloropyridine (V), followed by treatment with sulfur dioxide in the presence of CuCl furnishes sulfonyl chloride (VI). Carbamate (IV) is then acylated by means of NaH and sulfonyl chloride (VI) in DMF to furnish the N-sulfonyl carbamate (VII). Esterification of 4-carboxyphenylboronic acid (VIII) with H₂SO₄ in MeOH gives 4-(methoxycarbonyl)phenylboronic acid (IX). Mitsunobu coupling between boronic acid (IX) and chloropyridine (VII) furnishes adduct (X). Methyl ester (X) is converted into hydrazide (XI) by treatment with hydrazine hydrate in refluxing methanol. Then, cyclization of the acyl hydrazide (XI) with boiling triethyl orthoformate gives rise to the target oxadiazole derivative. Bromination z 2-amino-5-methylpyrazine (I) s Br₂ v CHCl₃ poskytuje bromopyrazine (II). Subsequent bromid posunutí v (II) prostřednictvím sodný methoxide dává podnět k methoxypyrazine (III). Amino skupinou (III) je pak chráněna acylace s isobutyl chloroformat, vyrábět karbamát (IV). Diazotization 3-amino-2-chloropyridin (V), následuje ošetření oxidem siřičitým v přítomnosti CuCl vybavuje sulfonyl chlorid (VI). karbamát (IV) je pak acylated prostřednictvím NaH a sulfonyl chlorid (VI) v DMF získání N-sulfonyl karbamát (VII). esterifikací 4-carboxyphenylboronic kyseliny (VIII) s H₂SO₄ v MeOH dává 4-(methoxykarbonyl) phenylboronic kyseliny (IX). Mitsunobu spoj mezi boronic kyseliny (IX) a chlorpyridin (VII) poskytl adduct (X). methyl ester (X) je převeden do hydrazid (XI) by léčba hydrazin hydrátu v refluxing methanolem. pak cyclization z acyl hydrazid (XI) s vroucí triethyl orthoformate vyvolává cílovou oxadiazole derivátu.

作者 Autor

Bradbury, RH; Butlin, RJ; James, R. (AstraZeneca plc) Bradbury, RH; Butlin, RJ, James, R. (AstraZeneca plc)

参考 Reference

Bradbury, RH; Butlin, RJ; James, R. (AstraZeneca plc); N-Heteroaryl-pyridinesulfonamide derivs. and their use as endothelin antagonists. EP 0832082; JP 1999509175; US 6060475; US 6258817; WO 9640681 Bradbury, RH; Butlin, RJ, James, R. (AstraZeneca plc), N-Heteroaryl-pyridinesulfonamide derivátů. A jejich použití jako antagonistů endotelin. EP 0832082; JP 1999509175; US 6060475; US 6258817, WO 9640681

出处 Zdroj

EP 0832082; JP 1999509175; US 6060475; US 6258817; WO 9640681,,(): EP 0832082; JP 1999509175; US 6060475; US 6258817, WO 9640681

Nové AstraZeneca sloučenina ukazuje promise pro hormonální odolné rakoviny prostaty u pacientů s kostními metastázami

Published: Wednesday, 26-Sep-2007 / Publikováno: Středa, 26-Sep-2007

Drug Trials / Drogová zkoušky Plánováno

New Phase II data suggests that ZD4054, a novel compound in development for the treatment of men with Hormone Resistant Prostate Cancer (HRPC), could offer a promising improvement in overall survival in men with metastatic HRPC who were asymptomatic or mildly symptomatic for pain. Nové Phase II data naznačují, že ZD4054, nová sloučenina ve vývoji pro zacházení s muži s hormonální odolný rakoviny prostaty (HRPC), by mohly nabídnout slibné zlepšení celkového přežití u mužů s metastazujícím HRPC kteří byli asymptomatictí nebo mírně symptomatické pro bolest.

