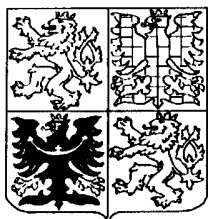


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 10.03.94
(32) 10.03.93
(31) 93/029095
(33) US
(40) 17.01.96

(21) 2326-95

(13) A3

6(51)

C 07 D 209/40
A 61 K 31/40

(71) ELI LILLY AND COMPANY, Indianapolis, IN, US;

(72) Grindey Gerald Burr, Indianapolis, IN, US;
Grossman Cora Sue, Indianapolis, IN, US;
Howbert James Jeffry, Washington, WA, US;
Ray James Edward, Indianapolis, IN, US;
Toth John Eldon, Indianapolis, IN, US;

(54) **Indolinsulfonamidy a substituované
indolinsulfonamidové deriváty, způsob jejich
přípravy a protinádorové prostředky**

(57) Řešení poskytuje určité indolinsulfonamidy a substituované indolinsulfonamidové deriváty vhodné při léčbě citlivých novotvarů u savců, farmaceutické přípravky, obsahující tyto indolinsulfonamidové a substituované indolinsulfonamidové deriváty v kombinaci s nosičem, přísadou nebo ředidlem jakož i způsob přípravy takových sloučenin.

JUDr. Otakar ŠVORČEK
advokát

Protinádorové kompozice a způsob léčby

Oblast techniky

V posledních letech byl učiněn zásadní pokrok ve vývoji chemických činidel a terapeutických režimů pro potlačování neoplastických chorob. Přes tento vývoj působí rakovina lidem nesnesitelné bolesti a utrpení. Trvá potřeba nových a lepších metod léčby novotvarů a leukemie a usiluje se o nalezení nových tříd protinádorových sloučenin, zejména v oblasti neoperabilních nebo metastatických pevných nádorů jako jsou různé formy plicní rakoviny. Z milionu nových případů diagnostikovaných každý rok v USA více než 90 % představuje nehematopoetické nádory, u kterých bylo dosaženo zlepšení u pět let přežívajících krys. B.E.Henderson a spol., Science, 254:1131-1137 (1991).

Vyhodnocení informací o základních biologických procesech zahrnutých v novotvarech vedlo ke hlubšímu pochopení heterogenity nádorů. Poslední práce vedly k závěrům, že jednotlivé nádory mohou obsahovat subpopulace neoplastických buněk, které se liší v základních charakteristikách jako je karyotyp, morfologie, imunogenicita, rychlost růstu, kapacita k metastázování a odezva k antineoplastickým činidlům.

Vzhledem k této extrémní heterogenitě mezi populacemi neoplastických buněk by nová chemoterapeutická činidla měla mít široké spektrum aktivity a velký terapeutický index. Dále musí být taková činidla chemicky stabilní a kompatibilní s jinými činidly. Je také důležité, aby chemoterapeutický režim byl přijatelný a bezbolestný pokud to jen je pro pacienta možné.

Předložený vynález poskytuje serii nových sulfonylmočovín, které jsou vhodné pro léčbu pevných nádorů. Tyto sloučeniny jsou orálně aktivní -- což samozřejmě vede k menšímu traumatu pacienta -- a jsou relativně netoxické. Tyto sloučeniny mají také vynikající terapeutický index. Sloučeniny a jejich formulace jsou nové.

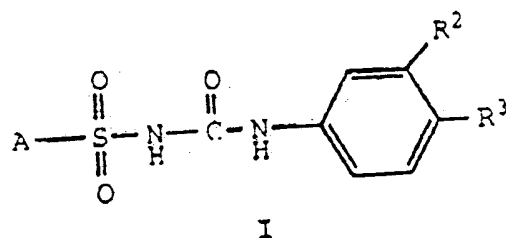
Dosavadní stav techniky

V oboru je známo mnoho sulfonylmočovín. O některých z těchto sloučenin je známo, že mají hypoglykemické aktivity a byly medicínálně využívány jako takováto činidla. Navíc se o některých sulfonylmočovínách předpokládá, že mají herbicidní a antimykotické aktivity. Obecné přehledy sloučenin tohoto typu předkládají Kurzer, Chemical Reviews, 50:1(1952) a C.R.Kahn a Y. Schechter, Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics. (Gilman a spol., 8.vyd.(1990) 1484-1487.

O některých diarylsulfonylmočovínách bylo uvedeno, že jsou aktivními protinádorovými činidly, např. US patent 5169860 F.Mohamadiho a M.Speese, vydaný 8.prosince 1992, US patent 4845128 Harpara a spol., vyd. 4.července 1989; US patent 5110830 Harpera a spol., vyd.5.května 1992, US patent 5116874 G.A.Poore-a, vyd.26.května 1992, evropská patentová publikace 0467613 (publikovaná 22.ledna 1992), Grindey a spol., American Association of Cancer Research, 27:277(1986); a Houghton a spol., Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 25:84-88 (1989).

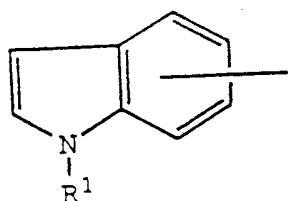
Podstata vynálezu

Předložený vynález poskytuje nové sloučeniny vzorce I

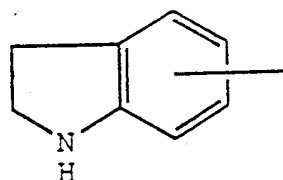


kde

A je skupina vzorce



nebo



R^1 je C_1 - C_6 alkyl,

R^2 a R^3 jsou nezávisle vybrány ze skupiny, zahrnující vodík, halogen, C_1 - C_6 alkyl a trifluormethyl s tou ; podmínkou, že ne více než jeden z R^2 a R^3 může být vodík; nebo jejich farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát a jejich soli a solváty. Takové sloučeniny jsou zejména vhodné pro použití při léčbě susceptibilních novotvarů u savců.

Jak je zde použit označuje výraz "halo" fluor, chlor, brom a jod. Výraz " C_1 - C_6 alkyl" znamená přímé a rozvětvené řetězce s 1 až 6 atomy uhlíku a zahrnuje, ale není tak

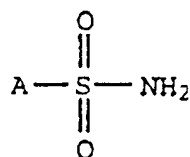
omezen, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, terc.butyl, pentyl, isopentyl a hexyl.

Preferované sloučeniny jsou ty sloučeniny vzorce I, kde R^2 a R^3 jsou nezávisle vybrány ze skupiny, zahrnující vodík, chlor, fluor, brom, jod, methyl, ethyl a trifluormethyl.

Sloučeniny vzorce I jsou obecně označovány jako deriváty N-[[[(substituovaný fenyl)amino]karbonyl]-2,3-dihydro-1H-indolsulfonamidů nebo N-[[[(substituovaný fenyl)amino]karbonyl]-(N_1 -substituovaný indol)sulfonamidů. Alternativně mohou sloučeniny být nazývány jako 1-(substituovaný fenyl)-3-(N_1 -substituovaný indolsulfonyl)močoviny nebo 1-(substituovaný fenyl)-3-(2,3-dihydro-1H-indolsulfonyl)močoviny, nebo N- a N'-substituované sulfonylmočoviny.

