

P 0 2 0 0 3 7 6

Tiazoloindolinon vegyületek, eljárás előállításukra és alkalmazásuk

• vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények és

KIVONAT KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány (I) képletnek megfelelő 4-{{[(7-oxo-6,7-dihidro-8H-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol-8-ilidén)-metil]amino}-N-(4-piridinilmetil)-benzolszulfonamid A, B és C formáira vonatkozik, amely formákat az olvadáspontjuk, oldhatósági tulajdonságaik és röntgen diffraktogramjuk különböztet meg.

A találmány szerinti vegyület formák alkalmasak a kemoterápia és/vagy sugárterápia által kiváltott epitheliális sejt toxicitási tünetek megelőzésére vagy a tünetek csökkentésére.

A találmány kiterjed a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre és ezek alkalmazására is; találmány az előállításukra is.

PR

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Budapest

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Tiazoloindolinon vegyületek, eljárás előállításukra és a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények és alkalmazásuk

A találmány általánosságban tiazoloindolinon vegyületekre vonatkozik, amelyek ciklin-függő kináz II inhibitorok és többek között alkalmasak epitheliális citotoxikus hatások (például hajhullás, talp-tenyér szindróma vagy nyálkahártyagyulladás) komolyságának megelőzésére/csökkentésére, amely hatások kemoterápiás és/vagy sugárterápia következtében fordulnak elő. A találmány vonatkozik továbbá ezen vegyületek előállítására, valamint az ilyen vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítményekre is, amely készítmények a kemoterápia és/vagy sugárkezelés hatására bekövetkező epitheliális citotoxikus hatások megelőzésére/csökkentésére szolgálnak.

A protein kinázok kritikus szerepet játszanak a sejtnövekedés és differenciálódás szabályozásában és kulcsfontosságú közvetítő celluláris jeleknek, amelyek növekedési faktorok és citokinek termeléséhez vezetnek (Schiessinger és Ullrich, Neuron 1992, 9, 383). Az alábbiakban a korlátozás szándéka nélkül felsorolunk néhány ilyen kinázt: abl, ARaf, ATK, ATM, bcr-abl, Blk, BRaf, Brk, Btk, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, cfms, c-fms, c-kit, c-met, cRafl, CSF1R, CSK, c-src, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, ERK,

ERK1, ERK2, Fak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, FLK-4, Fps, Frk, Fyn, GSK, gsk3a, gsk3b, Hck, IGF-1R, IKK, IKK1, IKK2, IKK3, INS-R, Integrin-csatolt kináz, Jak, JAK1, JAK2, JAK3, JNK, JNK, Lck, Lyn, MEK, MEK1, MEK2, p38, PDGFR, PIK, PKB1, PKB2, PKB3, PKC, PKCa, PKCb, PKCd, PKCe, PKCg, PKCl, PKCm, PKCz, PLK1, Polo-szerű kináz, PYK2, tie₁, tie₂, TrkA, TrkB, TrkC, UL13, UL97, VEGF-R1, VEGF-R2, Yes és Zap70. A protein kinázoknak szerepük van például a következő betegségek esetén: központi idegrendszeri elváltozások, például Alzheimer kór (Mandelkow, E. M. és mtársai, FEBS Lett. 1992, 314, 315. Sengupta, A. és mtársai, Mol. Cell. Biochem. 1997, 767,99), fájdalom érzet (Yashpal, K. J. Neurosci. 1995, 15, 3263-72), gyulladásos betegségek, így például artritisz (Badger, J. Pharm. Exp. Ther. 1996, 279, 1453), pszoriasis (Dvir, és mtársai, J. Cell Biol. 1991, 113, 857), továbbá krónikus, elzáródásos pulmonáris betegség, csont betegségek, például osteoporózis (Tanaka és mtársai, Nature, 1996, 303, 528), rák (Hunter és Pines, Cell 1994, 79, 573), ateroszklerózis (Hajjar és Pomerantz, FASEB J. 1992, 6, 2933), trombózis (Salari, FEBS 1990, 263, 104), metabolikus betegségek, így például diabetesz (Borthwick, A.C. és mtársai. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1995, 210, 738), véredény proliferatív elváltozások, így például angiogenezis (Strawn és mtársai, Cancer Res. 1996, 56, 3540; Jackson és mtársai J. Pharm. Exp. Ther. 1998, 284, 687), resztenózis (Buchdunger és mtársai, Proc, Nat. Acad. Sci USA 1991, 92, 2258), autoimmun betegségek és transzplantátum ki-lökődés (Bolen és Brugge, Ann, Rev. Immunol. 1997, 15, 371),

továbbá fertőző betegségek, így például vírus betegségek (Littler, E. Nature 1992, 355, 160), vagy gombás fertőzések (Lum, R. T., WO 9805335 A1 980212).

A kemoterápiás és besugárzásos kezeléseket rendszeresen alkalmazzák különböző típusú daganatos állapotok kezelésére. Ezekkel együtt járó mellékhatások közé tartozik, hogy a beteg komoly epitheliális sejt toxicitást tapasztalhat. A kemoterápia által kiváltott proliferatív epithelium károsodás következménye gyakran a hajhullás (kopaszság), talp-tenyér szindróma és nyálkahártyagyulladás; az ilyen mellékhatások, különösen a nyálkahártyagyulladás gyakori következménye a besugárzásos terápiának is. Ezek a mellékhatások különböző komolyságúak lehetnek, függően az alkalmazott kemoterápia és/vagy besugárzás típusától, a dózistól és a dózisok adagolásának rendjétől.

A találmány (I) képletű vegyület egy vagy több különböző formájára vonatkozik, amelyeket a következőkben részletesen ismertetünk.

A találmány szerinti különböző vegyület formák új lehetőséget nyújtanak a kemoterápia és/vagy besugárzás mellékhatásaként jelentkező epitheliális citotoxicitás megjelenésének megelőzésére vagy csökkentésére oly módon, hogy a fenti vegyület egy vagy több, különböző formáját adagoljuk az ilyen kezelést kapott betegeknek.

A találmány szerinti vegyületekkel megelőzhető vagy csökkenthető epitheliális citotoxikus mellékhatások közé tartozik a hajhullás, tenyér-talp szindróma és/vagy nyálkahártyagyulladás, amelyeket kemoterápia és/vagy besugárzásos terápia idéz elő.

Az (I) képletű tiazoloindolinon vegyületek különböző formáit a továbbiakban az olvadáspontjukkal, röntgendiffrakciós krisztallográfjukkal, oldószerekben való oldhatóságukkal jellemezzük és ismertetjük az előállítási eljárásukat is.

A találmány vonatkozik továbbá a tiazolindolin vegyületek különböző formáinak előállítási eljárására is.

