



H U 0 0 0 2 1 8 6 6 0 B

(19) Országkód

HU**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG****MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL****SZABADALMI
LEÍRÁS**

(11) Lajstromszám:

218 660 B

(21) A bejelentés ügyszáma: P 95 02627
 (22) A bejelentés napja: 1994. 03. 10.
 (23) Módosítási elsőbbség: 1994. 07. 01.
 (30) Elsőbbségi adatok:
 08/029,095 1993. 03. 10. US
 (86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/US 94/02606
 (87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 94/20101

(51) Int. Cl.⁷

C 07 D 209/30
 A 61 K 31/404
 A 61 P 35/00

(40) A közzététel napja: 1996. 06. 28.
 (45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
 Közlönyben: 2000. 10. 30.

(72) Feltalálók:

Grindey, Gerald Burr, Indianapolis, Indiana (US)
 Grossman, Cora Sue, Indianapolis, Indiana (US)
 Howbert, James Jeffrey, Indianapolis, Indiana (US)
 Ray, James Edward, Indianapolis, Indiana (US)
 Toth, John Eldon, Indianapolis, Indiana (US)

(73) Szabadalmas:

Eli Lilly and Co., Indianapolis, Indiana (US)

(74) Képvisező:

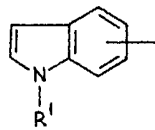
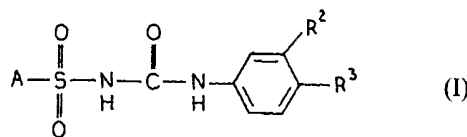
ifj. Szentpéteri Ádám, S. B. G. & K. Budapesti
 Nemzetközi Szabadalmi Iroda, Budapest

(54)

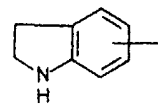
**Tumorellenes hatású indolszármazékok, azok előállítása
és az ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények**

KIVONAT

A találmány tárgya (I) általános képletű – ahol A jelentése (VI) vagy (VII) általános képletű csoport; R¹ jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport; R² és R³ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom vagy trifluor-metil-csoport, azzal a megkötéssel, hogy az R¹ és R² közül csak az egyiknek lehet a jelentése hidrogénatom – vegyületek, azok gyógyászati szempontból alkalmazható sói vagy szolvátjai, azok előállítása, alkalmazásuk gyógyszerkészítmények előállításánál, valamint ezeket a vegyületeket tartalmazó tumorellenes hatású gyógyszerkészítmények.



(VI)



(VII)

Az utóbbi években alapvető előrelépés történt a daganatos betegségek leküzdésére irányuló kémiai hatóanyagok és gyógyászati kezelések kifejlesztését illetően. A folyamatos haladás ellenére a rákos megbetegedések az emberi fájdalom és szenvedés elfogadhatatlan szintjét okozzák. A daganatos betegségek és a leukémia kezelésére szolgáló új és jobb eljárások iránti igény folytonosan ösztönzést ad új daganatellenes hatóanyagok felfedezésére, különösen vonatkozik ez a nem operálható vagy áttételes szolid tumorokra, mint amilyenek a tüdőrák különböző formái. Az Amerikai Egyesült Államokban a rákbetegségek évente egymillió új esetét diagnosztizálják, melynek több mint 90%-a nem hematopoetikus daganat, ahol az öt éves túlélési ráta javulása legjobb esetben is szerénynek mondható [B. E. Henderson és munkatársai, *Science*, 254: 1134–1137 (1991)].

A daganatos betegségek biológiai alapfolyamataira vonatkozó jelenlegi információáradat lehetővé teszi a tumorok heterogenitásának mélyebb megértését. A folyamatos munka arra a felismerésre vezetett, hogy az egyedi tumorok a daganatsejtek több alpopulációját tartalmazhatják, melyek döntő tulajdonságokban különböznek egymástól, nevezetesen sejtmagtípusban, morfológiájukban, immunogenitásban, növekedési sebességben, metasztázisra való hajlamukban és a daganatellenes szerekkel szemben mutatott viselkedésükben.

A daganatsejtek populációjában megmutatkozó nagyfokú heterogenitás miatt az új kemoterápiás hatóanyagoknak széles aktivitásspektrumúnak és magas terápiás indexűnek kell lenniük. Továbbá ezeknek az anyagoknak kémiailag stabilnak és más ágensekkel összeférhetőeknek is kell lenniük. Ugyancsak fontos az is, hogy bármely kemoterápiás kezelés a beteg számára, amennyire csak lehetséges, elviselhető és fájdalommentes legyen.

A találmány az új szulfonil-karbamidok sorozatát írja le, melyek alkalmasak a szolid tumorok kezelésére. Ezek a vegyületek szájon át adagolva hatásosak – ami természetesen a betegnek kisebb megterhelést jelent – és viszonylag nemtoxikusak. A vegyületeknek terápiás indexe kiváló. A vegyületek és készítményeik újak.

A szakterületen sok szulfonil-karbamid ismert. E vegyületek némelyike vércukorcsökkentő hatású és ilyen szempontból alkalmazott hatóanyag. Néhány szulfonil-karbamid gyomirtó és gombaellenes hatással bír. E vegyületek általános áttekintését az alábbi munkákban találjuk: Kurzer, *Chemical Reviews*, 50: 1 (1952) és C. R. Kahn és Y. Shechter, Goodman and Gilman's, *The Pharmacological Basis of Therapeutics* [Gilman és munkatársai, 8. kiadás (1990), 1484–1487].

Néhány diaril-szulfonil-karbamidot mint tumorellenes ágenszt írtak le például az 5 169 860 számú (F. Mohamadi és M. Spees, 1992. december 8.), a 4 845 128 (Harper és munkatársai, 1989. július 4.), az 5 110 830 számú (Harper és munkatársai, 1992. május 5.), az 5 116 874 számú (G. A. Poore, 1992. május 26.) amerikai egyesült államokbeli szabadalmak; a 0 467 613 számú európai szabadalmi közzététel (1992. január 22.); Grindley és munkatársai, *American Asso-*

ciation of Cancer Research, 27: 277 (1986)]; és Houghton és munkatársai, *Cancer Chemoterapy and Pharmacology*, 25: 84–88 (1989).

A találmány tárgya az (I) általános képletű – ahol 5 A jelentése (VI) általános képletű vagy (VII) képletű csoport;

R¹ jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport;

R² és R³ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom vagy trifluor-metil-csoport, az- 10 zal a megkötéssel, hogy R² és R³ közül csak egyik jelentése lehet hidrogénatom –

vegyület, gyógyászati szempontból alkalmazható sója vagy szolvátja. Ezek a vegyületek különösen alkalmasak emlősök e vegyületekre érzékeny neoplazmáinak 15 kezelésére.

A „halogénatom” kifejezés fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot jelent. A későbbi „1–6 szénatomos alkilcsoport” kifejezés egyenes vagy elágazó, 1–6 szénatomból álló láncot jelent, mint amilyen például – nem korlátozódva természetesen csak ezekre – a metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, terc-butil-, pentil-, izopentil- és hexilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületek általában N-[[[(szubsztituált fenil)-amino]-karbonil]-2,3-dihidro- 25 1H-indol-szulfonamidok vagy N-[[[(szubsztituált fenil)-amino]-karbonil]-(N₁-szubsztituált indol)-szulfonamidok származékként írják le. Ettől eltérő módon ezeket a vegyületeket sorolhatják az 1-(szubsztituált fenil)-3-(N₁-szubsztituált indol-szulfonil)-karbamidok vagy 30 1-(szubsztituált fenil)-3-(2,3-dihidro-1H-indol-szulfonil)-karbamidok vagy N- és N'-szubsztituált szulfonil-karbamidok közé is.