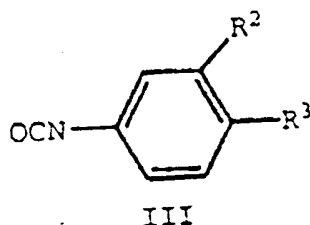
Sloučeniny vzorce I mohou být připraveny metodami, které jsou známy v literatuře. Obecně tyto metody zahrnují buď reakci sulfonamidu s isokyanátem nebo reakci sulfonylkarbamátu se vhodně substituovaným anilinem.

Preferovaný způsob přípravy sloučeniny vzorce I zahrnuje reakci vhodně substituovaného sulfonamidu vzorce II



II

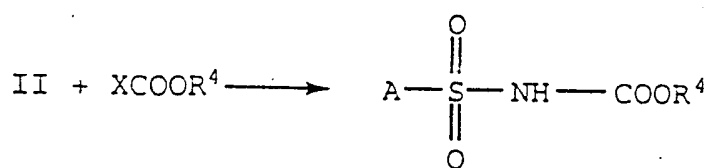
s isokyanátem vzorce III



za získání odpovídající sloučeniny vzorce I.

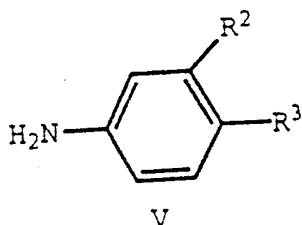
Reakce se obecně provádí ve směsi vody a s vodou nemísitelného, nereaktivního rozpouštědla jako je tetrahydrofuran nebo aceton za přítomnosti báze jako je hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid lithný, methoxid sodný, hydrid sodný a podobně. Obecně se používá ekvimolární nebo slabý molární přebytek sloučeniny vzorce III i když lze pracovat i při jiných poměrech. Obvykle je množství použité báze přibližně ekvimolární k množství sloučeniny II. Reakce se výhodně provádí při asi 0 °C až asi 100 °C. Při preferované teplotě asi 20 °C až asi 30 °C je reakce obvykle kompletní za asi 3 hodiny.

Alternativní způsob výroby sloučeniny vzorce I zahrnuje reakci sulfonamidu vzorce II s akyhalogenformiátem vzorce XCOOR⁴, kde X je brom nebo chlor a R⁴ je alkylová skupina, výhodně C₁-C₃ alkyl, za vzniku karbamátu vzorce IV



IV

Karbamát vzorce IV pak reaguje s anilinovým derivátem vzorce V



za vzniku odpovídajícího produktu vzorce I. Transformace II na IV se obvykle provede v nereaktivním rozpouštědle jako je aceton nebo methylethylketon, za přítomnosti pohlcovače kyseliny jako je uhličitán alkalického kovu, například uhličitán draselný. Obvykle se přidává molární přebytek halogenformiátu i když je možno pracovat i při jiných poměrech. Reakční směs se zahřívá na teplotu od asi 30 °C do teploty refluxu směsi po asi 1-6 hodin za získání požadovaného meziproduktu IV.

Karbamátový meziprodukt IV a substituovaný anilin V se pak spolu zahřívají v inertním vysokovroucím rozpouštědle jako je dioxan, toluen, diglyme, na teploty od asi 50 °C až do teploty refluxu směsi a získá se požadovaný produkt vzorce I.

Karbamát vzorce IV může být také syntetizován postupem popsáním Atkinsem a Burgesse. G. Atkins a E. Burgess, *Journal of the American Chemical Society*, 94:6135(1972). V tomto způsobu se triethylamin a substituovaný anilin mísí za přítomnosti rozpouštědla jako je benzen. K této směsi se přidá sulfamoylchlorid pro získání karbamátu vzorce IV.

Meziprodukty II, III a V a jakákoliv jiná činidla pro tyto metody přípravy jsou obchodně dostupné nebo mohou být připraveny metodami, které jsou v oboru známé.

Předložený vynález zahrnuje metody využití farmaceuticky přijatelných solí sloučenin vzorce I a také zahrnuje farmaceuticky přijatelné soli sloučenin vzorce I. Sloučeniny vzorce I mohou reagovat s bázičnými materiály jako jsou hydroxidy alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, jejich uhličitany a hydrogenuhličitany, zahrnující - bez omezení - hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid vápenatý, hydroxid lithný atd., pro vytvoření farmaceuticky přijatelných solí jako je odpovídající sůl sodná, draselná, lithná nebo vápenatá. Organické báze, které mohou být také použity zahrnují primární, sekundární a terciární alkylaminy jako je methyamin, triethylamin a podobně.

Vynález dále zahrnuje farmaceuticky přijatelné solváty sloučenin vzorce I. Sloučeniny vzorce I se mohou spojovat s rozpouštědly jako je voda, methanol, ethanol a acetonitril, za vzniku farmaceuticky přijatelných solvátů jako jsou odpovídající hydráty, methanoláty, ethanoláty a acetonitriláty.

Výrazy a zkratky použité v následujících příkladech mají své běžné významy pokud není uvedeno jinak. Například "°C" označuje stupně Celsia; "N" označuje normalitu nebo normální, "mmol" označuje milimol nebo milimoly, "g" znamená gram nebo gramy, "ml" znamená mililitr nebo mililitry, "M" znamená molární nebo molaritu, "FDMS" znamená hmotovou spektrometrii s desorpcí pole, a "NMR" znamená nukleární magnetickou rezonanci.

Následující příklady blíže ilustrují přípravu sloučenin vzorce I. Tyto příklady jsou pouze ilustrativní a nejsou míněny jako jakýmkoliv způsobem omezující rozsah vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

N-[[(4-chlorfenyl)amino]karbonyl]-2,3-dihydro-1H-indol-5-sulfonamid

N-Acetylundolin (10 g, 0,062 mol) se rozpustí ve 30 ml methylenchloridu a ochladí se na 0 °C. Po kapkách se během 15 minut přidá kyselina chlorsulfonová (28,9 g, 0,248 mol). Reakční směs se pak ohřeje na 40 °C a udržuje při této teplotě asi dvě hodiny.

Po dvou hodinách se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a opatrně nalije na 300 ml ledu. Potom se přidá methylenchlorid (50 ml) a tetrahydrofuran (10 ml). Organická vrstva se pak suší síranem sodným. Dvě další extrakce byly provedeny za použití vždy 50 ml methylenchloridu a bylo sušeno síranem sodným. Tři organické vrstvy se spojí a odpařením se získá pevná látka.

Výsledná pevná látka se znovu rozpustí v nejmenším možném množství acetonu a nalije se do 200 ml koncentrovaného hydroxidu amonného. Výsledný roztok se ohřeje na 60 °C, potom se zředí 400 ml vody. Tento roztok se ochladí na teplotu místnosti a pak se ponechá v klidu při teplotě místnosti po několik hodin.

Výsledná pevná látka, obsahující N-acetylundolin-5-sulfonamid, byla oddělena filtrací, promyta vodou a sušena ve vakuu. Výtěžek: 8,01 g (54 %).