A találmány oltalmi körébe tartoznak továbbá a gyógyszerkészítmények, amelyek (a) legalább egy, előzőek szerinti tiazoloindolinon vegyület valamely formáját tartalmazzák a kemoterápia és/vagy sugárterápia mellékhatásaként jelentkező epitheliális sejt toxicitás megelőzésére/komolyságának csökkentésére hatásos mennyiségben, (b) egy vagy több gyógyszerészeti elfogadható hordozóval, excipienssel vagy hígítóanyaggal együtt.

A találmány egyéb szempontjai, jellemzői és előnyei részletesen kitűnnek a következő leírásból és igénypontokból.

A találmány tehát egy tiazoloindolinon vegyület különböző formáira vonatkozik, amelyek alkalmasak ciklin-függő kináz inhibitorként történő felhasználásra.

A találmány szerinti tiazoloindolinon vegyületet az (I) képlettel írjuk le, ezeket különböző formákban, nevezetesen A, B és C formákban állítjuk elő.

Az általános előállítási eljárást az 1 reakcióvázlaton, valamint részletesen a következő példákon mutatjuk be. Az 1 reakcióvázlat szerint előállított termék a 4-{{[(7-oxo-6,7-dihidro-8H-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol-8-ilidén)metil]amino}-N-(4-piridinilmetil)-benzol-szulfonamid, a vegyületet a reakciókö-

zéből kinyerjük, majd specifikus oldószer fajták alkalmazásával átkristályosítjuk, így nyerjük a kívánt formájú vegyületet.

Az így kapott vegyület formát azután hatóanyagként alkalmazzuk gyógyszerkészítményekben, amelyeket topikálisan vagy más nem-szisztémás adagolással adagolunk a betegnek (például emlősöknek, így például humán betegeknek) az epitheliás citotoxikus mellékhatások megelőzésére/komolyságuk csökkentésére (például hajhullás, tenyér-talp szindróma és/vagy nyálkahártyagyulladás), amelyet kemoterápiás kezelések és/vagy sugárterápia váltott ki.

A kemoterápia és/vagy sugárkezelés által kiváltott hajhullás (kopaszság) megelőzésére/komolyságának csökkentésére a találmány szerinti tiazoloindolinon vegyület alkalmas formáját topikálisan adagoljuk a kopaszságnak kitett testrészre, így például a fejre (például fejbőrre, szemöldök környékére, szakáll vagy bajusz környékére, stb.).

Az ilyen topikális alkalmazáshoz a CDK2 inhibitor vegyületet topikális adagolásra alkalmas készítménnyé alakítjuk, amelynél a vegyületet a kiválasztott, gyógyszerészetileg elfogadható anyaggal (hordozó, hígító vagy excipiens) kombináljuk, a vegyület mennyiségét úgy választjuk meg, hogy megfelelő prevenciót vagy a komolyság csökkentését biztosítani tudjuk a hajhullás mellékhatásával szemben, ha a megfelelő kezelési előírásokat alkalmazzuk. A készítmény lehet bármilyen megfelelő dózis egység az adagoláshoz.

A tiazoloindolinon vegyületeket tartalmazó készítmények kialakítása és adagolása lehet bármilyen alkalmas módszer, lehet például folyékony készítmény aeroszolos spray adagoláshoz

a fejre, olyan betegeknek, akik kemoterápia-indukált kopaszságra hajlamosítottak vagy lehet dermális tapasz vagy kötszer, amelyből a CDK2 inhibitor felszabadulni képes és amelyet a fejre helyezünk a veszélyeztetett területre.

A találmány szerinti készítmények lehetnek továbbá lemosók, kenőcsök, gélek, habok, paszták, olajok, krémek vagy más megfelelő formák, amelyek alkalmasak a testre való felvitelre, például a fejbőrre vagy a fej más részére a kopaszság megelőzésére/annak komolyságának csökkentésére, a kezdeti adagolást követhet masszázs, kefélés vagy törölközővel való elosztatás, annak érdekében, hogy a készítményt a fejbőrön egyenletesen lehessen elosztatni.

A találmány szerinti CDK2 inhibitorok topikális adagolásra alkalmas készítményei lehet például a következő irodalmi helyen ismertetett valamely készítmény forma: Tata, S., és mtársai., Relative influence of Ethanol and Propylene Glycol Cosolvents on Deposition of Minoxidil into the Skin, Journal of Pharmaceutical Sciences, 83, No. 10, 1994. október, 1508-1510. Ezen készítmény összetétele lehet például a következő: a hatóanyag 2%-os oldata 60%-os etanolban, 20% propilén-glikol és 20% víz, ez a készítmény topikálisan adagolható a fejbőrre.

Egy másik készítmény, amely alkalmazható a találmány szerinti CDK2 inhibitorok topikális adagolására, például mint amelyet az US 5 849 733; 5 807 698; 5 625 031 és 5 486 509 számú szabadalmi jelentésekben ismertetnek, ezen leírások teljes terjedelmükben referenciaként szolgálnak a jelen találmány leírásánál.

A találmány szerinti CDK2 inhibitorokat tartalmazó alkalmas készítmények közé tartoznak még például a következők: lipid bázisú készítmények (például Hoffman, R. M. és mtársai, *Liposomes Can Specifically Target Entrapped Melanin To Hair Follicles in Histocultured Skin, In Vivo Cell. Dev. Biol.*, 29A: 192-194, 1993. március, és Niemiec, S. M. és mtársai., *Influence of Nonionic Liposomal Composition on Topical Delivery of Peptide Drugs into Pilosebaceous Units: An in Vivo Study Using the Hamster Ear Model, Pharmaceutical Research*, 12, No. 8, 1995, 1184-1188), valamint polimer mikrogömbcske készítmények, például (Rolland, A. és mtársai, *Site-Specific Drug Delivery to Pilosebaceous Structures Using Polymeric Microspheres, Pharmaceutical Research*, 10, No. 12, 1993, 1738-1744).

A készítményeket kialakíthatjuk úgy, hogy a kívánt adagolás rendjének megfelelő dózisokat tartalmazzák. A dózisok és a dózisok rendjét egy adott betegnél a szakember meg tudja állapítani az alkalmazott kemoterápiás kezelés és/vagy sugárkezelés jellemzői alapján.

Hasonló megfontolásokat alkalmazunk a tenyér-talp szindróma megelőzésénél/komolyságának csökkentésénél a CDK2 inhibitorok adagolásával kapcsolatban, az adagolás lehet topikális a kéz vagy a láb a kemoterápiás és/vagy besugárzásos kezelés által veszélyeztetett területekre.

A nyálkahártyagyulladás megelőzésére/komolyságának csökkentésére a ciklin-függő kináz II inhibitorokat kialakíthatjuk alkalmas topikális készítmények formájában, amelyek alkalmasak a szájüreg nyálkahártyájához történő adagolásra.