Az (I) általános képletű vegyületek az irodalomban ismert módszerekkel előállíthatók. Ezek az eljárások általában egy szulfonamidnak és egy izocianátnak vagy egy szulfonil-karbamátnak és egy megfelelően szubsztituált anilinnak a reagáltatását jelentik. 35

Az előállítás előnyös eljárásánál egy megfelelően szubsztituált (II) általános képletű szulfonamidot egy 40 (III) általános képletű izocianáttal reagáltatunk a megfelelő (I) általános képletű vegyületet nyerve.

A reakciót általában víz és egy vízzel elegyedő, nem reaktív oldószer – például tetrahydrofurán vagy aceton – elegyében végezzük bázis jelenlétében, ami lehet például nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, lítium-hidroxid, nátrium-metoxid, nátrium-hidrid vagy hasonló. A (III) általános képletű vegyületet általában egyenértékű mennyiségben vagy kis feleslegben alkalmazzuk, noha más arányok is működtethetők. Az alkalmazott bázis mennyisége rendszerint egyenértékű a (II) általános képletű vegyület mennyiségével. A reakciót általában 0 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre, előnyösen 20–30 °C hőmérsékleten. A reakció általában 3 óra alatt teljes. 50

Az (I) általános képletű vegyület előállításának egy, a fentiektől eltérő másik előnyös módja, amikor a (II) általános képletű szulfonamidot XCOOR⁴ általános képletű haloformiáttal reagáltatjuk, ahol X jelentése bróm- vagy klóratom; R⁴ jelentése alkilcsoport, előnyösen 1-3 szénatomos alkilcsoport. A reakcióban (IV) ál- 60

talános képletű karbamátot nyerünk, amit egy (V) általános képletű anilinnel reagáltatva jutunk a megfelelő (I) általános képletű vegyülethez. A (II) általános képletű vegyületnek (IV) általános képletű vegyületté való átalakítását rendszerint egy nem reaktív oldószerben, például acetonban vagy metil-etil-etonban végezzük savmegkötő, például alkálifém-karbonát (például kálium-karbonát) jelenlétében. A haloformiátot általában moláris feleslegben adjuk a rendszerhez, noha más arány is alkalmazható. A reakcióelegyet 30 °C hőmérséklet és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten visszafolyató hűtő alatt melegítjük 1–6 órán át, hogy hozzájussunk a kívánt (IV) általános képletű köztes termékhez (1. ábra).

A (IV) általános képletű karbamátot és a szubsztituált (V) általános képletű anilint azután közömbös, magas forráspontú oldószerben – például dioxánban, toluolban vagy 2-metoxi-etil-éterben – melegítjük 50 °C és a forráspont közötti hőmérsékleten, az (I) általános képletű kívánt terméket nyerve.

A (IV) általános képletű karbamát Atkins és Burgess módszerével is előállítható [G. Atkins és E. Burgess, *Journal of American Chemical Society*, 94: 6135 (1972)]. Ennél az eljárásnál a trietil-amin és a szubsztituált anilin benzolban készült oldatához szulfamoil-kloridot adunk a (IV) általános képletű karbamátot nyerve.

A (II), (III) és (V) általános képletű köztes termékek, valamint az előállítási eljárásnál felhasznált más reagensek kereskedelmi forgalomból beszerezhetők vagy ismert módon előállíthatók.

A találmány magában foglalja azokat az eljárásokat, melyek az (I) általános képletű vegyületek gyógyászati szempontból alkalmazható sóit használják fel, és ugyancsak magában foglalja az (I) általános képletű vegyület gyógyászati szempontból alkalmazható sóit is. Az (I) általános képletű vegyületek bázikus anyagokkal, például alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxidokkal, -karbonátokkal és -hidrogén-karbonátokkal reagáltathatók, ideértve – anélkül, hogy ezekre korlátoznánk – például a nátrium-hidroxidot, nátrium-karbonátot, kálium-hidroxidot, kalcium-hidroxidot, lítium-hidroxidot stb. A reakció eredményeként gyógyászati szempontból alkalmazható nátrium-, kálium-, lítium- vagy kalciumsó keletkezik. Szerves bázisok ugyancsak alkalmazhatók, például primer, szekunder vagy terciér alkil-aminok, mint amilyen a metil-amin, trietil-amin és hasonlóak.

A találmány kiterjed az (I) általános képletű vegyületek gyógyászati szempontból alkalmazható szolvátaira is. Az (I) általános képletű vegyületek egyesíthetők vízzel, metanollal, etanollal vagy acetonitrillel, gyógyászati szempontból alkalmazható szolvátot, például a megfelelő hidrátot, metanolátot, etanolátot vagy acetonitrilátot alkotva.

A találmány lehetővé teszi emlősök érzékeny neoplazmájának kezelését, ami abból áll, hogy a kezelésre szoruló szervezetbe az (I) általános képletű vegyületnek, gyógyászati szempontból alkalmazható sójának vagy szolvátjának az érzékeny neoplazmára hatással lévő mennyiségét juttatjuk be, ahol az (I) általános képletben

A jelentése (VI) vagy (VII) általános képletű csoport; R¹ jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport; R² és R³ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom vagy trifluor-metil-csoport, azaz a megkötéssel, hogy az R² és R³ közül egyidejűleg csak egy jelentése lehet hidrogénatom.

Az (I) általános képletű vegyületről kimutatható, hogy in vivo aktív az átültetett emlőstumorokkal szemben. Az (I) általános képletű vegyületek tumorellenes hatásának bemutatására néhány ilyen vegyületet megvizsgáltunk különféle allograft és xenograft tumoros egereken.

A jelen találmány szerinti szulfonil-karbamidok neoplazmaellenes hatásának bemutatására az egyik tumormodell a humán vastagbélxenograft VRC5 volt [J. A. Houghton és D. M. Taylor, *British Journal of Cancer*, 37: 213–223 (1978)]. A tumorsejtek a St. Jode's Children's Research Hospitaltól származtak, és ezt a tumort széles körben alkalmazzák mint humántumor-modellt.

Egy másik felhasznált tumormodell a C3H egér széles körben alkalmazott allograft 6C3HED lymphosarcomája, ami Gardner-lymphosarcomaként (GLS) is ismert. A 6C3HED lymphosarcomát a Division of Cancer Treatment, National Cancer Institute, Tumor Bank, maintained at E. G. and G. Mason Research (Worcester, Massachusetts, US) intézménytől kaptuk.

A tumorok első passzázsát folyékony nitrogénben tartottuk a standard technikát alkalmazva. Az átültetett tumorokat minden hatodik hónapban vagy ahogy szükséges volt, felújítottuk a Tumor Bankból. A tumort hetente kétszeri passzázsorozattal tartottuk fenn egereken.

Az alkalmazott módszer: a tumort eltávolítjuk a passzázsra használt állatokból, és steril körülmények között 1–3 mm élhosszú kockákra aprítjuk. A tumordarabok sterilizálását Antibiotic Medium 1 vagy Brain Heart Infusion (Difco, Detroit, Michigan, USA) felhasználásával ellenőrizzük. A xenograftdaganat-darabokat recipiens CD1 Nu/Nu egerekbe szubkután ültetjük be szúrscappal axillaris oldalra. Az allograft 6C3HED tumordarabokat analóg módon ültetjük be a recipiens C3H egerekbe.