N-Acetyljindolin-5-sulfonamid (7,2 g, 0,030 mol) byl suspendován v acetonu (16 ml) a bylo přidáno 31,5 ml 1N hydroxidu sodného (0,0315 mol). Během 5 minut se vytvoří čirý, slabě žlutý roztok, který se míchá při teplotě místnosti po 15 minut.

4-Chlorfenylisokyanát (5,07 g, 0,033 mol) se rozpustí v 16 ml acetonu a pak se přidá po kapkách k roztoku, obsahujícímu N-acetyljindolin-5-sulfonamid. Tato směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Pevná látka, která se vytvoří se oddělí filtrací a filtrát se okyselí 31,5 ml 1N kyseliny chlorovodíkové, což způsobí tvorbu gumovité bílé sraženiny. Tato směs se zředí 150 ml vody a míchá se přes noc při teplotě místnosti. Výsledný produkt N-[[[(4-chlorfenyl)amino]karbonyl]-1-acetyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-sulfonamid se oddělí filtrací, promyje se vodou a suší ve vakuu. Výtěžek 10,64 g (90 %).

N-[[[(4-chlorfenyl)amino]karbonyl]-1-acetyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-sulfonamid (0,79 g, 0,002 mol) se deacetyluje přídávkem hydrazinhydrátu (0,01 mol). Tato směs se zahřeje na 70 °C a udržuje na této teplotě po asi 5 hodin. Směs se pak ochladí na teplotu místnosti a odpaří na olej. Olej se vyjme do vody a extrahuje se směsí ethylacetát/tetrahydrofuran. Organická vrstva se suší nad síranem sodným a odpaří se na olej. Titulní produkt se izoluje rychlou chromatografií (3:1 ether:hexan plus 1 % kyselina octová) jako 0,17 g pevné látky (24 %).

Analýza produktu poskytuje následující údaje: ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 2,99 (t, $J=8$ Hz, 2H, CH_2CH_2), 3,55 (t, $J=8$ Hz, 2H, CH_2CH_2), 6,49 (d, $J=8$ Hz, 1H, ArH), 6,55 (šs, 1H, CH_2NH), 7,34 (ABq, $J=8$ Hz, $\Delta\nu=21$ Hz, 2H,), 7m51 (s překrývající d, 2H, ArH), 8,80 (s, 1H, ArNH), 10,40 (šs,

1H, SO₂NH), UV(EtOH) $\lambda_{\max}(\epsilon)$ 252 (24510)nm, IR (KBr) 3340, 1607, 1541, 1494, 1450, 1170, 1145, 1117, 1065, 576 a 550 cm⁻¹, EIMS m/e 351 (M⁺)

Elementární analýza pro C₁₅H₁₄ClN₃O₃S:

vypočteno: 51,21 % C, 4,01 % H, 11,94 % N, 9,11 % S

nalezeno: 51,41 % C, 4,19 % H, 11,70 % N, 8,98 % S.

Příklad 2

N-[[[(3,4-dichlorfenyl)amino]karbonyl]-2,3-dihydro-1H-indol-5-sulfonamid

Příprava ethyl-indolin-5-sulfonamid-1-karboxylátu

Do baňky, obsahující kyselinu chlosulfonovou (125 ml, 1,9 mol) se přidá ethyl-indolin-1-karboxylát (70,5 g, 0,37 mol) po částech pod proukováním dusíkem za intenzivního míchání během 20 minut. Ethylindolin-1-karboxylát se připraví za použití postupů známých v obou. Viz např. B.de Oliveira a spol., Journal of the Chemical Society, Perkins Transactions I, 1977:1477 (1977). Po 90 minutách při teplotě místnosti se reakční směs opatrně nalije na 500 g rozdrčeného ledu a extrahuje se methylenchloridem (3 x 200 ml). Spojené organické extrakty se suší filtrací přes síran vápenatý a odpaří se. Výsledný surový sulfonylchlorid se míchá s koncentrovaným hydroxidem amonným (500 ml) po 2 hodiny. Filtrací a následujícím promytím vodou (500 ml), následovaným promytím diethyletherem (500 ml) a sušením ve vakuu se získá 80,4 g (81 %) sulfonamidového produktu jako bílé pevné látky.

Analýza produktu poskytla následující výsledky: t.t. 164 až 165 °C, R_f (1/1, EtOAc/hexan)= 0,28;

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 1,26 (t, 3H, $J=7,1$ Hz, CH_2CH_3), 3,13 (t, 2H, $J=8,7$ Hz, CH_2CH_2), 3,97 (t, 2H, $J=8,7$ Hz, CH_2CH_2), 4,19 (q, 2H, $J=7,1$ Hz, CH_2CH_2), 7,18 (s, 2H, CH_2CH_2), 7,18 (s, 2H, vyměněný s D_2 , SO_2NH_2), 7,61-7,63 (s překrývající d, 2H, Ar-H), a 7,70 (šs, 1H, Ar-H);
 UV(EtOH) λ_{max} (ϵ) 262,6 (20668), 208,6 (20726), a 204,6 (20527) nm; IR (KBr) 3326, 3229, 1693, 1489, 1186, 1046, 911, 828 a 768 cm^{-1} ,
 FDMS (MeOH) m/e 271 (M^+)
 Elementární analýza pro $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$:
 vypočteno: 48,88 % C, 5,22 % H, 10,36 % N,
 nalezeno: 49,08 % C, 5,40 % H, 10,56 % N.

K roztoku ethyl-indolin-5-sulfonamid-1-karboxylátu (12,0 g, 44,0 mmol) v 1N roztoku hydroxidu sodného (44 ml) a acetonu (22 ml) se po kapkách přidá roztok 3,4-dichlorfenylisokyanátu (8,6 g, 44,3 mmol) v acetonu (22 ml) během 10 minut. O dvě hodiny později se směs odfiltruje a filtrát se zpracuje s 1N roztokem kyseliny vhlorovodíkové (44 ml). Výsledná pevná látka se oddělí filtrací a opláchne se vodou (100 ml) a pak se rozmíchá v ethanolu (250 ml) na 1 hodinu. Filtrací a pak promytím ethanolem (50 ml) s následujícím promytím diethyletherem (200 ml) a sušením ve vakuu se získá čištěný N-[[3,4-dichlorfenyl)amino]karbonyl]-2,3-dihydro-1-ethylkarboxylát-1H-indol-5-sulfonamid. Výtěžek: 17,8 g (89 %).

Analýza produktu poskytla následující výsledky: t.t. 187 až 188 $^{\circ}\text{C}$, R_f (9/1, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) = 0,35;
 ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 1,26 (t, 3H, $J=7,0$ Hz, OCH_2CH_3), 3,15 (t, 2H, $J=8,4$ Hz, CH_2CH_2), 4,00 (t, 2H, $J=8,4$ Hz, CH_2CH_2), 4,19 (q, 2H, $J=7,0$ Hz, OCH_2CH_3), 7,27 (m, 1H, Ar-H),

7,50 (m, 1H, Ar-H), 7,50 (d, 1H, J=8,8 Hz, Ar-H), 7,68 (s, 1H, Ar-H), 7,73-7,85 (m, překrývající s, 3H, Ar-H), 9,10 (s, 1H, vyměněný s D₂, NH) a 10,9 (šs, vyměněný s D₂O, SO₂NH); IR (KBr) 3350, 1732, 1595, 1449, 1320, 1197, 1050 a 889 cm⁻¹, UV(EtOH) λ_{max}(ε) 265,0 (19475), 252,4 (20830), a 208,8 (34048) nm

FDMS (MeOH) m/e 457, 459, 461 (M⁺)

Elementární analýza pro C₁₈H₁₇N₃O₅S:

vypočteno: 47,17 % C, 3,74 % H, 9,17 % N,

nalezeno: 47,37 % C, 3,91 % H, 9,02 % N,.