Ilyen, a nyálkahártyagyulladás ellen alkalmazható ciklin-függő kináz II inhibitort tartalmazó készítményt alakíthatunk ki például a következő irodalmi helyen leírtak szerint: Cullinan, US 5 496 828, 1996. március 5., Methods of Inhibiting Ulcerative Mucositis. Az alkalmas készítmények tartalmazzák a hatóanyagot és excipienseket, hígítókat vagy hordozókat és a formájuk lehet tablettá, kapszula, spray, szájvíz, nyelv alatti tablettá, ostya, pasztilla, nyalogatható készítmény, szuszpenzió, por, stb., amelyek alkalmasak a szájüreg nyálkahártyájába történő juttatásra. A CDK2 inhibitor elfogadható napi dózisa a kemoterápia és/vagy besugárzás által kiváltott epitheliális citotoxikus mellékhatások leküzdésére lehet 0,1-1000 mg/nap, előnyösen 50-200 mg/nap.

A találmány szerinti ciklin-függő kináz II inhibitort előnyösen egyidejűleg adagoljuk a kemoterápiás kezeléssel és/vagy a besugárzással (azaz egyidejűleg vele vagy elegendően közeli időtartamban a kemoterápiához és/vagy besugárzáshoz úgy, hogy biztosítani tudjuk a terápia-kiváltott epitheliális citotoxikus mellékhatásra - amely egyébként a CDK2 inhibitor nélkül bekövetkezne - a preventív vagy javító hatást). A kemoterápia és/vagy a besugárzás lehet bármilyen típusú, amelyet a daganatos állapotoknál és/vagy más betegségi állapotoknál és körülményeknél alkalmaznak. A kemoterápiás kezelésnél adagolhatunk például ciklus-specifikus szereket (például citozin-arabinozid, ARA-C) vagy nem ciklus-specifikus szereket (például citoxán) önállóan vagy más egyéb anyagokkal kombinációban.

A találmány egyik kiviteli formájánál a ciklin-függő kináz II inhibitort a kemoterápiás ciklusban 1-4-szer adagoljuk mint citoprotektív készítményt az epitheliális citotoxikus mellékhatások megelőzésére/azok komolyságának csökkentésére, ilyenek a hajhullás, kopaszodás, tenyér-talp szindróma és/vagy nyálkahártyagyulladás.

A kemoterápia-indukált hajhullás, kopaszodás megelőzésénél/ennek komolyságának csökkentésénél a ciklin-függő kináz II inhibitor hatása, hogy átmenetileg felfüggeszti a hajtűsző sejtciklust a ciklin-függő kináz II aktivitás gátlásával. Ilyen céloknál az inhibitort alkalmas topikális készítmény formájában a kemoterápiás ciklust megelőzően és annak ideje alatt előnyösen 1-2 alkalommal adagoljuk.

A találmány egy előnyös kiviteli formájánál a ciklin-függő kináz II inhibitort topikálisan adagoljuk a kemoterápia-indukált hajhullás, kopaszodás megelőzésére vagy csökkentésére és a vegyület kiválasztását a következő jellemzőknek való megfelelés alapján végezzük:

(1) az IC₅₀ érték kisebb, mint 2,5 nmól, előnyösen kisebb, mint 20 nmól CDK2-vel szemben;

(2) az IC₅₀ érték kisebb, mint 1,5 μmól, előnyösen kisebb, mint 5 μmól a G1 ellenőrzési pont (check point) vizsgálatnál;

(3) kölyök patkány kopaszság modellnél reprodukálható védelmet mutasson legalább két különböző citotoxikus szer kombinációjának alkalmazásánál, amelyek közül az egyik egy alkilezőszer (például a kombináció a következőket tartalmazza: doxorubicin/ciklofoszfamid (antraciklin/alkilezőszer), etopozid (topoizomeráz II inhibitor), taxol, stb.);

(4) 10 mg/kg testtömeg topikális dózisonál a plazma koncentráció kisebb, mint 15 nmól legyen és előnyösen szisztémás alkalmazásnál kisebb, mint 0,01 IC₅₀ koncentráció HT29 tumor sejtvonala védelmére;

(5) a dermális irritációs profil elfogadható legyen; és

(6) alkalmas legyen egy adott topikális készítményhez (kompatibilitás, biohosszútartósság, stb.).

A találmány szerinti vegyület megfelelő formáját topikális adagolású készítménnyé alakíthatjuk a tenyér/talp szindróma megelőzésére/annak komolyságának csökkentésére alkalmas dózisok és kezelési rend alkalmazásával kemoterápia és/vagy besugárzásos terápiák esetén.

A kemoterápiával és/vagy besugárzással kezelt betegek esetén a nyálkahártyagyulladás megelőzésére/ennek komolyságának csökkentésére a találmány szerinti vegyület megfelelő formáját előnyösen topikális készítménnyé alakítjuk, amely alkalmas a szájüreg nyálkahártyájához való juttatására, ez lehet például szájvíz, nyelv alatti tableta vagy szopogatós pirula.

A találmány szerinti tiazoloindolinon vegyület képes több, mint egy formában kristályosodni, ezt a jellemzőt hívjuk polimorfizmusnak, és az összes ilyen polimorf formák ("polimorfok") a találmány oltalmi körébe tartoznak. A polimorfizmus általában hőmérséklet- vagy nyomásváltozás vagy mindkettő hatására megy végbe és kialakulhat a kristályosítási eljárás változtatására is. A polimorfokat különböző fizikai jellemzőkkel különböztetjük meg, ezek tipikusan a röntgendiffrakciós görbék, oldhatósági tulajdonságok, valamint a vegyület olvadáspontja.

Az olvadáspont értékekkel kapcsolatban használt "közelében" kifejezés °C-ban megadva $\pm 2^\circ\text{C}$ értéket jelent.

A találmány szerinti eljárásnál felhasználásra kerülő reagentisek kereskedelmi forgalomban beszerezhetők vagy a szakirodalomban leírtak szerint előállíthatók. A vegyületekkel kapcsolatban megadott fizikai adatok konzisztensek a vegyületek szerkezetével. Az ^1H NMR spektrumot Varian Unity Plus NMR spektrofotométerrel vettük fel 300 vagy 400 Mhz-nél. A tömegspektrum adatokat Micromass Platform II tömegspektrométerrel vettük fel (gyártó Micromass Ltd., Altricham, UK) vagy atmoszférikus kémiai ionizáció (APCI) vagy Electrospray Ionizáció (ESI) alkalmazásával. Analitikai vékonyréteg-kromatográfiát (TLC) alkalmaztunk bizonyos intermedierek tisztaságának igazolására, amelyeket nem lehetett izolálni vagy amelyek teljes elemzés céljára túl instabilak voltak, így követjük a reakció lefolyását. Hacsak másképp nem említjük, ennél szilikagélt (Merck Silica Gel 60 F254) alkalmaztunk. Hacsak másképp nem jelöljük, a vegyületek tisztításánál az oszlopkromatográfiához Merck Silica Gel 60 (230-400 mesh) szilikagélt, valamint a megadott oldószer rendszert alkalmaztuk nyomás alatt.