A gyógyszeres terápiát a xenograft tumorokat hordozó egereknél a daganat beültetése utáni hetedik napon, a 6C3HED lymphosarcomát hordozó egereknél a beültetés utáni napon kezdjük el. A vizsgálandó vegyületet 2,5%-os Emulphor EL620 közegben alkalmazzuk (1:40 hígítás 0,9%-os sóoldatban), amit a GAF Corporationtól szerzünk be. Minden egyes bevitt dózis összértéke 0,5 ml. Minden állat súlyát megmérjük a vizsgálandó vegyület bevitele előtt és után. Az állatok táplálékot és vizet kívánalmak szerint kapnak.

Mindegyik kontrollcsoport és mindegyik azonos dózissal kezelt csoport 9 vagy 10 egérből áll, melyeket véletlenszerűen választunk ki a még kezeletlen állatok közül. A készítményeket szondázással szájon át adjuk be egy 18-as tű segítségével. A vegyületeket a humántumor xenograftoknál 10 napos, az allograftnál 8 napos vizsgálatra dozírozzuk, napi adagra lebontva.

A kezelés befejezése után öt nappal végezzük el a daganat kétirányú mérését (szélesség és hossz). Ehhez

egy digitális tapintóközzöt használunk, amit egy mikroszámológéphez kötünk [J. F. Worzalla és munkatársai, *Investigational New Drugs*, 8: 241–251 (1990)]. Ezekből az adatokból az alábbi képlet felhasználásával számítjuk ki a daganat tömegét:

$$\text{daganat tömege (mg)} = \frac{\text{daganat hossza (mm)} \times [\text{daganat szélessége (mm)}]^2}{2}$$

Legalább egy azonos számú egérből álló kontrollcsoport állatait ugyanilyen térfogatú 2,5%-os Emulphorral kezelünk csak. A gátlási százalékot úgy határozzuk meg, hogy a kezelt csoport átlagos tumorméretének a kontrollcsoport tumorméretéhez viszonyított hányadosát kivonjuk 1-ből és a kapott értéket megszorozzuk százszal.

A szájon át adott (I) általános képletű vegyületek VRC5 humán vastagbél-adenokarcinómával és 6C3HED lymphosarcomával szembeni aktivitásának eredményeit az I. táblázatban foglaltuk össze. A táblázat első oszlopában a vizsgált vegyülettel foglalkozó példa száma szerepel; a második oszlopban a vizsgált humán tumorxenograft és egérrallograft szerepel; a 3. oszlopban az (I) általános képletű vegyület dózisént adjuk meg mg/testsúlykilogrammban; a 4. oszlopban a daganatnövekedés gátlását tüntetjük fel százalékban kifejezve; az 5. oszlopban látható a kísérlet során elpusztult és az összesen felhasznált állat száma.

I. táblázat

Az (I) általános képletű vegyületek in vivo aktivitása allograft és xenograft tumorokkal szemben

A példa száma	Tumor-típus	Dózis, mg/kg	Gátlás, %	Állatszám, elpusztult/összes
1.	6C3HED	280	44	0/9
2.	6C3HED	900	100	1/10
		450	100	0/10
		VRC5	40	56
		20	18	0/9
3.	VRC5	80	100	0/10
		40	95	1/10
		20	81	1/9

Az (I) általános képletű vegyületek a fent megadott tumorokon kívül másokkal szemben is aktívak, köztük néhány olyan tumorral is, melyek a kemoterápiás kezelésre rendszerint nem reagálnak. Ezek a vegyületek kiterjedt antineoplazmás aktivitást mutatnak minimális toxicitással.

Mint ahogy az (I) általános képletű vegyületek neoplazmaellenes ágensek, a találmány módszert nyújt emelők érzékeny neoplazmájának kezelésére, ami abból áll, hogy a kezelésre szoruló szervezetébe az (I) általános képletű vegyületnek, annak gyógyászati szempontból alkalmazható sójának vagy szolvátjának hatásos mennyiségét juttatjuk be. A nevezett vegyületek különösen alkalmasak szolid tumorok kezelésére, ideértve a karcinómákat, például a petefészek-karcinómát, a nem

kissejtes tüdőkarinómát, a gyomor-, hasnyálmirigy-, prosztata-, renalis sejt-, mell-, vastag- és végbélkarinómát, kissejtes tüdőkarinómát, melanómát, a fej és nyak karinómáit; a sarcomákat, például a Kaposi-sarcomát és a rhabdomyosarcomát.

Az (I) általános képletű vegyületeket általában gyógyszerkészítményként juttatjuk a szervezetbe. Ezek a készítmények különféle utakon adhatók be, nevezetesen szájon át, végbélen keresztül, bőrön át, szubkután, intravénásan, intramuszkulárisan és orron keresztül. Ezek a készítmények alkalmasak szolid tumorok kezelésére, ideértve a karcinómákat, például a petesejt-karcinómát, a nem kissejtes tüdőkarinómát, a gyomor-, hasnyálmirigy-, prosztata-, renalis sejt-, mell-, vastag- és végbélkarinómát, a kissejtes tüdőkarinómát, a melanómát, a fej és nyak karinómáit; és a sarcomákat, például a Kaposi-sarcomát és a rhabdomyosarcomát.

Az (I) általános képletű vegyületeket előnyösen orális gyógyszerkészítmények alakjában adjuk be. Ezeket a készítményeket a szakterületen jól ismert módszerekkel készítjük el. A készítmény legalább egy aktív vegyületet tartalmaz.

A találmány további tárgya új gyógyszerkészítmények, melyek hatóanyagként (I) általános képletű vegyületet, gyógyászati szempontból alkalmazható sóját vagy szolvátját tartalmazza gyógyászati szempontból alkalmazható vivőanyagok, kötőanyagok vagy hígítók kíséretében. A jelen találmány szerinti készítményeket általában úgy készítjük el, hogy az aktív alkotórészt elkeverjük a kötőanyaggal, hígítjuk a kötőanyagban vagy bezárjuk a hordozóanyagba, ami lehet kapszula, papír vagy más alakban. Amikor a közeg hígítóként szolgál, az lehet folyékony, félfolyékony vagy szilárd, működhet a hatóanyag hordozóanyagaként vagy közegeként. A készítmény lehet tableta, pirula, por, lószeg, elixír, szuszpenzió, emulzió, oldat, szirup, aeroszol (szilárd vagy folyékony közegben), 10% (tömeg) hatóanyagot tartalmazó kenőcs, kúp, steril befecskendezhető oldat, steril csomagolt por alakjában, tasakba, lágy- vagy keményzselatin kapszulába zárva.

A készítmény előállításánál szükséges lehet a hatóanyag megfelelő részecskeméretűre való őrlése, mielőtt a többi alkotórésszel összekevernénk. Ha a hatóanyag lényegében oldhatatlan, általában 0,0074 mm (200 mesh) részecskeméretnél finomabbra őrljük. Amennyiben a hatóanyag vízben oldódik, az őrlést úgy végezzük, hogy a részecskék mérete azonos legyen, például 0,42 mm (40 mesh).