Karbamát připravený výše (11,0 g, 25,0 mmol) se zahřívá pod refluxem ve 2N roztoku hydroxidu draselného (125 ml) po 1 hodinu. Po ochlazení na ledové lázni se reakční směs rozloží přidávkem 5N kyseliny chlorovodíkové (50 ml). Filtrací a sušením se získá surový titulní produkt, který se čistí rozpuštěním v 1N hydroxidu sodném (50 ml) a vodě (450 ml) s následující filtrací pro odstranění nerozpustného materiálu. Zpracováním filtrátu s 1N kyselinou chlorovodíkovou (50 ml) se vysráží pevná látka, která se oddělí filtrací a sušením se získá 3,9 g (40 %) N-[[[(3,4-dichlorfenyl)amino]karbonyl]-2,3-dihydro-1H-indol-5-sulfonamidu.

Analýza produktu poskytla následující výsledky: t.t. 125 °C, R_f (THF) = 0,52;

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 2,96 (t, 2H, J=8,4 Hz, CH₂CH₂Li), 3,52 (t, 2H, J=8,4 Hz, CH₂CH₂), 6,45 (d, 1H J=8,1 Hz, Ar-H), 6,55 (šs, 1H, vyměněný s D₂O, NH), 7,25 (m, 1H, Ar-H), 7,46 (d, překrývající s, 3H, Ar-H), 7,67 (m, 1H, Ar-H), 9,02 (s, 1H, vyměněný s D₂O, NH) a 10,6 (šs, vyměněný s D₂O, SO₂NH);

UV(1:1 pH=7 pufr/MeOH) $\lambda_{\max}(\epsilon)$ 258,2 (30477) a 209,6 (43326)nm, IR (KBr) 3344, 1707, 1607, 2477, 1171, 1119 a 857 cm^{-1} ,

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

Elementární analýza pro $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$:

vypočteno: 46,64 % C, 3,39 % H, 10,80 % N,

nalezeno: 46,68 % C, 3,40 % H, 10,81 % N.

Příklad 3

N-[[[(3,4-dichlorfenyl)amino]karbonyl]-1-methyl-1H-indol-5-sulfonamid

N-Methyl-indolin-5-sulfonamid

3-litrová, tříhrdlá baňka opatřená mechanickým míchadlem a přívodem dusíku se naplní ethylindolin-1-karboxylát-5-sulfonamidem (27 g, 100 mmol), připraveným podle příkladu 2 a 1000 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Pod dusíkem se přidá lithiualuminiumhydrid (95%, 10 g, 250 mmol) po částech během 20 minut, reakce je silně exothermní. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti a sleduje pomocí HPLC (reverzní fáze, 40/60/0,2% acetonitril/voda/kyselina fosforečná, 1 ml/min, sledování při 254 nm). Po 2 hodinách se směs ochladí na ledové lázni a opatrně se reakce přeruší přidávkem ledu až není žádná reakce zaznamenána. Pak se přidá koncentrovaná kyselina chlorovodíková (65 ml) až do pH rovného 3. Anorganické pevné látky se odstraní filtrací a odpařením filtrátu se získá hnědavá pevná látka (23 g). Čištění se provede rozmícháním surové pevné látky ve 250 ml vody na 30 minut a odfiltrováním s následujícím promytím koláče vodou (300 ml) a diethyletherem (300 ml). Vakuovým sušením se získá 17,3 g

(81 %) sulfonamidového produktu. Rekrystalizací z methanolu se získá vzorek pro analýzu.

Analýza produktu poskytla následující výsledky: t.t. 176 až 177 °C, R_f (1/1 EtOAc/hexan) = 0,29;

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 2,74 (s, 3H, NCH₃), 2,92 (t, 2H, J=8,4 Hz, CH₂CH₂), 3,38 (t, 2H, J=8,4 Hz, CH₂CH₂), 6,47 (d, 2H, J=8,4 Hz, CH₂CH₂), 6,91 (šs, 2H, vyměněný s D₂O, SO₂NH₂), 7,39 (s, 1H, Ar-H), a 7,44 (d, 1H, J=8,3 Hz, Ar-H), IR (KBr) 3314, 1605, 1509, 1313, 1170 a 1062 cm⁻¹
FDMS (MeOH) m/e 212 (M⁺)

Elementární analýza pro C₉H₁₂N₂O₂S:

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

nalezeno: 50,87 % C, 5,62 % H, 12,91 % N.

N-Methyl-indolin-5-sulfonamid (225 mg, 1,06 mmol) se smísí s 10% palladiem na uhlí (84 mg) v methanolu (8 ml) a refluxuje 23 hodin. Přidá se další 10% palladium na uhlí (100 mg) a methanol (5 ml) a v refluxování se pokračuje dalších 23 hodin. Ochlazená reakční směs se filtruje přes sloupeček Celitu R, odpaří a surová pevná látka se znovu rozpustí v tetrahydrofuranu a opět filtruje přes sloupeček Celitu R. Odpařením filtrátu se získá 211 mg (95 %) N-methyl-1H-indol-5-sulfonamidu. Tento meziprodukt by také mohl být získán z reakce N-methyl-indolin-5-sulfonamidu a 2,3-dichlor-5,6-dikyano-1,4-benzochinonu (DDQ) v refluxujícím ethylenglykolmonomethyletheru ve 35% výtěžku za použití známých postupů. Viz např. H. Breuer a H. Höhn, *Chimie Therapeutique*, 6:659 (1973).

Analýza produktu poskytla následující výsledky: t.t. 225 až 227 °C, R_f (EtOAc) = 0,59;

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 3,82 (s, 3H, NCH₃), 6,58 (t, 1H, J=3,0 Hz, Ar-H), 7,11 (s, 2H, vyměněný s D₂O, SO₂NH), 7,47 (d, 1H, J=3,0 Hz, Ar-H), 7,58 (s, 2H, Ar-H), a 8,03 (s, 1H, Ar-H);
 IR (KBr) 3330, 3235, 2948, 1512, 1326 a 1062 cm⁻¹
 FDMS (MeOH) m/e 210 (M⁺)

Elementární analýza pro C₉H₁₀N₂O₂S. 0,33 THF:
 vypočteno: 52,96 % C, 5,44 % H, 11,97 % N,
 nalezeno: 52,62 % C, 5,06 % H, 11,53 % N.