Az olvadáspont értékeket az egyes tiazoloindolinon vegyület-formáknál differenciál scanning calorimeterrel (TA model 2910) határoztuk meg. A minták tömege 1-3 mg volt minden esetben. A mintákat alumínium hullámosított edénybe vittük és nitrogénnel öblítettük, az áramlási sebesség 40 ml/perc. A fűtési sebesség $10^\circ\text{C}/\text{perc}$.

Az adott formák átkristályosítását minden esetben úgy végeztük, hogy a vegyületet a kiválasztott oldószerben feloldottuk, környezeti hőmérsékleten tároltuk (például 25°C), amíg az oldószer elpárologott. A visszamaradó szilárd anyagot analizáltuk ezután röntgendiffrakcióval.

A nem-oldó hatású oldószer meghatározásához a vegyületet a kiválasztott oldószerben 25°C-on oldottuk, majd vizet vagy alkoholt adagoltunk a szilárd anyag kicsapására. Az így nyert szilárd anyagot analizáltuk röntgendiffrakcióval.

A röntgendiffrakciós por analízisnél a porított vegyületet kvarc zero háttérű lemezre szórtuk és 5°-40° közötti 2 theta szögnél szkenneltük Scintag PADV vagy XDS2000 típusú berendezés felhasználásával.

A találmány szerinti tiazoloindolinon vegyületek különböző formáit A, B, illetve C formaként jelöljük.

A forma

A találmány szerinti (I) képletű tiazoloindolinon vegyület A formáját olvadáspontjával, röntgendiffrakciós krisztallográfias spektrumával, oldószer közegben való oldhatóságával, anti-oldószer jellegével és előállítási eljárásával jellemeztük.

Az A forma olvadáspontja az előzőek szerint meghatározva 235°C.

Ha a találmány szerinti tiazoloindolinon vegyületet etil-acetátban oldjuk és az oldószert 5°C-ra lehűtjük, az A forma kicsapódik.

Az A forma oldhatósága (mg/ml értékben kifejezve) polietilén-glikol 400, transzkutol és metanol oldószerekben a következő:

Oldószer	Oldhatóság
PEG 400	4,76 mg/ml
transzkutol	3,15 mg/ml
metanol	0,30 mg/ml

A zagy egyensúlyi vizsgálatnál az A formájú vegyülethez acetont, n-butanolt vagy metilén-kloridot adagolunk egy kiegyensúlyozott szuszpenzió kialakításához 25°C hőmérsékleten, majd ezt por röntgendiffrakcióval analizáljuk, a kiegyensúlyozásból adódóan a formában változás nem következik be.

Az anti-oldószer jellemzésnél, ha a találmány szerinti tiazoloindolinon vegyületet dimetil-szulfoxidból kicsapjuk anti-oldószerként víz vagy alkohol alkalmazásával, az A forma képződik.

Az A forma röntgendiffrakciós vizsgálata szerint e polimorf módosulat röntgendiffrakciós spektruma az 1. ábra szerinti (A1 spektrum és A2 görbe), ahol az adott görbék a vegyület különböző adagaiból származnak. Az A forma röntgendiffrakciós értékeit az 1. táblázatban foglaljuk össze.

1. táblázat

A forma röntgendiffrakciós jellemzői: 2 teta és a relatív intenzitás értékek

2-teta	Relatív intenzitás
2,84	5
3,12	3
3,46	4
3,58	3
3,64	3

3,80	4
3,97	5
6,49	40
7,08	79
10,75	14
12,01	100
12,78	54
14,19	16
15,37	4
16,44	36
17,38	13
17,69	36
18,00	33
18,76	13
19,52	36
20,77	4
21,19	9
21,36	15
21,59	10
21,80	11
22,79	39
23,12	75
24,00	23
24,61	14
25,42	31
27,78	24
28,92	12

31,90	4
35,82	3
35,99	4

B forma

Az (I) képletű tiazoloindolinon vegyület B formáját olvadáspontjával, röntgendiffrakciós krisztallográfiai spektrumával, oldószerekben való oldhatóságával és előállítási eljárásával jellemezzük.

A B forma olvadáspontja az előzőek szerint meghatározva 247°C.

A B forma oldhatósága mg/ml értékben kifejezve polietilénlikol 400, transzkutol és metanol oldószeres esetén a következő:

Oldószer	Oldhatóság
PEG 400	4,5 mg/ml
transzkutol	2,77 mg/ml
metanol	0,08 mg/ml

A B forma röntgen diffraktogramja szerint ez olyan polimorf módosulat, amelynek röntgendiffrakciós spektruma az 1. ábra szerinti (B spektrum). A röntgendiffrakciós értékeket a 2. táblázatban foglaljuk össze.

2. táblázat

B forma röntgendiffrakciós jellemzői: 2 teta és relatív intenzitás értékek

2-teta	Relatív intenzitás
6,75	13
7,00	33
11,54	7
12,00	72
13,51	36
14,06	14
16,14	37
17,67	27
18,23	32
18,54	8
18,89	18
20,35	21
21,19	22
21,61	12
23,12	14
24,28	14
24,83	1
25,72	3
26,69	100
27,32	5
28,61	2
28,81	2
30,22	2
30,35	2

30,77	1
31,08	1
31,67	1
33,62	2
35,15	1
35,70	4
35,97	1
36,94	2
37,64	1
38,36	3
40,99	1
42,47	1
42,68	3
44,88	1

C forma

Az (I) képletű tiazoloindolinon vegyület C formáját olvadáspontjával, röntgendiffrakciós krisztallográfiai spektrumával, anti-oldószer jellemzőivel és előállítási eljárásával jellemezzük.

A C forma olvadáspontja az előzőekben meghatározva 243°C. Az anti-oldószer jellemzésnél ha a találmány szerinti tiazoloindolinon vegyületet n-metilpirrolidonból kicsapjuk víz vagy alkohol mint anti-oldószer alkalmazásával, a C forma képződik.

A C forma röntgendiffrakciós vizsgálata olyan módosulatot mutat, amelynek röntgendiffrakciós spektruma a 2. ábra szerinti (C görbe). A C forma röntgendiffrakciós értékeit a 3. táblázatban foglaljuk össze.

3. táblázat

A C forma röntgendiffrakciós jellemzői: 2 teta és relatív intenzitás értékek

2-teta	Relatív intenzitás
12,88	21
13,64	49
14,66	22
16,63	9
17,69	76
18,08	17
18,68	43
19,15	87
19,70	9
20,27	39
20,60	28
20,96	37
22,04	100
24,02	58
24,68	31
25,37	17
26,64	34
28,69	30
29,60	29
30,30	7
31,10	10
31,52	12
31,84	10
33,16	9

33,62	8
35,77	6
36,41	15

A találmány jellemzőit részletesebben a következő, nem korlátozó példákkal illusztráljuk.