Alkalmas adalékanyag például a laktóz, dextróz, szacharóz, szorbitol, mannitol, tragakant, zselatin, keményítők, akácmézga, kalcium-foszfát, alginátok, kalcium-szilikát, mikrokristályos cellulóz, poli(vinil-pirrolidon), cellulóz, víz, szirup és metil-cellulóz. A készítmény tartalmazhat még: síkosítóanyagot, például talkumot, magnézium-sztearátot és ásványi olajat; nedvesítőanyagot; emulgeáló- és szuszpendálóanyagokat; tartósítószerket, például metil-hidroxi-benzoátot, propil-hidroxi-benzoátot, édesítő- és aromaanyagokat. A készítmény összeállítható úgy, hogy a hatóanyag gyorsan, feltartóztatva vagy elhúzva jusson be a szer-

vezetbe az adagolás után. Ennek megoldásai a szakterületen ismertek.

A készítményt előnyösen egységnyi dózisokban formázzuk meg, az egyes dózisok 5–500 mg, általában 25–300 mg hatóanyagot tartalmaznak. Az „egységnyi dózis” fizikailag elkülönített adagot jelent, ami alkalmas az ember vagy emlősök hatóanyag-dozírozására. Mindegyik egység a kívánt terápiás hatást kiváltó előre meghatározott mennyiségű hatóanyagot tartalmazza a gyógyászati szempontból alkalmazható adalékanyagok kíséretében.

A hatóanyag széles dózistartományban hatásos. A napi dózis például 0,5 és 600 mg közé esik testsúlykilogrammonként. Felnőtt embernél előnyös dózis: 1–50 mg/kg, egy vagy osztott adagban beadva. Nyilvánvaló azonban, hogy a beadandó hatóanyag tényleges mennyiségét az orvos határozza meg a körülmények figyelembevételével, ideértve a kezelendő állapotot, a bevitel módját, a tényleges vegyületet, a beteg korát, súlyát és reagálását, valamint a beteg tüneteinek súlyosságát. A fent megadott dózishatárok ezért nem jelentenek korlátozást a találmány oltalmi körére.

A jelen találmány egy másik előnyös kivitelezési módja a bőrön keresztüli bevitelre való készítmények („tapaszok”). Az ilyen transzdermális bevitelre alkalmas tapaszok a találmány szerinti vegyület ellenőrzött mennyiségének folyamatos vagy megszakított infúziójára alkalmasak. A hatóanyagok bevitelére szolgáló, bőrön alkalmazott tapaszok összetétele és alkalmazása a szakterületen jól ismert (például 5 023 252 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalom; 1991. június 11.). Ezek a tapaszok elkészíthetők oly módon, hogy a belőlük való hatóanyag-felzabálás folyamatos, pulzatív vagy a kívánalmaknak megfelelő.

Gyakran kívánatos és szükséges, hogy a hatóanyag közvetlenül vagy közvetve az agyba jusson. A közvetlen bevitel technikája általában egy katéter bevezetését jelenti a retractor rendszerbe, kikerülve a vér-agyagátat. Az ilyen beültetett rendszer leírását, mely a hatóanyagot a test meghatározott anatómiai területeire juttatja, az 5 011 472 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalomban találjuk (kibocsátva 1991. április 30-án).

Általában előnyösebb a közvetett módszer, ami rendszerint olyan készítményt jelent, ahol a hatóanyag latenciáját a hidrofíli vegyületnek egy lipidoldékony hatóanyaggá vagy előhatóanyaggá való átalakításával érjük el. A latenciát általában úgy érjük el, ha a molekulán lévő hidroxil-, karbonil-, szulfát- vagy primer aminocsoportokat gátoljuk, ezzel a vegyületet lipidoldhatóbbá tesszük, és így képesek átjutni a vér-agy gáton. Ettől eltérő módon a hidrofíli hatóanyag bejutása fokozható hipertóniás hatású oldat artériás infúziójával, ami átmenetileg képes megnyitni a vér-agy gátat.

A példákban a kifejezéseket és rövidítéseket a szokásos értelmükben használjuk, hacsak másként nem jelezük. A „°C” jelentése Celsius-fok; az „n” jelentése normál vagy normalitás; a „mmol” jelentése millimol; a „g” jelentése gramm; a „ml” jelentése milliliter; „M” jelentése mólos vagy molaritás; az „FDMS” jelentése

„field deszorpciós” tömegspektrometria; „NMR” jelentése mágneses magrezonancia.

Az elmondottak szemléltetésére az alábbiakban példákat adunk meg. A példák kizárólag szemléltető célzatúak, és semmiképpen nem korlátozzák a találmány oltalmi körét.

1. példa

N-[[[(4-Klór-fenil)-amino]-karbonil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-szulfonamid

10 g (0,062 mol) N-acetil-indol feloldunk 30 ml metilén-kloridban, és az oldatot 0 °C hőmérsékletre hűtjük. 15 perc alatt 28,9 g (0,248 mol) klór-szulfonsavat adunk cseppenként az oldathoz. A reakcióelegyet 40 °C hőmérsékletre melegítjük, és ezen a hőmérsékleten tartjuk 2 órán át.

2 óra elteltével a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és óvatosan 300 ml jéghez öntjük. 50 ml metilén-kloridot és 10 ml tetrahidrofuránt adunk hozzá, a szerves fázist nátrium-szulfáton keresztül csepegtetjük át, 50-50 ml metilén-kloriddal még kétszer extrahálunk, és ezt az extraktumot is átsepegtetjük nátrium-szulfáton. A három szerves fázist egyesítjük és bepároljuk.

A szilárd bepárlási maradékot a lehető legkisebb mennyiségű acetonban feloldjuk, és 200 ml tömény ammónium-hidroxidhoz öntjük. A nyert oldatot 60 °C hőmérsékletre melegítjük, majd 400 ml vízzel meghígítjük. Ezt az oldatot szobahőmérsékletre hűtjük, majd szobahőmérsékleten hagyjuk állni néhány órán át.

A szilárd anyag alakjában kiváló N-acetil-indolin-5-szulfonamidot szűréssel összegyűjtjük, vízzel mossuk és csökkentett nyomáson megszáritva 8,01 g (54%) terméket kapunk. 7,2 g (0,030 mol) N-acetil-indolin-5-szulfonamidot 15 ml acetonban szuszpendálunk, és 31,5 ml 1 n nátrium-hidroxid-oldatot (0,0315 mol) adunk hozzá. 5 perc alatt tiszta, halványárga oldat keletkezik, amit szobahőmérsékleten kevertetünk 15 peren át.

5,07 g (0,033 mol) 4-klór-fenil-izocianátot feloldunk 16 ml acetonban, és cseppenként hozzáadjuk az N-acetil-indolin-5-szulfonamidot tartalmazó oldathoz. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertetjük egy éjszakán át. A keletkezett szilárd anyagot szűréssel eltávolítjuk, és a szűrletet 31,5 ml 1 n sósavval megsavanyítjuk. Az oldatból gumyszerű, fehér csapadék válik ki. Ezt a keveréket 150 ml vízzel meghígítjük, és egy éjszakán át kevertetjük szobahőmérsékleten. A keletkezett N-[[[(4-klór-fenil)-amino]-karbonil]-1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-szulfonamidot szűréssel összegyűjtjük, vízzel mossuk, és csökkentett nyomáson szárítjuk. Hozam: 10,64 g (90%).