1-Methyl-1H-indol-5-sulfonamid se pak nechá reagovat se 3,4-dichlorfenylisokyanátem (1,16 g, 6,20 mmol) jak je popsán výše v příkladu 2. tato reakce poskytne výtěžek 620 mg N-[[[(3,4-dichlorfenyl)amino]karbonyl]-1-methyl-1H-indol-5-sulfonamidu.

Fyzikální charakteristiky produktu z tohoto příkladu jsou v souladu s fyzikálními charakteristikami titulního produktu jak jsou uvedeny v příkladu 4 dále.

Příklad 4

Alternativní postup přípravy N-[[[(3,4-dichlorfenyl)amino]karbonyl]-1-methyl-1H-indol-5-sulfonamidu

Alikvotní podíl ethylesteru kyseliny [(2,3-dihydro-1-methyl-1H-indol-5-yl)sulfonyl]karbamové se připraví postupy, které jsou v oboru známé. Viz např. Burgess a Atkins, supra. N-Methylindolin, připravený podle práce,

jejímž autorem je G.Gribble a spol., Synthesis, 1977:859 (1977), se nechá reagovat s karbethoxysulfamoylchloridem (28 g, 150 μ mol) a triethylaminem (21 ml, 150 mmol) ve 200 ml benzenu. Surový výtěžek byl 25 g (59 %) směsi regioisomerů. Chromatografie (silikagel, 100% CH_2Cl_2) poskytla požadovaný ethylester kyseliny [(2,3-dihydro-1-methyl-1H-indol-5-yl)sulfonyl]karbamové, výtěžek 11,3 g (27 %).

Analýza produktu poskytla následující výsledky:

$R_f(1/1 \text{ EtOAc/hexan}) = 0,36$;

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 1,06 (t, 3H, $J=7,0$ Hz, OCH_2CH_3), 2,80 (s, 3H, NCH_3), 2,90 (t, 2H, $J=8,5$ Hz, NCH_2CH_2), 3,45 (t, 2H, $J=8,5$ Hz, NCH_2CH_2), 3,45 (t, 2H, $J=8,5$ Hz, NCH_2CH_2), 3,96 (q, 2H, $J=7,0$ 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) a 11,5 (šs, 1H, vyměněný s D_2 , NH),
FDMS (MeOH) m/e 284 (M^+)

Elementární analýza pro $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$:

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

nalezeno: 50,94 % C, 5,74 % H, 9,85 % N.

Roztok ethylesteru kyseliny (2,3-dihydro-1-methyl-1H-indol-5-sulfonyl)karbamové vyrobený supra (2,0 g, 7,0 mmol) v kyselině octové (40 ml) se zpracuje s dihydrátem octanu manganitého (2,55 g, 9,5 mmol) a míchá se při teplotě místnosti 15 hodin. Reakční směs se nalije do vody (400 ml) a vzniklé pevné látky se oddělí filtrací. Pevné látky se

resuspsnedují ve vodě, oddělí se filtrací, suší na vzduchu a získá se 1,5 g (75 0) ethylesteru kyseliny (2,3-dihydro-1-methyl-1H-indol-5-sulfonyl)karbamové. Analytický vzorek byl získán silikagelovou rychlou chromatografií (ethylacetát/hexan).

Analýza produktu poskytla následující výsledky:t.t. 153 až 155 °C, $R_f(1/1 \text{ EtOAc}) = 0,56$;

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 1,05 (t, 3H, $J=7,2$ Hz, CH_2CH_3), 3,83 (s, 3H, N- CH_3), 3,93 (q, 2H, $J=7,2$ Hz, CH_2CH_3), 6,65 (d, 1H, $J=3,1$ Hz, Ar-H), 7,53 (d, 1H, $J=3,1$ Hz, Ar-H), 8,15 (s, 1H, Ar-H), a 11,70 (šs, 1H, výměna s D_2O , SO_2NH);

UV(EtOH) $\lambda_{\text{max}}(\epsilon)$ 284,5 (4494) a 234,0 (41100) nm;

IR(KBr) 3236, 1749, 1433, 1342, 1223, 1143 a 1058 cm^{-1} ; FDMS(MeOH) m/e 282 M^+).

Elementární analýza pro $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$:

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

nalezeno: 51,20 % C, 4,71 % H, 9,97 % N.

Karbamát vyrobený výše (1,0 g, 3,55 mmol) se pak nechá reagovat se 3,4-dichloranilinem (0,69 g, 4,26 mmol) v refluxujícím toluenu (35 ml) po 2 hodiny s periodickým odstraňováním destilátu z Dean-Starkeova nástavce během této periody (10 ml celkem). Titulní produkt (1,19 g, 85 %) se oddělí z ochlazené reakční směsi filtrací a sušením na vzduchu.

Analýza produktu poskytla následující výsledky:t.t. 193 až 194 °C, $R_f(19/1 \text{ CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}) = 0,35$;

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 3,83 (s, 3H, N- CH_3), 6,65 (d, 1H, $J=3,0$ Hz, Ar-H), 7,22 (dd, 1H, $J=2,5, 8,8$ Hz, Ar-H), 7,45 (d, 1H, $J=8,8$ Hz, Ar-H), 7,52 (d, 1H, $J=3,1$ Hz, Ar-H), 7,61-7,71 (přesahující multiplety, 3H, Ar-H), 8,20 (s, 1H, Ar-H), 9,04 (s, 1H, vyměněn s D_2O , NH) a 10,81 (šs, 1H, vyměněn s D_2 , SO_2NH);

UV(EtOH) λ_{max} (ϵ) 284,8 (6944) a 235,0 (58699) nm;

IR(KBr) 3330, 3235, 1707, 1588, 1526, 1462, 1324, 1149 a 1042 cm^{-1} ;

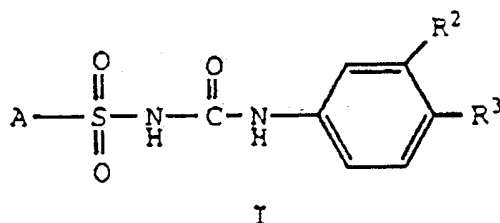
FDMS(MeOH) m/e 397, 399, 401 (M^+).

Elementární analýza pro $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$:

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

nalezeno: 48,50 % C, 3,41 % H, 10,47 % N.

V dalším provedení tento vynález poskytuje způsob léčby susceptibilních neoplasmů u savců, který zahrnuje podání savci v případě potřeby uvedené léčby účinného množství sloučeniny vzorce I pro léčbu susceptibilních neoplasmů:



kde

A je



R^1 je C_1 - C_6 alkyl,

R^2 a R^3 jsou nezávisle vybrány ze skupiny, zahrnující vodík, halogen, C_1 - C_6 alkyl a trifluormethyl s tou podmínkou, že ne více než jeden z R^2 a R^3 může být vodík; nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu.

Sloučeniny vzorce I se ukázaly být aktivní vůči transplantovaným savčím nádorům in vivo. Pro doložení protinádorové aktivity sloučenin vzorce I byly některé z těchto sloučenin testovány na myších nesoucích rozdílné allograftové a xenograftové nádory.