1. példa

4-Amino-N-(4-aminometilpiridinil)benzol-szulfonamid előállítása

Egy 250 ml-es gömblombikba bemérünk 50 ml vízmentes piridint, 10,4 g (50,0 mmól) 4-(aminometil)-piridint és behelyezünk egy mágneses keverőrudat. A keveréket keverés közben lehűtjük 0°C-ra nitrogénatmoszférában, majd hozzáadunk 12,8 g (55,0 mmól) N-acetilszulfanil-kloridot. A kapott keveréket 0°C-on nitrogénatmoszférában 5 percig keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni és további 16 órán át keverjük. A keveréket ezután egy sűrű anyaggá koncentrálnak és kb. 500 g jeges vízbe öntjük. A lombikban visszamaradó anyagot jeges vízbe öblítjük 25 ml MeOH-val, így kicsapjuk az N-acetil-szulfanilamidot. A kapott csapadékot szűrjük, feleslegben adagolt vízzel mossuk, vákuumban 50°C-on szárítjuk. A kapott szilárd anyagot 75 ml 1 n sósavban szuszpendáljuk és 100°C-on melegítjük addig, amíg az összes kiindulási anyag el nem fogy. A keveréket ezután lehűtjük, ammónium-hidroxiddal semlegesítjük, a kiváló csapadékot szűrjük, vákuumban 50°C-on szárítjuk, így 5,78 g (43,9%) cím szerinti vegyületet nyerünk.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8,42 (d, 2H), 7,76 (t, 1 H), 7,39 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 6,56 (d, 2H), 5,91 (s, 2H), 3,89 (d, 2H);
APCI-MS m/z 264 (MH) $^+$

2. példa

6,8-Dihidro-7H-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol-7-on előállítása

Egy 2 literes háromnyakú gömblombikot felszerelünk belső hőmérővel, 200 ml-es adagoló tölcsérrel, mágneses keverőrúddal és dugóval, a lombikot nitrogénnel átöblítjük, hozzáadunk 200 ml vízmentes THF-et és 15,2 g (0,100 mól) 6-aminobenzotiazolt. A kapott keveréket keverjük, szárazjég/aceton fürdővel lehűtjük, hogy a belső hőmérséklete -74°C legyen. Ezután 50 ml diklórmetánban oldott 11,0 g (0,103 mól) terc-butil-hipoklorit oldatot adagolunk hozzá mintegy 15 perc alatt. A kapott oldatot ezután további 3 órán át keverjük a szárazjég/aceton fürdő hőmérsékletén, majd hozzáadunk lassan cseppenként 50 ml diklórmetánban oldott 13,8 g (0,103 mól) etil-metiltioacetátot. A kapott oldatot további 3 órán át a szárazjég/aceton hőmérsékletén keverjük. Ezután 50 ml diklórmetánban oldott 25,3 g (0,250 mól) trietilamint adagolunk hozzá a szárazjég/aceton fürdő hőmérsékletén és az anyagot 0,5 órán át keverjük. Ezután a hűtőfürdőt eltávolítjuk, a keveréket hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd betöményítjük egy sűrű anyaggá. Ezt a sűrű olajat 200 ml éterben és 600 ml (0,25 mól) sósavban szuszpendáljuk, majd 24 órán át keverjük. A kapott szilárd anyagot szűrjük, vízzel és éterrel elkeverjük. A szilárd anyagot ezután hideg MeOH-ban szuszpendáljuk, szűrjük, vákuumban 16 órán át szárítjuk, így 18,7 g

(79%) 8-(metilszulfanil)-6,8-dihidro-7H-[1,3]tiazolo[5,4-e]-indol-7-on-t nyerünk:

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,8 (s, 1H), 9,2 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 1,8 (s, 3H); APCI-MS m/z 235 (M-H) $^+$

Egy 500-ml-es Erlenmeyer lombikba behelyezünk egy keverőrudat, bemérünk 8,1 g (0,034 mól) 8-(metilszulfanil)-6,8-dihidro-7H-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol-7-on-t és 100 ml jég-ecetet, A kapott keveréket addig keverjük, amíg a kiindulási anyag feloldódik. A keveréket ezután 100 ml THF-el hígítjuk, hozzáadunk 16 g (325 mesh) fém-cinket, a kapott heterogén keveréket ezután 60°C-on 2,5 órán át keverjük. Az anyagot szűrjük fél inch vastagságú cellitágyon, majd a szűrőn lévő maradékot további THF-el átmoszuk. A szűrleteket egyesítjük, betöményítjük, így egy nedves szilárd anyagot kapunk, ezt elkeverjük MeOH-val, levegőn szűrjük és szárítjuk, így 4,52 g (70%) kívánt vegyületet nyerünk szabadon folyó szilárd anyag formájában:

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 10,5 (s, 1H), 9,1 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,0 (d, 1H), 3,6 (s, 2H); APCI-MS m/z 191

3. példa

8-[Etoximetilidén]-6H-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol-7-on előállítás

Egy 250 ml-es gömblombikba behelyezünk egy keverőrudat, bemérünk 4,0 g (0,021 mól) 6,8-dihidro-7H-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol-7-on-t, 40 ml jég-ecetet és 17 g (0,105 mól) dietoximetil-acetátot. A lombikra egy visszafolyó hűtőt illesztünk és nitrogénnel átöblítjük. A keveréket ezután visszafolyatás közben 8 órán át melegítjük, majd lehűtjük, a keverő-

rudat eltávolítjuk és a keveréket betöményítjük. A kapott nedves, szilárd anyagot ezután éter és etanol oldatával elkeverjük, a keveréket szűrjük, a szilárd anyagot etanol/éter oldattal mosuk és vákuumban szárítjuk, így nyerjük a cím szerinti vegyületet.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 10,5 (s, 1H), 9,1 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,0 (d, 1H), 4,5 (q, 2H), 1,4 (t, 3H);

APCI-MS m/z 245 (M-H) $^-$

4. példa

4-{{[(7-Oxo-6,7-dihidro-8H-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol-8-ilidén)metil]amino}-N-(4-piridinilmetil)-benzolszulfonamid-A forma előállítása

a) 6,91 g (28,0 mmól) 8-[etoximetilidén] 6H-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol-7-on és 7,52 g (28,0 mmól) 4-amino-N-(4-piridinilmetil)benzolszulfonamid keverékét 150 ml etanolban visszafolyatás közben 22 órán át melegítjük. A kapott meleg keveréket ezután szűrjük, a szilárd anyagot levegőn szárítjuk és 30 ml forró etanollal átmosuk. A szűrőlepenyt nagyvákuumban szobahőmérsékleten 48 órán át szárítjuk, így kapjuk a tiazoloindolinon vegyületet sárga, szilárd anyag formájában, mennyisége 11 g (85%)