0,79 g (0,002 mol) N-[[[(4-klór-fenil)-amino]-karbonil]-1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-szulfonamidról 0,01 mol hidrazin-hidrát hozzáadásával eltávolítjuk az acetilcsoportot. A reakcióelegyet 70 °C hőmérsékletre melegítjük, és ezen a hőmérsékleten tartjuk 5 órán át. Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és csökkentett nyomáson bepároljuk. Az olajos maradékot vízben felvesszük, és etil-acetát/tetrahidrofurán elegyével

vel extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton csepegtetjük át és bepároljuk. Az olajos maradékot „flash”-kromatográfiával tisztítjuk (dietyl/hexán 3:1 elegye, mely 1% ecetsavat tartalmaz), 0,17 g (24%) kívánt terméket nyerve szilárd anyag alakjában.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO), δ :

2,99 (t, $J=8$ Hz, 2 H, CH_2CH_2), 3,55 (t, $J=8$ Hz, 2 H, CH_2CH_2), 6,49 (d, $J=8$ Hz, 1 H, ArH), 6,55 (széles, 1 H, CH_2NH), 7,34 (ABq, $J=8$ Hz, $\Delta\nu=21$ Hz, 2 H, ArH), 7,51 (s, átfedő d, 2 H, ArH), 8,80 (s, 1 H, ArNH), 10,40 (sz, 1 H, SO_2NH).

UV (EtOH) λ_{max} (ϵ): 252 (24 510) nm.

IR(KBr): 3340, 1607, 1541, 1494, 1450, 1170, 1145, 1117, 1065, 576 és 550 cm^{-1} .

EIMS m/e : 351 (M^+).

Elemanalízis a $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ képlet alapján:

számított: C: 51,21, H: 4,01, N: 11,94,

S: 9,11%;

mért: C: 51,41, H: 4,19, N: 11,70,

S: 8,98%.

2. példa

N-[[3,4-Diklór-fenil]-amino]-karbonil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-szulfonamid

Az etil-(indolin-5-szulfonamid-1-karboxilát) előállítása

125 ml (1,9 mol) klór-szulfonsavat tartalmazó edényhez nitrogén gáz alatt erőteljes kevertetés mellett 20 perc alatt hozzáadunk részletekben 70,5 g (0,37 mol) etil-(indolin-1-karboxilát)-ot. Az etil-(indolin-1-karboxilát)-ot ismert módon állítjuk elő. Lásd például: Oliveiera és munkatársai, Journal of the Chemical Society, Perkins Transactions I. 1977: 1477 (1977). Miután 90 percen át szobahőmérsékleten tartottuk, a reakcióelegyet óvatosan 500 g jégdarához öntjük, és 3×200 ml metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat kalcium-szulfáton átszűrve megszáritjuk és bepároljuk. A nyert nyers szulfonil-kloridot 500 ml tömény ammónium-hidroxidban kevertetjük 2 órán át. Az anyagot kiszűrjük, 500 ml vízzel, majd 500 ml dietyl-éterrel mossuk, és csökkentett nyomáson szárítva 80,4 g (81%) szulfonamidot kapunk fehér, szilárd anyag alakjában.

Olvadáspont: 164–165 °C.

R_f (1/1, EtOAc/hexán)=0,28.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO), δ :

1,26 (t, 3 H, $J=7,1$ Hz, 2 H, CH_2CH_3), 3,13 (t, 2 H, $J=8,7$ Hz, CH_2CH_2), 3,97 (t, 2 H, $J=8,7$ Hz, CH_2CH_2), 4,19 (q, 2 H, $J=7,1$ Hz, CH_2CH_3), 7,18 (s, 2 H, D_2O -dal kicserélve, SO_2NH_2), 7,61–7,63 (s, átvédve d-vel, 2 H, Ar-H) és 7,70 (sz, 1H, Ar-H).

UV (EtOH) λ_{max} (ϵ): 262,6 (20 668), 208,6 (20 726) és 204,6 (20 527) nm

IR (KBr): 3326, 3229, 1693, 1489, 1325, 1186, 1046, 911, 828 és 768.

FDMS (MeOH) m/e : 270 (M^+).

Elemanalízis a $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ képlet alapján:

számított: C: 48,88, H: 5,22, N: 10,36%;

mért: C: 48,08, H: 5,40, N: 10,56%.

12,0 g (44,0 mmol) etil-(indolin-5-szulfonamid-1-karboxilát) 44 ml 1 n nátrium-hidroxid-oldat és 22 ml acetone elegyében készült oldatához 10 perc alatt csepenként hozzáadjuk 8,6 g (44,3 mmol) 3,4-diklór-fenil-izocianát 22 ml acetoneban készült oldatát. 2 órával később a keveréket leszűrjük, a szűrletet 44 ml 1 n sósav-oldattal kezeljük. A keletkezett szilárd anyagot szűréssel kinyerjük, 100 ml vízzel átöblítjük és 250 ml etanollal szuszpendáljuk 1 órán át. A szűrést követően a kiszűrt anyagot 50 ml etanollal, majd 200 ml dietyl-éterrel mossuk, és csökkentett nyomáson szárítva 17,8 g (89%) tisztított N-[[3,4-diklór-fenil]-amino]-karbonil]-2,3-dihidro-1-etil-karboxilát-1H-indol-5-szulfonamidot nyerünk.

15 Olváspont: 187–188 °C.

R_f (9/1, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$)=0,35.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO), δ :

1,26 (t, 3 H, $J=7,0$ Hz, OCH_2CH_3), 3,15 (t, 2 H, $J=8,4$ Hz, CH_2CH_2), 4,00 (t, 2 H, $J=8,4$ Hz, CH_2CH_2), 4,19 (q, 2 H, $J=7,0$ Hz, CH_2CH_3), 7,27 (m, 1 H, Ar-H), 7,50 (d, 1 H, $J=8,8$ Hz, Ar-H), 7,68 (s, 1 H, Ar-H), 7,73–7,85 (m, átfedés s-sel, 3 H, Ar-H), 9,10 (s, 1 H, D_2O -dal kicserélve NH) és 10,9 (sz, D_2O -dal kicserélve, SO_2NH).

25 UV (EtOH) λ_{max} (ϵ): 265,0 (19 475), 252,4 (20 830) és 208,8 (34 048) nm.

IR (KBr): 3350, 1732, 1677, 1595, 1540, 1449, 1320, 1197, 1050 és 889 cm^{-1} .

FDMS (MeOH) m/e : 457, 459, 461 (M^+).

30 Elemanalízis a $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ képlet alapján:

számított: C: 47,17, H: 3,74, N: 9,17%;

mért: C: 47,37, H: 3,91, N: 9,02%.

11,0 g (25,0 mmol) a fentiek szerint nyert karbamátot 125 ml 2 n kálium-hidroxid-oldatban forralunk visszafolyató hűtő alatt 1 órán át. Az oldatot jeges fürdőben lehűtjük, a reakciót 50 ml 5 n sósav hozzáadásával leállítjuk. Szűrés és szárítás után kívánt nyersterméket kapunk, amelyet 50 ml 1 n nátrium-hidroxid-oldat és 450 ml víz elegyében feloldunk, majd szűréssel eltávolítjuk a nem oldódó anyagot. A szűrletet 50 ml 1 n sósavval kezeljük, a kicsapódó szilárd anyagot szűréssel összegyűjtjük és megszáritjuk, 3,9 g (40%) N-[[3,4-diklór-fenil]-amino]-karbonil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-szulfonamidot kapunk.

45 Olváspont: 125 °C.

R_f (THF)=0,52.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO), δ :

2,96 (t, 2 H, $J=8,4$ Hz, CH_2CH_2), 3,52 (t, 2 H, $J=8,4$ Hz, CH_2CH_2), 3,52 (t, 2 H, $J=8,4$ Hz, CH_2CH_2), 6,45 (d, 2 H, $J=8,1$ Hz, Ar-H), 6,55 (sz, 1H, D_2O -dal kicserélve NH), 7,46 (d, átfedve s-sel, 3 H, Ar-H), 9,02 (s, 1H, D_2O -dal kicserélve s, 3 H, NH) és 10,6 (sz, 1H, D_2O -dal kicserélve, SO_2NH).