Jedním z nádorových modelů použitých pro prokázání antineoplastické aktivity sulfonilmočoviny podle tohoto vynálezu byl nesouhlasný implantát lidského kolonu VRC5. J.A.Houghton a D.M.Taylor, *British Journal of Cancer*, 37:213-223 (1978). Tento nádor byl získán z St.Jude's Children's Research Hospital a byl v širokém rozsahu používán jako model lidského nádoru.

Další nádorový model použil C3H myš nesoucí v širokém rozsahu používaný souhlasný transplantát 6C3HED lymfosarkomu, známý také jako Gardnerův lymfosarkom (GLS).

6C3HED lymfosarkom byl získán od Division of Cancer Treatment, National Cancer Institute, Tumor Bank, při E.G. a G.Mason Research (Worcester, Massachusetts).

První pasáže nádorů byly uchovávány v kapalném dusíku za použití standardní techniky. Transplantovaný nádor byl znovu získáván z Tumor Bank každých šest měsíců nebo podle potřeby. Nádor byl udržován postupným pasážováním dvakrát týdně v hostitelské myši.

V postupech zde použitých byl nádor odstraněn z pasážovanch zvířat a rozsekán na krychlové kousky o hranách 1 až 3 mm za použití sterilních technik. Kousky nádoru byly uchovávány sterilní za použití medií jak Antibiotic Medium 1 tak Brain Heart Infusion (Difco, Detroit, Michigan). Kousky nesouhlasného nádoru byly implantovány do příjemce - CD1 Nu/Nu myši subkutánně do podpaží trokarem. Kousky souhlasného 6C3HED nádoru byly implantovány do příjemce - C3H myši analogickým způsobem.

Léková terapie vhodného režimu započala sedm dnů po implantaci nádoru u myši, nesoucí nesouhlasné nádory, jeden den po implantaci u myši, nesoucí 6C3HED lymfosarkom. Sloučenina, která byla testována, byla smísená s 2,5% Emulphor EL620 od GAF Corporation (1:40 ředění v 0,9% salinickém roztoku). Celkový objem dávky pro každé podání byl 0,5 ml. Všechna zvířata byla zvážena na počátku a na koci podávání testovaných sloučenin. Potrava a voda byly podávány ad libitum.

Každou kontrolní skupinu a každou dávkovou hladinu ošetřované skupiny tvoří 9 nebo 10 myší náhodně vybraných z zvířat s implantáty. Přípravky byly podávány orálně sondou za použití 18-gauge jehly. Sloučeniny byly dávkovány denně

po 10 dnů pro studie používající nesouhlasné transplantáty lidských nádorů a 8 dnů pro studie, používající souhlasné transplantáty.

Nádor byl měřen pět dnů po ukončení ošetření dourozměrným měřením (šířka a délka) nádoru za použití digitálního elektronického odpichovátka spojeného s mikropočítačem. J.F.Worzalla a spol., Investigation New Drugs, 8:241-251 (1990). Hmotnosti nádorů byly vypočteny z těchto měření za použití následujícího vzorce:

$$\text{hmotnost nádoru (mg)} = \frac{\text{délka nádoru (mm)} \times [\text{šířka nádoru (m)}]^2}{2}$$

2

Alespoň jedna kontrolní skupina o stejném počtu myší byla ošetřena stejným objemem pouze 2,5% Emulphoru. Procento inhibice je stanoveno odečtením poměru průměrné velikosti nádoru u testované skupiny ke kontrolní skupině od jedné a násobením výsledku 100.

Výsledky z několika pokusů na myších, nesoucích adenokarcinomy VRC5 lidského kolonu a 6C3HED lymfosarkom při podávání sloučenin vzorce I orálně, jsou uvedeny v tabulce I. V tabulce sloupec 1 označuje číslo příkladu testované sloučeniny, sloupec 2 popisuje jednotlivý lidský nádorový nesouhlasný transplantát nebo souhlasný myší transplantát, který byl studován, sloupec 3 udává hladinu dávky sloučeniny vzorce I v miligramech na kg tělesné hmotnosti, sloupec 4 udává procenta inhibice růstu nádoru a sloupec 5 počet myší, které uhynuly během průběhu pokusu vzhledem k celkovému počtu zvířat ve skupině.

Tabulka I

Aktivita sloučenin vzorce I proti souhlasným a nesouhlasným transplantátům nádorů in vivo

Př.č.	nádor	dávka (mg/kg)	procenta	toxický/celkem
1	6C3HED	280	44	0/9
2	6C3HED	900	100	1/10
		450	100	0/10
	VRC5	40	56	0/9
		20	18	0/9
3	VRC5	80	100	0/10
		40	95	1/10
		20	81	1/9

Sloučeniny obecného vzorce I jsou také aktivní vůči jiným nádorovým modelům, mimo model uvedený výše, a tyto modely zahrnují ty, které se obvykle považují za odolné k chemoterapii. Tyto sloučeniny demonstrují rozsáhlý rozsah neoplastické aktivity s minimální toxicitou.

Protože sloučeniny vzorce I jsou antineoplastickými činidly, poskytuje vynález také způsob léčby susceptibilních neoplasmů u savců, který zahrnuje podání savci v případě potřeby takové léčby, účinného množství sloučeniny vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo jejího solvátu. Konkrétně jsou předložené sloučeniny vhodné pro léčbu pevných nádorů, zahrnujících karcinomy jako jsou karcinomy vaječníků, plicních ne-malých buněk,

žaludku, slinivky, prostaty, renálních buněk, prsu, kolorektální, malých plicních buněk, melanomu a hlavy a krku a sarkomy jako je Kaposiho sarkom a rhabdomyosarkom.

Sloučeniny obecného vzorce I se obvykle podávají ve formě farmaceutických přípravků. Tyto přípravky mohou být podávány různými způsoby, zahrnujícími způsob orální, rektální, transdermální, subkutánní, intravenozní, intramuskulární a intranasální. Takové přípravky jsou vhodné při léčbě pevných nádorů, zahrnujících karcinomy jako jsou karcinomy vaječníků, plicních ne-malých buněk, žaludku, slinivky, prostaty, renálních buněk, prsu, kolorektální, malých plicních buněk, melanomu a hlavy a krku a sarkomy jako je Kaposiho sarkom a rhabdomyosarkom.

Sloučeniny obecného vzorce I se výhodně podávají ve formě orálních farmaceutických přípravků. Takové přípravky se připraví způsobem dobře ve farmaceutickém oboru známým a obsahují alespoň jednu účinnou sloučeninu.

V dalším spektru také předložený vynález zahrnuje nové farmaceutické kompozice, které obsahují jako účinnou složku, sloučeninu vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát, spolu s farmaceuticky přijatelnými nosiči, přísadami nebo ředidly. Při výrobě kompozic podle předloženého vynálezu se obvykle účinná složka smísí s přísadami, zředí přísadou nebo uzavře do takového nosiče, který může být ve formě kapsle, sáčku, papíru nebo jiného zásobníku. Jestliže přísada slouží jako ředidlo, může to být pevný, polopevný nebo kapalný materiál, který působí jako vehikulum, nosič nebo medium pro účinnou složku. Kompozice tak mohou být ve formě tablet, pilulek, prášků, lozengů, sáčků, oplatek, elixírů, suspenzí, emulzí, roztoků, sirupů, aerosolů (jako pevné

nebo v kapalném mediu), mastí, obsahujících například až do 10 % hmotn. účinné sloučeniny, měkkých a tvrdých želatinových kapslí, čípků, sterilních injektovatelných roztoků a sterilně balených prášků.