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4,02 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H) 7,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 7,56 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,77 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,81 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 8,24 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 8,44 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 9,26 (s, 1H), 10,92 (s, 1H), 11,15 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H);

Elemanalízis a $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{S}_2\text{O} \cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O}$ összegképletű vegyületre:

számított: C, 56,46; H, 14,96; S, 13,70;

mért: C, 56,41 ; H, 3,72; N, 14,89; S, 13,77

b) Egy háromnyakú gömblombikot felszerelünk lapátos keverővel, hőmérséklet mérővel és kondenzáló hűtővel és bemérünk 329 g (1,25 mól) 8-[etoximetilidén]-6H-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol-7-on-t, 293 g (1,19 mól) 4-amino-N-(4-piridinilmetil)benzolszulfonamidot és 15540 ml abszolút alkoholt. A kapott világos narancsszínű zagyot enyhe visszafolyatás közben (77-78°C) 27 órán át melegítjük, így egy sötét színű téglavörös zagyot nyerünk. A téglaszínű szilárd anyagot szűrővel elválasztjuk és 1500 ml forró etanollal átmoszuk. A szilárd szűrőlepenyt ezután egy spatulával elkeverjük, háromszor 1000-1000 ml forrásban lévő etanollal mossuk, majd a szilárd anyagot egy szárító tálcára visszük és vákuumban 50-60°C hőmérsékleten 12 órán át szárítjuk. A szilárd anyagot ezután gyengéden elkeverjük és további 20 órán át vákuumban 60°C-on szárítjuk.

Elemanalízis a $C_{22}H_{17}N_5O_3S_2 \cdot 0,20 C_2H_6O$ összegképletű vegyületre:

számított: C, 56,91; H, 3,88; N, 14,81; S, 13,57;

mért: C, 56,22; H, 3,87; N, 14,77; S, 13,77

c) Egy 20 mm x 150 mm méretű vizsgálócsőbe behelyezzünk egy mágneses keverőrudat és bemérünk 0,123 g (0,5 mól) 8-[etoximetilidén]-6H-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol-7-on-t, 0,132 g (0,5 mmól) 4-amino-N-(4-piridinilmetil)benzolszulfonamidot és 5 ml 95%-os etanolt. A keveréket ezután egy gumidugóval lezárjuk (14/22) és egy 3 inch - 18 gauge injekciós tűvel szelölőztetjük. A reakcióedényt ezután olajfürdőn szobahőmérsék-

leten keverjük, majd az olajfürdő hőmérsékletét 78°C-ra emeljük és ezen az értéken tartjuk kb. 24 órán át. A reakcióedényt ezután az olajfürdőről eltávolítjuk, hagyjuk lehűlni amíg megérinthesz. A kiváló csapadékot leszívátjuk, a szilárd anyagot feleslegben 95%-os etanolban mossuk és a leszívátással elválasztjuk. A kapott szilárd anyagot vákuumban 2 órán át 40°C-on szárítjuk, majd hagyjuk lehűlni, így 52 mg (11%) cím szerinti vegyületet nyerünk.

MS (M+H)=464.

5. példa

4-{{[(7-Oxo-6,7-dihidro-8H-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol-8-ilidén)metil]amino}-N-(4-piridinilmetil)-benzolszulfonamid-B forma előállítása

a) 51,0 g (207 mmól) 8-[etoximetilidén]-6H-[1,3]-tiazolo[5,4-e]indol-7-on és 57,1 g (217 mmól) 4-amino-N-(4-piridinilmetil)benzolszulfonamid keverékét 1,2 l etanolban visszafolyatás közben 22 órán át melegítjük, majd a kapott keveréket közel szárazra koncentrálnak az etanol ledesztillálásával. A kapott koncentrátumot 800 ml etanollal hígítjuk és 80°C-on 1 órán át melegítjük. A meleg keveréket ezután szűrjük, a szilárd anyagot etanollal mossuk, a szűrőlepenyt nagyvákuumban szobahőmérsékleten szárítjuk, így nyerjük a tiazoloindolinon vegyületet sárga, szilárd anyag formájában 88,9 g (93%).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 4,02 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,05 (d, J

= 12,1 Hz, 1H), 8,24 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 9,26 (s, 1H), 10,92 (s, 1H), 11,15 (d, J = 12,1 Hz, 1H);

Elemanalízis a $C_{22}H_{17}N_5S_2O_3 \cdot 0,25 H_2O \cdot 0,02 C_2H_6O$ összegképletű vegyületre:

számított: C, 56,45; H, 3,79; N, 14,93; S, 13,68;

mért: C, 56,47; H, 3,78; N, 14,71; S, 13,80

b) Egy 250 ml-es gömblombikba behelyezünk egy mágneses keverőrudat, bemérünk 1,98 g (8,05 mmól) 8-[etoximetilidén]-6H-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol-7-on-t és 2,16 g (8,2 mmól) 4-amino-N-(4-piridinilmetil)benzolszulfonamidot és 80 ml 95%-os etanolt. A gömblombikot felszereljük egy vízzel hűtött visszafolyó hűtővel, majd az edényt olajfürdőre helyezzük szobahőmérsékleten és keverés közben az olajfürdő hőmérsékletét emeljük és a keveréket enyhe visszafolytatás mellett kb. 36 órán át melegítjük. A reakcióedényt ezután az olajfürdőről eltávolítjuk, a keveréket szűrjük, a szilárd anyagot leszívatóval elválasztjuk. A kapott szilárd anyagot 95% etanol felesleggel átmossuk, majd leszívátjuk. A szilárd anyagot vákuumban 10 napon át szobahőmérsékleten szárítjuk, így 2,785 g (74,7%) tiazoloindolinon vegyületet nyerünk.

MS (M+H) = 464

6. példa

Dihidro-8H-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol-8-ilidén)metil]-amino}-N-(4-piridinilmetil)benzolszulfonamid-A és B formájú keverékének előállítása

Egy 250 ml-es gömblombikba behelyezünk egy mágneses keverőrudat, bemérünk 4,11 g (17,12 mmól) 8-[etoximetilidén]-6H-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol-7-on-t és 4,62 g (17,55 mmól) 4-

-amino-N-(4-piridinilmetil)benzolszulfonamidot és hozzáadunk 150 ml 95%-os etanolt. A gömblombikot vízzel hűtött visszafolyó hűtővel szereljük fel, majd szobahőmérsékletű olajfürdőre helyezzük és keverés közben az olajfürdő hőmérsékletét emeljük úgy, hogy a keveréket enyhe visszafolyatással melegítjük 48 órán át. A reakcióedényt ezután az olajfürdőről eltávolítjuk, a forró keveréket szűrjük, a szilárd anyagot leszívjuk, a kapott szilárd anyagot 95%-os alkohollal mossuk, majd leszívjuk. A szilárd anyagot ezután vákuumban 2 napon át szárítjuk szobahőmérsékleten, így 5,143 g (64,8%) tiazoloindolinon vegyületet nyerünk.