Patients who received ZD4054 10mg once-daily experienced a 45 percent reduction in the risk of death compared to placebo (HR 0.55; 80 percent CI 0.41, 0.73).1 Pacienti, kteří dostali ZD4054-10mg jednou denně zažívá 45 procent snížení rizika úmrtí ve srovnání s placebem (HR 0,55, 80 procent CI 0,41, 0,73) .1

To further evaluate ZD4054's potential, the Phase III trial programme ENTHUSE (ENDOTHELIN A USE), consisting of three studies, will begin this year. Chcete-li dále hodnotit ZD4054 potenciál, fáze III hodnocení programu nadchnout (endotelin použití), sestávající ze tří studií, se začne v tomto roce. The first of these trials is aimed at investigating the efficacy of ZD4054 in metastatic HRPC, while the second will look at its role in non-metastatic HRPC patients. První z těchto studií se zaměřuje na vyšetřování účinnosti ZD4054 v metastazující HRPC, zatímco druhá se zaměří na jeho roli v non-metastazující HRPC pacientů. A third trial will study ZD4054 in combination with docetaxel (Taxotere) for the treatment of metastatic HRPC. A třetí studii bude studovat ZD4054 v kombinaci s docetaxel (Taxotere) pro léčbu metastatického HRPC.

The results from the randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase II EPOC (Endothelin A Proof Of Concept) Study of ZD4054 - a specific endothelin A (ETA) receptor antagonist - were delivered at the 14th European Congress of Clinical Oncology (ECCO, 23-27 September, Barcelona). Výsledky z randomizovaných, dvojité-slepá, placebem-kontrolované, Phase II EPOC (Endothelin důkazem konceptu) Studium ZD4054 - zvláštní endotelin A (ETA) antagonistu receptoru - byly dodány na 14. Evropský kongres klinické onkologie (ECCO, 23-27 září, Barcelona).

Nick James, Professor of Clinical Oncology, Institute for Cancer Studies, Birmingham, UK, and principal investigator of the EPOC study said: "Men with advanced prostate cancer are typically treated with hormonal therapies. Whilst these therapies can provide great benefits, most men will become resistant to them. Currently, the only licensed treatment option for metastatic patients shown to improve survival in men with HRPC is chemotherapy with docetaxel." Nick James, profesor klinické onkologie, Ústavu pro studium rakoviny, Birmingham, Velká Británie, a hlavní badatel z EPOC studii, řekl: "Muži s pokročilou rakovinou prostaty jsou obvykle léčeni hormonální terapií. Zatímco tato terapie může přinést velké výhody, většina lidí se stává rezistentní na ně. V současné době jsou jen licencované možnosti pro léčbu pacientů s metastatickým KP prokázáno zlepšení přežití u mužů s HRPC je chemoterapie s docetaxel. "

"The promising results from the EPOC study suggest that ZD4054 10mg once-daily has the potential to increase the median overall survival time for men with asymptomatic or mildly symptomatic metastatic HRPC, with the benefit of a manageable side-effect profile and the convenience of once-daily oral dosing." "The slibné výsledky z EPOC studie naznačují, že ZD4054-10mg jednou denně má potenciál ke zvýšení celkové střední doba přežití pro muže s asymptomatická nebo mírně symptomatické metastázující HRPC s využitím zvládnutelnou nežádoucí efekt-profilu a pohodlí jednou -denní perorální dávování. "

The primary endpoint of the study was Progression-Free Survival (PFS) and a secondary endpoint was Overall Survival (OS). Primární konci studie byla progresse-Volný Survival (PFS) a sekundární ukazatel byl Celkové přežití (OS). The PFS data did not show a statistically significant difference between ZD4054 and placebo treatment arms.

***) V PFS data neprokázala statisticky významný rozdíl mezi placebem a ZD4054** zacházení se zbraněmi. However, preliminary survival data suggested an improvement in overall survival. Nicméně přežití předběžné údaje naznačují zlepšení v celkovém přežití. The Phase II data presented today show that, at further follow-up, patients who received ZD4054 10mg once daily experienced a 45 percent reduction in the risk of death compared to placebo (HR 0.55; 80 percent CI 0.41, 0.73), translating into an improved median OS of 24.5 months with ZD4054 10mg once-daily compared with 17.3 months in the placebo arm. Fáze II předložena dnes ukazují, že v dalších následných-up, u pacientů, kteří dostali ZD4054 10mg jednou denně zažívá 45 procent snížení rizika úmrtí ve srovnání s placebem (HR 0,55, 80 procent CI 0,41, 0,73), překlady do lepší medián OS 24,5 měsíce s ZD4054-10mg jednou denně ve srovnání s 17,3 měsíce v placebové větvi.