55 UV (1:1, pH=7, puffer/MeOH): λ_{max} (ϵ): 258,2 (30 477) és 209,6 (43 326) nm.

IR (KBr): 3344, 1707, 1607, 2477, 1171, 1119 és 857 cm^{-1} .

FDMS (MeOH) m/e : 270 (M^+).

60 Elemanalízis a $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ képlet alapján:

számított: C: 46,64, H: 3,39, N: 10,80%;
mért: C: 46,68, H: 3,40, N: 10,81%.

3. példa

N-[[[(3,4-Diklór-fenil)-amino]-karbonil]-1-metil-1H-indol-5-szulfonamid

N-Metil-indolin-5-szulfonamid

Egy háromliteres, háromnyakú, mechanikai keverővel ellátott edénybe bemérünk 27 g (100 mmol) a 2. példában leírtak szerint előállított etil-indolin-1-karboxilát-5-szulfonamidot és 100 ml vízmentes tetrahidrofuránt. 20 perc és nitrogéngáz alatt adagokban hozzáadunk 10 g (250 mmol) 95%-os lítium-alumínium-hidridet, erős exoterm reakciót észlelve. A reakciókeveréket szobahőmérsékleten kevertetjük, majd HPLC-vel analizáljuk (fordított fázisú szilárd fázis, acetonitril/víz/foszforsav, 40:60:0,2 elegy, 1 ml/perc, detektálás 254 nm-on). 2 óra elteltével a reakciókeveréket teljes fűrdőben lehűtjük, és a reakciót jég óvatos hozzáadásával leállítjuk, amíg már nem tapasztalunk reakciót. 65 ml tömény sósav hozzáadásával a kémhatást pH=3 értékre állítjuk be. A szervetlen szilárd anyagot szűrővel eltávolítjuk, és a szűrletet bepárolva 23 g cserbarna szilárd anyagot kapunk. A nyersterméket 250 ml vízben kevertetjük 30 percen át, majd szűrjük, a kiszűrt anyagot 300 ml vízzel és 300 ml dietil-éterrel mossuk. Csökkentett nyomáson megszáritva 17,3 g (81%) szulfonamid terméket kapunk. Az analitikai mintához a terméket metanolban átkristályosítjuk.

Olvadáspont: 176–177 °C.

R_f : (1/1 EtOAc/hexán)=0,29.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO), δ :

2,74 (s, 3 H, NCH_3), 2,92 (t, 2 H, $J=8,4$ Hz, CH_2CH_2), 3,38 (t, 2 H, $J=8,4$ Hz, CH_2CH_2), 6,47 (d, 1H, $J=8,3$ Hz, Ar-H), 6,91 (sz, 2 H, D_2O -dal kicserélve, SO_2NH_2), 7,39 (s, 1H, Ar-H) és 7,44 (d, 1H, $J=8,3$ Hz, Ar-H).

IR (KBR): 3314, 3239, 1605, 1509, 1313, 1170 és 1062 cm^{-1} .

FDMS (MeOH), m/e : 212 (+).

Elemanalízis a $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ képlet alapján:

számított: C: 50,92, H: 5,70, N: 13,20%;

mért: C: 50,87, H: 5,62, N: 12,91%.

225 mg (1,06 mmol) N-metil-indolin-5-szulfonamidot 8 ml metanolban összekeverünk 84 mg 10%-os palládium/szén katalizátorral, és 23 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alatt. További 100 mg 10%-os palládium/szén katalizátort és 5 ml metanol adunk a keverékhez, és a forralást további 23 órán át folytatjuk. A lehűlt reakciókeveréket celitrétegen átszűrjük, a szűrletet bepároljuk, a nyersterméket tetrahidrofuranban oldjuk, és ismét átszűrjük celitrétegen. A szűrletet bepárolva 211 mg (95%) N-metil-1H-indol-5-szulfonamidot kapunk. Ezt a köztes terméket előállíthatjuk más ismert eljárással is, ahol N-metil-indolin-5-szulfonamidot és 2,3-diklór-5,6-diciano-1,4-benzokinont (DDQ) etilén-glikol-monometil-éterben forralunk visszafolyató hűtő alatt. A hozam ez esetben 35%-os. Lásd például H. Breuer és H. Höhn, *Chimie Therapeutique*, 6: 659 (1973).

Olvadáspont: 225–227 °C.

R_f (EtOAc)=0,59.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO), δ :

3,82 (s, 3 H, N-CH_3), 6,58 (d, 1 H, $J=3,0$ Hz, Ar-H), 7,11 (s, 2 H, D_2O -dal kicserélve, SO_2NH), 7,47 (d, 1 H, $J=3,03$ Hz, Ar-H), 7,58 (s, 2 H, Ar-H) és 8,03 (s, 1 H, Ar-H).

IR (KBR): 3330, 3235, 2948, 1512, 1326, 1145 és 1062 cm^{-1} .

FDMS (MeOH), m/e : 210 (+).

5 Elemanalízis a $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ THF képlet alapján: számított: C: 52,96, H: 5,44, N: 11,97%
mért: C: 52,62, H: 5,06, N: 11,53%.

Az 1-metil-1H-indol-5-szulfonamidot 1,16 g (6,20 mmol) 3,4-diklór-fenil-izocianáttal reagáltatjuk a 2. példában leírtak szerint. A reakció termékeként 620 mg N-[[[(3,4-diklór-fenil)-amino]-karbonil]-1-metil-1H-indol-5-szulfonamidot kapunk.

A termék fizikai-kémiai adatai megfelelnek az alábbi 4. példában nyert termék adatainak.

20

4. példa

Alternatív eljárás az N-[[[(3,4-diklór-fenil)-amino]-karbonil]-1-metil-1H-indol-5-szulfonamid előállítására

25 Ismert eljárással előállítunk egy adag [(2,3-dihidro-1-metil-1H-indol-5-il)-szulfonil]-karbaminsav-etil-észtert (lásd például Burges és Atkins, mint fent). N-metil-indolint [előállítva G. Gribble és munkatársai, *Synthesis*, 1977: 859 (1977)] 28 g (150 mmol) karbeto-szulfamoil-kloriddal és 21 ml (150 mmol) trietil-aminnal reagáltatunk 200 ml benzolban. 25 g (59%) nyersterméket kapunk regioizomer keverékeként. Kromatografálás után (szilikagél, 100% diklór-metán) 11,3 g (27%) kivánt [(2,3-dihidro-1-metil-1H-indol-5-il)-szulfonil]-karbamidsav-etil-észtert nyerünk.

30 R_f (1/1 EtOAc/hexán)=0,36.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO), δ :

1,06 (t, 3 H, $J=7,0$ Hz, OCH_2CH_3), 2,80 (s, 3 H, NCH_3), 2,90 (t, 2 H, $J=8,5$ Hz, NCH_2CH_2), 3,45 (t, 2 H, $J=8,5$ Hz, NCH_2CH_2), 3,96 (q, 2 H, $J=7,0$ Hz, OCH_2CH_3), 6,50 (d, 1H, $J=8,4$ Hz, Ar-H), 7,38 (s, 1H, Ar-H), 7,50 (d, 1H, $J=8,4$ Hz, Ar-H) és 11,5 (sz, 1H, D_2O -dal kicserélve, NH).