MS (M + H) = 464

7. példa

A 4-(((7-oxo-6,7-dihidro-8H-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol-8-ilidén)-metil)amino)-N-(4-piridinilmetil)benzolszulfonamid vegyületet kristályosításoknak vetettük alá különböző oldószerrel és kristályosítási módszerekkel, ezeket a következő 4. táblázatban foglaljuk össze.

4. táblázat

Kristályosítási kísérletek

Kristályosítás oldószere	Kezdeti forma	Kristályosítás módszere	Végző forma	Megjegyzés
DMSO	A forma	Elpárologtatás 25°C-on	A forma	a párolgás igen lassú
DMSO	A forma	Anti-oldószer víz 25°C-on	A forma	
DMSO	A forma	Anti-oldószer víz 37°C-on, majd lehűtve 25°C-ra	A forma	
DMSO	A forma	Anti-oldószer alkohol 25°C-on	A forma	
DMSO	A forma	Anti-oldószer alkohol 37°C-on, majd hűtés 25°C-ra	A forma	
Piridin	A forma	Elpárologtatás 25°C-on	A forma	Kis oldhatóság
DMF	B forma	Elpárologtatás 25°C-on	A forma	
Etil-acetát	B forma	Elpárologtatás 25°C-on	A forma	Kis oldhatóság
Etil-acetát	A forma	Hűtés 5°C-on	A forma	(kisebb, mint 0,06 mg/ml)
N-metil-pirrolidon	B forma	Anti-oldószer-ként víz 25°C-on	C forma	igazolva PXRD-vel
n-Butanol	A forma	Zagy kiegyensúlyozás 25°C-on	A forma	

tások is. Ily módon a találmányt szélesesen kell értelmezni és az oltalmi körébe tartoznak az ilyen változatok, módoszatok és más kiviteli formák is, az oltalmi kört az igénypontok határozzák meg.

A jelen leírás és igénypontok alapul szolgálhatnak elsőbbségként bármilyen következő bejelentésnél. Az ilyen következő bejelentések igénypontjai bármilyen itt leírt jellemzőre vagy azok kombinációjára irányíthatók. Az lehet termék, készítmény, eljárás vagy alkalmazás és magába foglalhatja a korlátozás szándéka nélkül valamely egy vagy több következő igénypontot.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) képletnek megfelelő tiazoloindolinon vegyület, amelynek olvadáspontja a 235°C környékén van.
 2. Az 1. igénypont szerinti tiazoloindolinon vegyület, amelynek röntgendiffrakciós spektruma megfelel az 1. ábrán bemutatott A1 és A2 spektrumoknak.
 3. Az 1. igénypont szerinti tiazoloindolinon vegyület, amelynek oldhatósági jellemzői a következők:
- | | |
|-------------|------------|
| Oldószer | Oldhatóság |
| PEG 400 | 4,76 mg/ml |
| transzkutol | 3,15 mg/ml |
| metanol | 0,30 mg/ml |
4. Az 1. igénypont szerinti tiazoloindolinon vegyület, amelynek röntgendiffrakciós jellemzői a következők:

2-teta	Relatív intenzi- tás
2,84	5
3,12	3
3,46	4
3,58	3
3,64	3
3,80	4
3,97	5
6,49	40
7,08	79
10,75	14
12,01	100
12,78	54
14,19	16
15,37	4
16,44	36
17,38	13

17,69	36
18,00	33
18,76	13
19,52	36
20,77	4
21,19	9
21,36	15
21,59	10
21,80	11
22,79	39
23,12	75
24,00	23
24,61	14
25,42	31
27,78	24
28,92	12
31,90	4
35,82	3
35,99	4

5. Egy tiazoloindolinon vegyület, amely az 1. igénypont szerinti (I) képletű vegyület kristályosítási oldószerben való oldásával, majd az oldószer környezeti hőmérsékleten végzett elpárologtatásával van előállítva, és amely tiazoloindolinon vegyület kristályos, szilárd anyag és a kristályosítási oldószer valamely következő vegyület: dimetilformamid, dimetilszulfoxid, piridin, etil-acetát vagy tetrahidrofurán.

6. Vegyület, amely az 1. igénypont szerinti vegyület dimetilszulfoxidban való oldásával, majd a kapott oldathoz reagensként víz vagy alkohol hozzáadásával van kialakítva, amely említett reagens mennyisége a vegyület kicsapásához elegendő mennyiség.

7. Vegyület, amely az 1. igénypont szerinti vegyület etil-acetátban való oldásával, majd a kapott oldat hűtésével van előállítva, amely hűtés hatására az említett tiazoloindolinon vegyület kicsapódik.

8. 4-{{[(7-oxo-6,7-dihidro-8H-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol-8-ilidén)-metil]amino}-N-(4-piridinilmetil)-benzolszulfonamid A formája.

9. Gyógyszerkészítmény, amely a 4-{{[(7-oxo-6,7-dihidro-8H-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol-8-ilidén)-metil]amino}-N-(4-piridinilmetil)-benzolszulfonamid A formáját tartalmazza.

10. Gyógyszerkészítmény, amely a 4-{{[(7-oxo-6,7-dihidro-8H-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol-8-ilidén)-metil]amino}-N-(4-piridinilmetil)-benzolszulfonamid A formáját tartalmazza és amely alkalmas a kemoterápia és/vagy besugárzásos terápia által kiváltott epitheliális sejt toxicitást megakadályozni vagy annak komolyságát csökkenteni, a készítményt topikálisan az epitheliális sejt toxicitást mutató epitheliális helyre felvive.

11. Gyógyszerkészítmény, amely az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti tiazoloindolinon vegyületet tartalmaz egy vagy több gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval, excipienssel vagy hígítóanyaggal együtt.

12. Az 1. igénypont szerinti (I) képletű tiazoloindolinon vegyület, amelynek olvadáspontja 247°C körüli érték.

13. Az 1. igénypont szerinti (I) képletű tiazoloindolinon vegyület, amelynek röntgendiffrakciós spektruma az 1. ábra B spektruma szerinti.