Patients who received ZD4054 15mg once-daily experienced a 35 percent reduction in risk of death (HR 0.65; 80 percent CI 0.49, 0.86), again translating into an improved median OS of 23.5 months with ZD4054 15mg once-daily compared with 17.3 months in the placebo arm. Pacienti, kteří dostali ZD4054-15mg jednou denně zažívá 35 procent snížení rizika úmrtí (HR 0,65, 80 procent CI 0,49, 0,86), znovu překládat do lepší střední OS 23,5 měsíce s ZD4054-15mg jednou denně ve srovnání s 17,3 měsíce placebové větvi.

The OS results were as follows: OS výsledky byly následující:

Intent-to-treat population		ZD4054 15mg	ZD4054 10mg	Placebo	
*) Záměr-na-obyvateľ léčbě					
Number of patients	98 107 107	Počet pacientů	98	107	107
Number of deaths	34 33 51	Počet úmrtí	34	33	51
Median overall survival (months)	23.5 24.5 17.3				
	Medián celkového přežití (měsíce)	23,5	24,5	17,3	
Hazard ratio versus placebo	0.65 0.55				
	Poměr nebezpečí versus placebo	0,65	0,55	--	
80 percent CI	0.49, 0.86 0.41, 0.73 - 80 percent CI	0,49, 0,86	0,41, 0,73	--	

"It is usual to use PFS as an endpoint in Phase II studies, however it can be difficult to measure accurately in patients with metastatic HRPC. Overall survival is an unambiguous endpoint and clearly an important outcome for patients," commented Professor Nick James. "Je obvyklé používat PFS jako koncový bod v Phase II studie však může být obtížné přesně měřit u pacientů s metastazujícím HRPC. Celkové přežití je jednoznačný ukazatel a jasně důležitý výsledek pro pacienty," poznamenal profesor Nick James.

PFS in this study was measured through clinical or radiological evidence of disease worsening, or worsening of disease-related pain. PFS v této studii byla měřena pomocí klinické nebo radiologické známky zhoršování onemocnění nebo zhoršení choroby-související bolesti. However, patients with metastatic HRPC can typically have multiple bone metastases, making assessments of further changes in bone metastases difficult. Nicméně u pacientů s metastazujícím HRPC je typicky mají více kostní metastázy, přičemž ratingy dalších změn v kostní metastázy obtížné.

The EPOC data suggest that ZD4054 once-daily could be an important treatment option for patients with HRPC. Tato data naznačují, že EPOC ZD4054-jednou denně by mohlo být důležitou možností léčby pro pacienty s HRPC. In addition, ZD4054 has a manageable side-effect profile, which included headache, oedema and nasal congestion. Kromě toho, ZD4054 má zvládnutelný vedlejší efekt-profilu, které zahrnovaly bolest hlavy, otoky a nazální kongesci. 1 1

This study recruited a total of 312 asymptomatic or mildly symptomatic HRPC patients with bone metastases who were randomised into one of three treatment arms: 15mg ZD4054 once-daily; 10mg ZD4054 once daily or a placebo tablet once-daily. Tato studie přijatí celkem 312 asymptomatická nebo mírně symptomatické HRPC pacientů s kostními metastázami, které byly randomizovaných do jedné ze tří zacházení se zbraněmi: 15mg ZD4054-jednou denně; 10mg ZD4054 jednou denně, nebo placebo-tablet jednou denně. In addition to study treatment, all men randomised into the study received best supportive care. Kromě studie léčby, všichni muži randomizovaných do studie obdrželi nejlepší podpůrná péče.

ZD4054 works by specifically blocking the ETA receptor. ZD4054 děl speciálně blokuje receptor ETA. This may lead to the inhibition of multiple processes that drive tumour growth and spread, including tumour cell proliferation, tumour cell survival, angiogenesis and the formation of bone metastases.² It does so without blocking the ETB receptor, which may provide beneficial biological effects in terms of encouraging apoptosis, the death of unhealthy cells. To může vést k inhibici několik procesů, které řídí růst nádoru a šíření, včetně šíření zbraní hromadného ničení nádorových buněk, nádorových buněk, přežívání, angiogeneze a tvorbu kostí metastases. 2 Činí tak bez zablokování ETB receptor, který může poskytovat výhodné biologické účinky, kde jde o povzbuzení apoptosy, smrt nezdravých buněk.