Při přípravě přípravků může být nutné mlít účinnou sloučeninu pro poskytnutí vhodné velikosti částic před spojením s jinými složkami. Jestliže je účinná sloučenina v podstatě nerozpustná, je obvyklé mlít ji na velikost částic menší než 200 mesh. Jestliže je účinná sloučenina v podstatě rozpustná ve vodě, je velikost částic normálně upravena mletím za poskytnutí v podstatě jednotné distribuce v přípravku, např. asi 40 mesh.

Příklady některých vhodných přísad zahrnují laktosu, dextrosu, sacharosu, sorbitol, mannitol, škroby, akáciovou gumu, fosforečnan vápenatý, algináty, tragant, želatinu, křemičitan vápenatý, mikrokystalickou celulozu, polyvinylpyrrolidin, celulozu, vodu, sirup a methylcelulozu. Přípravky mohou dále obsahovat: kluzná činidla jako je talek, stearát hořečnatý a minerální olej; smáčecí činidla; emulgační a suspenzační činidla; chránící činidla jako methyl- a propylhydroxybenzoáty; sladidla; a příchutě. Přípravky podle vynálezu mohou být formulovány tak, že poskytují rychlé, udržované nebo zpožděné uvolnění účinné složky po podání pacientovi použitím postupů známých v oboru.

Kompozice jsou obvykle formulovány v jednotkové dávkové formě, kde každá dávka obsahuje od asi 5 do asi 500 mg, výhodněji asi 25 až asi 300 mg účinné složky. Výraz "jednotková dávková forma" označuje fyzicky oddělené jednotky vhodné jako jednotné dávky pro lidské subjekty a jiné savce, kde každá jednotka obsahuje předem stanovené

množství účinného materiálu vypočtené pro dosažení požadovaného terapeutického účinku, spolu se vhodnou farmaceutickou přísadou.

Účinné sloučeniny jsou účinné v širokém dávkovém rozmezí. Na příklad, denní dávky obvykle spadají do rozsahu od asi 0,5 do asi 600 mg/kg tělesné hmotnosti. Při léčbě dospělých lidí je preferována dávka od asi 1 do asi 50 mg/kg, v jednotlivé nebo rozdělené dávce. Nicméně je třeba chápat, že množství sloučeniny aktuálně podávané bude stanoveno lékařem v závislosti na okolnostech, zahrnujících stav, který je léčen, zvolenou cestu podání, podávanou sloučeninu a odezvu jednotlivého pacienta a obtížnost pacientových syndromů a proto výše uvedená dávková rozmezí nejsou míněna jako omezující rozsah vynálezu jakýmkoliv způsobem.

Typické kompozice podle vynálezu jsou popsány v následujících příkladech:

Formulační příklad 1

Byly připraveny tvrdé želatinové kapsle, obsahující následující složky:

Složka:	množství (mg/kapsle)
N-[[(3,4-dichlorfenyl)amino]sulfonyl]- 1-methyl-1H-indol-5-sulfonamid	250,0
škrob	305,0
stearát hořečnatý	5,0

Výše uvedené složky se smísí a naplní do tvrdých želatinových kapslí v množství 560 mg.

Formulační příklad 2

Připraví se tableta za použití následujících složek:

Složka	množství (mg/tableta)
N- [[(4-trifluoromethylfenyl)amino]karbonyl] - 2,3-dihydro-1H-indol-5-sulfonamid	250,0
mikrokryсталická celuloza	400,0
koloidní oxid křemičitý	10,0
kyselina stearová	5,0

Složky se smísí a slisují na formu tablet o hmotnosti 665 mg každá,

Formulační příklad 3

Připraví se suchý práškový inhalační přípravek následujícího složení:

Složka	hmotn. %
N- [[(3-fluorofenyl)amino]karbonyl] - 1-isopropyl-1H-indol-6-sulfonamid	5
laktosa	95

Aktivní směs se smísí s laktosou a směs se vloží do inhalačního zařízení pro suchý prášek.

Formulační příklad 4

Následujícím způsobem se připraví tablety, obsahující každá 60 mg účinné složky:

Složka	množství (mg/tableta)
N-[[(4-bromfenyl)amino]karbonyl]- 2,3-dihydro-1H-indol-4-sulfonamid	60,0 mg
škrob	45,0 mg
mikrokrytalické celuloza	35,0 mg
polyvinylpyrrolidon (jako 10% roztok ve vodě)	4,0 mg
natrium karboxymethylškrob	4,5 mg
stearát hořečnatý	0,5 mg
talek	1,0 mg
celkem	150 mg

Účinná složka, škrob a celuloza se protřou sítím č. 20 mesh U.S. a pečlivě promísí. Roztok polyvinylpyrrolidonu se smísí s výsledným práškem a pak se nechá projít sítím 16 mesh U.S. Takto získané granule se suší při 50-60 °C a nechají projít sítím U.S. 16 mesh. Natrium karboxymethylškrob, stearát hořečnatý a talek, předem

prošlé sítem U.S. č.30 mesh se pak přidají ke granulím, které se po promísení slisují na tablety o hmotnosti 150 mg každá.

Formulační příklad 5

Následovně se připraví kapsle, obsahující každá 80 mg léčiva:

Složka	množství (mg/kapsle)
N-[[[3-(terc.butyl)fenyl]amino]karbonyl]- 2,3-dihydro-1H-indol-5-sulfonamid	80,0 mg
škrob	109,0 mg
stearát hořečnatý	1,0 mg
celkem	190,0 mg

Účinná složka, celuloza, škrob a stearát hořečnatý se smísí, projdou sítem č. 20 mesh U.S. a naplní do tvrdých želatinových kapslí v množstvích 190 mg.

Formulační příklad 6

Následovně se připraví suspenze, obsahující 50 mg léčiva na 5,0ml dávku:

Složka	množství
N-[[[(3,4-dichlorfenyl)amino]karbonyl]-1-ethyl-1H-indol-6-sulfonamid	50,0 mg
xanthanová guma	4,0 mg
natriumkarboxymethylceluloza (11 %)	
mikrokrystalická celuloza (89 %)	50,0 mg
sacharosa	1,75 g
benzoát sodný	10,0 mg
příchuť	q.v.
barvivo	q.v.
čištěná voda do	5 ml

Léčivo, sacharosa a xanthanová guma se smísí, projdou sítem č. 10 mesh U.S. a pak se smísí s předem připraveným roztokem mikrokrystalické celulozy a natriumkarboxymethylcelulozy ve vodě. Benzoát sodný, příchuť a barvivo se zředí malým množstvím vody a přidají se za míchání. Pro dosažení požadovaného objemu se přidá dostatečné množství vody.