FDMS (MeOH), m/e : 284 (M+).

40 Elemanalízis a $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ képlet alapján:

számított: C: 50,69, H: 5,67, N: 9,85%;

mért: C: 50,94, H: 5,74, N: 9,85%.

2,0 g (7,0 mmol), a fentiek szerint előállított (2,3-dihidro-1-metil-1H-indol-5-szulfonil)-karbaminsav-etil-észter 40 ml ecetsavban készült oldatához hozzáadunk 2,55 g (9,5 mmol) mangán(III)-acetát-dihidrátot, és 15 órán át kevertetjük szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet 400 ml vízhez öntjük, és a kivált szilárd anyagot szűrővel összegyűjtjük. A kiszűrt anyagot vízben újraszuszpedáljuk, szűrővel kinyerjük és levegőn szárítjuk 1,5 g (75%) (1-metil-1H-indol-5-il-szulfonil)-karbaminsav-etil-észtert nyerve. Analitikai mintához a terméket szilikagélen „flash”-kromatográfiával tisztítjuk (etil-acetát/hexán).

Olvadáspont: 153–155 °C.

60 R_f (EtOAc)=0,56.

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO), δ:

1,05 (t, 3 H, J=7,2 Hz, OCH₂CH₃), 3,83 (s, 3 H, NCH₃), 3,93 (q, 2 H, J=7,2 Hz, CH₂CH₃), 6,65 (d, 1 H, J=3,1 Hz, Ar-H), 7,53 (d, 1 H, J=3,1 Hz, Ar-H), 7,62 (s, 2 H, Ar-H), 8,15 (s, 1 H, Ar-H), (sz, 1 H, D₂O-dal kicserélve, SO₂NH).

UV (EtOH) λ_{max} (ε): 284,5 (4494) és 234,0 (41 100) nm.
IR (KBr): 3236, 1749, 1433, 1342, 1223, 1143 és 1058 cm⁻¹.

FDMS (MeOH), m/e: 282 (M⁺).

Elemenálízis a C₁₂H₁₄N₂O₄S képlet alapján:

számított: C: 51,05, H: 5,00, N: 9,92%;

mért: C: 51,20, H: 4,71, N: 9,97%.

1,0 g (3,55 mmol) fenti karbamáterméket 0,69 g (4,26 mmol) 3,4-diklór-anilinnel reagáltatunk, 35 ml toluolban 2 órán át forralva visszafolyató hűtő alatt, időnként a vizet (összesen 10 ml-t) Dean-Stark-csapdával eltávolítva. A lehűlt reakciókeverékből szűréssel és levegőn való szárítással 1,19 g (85%) kívánt terméket nyerünk.

Olvadáspont: 193–194 °C.

R_f: (19/1, CH₂Cl₂/MeOH)=0,35.

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO), δ:

3,83 (s, 3 H, N-CH₃), 6,65 (d, 1 H, J=3,0 Hz, Ar-H), 7,22 (dd, 1 H, J=2,5, 8,8 Hz, Ar-H), 7,45 (d, 1 H, J=8,8 Hz, Ar-H), 7,52 (d, 1 H, J=3,1 Hz, Ar-H), 7,61–7,71 (átfedő multiplettek, 3 H, Ar-H), 8,20 (s, 1 H, Ar-H), 9,04 (s, 1 H, D₂O-dal kicserélve, NH) és 10,81 (sz, 1 H, D₂O-dal kicserélve, SO₂NH).

UV (EtOH) λ_{max} (ε): 284,8 (6944), 235,0 (58 699) és 210,2 (41 775) nm.

IR (KBr): 3330, 3235, 1707, 1588, 1526, 1462, 1324, 1149 és 1042 cm⁻¹.

FDMS (MeOH), m/e: 397, 399, 401 (M⁺).

Elemenálízis a C₁₆H₁₃Cl₂N₃O₃S képlet alapján:

számított: C: 48,25, H: 3,29, N: 10,55%;

mért: C: 48,50, H: 3,41, N: 10,47%.

5. példa

Keményzselatin kapszula töltelke:

Alkotórész	Mennyiség (mg/kapszula)
N-[[[3, 4-diklór-fenil]-amino]-karbonil]-1-metil-1H-indol-5-szulfonamid	250,0
keményítő	305,0
magnézium-sztearát	5,0

A fenti alkotórészeket összekeverjük, és 560 mg keveréket keményzselatin kapszulába töltünk.

6. példa

A tableta összetétele:

Alkotórész	Mennyiség (mg/kapszula)
N-[[[4-trifluor-metil-fenil]-amino]-karbonil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-szulfonamid	250,0
cellulóz, mikrokristályos	400,0
kolloidális szilícium-dioxid	10,0
sztearinsav	5,0

A komponenseket összekeverjük, és 665 mg súlyú tablettákká préseljük.

7. példa

5 Inhalálható száraz por összetétele:

Alkotórész	Tömeg%
N-[[[3-fluor-fenil]-amino]-karbonil]-1-izopropil-1H-indol-6-szulfonamid	5
laktóz	95

10 A hatóanyagot összekeverjük a laktózzal, és a keveréket egy szárazpor-inhalátor készülékbe helyezzük.

8. példa

60 mg hatóanyagot tartalmazó tabletták összetétele:

Alkotórész	Mennyiség (mg/tabletta)
N-[[[4-bróm-fenil]-amino]-karbonil]-2,3-dihidro-1H-indol-4-szulfonamid	60,0
keményítő	45,0
20 mikrokristályos cellulóz	35,0
poli(vinil-pirrolidon) (10%-os vizes oldat)	4,0
nátrium-karboxi-metil-keményítő	4,5
magnézium-sztearát	0,5
talkum	1,0
összesen:	150,0

A hatóanyagot, keményítőt és cellulózt 0,84 mm (20 mesh) szitaszámú szitán engedjük át, alaposan összekeverjük. Az így nyert port összekeverjük a poli(vinil-pirrolidon)-oldattal, majd egy 16 mesh szitaszámú szitán engedjük át. Az így kapott granulátumot 50–60 °C hőmérsékleten szárítjuk, és egy 1,2 mm (16 mesh) szitaszámú szitán engedjük át. A nátrium-karboxi-metil-keményítőt, magnézium-sztearátot és talkumot 0,59 mm (30 mesh) szitaszámú szitán átszítjuk és hozzáadjuk a granulátumhoz, majd összekeverés után a keveréket 150 mg tömegű tablettákká sajtoljuk.

9. példa

80 mg hatóanyagot tartalmazó kapszulák összetétele:

Alkotórész	Mennyiség (mg/kapszula)
N-[[[3-(terc-butil)-fenil]-amino]-karbonil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-szulfonamid	80,0
keményítő	109,0
45 magnézium-sztearát	1,0
összesen:	190,0

A hatóanyagot, cellulózt, keményítőt és magnézium-sztearátot összekeverjük, 0,84 mm (20 mesh) szitaszámú szitán átszítjuk és 190 mg keveréket mérünk a keményzselatin kapszulákba.