"ZD4054 has shown promising results in this Phase II study in patients with metastatic hormone resistant prostate cancer," said Alex Oldham, ZD4054 Vice President. "ZD4054 ukázaly slibné výsledky v této studii fáze II u pacientů s metastazujícím hormon odolné rakoviny prostaty," řekl Alex Oldham, ZD4054 Vice President. "AstraZeneca is committed to confirming these findings and further evaluating the activity of ZD4054 in HRPC through a comprehensive Phase III clinical development programme." "AstraZeneca se zavázala k potvrzení tohoto zjištění a další hodnocení činnosti ZD4054 v HRPC prostřednictvím komplexní Fáze III klinického vývoje programu."

The three Phase III trials will investigate a 10mg once-daily dose of ZD4054. Tyto tři fáze III studie bude prozkoumat 10mg jednou-denní dávka ZD4054.

AstraZeneca has a well-established prostate cancer franchise based on its leading hormonal treatments ZOLADEX (goserelin), first launched in 1987, and CASODEX (bicalutamide), first launched in 1995. AstraZeneca má dobře zavedené-rakoviny prostaty franšizových *tabulkových databáz?* založené na svoji vedoucí hormonální léčby ZOLADEX (goserelin) první byla zahájena v roce 1987; a CASODEX (bicalutamide) první byla zahájena v roce 1995.

<http://www.astrazeneca.co.uk/> <http://www.astrazeneca.co.uk/>

Naši lékaři testují nové léky na rakovinu

Nové léky, které by mohly přinést zásadní posun v léčbě některých typů rakoviny, testují v současné době odborníci ve Fakultní nemocnici Olomouc, jejíž součástí je i komplexní onkologické centrum. Nové preparáty by mohly přinést naději tisícům pacientů, kteří každoročně onemocní rakovinou lymfatických uzlin, chronickou leukémií nebo rakovinou prostaty. Hemato-onkologická klinika FNOL je mezi pěti předními českými centry, kde má být několika pacientům s chronickou leukémií a takzvanými nehodkinovými lymfomy podáván nový nadějný preparát GS-9219.

„Na vzniku tohoto léku se podíleli čeští vědci pod vedením profesora Antonína Holého, proto se nejprve testuje u nás a v USA. Do studie zařazujeme pacienty, kteří už na běžnou léčbu nereagují nebo se u nich onemocnění stále vrací“, podotkl primář olomoucké kliniky MUDr. Tomáš Papajík, CSc.

Nový lék testují od letošního května také lékaři na Urologické klinice FNOL. Jde o preparát **ZD-4054** a v Olomouci byl nasazen zatím osmi pacientům s agresivní formou onemocnění, na niž nepůsobí běžná hormonální léčba. „Na hodnocení efektivity léčby je ještě brzy. Velmi pozitivní je ale zjištění, že se zatím neprojevují žádné nežádoucí účinky“, uvedl přednosta kliniky doc. MUDr. Vladimír Študent, Ph.D. Preparát podle jeho slov působí cíleně. **Ucpe cévy, které vyživují nádorové buňky, a celý nádor odumře**

Rakovina prostaty útočí tiše. Jako u Pavla Nováka

Olomouc - Před dvěma týdny zpěvák Pavel Novák po osmiletém odhodlaném boji podlehl rakovině prostaty. Nemoci, která postihuje stále více mužů. Právě v Olomouckém kraji jsou čísla o počtu nemocných v rámci Česka jedny z nevyšších.



Autor: [Daniela Tauberová](#) 28.2.2009 8:17



Poslední koncert Pavla Nováka si na Štědrý den nenechalo na náměstí ujít tisíce Přerovanů.
Autor: DENÍK/Dagmar Rozkošná

Zpěvákovi dávali lékaři rok, nejvýše dva roky života.

Podle olomouckých specialistů to byl velký bojovník a prognózu nakonec přežil osmkrát. Je však spíše výjimka.

Proto lékaři opakovaně vybízejí muže k tomu, aby přišli s podezřením včas.

„U Pavla Nováka byla rakovina prostaty diagnostikována náhodně, píše o tom ve svých knihách, takže neříkám žádné lékařské tajemství,“ vzpomíná Vladimír Študent, přednosta urologické kliniky Fakultní nemocnice Olomouc.