Formulační příklad 7

Následujícím způsobem se připraví čípky, obsahující každý 225 mg účinné složky:

Složka	množství
N-[[[(3-chlor-4-trifluormethylfenyl)amino]- karbonyl]-2,3-dihydro-1H-indol-6-sulfonamid	225 mg
glyceridy mastných kyselin do	2000 mg

Účinná složka se nechá projít sítím č. 60 mesh U.S. a suapenduje se v glyceridech nasycených mastných kyselin předem roztavených za použití minimálního množství nezbytného tepla. Směs se pak nalije do čípkové formy o nominální kapacitě 2,0 g a nechá vychladnout.

Formulační příklad 8

Následovně se připraví kapsle, obsahující každá 150 mg léčiva:

Složení	množství (mg/kapsle)
N-[[[(3,4-difluorofenyl)amino]karbonyl]- 2,3-dihydro-1H-indol-5-sulfonamid	150,0 mg
škrob	407,0 mg
stearát hořečnatý	3,0 mg
celkem	560,0 mg

Účinná složka, celuloza, škrob a stearát hořečnatý se smísí, projdou sítím č. 20 mesh U.S. a naplní do tvrdých želatinových kapslí v množství 560 mg.

Další výhodné přípravky použité ve způsobu podle předloženého vynálezu zahrnují transdermální doručovací zařízení ("náplasti"). Jako transdermální náplasti mohou být použity náplasti, které poskytují kontinuální nebo diskontinuální infuzi sloučenin podle předloženého vynálezu v řízených množstvích. Konstrukce a použití transdermálních náplastí pro doručování farmaceutických činidel jsou v oboru dobře známé. Viz např. US patent 5023252, vydaný 11.června 1991. Takové náplasti mohou být konstruovány pro kontinuální, pulzní nebo opožděné doručení farmaceutických činidel.

Často bude žádoucí nebo nezbytné zavést farmaceutickou kompozici do mozku, buď přímo nebo nepřímo. Přímé techniky obvykle zahrnují umístění katetru, doručujícího léčivo do hostitelova ventrikulárního systému bypassem bariéry krev-mozek. Jeden z takových implantovatelných doručovacích systémů použitých pro transport biologických faktorů do specifické anatomické oblasti těla je popsán v US patentu č. 5011472, vydaném 30.dubna 1991.

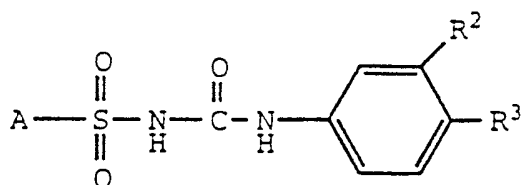
Nepřímé techniky, které jsou obecně preferovány, obvykle zahrnují formulaci kompozic pro poskytnutí zadržení léčiva konverzí hydrofilních léčiv na léčiva nebo jejich prekurzory rozpustné v lipidech. zadržení se obecně dosáhne blokováním hydroxy, karbonyl, sulfátových a primárních aminových skupin přítomných v léčivu, což činí léčivo rozpustnější v tucích a usnadňuje transport přes bariéru krev-mozek. Alternativně, doručení hydrofilního léčiva může

být zvýšeno intraarteriální infuzí hypertonických roztoků,
které mohou přechodně otevřít bariéru krev-mozek.

JUDr. Otakar ŠVORČÍK
advokát

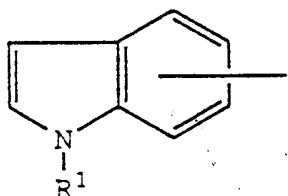
P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce

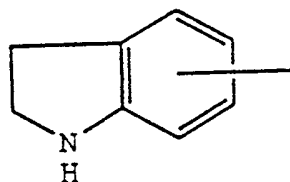


kde

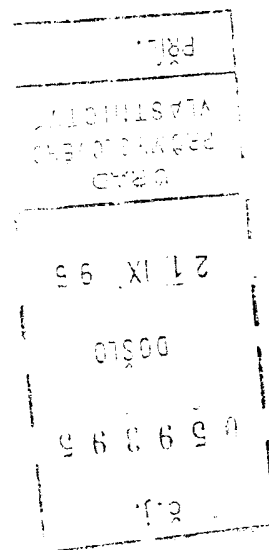
A je skupina vzorce



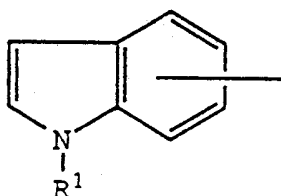
nebo

 R^1 je C_1 - C_6 alkyl, R^2 a R^3 jsou nezávisle vybrány ze skupiny, zahrnujícívodík, halogen, C_1 - C_6 alkyl a trifluormethyl s tou ;podmínkou, že ne více než jeden z R^2 a R^3 může být vodík;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát.

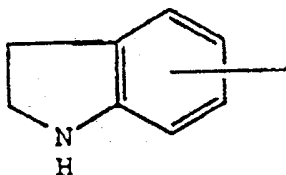


2. Sloučenina podle nároku 1, kde A je



3. Sloučenina podle nároku 2, kterou je N-[[[(3,4-dichlorfenyl)amino]karbonyl]-1-methyl-1H-indol-5-sulfonamid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát.

4. Sloučenina podle nároku 1, kde A je

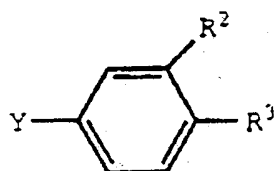


5. Sloučenina podle nároku 4, kterou je N-[[[(3,4-dichlorfenyl)amino]karbonyl]-2,3-dihydro-1H-indol-5-sulfonamid, N-[[[(4-chlorfenyl)amino]karbonyl]-2,3-dihydro-1H-indol-5-sulfonamid, nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát.

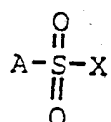
6. Farmaceutický přípravek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje jako účinnou složku sloučeninu podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát, spolu s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými nosiči, ředidly nebo přísadami.

7. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát pro použití jako protirakovinové činidlo.

8. Způsob přípravy sulfonylmočoviny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce

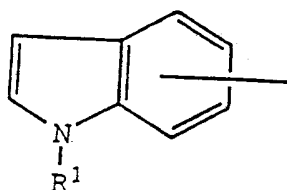


kde R^2 a R^3 jsou nezávisle vybrány ze skupiny, zahrnující vodík, halogen, C_1 až C_6 alkyl a trifluormethyl, s tou podmínkou, že ne více než jeden z R^2 a R^3 mohou být vodík, a Y je $-NH_2$ nebo $-NCO$, se sulfonylsloučeninou obecného vzorce

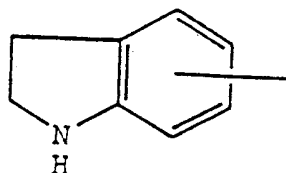


kde

A je



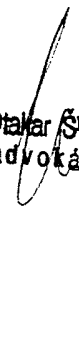
nebo



R^1 je C_1 - C_6 alkyl a

X je $-NCO$, $-NH_2$, nebo $-NH-COOR^a$, kde R^a je C_1 - C_3 alkyl,

s tou podmínkou, že je-li X -NCO nebo -NH-COOR^a,
potom je Y -NH₂
a je-li X -NH₂ potom je Y -NCO.


JUDr. Otakar ŠVORČÍK
advokát