10. példa

50 mg/5 ml hatóanyagot tartalmazó szuszpenzió összetétele:

Alkotórész	Mennyiség
N-[[[3,4-diklór-fenil]-amino]-karbonil]-1-etil-1H-indol-6-szulfonamid	50,0 mg
xantánmészga	4,0 mg
nátrium-karboxi-metil-cellulóz (11%)	
60 mikrokristályos cellulóz (89%)	50,0 g

szacharóz	1,75 g
nátrium-benzoát	10,0 mg
ízanyag	tetszés szerint
színanyag	tetszés szerint
tisztított vízzel feltöltve	5,0 ml-re

A hatóanyagot, szacharózt és xantánmézgát megőröljük, 2,00 mm (10 mesh) szitaszámú szitán átengedjük, majd összekeverjük a mikrokristályos cellulóz és nátrium-karboxi-metil-cellulóz vízben előzetesen elkészített oldatával. A nátrium-benzoátot, ízanyagot és színanyagot kevés vízben oldjuk és kevertetés mellett hozzáadjuk a keverékhez. Kellő mennyiségű vízzel beállítjuk a kívánt térfogatot.

11. példa

225 mg hatóanyagot tartalmazó kúp összetétele:

Alkotórész	Mennyiség
N-[[[(3-klór-4-trifluor-metil-fenil)-amino]-karbonil]-2,3-dihidro-1H-indol-6-szulfonamid	225 mg
telített zsírsav-gliceridekkel kiegészítve	2000 mg-ra

A hatóanyagot 0,25 mm (60 mesh) szitaszámú szitán átszitáljuk és a minimális szükséges hőmérsékleten előzetesen megolvasztott telített zsírsav-glicerid oldadékában szuszpendáljuk. A keveréket 2,0 g névleges kapacitású öntőformába öntjük, és hagyjuk kihűlni.

12. példa

150 mg hatóanyagot tartalmazó kapszulák összetétele:

Alkotórész	Mennyiség (mg/kapszula)
N-[[[(3,4-difluor-fenil)-amino]-karbonil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-szulfonamid	150,0 mg
keményítő	407,0 mg
magnézium-sztearát	3,0 mg
összesen:	560,0 mg

A hatóanyagot, cellulózt, keményítőt és magnézium-sztearátot megőröljük, 0,84 mm (20 mesh) szitaszámú szitán átengedjük, és 560 mg keveréket töltünk keményzselatin kapszulába.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű – ahol
A jelentése (VI) vagy (VII) általános képletű csoport;
R¹ jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport;
R² és R³ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom vagy trifluor-metil-csoport, az-

zal a megkötéssel, hogy az R¹ és R² közül csak az egyiknek lehet a jelentése hidrogénatom – vegyületek, gyógyászati szempontból alkalmazható sóik vagy szolvátjaik.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol A jelentése (VI) általános képletű csoport.

3. A 2. igénypont szerinti vegyület, ami N-[[[(3,4-diklór-fenil)-amino]-karbonil]-1-metil-1H-indol-5-szulfonamid vagy ennek gyógyászati szempontból alkalmazható sója vagy szolvátja.

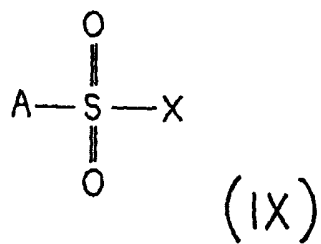
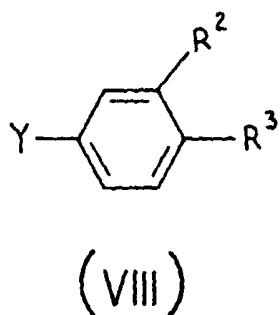
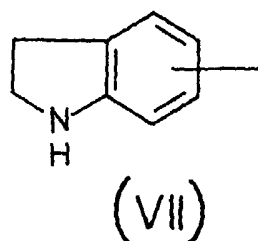
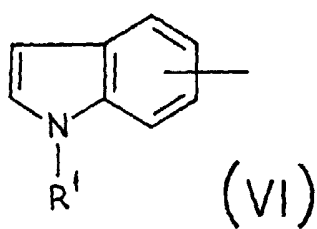
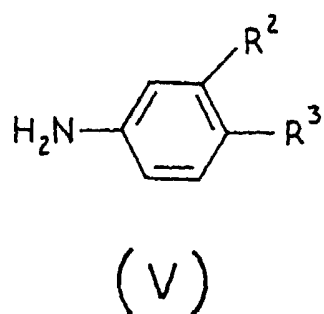
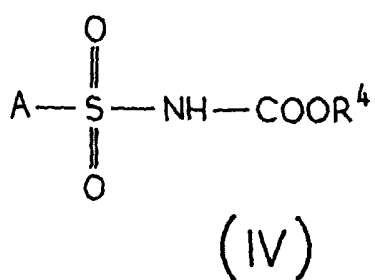
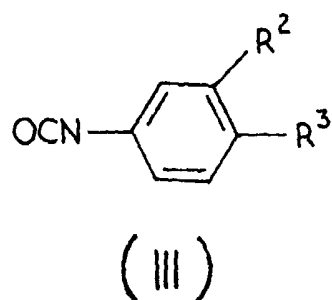
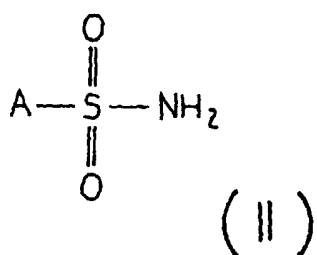
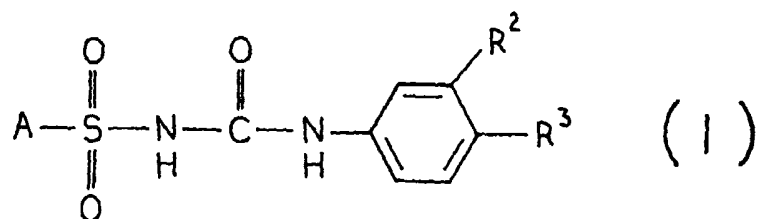
4. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol A jelentése (VII) általános képletű csoport.

5. A 4. igénypont szerinti vegyület, ami N-[[[(3,4-diklór-fenil)-amino]-karbonil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-szulfonamid, N-[[[(4-klór-fenil)-amino]-karbonil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-szulfonamid vagy ezek gyógyászati szempontból alkalmazható sói vagy szolvátjai.

6. Gyógyszerkészítmény, mely hatóanyagként az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületet vagy annak gyógyászati szempontból alkalmazható sóját vagy szolvátját tartalmazza gyógyászati szempontból alkalmazható vivőanyag, hígító- vagy kötőanyag kíséretében.

7. Eljárás az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti szulfonil-karbamid-származékok, azok gyógyászati szempontból alkalmazható sói vagy szolvátjai előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely (VIII) általános képletű – ahol R² és R³ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom vagy trifluor-metil-csoport, azzal a megkötéssel, hogy az R² és R³ közül egyidejűleg csak az egyik jelentése lehet hidrogénatom; és Y jelentése –NH₂ vagy –NCO képletű csoport – vegyületet egy (IX) általános képletű – ahol A jelentése (VI) vagy (VII) általános képletű csoport; R¹ jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport; és X jelentése –NH₂ képletű vagy –NH–COOR^a általános képletű csoport, melyen belül R^a jelentése 1–3 szénatomos alkilcsoport, feltéve, hogy ha X jelentése –NH–COOR^a általános képletű csoport, akkor Y jelentése –NH₂ képletű csoport, és ha X jelentése –NH₂ képletű csoport, akkor Y jelentése –NCO képletű csoport – szulfonilvegyülettel reagáltatjuk, és kívánt esetben a keletkezett vegyületet gyógyászati szempontból alkalmazható sójává vagy szolvátjává alakítjuk.

8. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti vegyületnek vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sójának vagy szolvátjának alkalmazása rákellenes szerek előállításánál.



1. ábra