„Chtěl skočit padákem, potřeboval k tomu lékařské vyšetření a mezi jinými mu odebrali krev na vyšetření PSA (prostatický sérový specifický antigen, pozn. red.),“ popisoval lékař.

Bylo pozdě, nemoc pokročila

Právě zaměstnanci z urologické a onkologické kliniky se o zpěváka v posledních letech intenzivně starali a on jim zase péči oplácel každoročním koncertem v areálu nemocnice.

Muzikant přitom neměl žádné potíže s močením, nestěžoval si ani na nějaké zvláštní bolesti zad.

„Hodnota PSA byla tak vysoká, že bylo jasné, že se jedná o onemocnění lokálně pokročilé, možná už s metastázemi,“ uvedl docent.

Tabulky, které vydávají přední urologické kliniky v USA a používají se i v České republice, předpovídaly tehdy Novákovi jeden až dva roky života.

„Byl velký bojovník. Podstoupil operaci. Po čase bylo nutné připojit hormonální terapii i chemoterapii. Ke všem léčebným procedurám přistupoval velmi zodpovědně, byl plný optimismu a elánu. To bylo asi důvodem, proč překonal i americké tabulky,“ řekl Študent.

Pacientů přibývá

Rakovina prostaty v Olomouckém kraji ročně postihne téměř tři stovky mužů. Podlehnu jich desítky.

„Poslední odhady předpokládají v roce 2009 až 4800 nově diagnostikovaných v celé republice a v Olomouckém kraji 280 až 300 případů,“ uvedl přednosta urologické kliniky.

„Bohužel jsme na jednom z předních míst,“ doplnil s tím, že například v roce 2005 zemřelo v zemi čtrnáct set mužů a v regionu šestaosmdesát.

„Pro srovnání při autonehodách v loňském roce zahynulo na devět set lidí,“ poznamenal.

Nárůst nově podchycených případů přitom stále mírně stoupá. Nejvíce nemocných je po sedmdesátce. Nejmladší pacient na olomoucké urologické klinice měl jedenačtyřicet let.

„Prokázala se rodinná zátěž. Právě muži, kteří mají v rodině takovou diagnózu, by měli chodit na pravidelné prohlídky již po čtyřicítce. Víme, že když onemocněl rakovinou prostaty otec, má dotyčný třikrát vyšší riziko, že onemocní také. Pokud má v rodině dva rodinné příslušníky s touto diagnózou, riziko je u něj pětkrát vyšší,“ varoval přednosta Študent.

Fakultní nemocnice: vlani 117 operací prostaty



I přesto, že specialisté opakovaně varují a zdůrazňují, proč mají muži jít včas k lékaři, mnozí stále chodí pozdě, kdy rakovina prostaty už překročila hranice orgánu.

„Tehdy je toto onemocnění téměř nevyléčitelné, lze jen zbrzdit jeho průběh,“ poznamenal docent.

„Jen pokud přijde muž s onemocněním lokalizovaným na prostatu, je šance ho vyléčit úplně. Nejlépe operačním řešením. I to však má svá rizika a komplikace. Udává se, že pracoviště, které provede méně než padesát operací za rok, má až dvojnásobný výskyt různých komplikací,“ vysvětloval přednosta kliniky. Loni zde

provedli 117 radikálních operací prostaty. „S minimálním výskytem nežádoucích pooperačních komplikací,“ dodal s tím, že v Česku se ročně provede na 800 takových operací.

Přijít včas znamená dobré vyhlídky

Úmrtnost na rakovinu prostaty se na olomoucké klinice i přes mírně rostoucí počet nemocných nezvedá a zůstává na stejné úrovni. „To považujeme za náš úspěch,“ uvedl přednosta Študent. Pokud nemocný přijde včas a nádor se odhalí v raném stádiu, jsou jeho vyhlídky velmi dobré. A budou ještě lepší díky nové biologické léčbě. Na klinice se již nyní zkouší například preparát ZD4054. Do studie zařadila desítku pacientů s pokročilým onemocněním. „Lék máme k dispozici teprve rok. Máme zařazeno 11 pacientů z toho 10 s pokročilým metastatickým onemocněním. Žádný nám nezemřel, ani neměl nějaké vážné nežádoucí komplikace,“ zhodnotil první zkušenosti přednosta. Předpokládá, že medikament by mohl být na trhu v roce 2013.

konec