14. Az 1. igénypont szerinti (I) képletű tiazoloindolinon vegyület, amelynek oldhatósági jellemzői a következők:

Oldószer	Oldhatóság
PEG 400	4,5 mg/ml
transzkutol	2,77 mg/ml
metanol	0,08 mg/ml

15. Az 1. igénypont szerinti (I) képletű tiazoloindolinon vegyület, amelynek röntgendiffrakciós jellemzői a következők:

2-teta	Relatív inten- zitás
6,75	13
7,00	33
11,54	7
12,00	72
13,51	36
14,06	14
16,14	37
17,67	27
18,23	32
18,54	8
18,89	18
20,35	21
21,19	22
21,61	12
23,12	14
24,28	14
24,83	1
25,72	3
26,69	100
27,32	5

28,61	2
28,81	2
30,22	2
30,35	2
30,77	1
31,08	1
31,67	1
33,62	2
35,15	1
35,70	4
35,97	1
36,94	2
37,64	1
38,36	3
40,99	1
42,47	1
42,68	3
44,88	1

16. 4-{{[(7-oxo-6,7-dihidro-8H-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol-8-ilidén)-metil]amino}-N-(4-piridinilmetil)-benzolszulfonamid B formája.

17. Gyógyszerkészítmény, amely a 4-{{[(7-oxo-6,7-dihidro-8H-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol-8-ilidén)-metil]amino}-N-(4-piridinilmetil)-benzolszulfonamid B formáját tartalmazza.

18. Gyógyszerkészítmény, amely a 4-{{[(7-oxo-6,7-dihidro-8H-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol-8-ilidén)-metil]amino}-N-(4-piridinilmetil)-benzolszulfonamid B formáját tartalmazza és amely alkalmas a kemoterápia és/vagy besugárzásos terápia ál-

tal kiváltott epitheliális sejt toxicitást megakadályozni vagy annak komolyságát csökkenteni, a készítményt topikálisan az epitheliális sejt toxicitást mutató epitheliális helyre felvive.

19. Gyógyszerkészítmény, amely a 12-16. igénypontok bármelyike szerinti tiazoloindolinon vegyületet tartalmaz egy vagy több gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval, excipienssel vagy hígítóanyaggal együtt.

20. Az 1. igénypont szerinti (I) képletű tiazoloindolinon vegyület, amelynek olvadáspontja 243°C körüli érték.

21. Az 1. igénypont szerinti (I) képletű tiazoloindolinon vegyület, amelynek röntgendiffrakciós spektruma a 2. ábra C spektruma szerinti.

22. Az 1. igénypont szerinti (I) képletű tiazoloindolinon vegyület, amelynek röntgendiffrakciós jellemzői a következők:

2-teta	Relatív intenzitás
12,88	21
13,64	49
14,66	22
16,63	9
17,69	76
18,08	17
18,68	43
19,15	87
19,70	9
20,27	39
20,60	28
20,96	37

22,04	100
24,02	58
24,68	31
25,37	17
26,64	34
28,69	30
29,60	29
30,30	7
31,10	10
31,52	12
31,84	10
33,16	9
33,62	8
35,77	6
36,41	15

23. Tiazoloindolinon vegyület, amely az 1. igénypont szerinti (I) képletű vegyület N-metilpirrolidonban való oldásával, majd a kapott oldathoz anti-oldószerként víz vagy alkohol hozzáadásával van előállítva, amely említett anti-oldószer az említett tiazoloindolinon vegyület kicsapásához szükséges mennyiségben van adagolva.

24. 4-{{(7-oxo-6,7-dihidro-8H-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol-8-ilidén)-metil}amino}-N-(4-piridinilmetil)-benzolszulfonamid C formája.

25. Gyógyszerkészítmény, amely a 4-{{(7-oxo-6,7-dihidro-8H-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol-8-ilidén)-metil}amino}-N-(4-piridinilmetil)-benzolszulfonamid C formáját tartalmazza.

26. Gyógyszerkészítmény, amely a 4-{{[(7-oxo-6,7-dihidro-8H-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol-8-ilidén)-metil]amino}-N-(4-piridinilmetil)-benzolszulfonamid C formáját tartalmazza és amely alkalmas a kemoterápia és/vagy besugárzásos terápia által kiváltott epitheliális sejt toxicitást megakadályozni vagy annak komolyságát csökkenteni, a készítményt topikálisan az epitheliális sejt toxicitást mutató epitheliális helyre felvive.

27. Gyógyszerkészítmény, amely a 20-24. igénypontok bármelyike szerinti tiazoloindolinon vegyületet tartalmaz egy vagy több gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval, excipienssel vagy hígítóanyaggal együtt.

28. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) képletű tiazoloindolinon vegyület előállítására **azzal jellemezve**, hogy az 1 reakcióvázlat szerinti szintézis legalább egy eljárási lépését elvégezzük, így nyerjük termékként a 4-{{[(7-oxo-6,7-dihidro-8H-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol-8-ilidén)-metil]amino}-N-(4-piridinilmetil)-benzolszulfonamidot;

a kapott terméket kezeljük, amikor is a 4-{{[(7-oxo-6,7-dihidro-8H-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol-8-ilidén)-metil]amino}-N-(4-piridinilmetil)-benzolszulfonamid A, B vagy C formáját nyerjük; és

kinyerjük az említett tiazoloindolinon vegyületet.

29. A 28. igénypont szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy az említett kezelésnél a kapott terméket egy oldószerben oldjuk, majd a kapott oldatból az oldószert elpárologtatjuk, és a tiazoloindolinon vegyületet kinyerjük.

30. A 29. igénypont szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy oldószerként valamely következő oldószert alkalmazzuk:

dimetilformamid, dimetilszulfoxid, piridin, etil-acetát vagy tetrahydrofurán és az említett tiazoloindolinon vegyület A formájú.

31. A 28. igénypont szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy a kezelésnél a terméket egy oldószerben oldjuk, majd a kapott oldatot lehűtjük, hogy az említett tiazoloindolinon vegyületet kicsapjuk.

32. A 31. igénypont szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy az oldószer etil-acetát és az említett tiazoloindolinon vegyület A formájú.

33. A 28. igénypont szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy a kezelésnél a terméket oldószerben oldjuk, majd egy anti-oldószerrel adagolunk a kapott oldathoz, amely víz vagy valamely alkohol és így a tiazoloindolinon vegyületet kicsapjuk.

34. A 33. igénypont szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy az oldószer dimetilszulfoxid és az említett tiazoloindolinon vegyület A formájú.

35. A 33. igénypont szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy az oldószer N-metilpirrolidon és az anti-oldószer víz és az említett tiazoloindolinon vegyület C formájú.

36. A 28. igénypont szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy az említett tiazoloindolinon vegyület A formájú.

37. A 28. igénypont szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy az említett tiazoloindolinon vegyület B formájú.

38. A 28. igénypont szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy az említett tiazoloindolinon vegyület C formájú.

39. A 4-{{(7-oxo-6,7-dihidro-8H-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol-8-ilidén)-metil}amino}-N-(4-piridinilmetil)-benzolszulfonamid

A, B és C formája kemoterápia és/vagy sugárzásos terápia mellékhatásaként fellépő epitheliális citotoxicitás megelőzésénél/a tünetek komolyságának csökkentésénél való alkalmazásra.

40. A 4-{{[(7-oxo-6,7-dihidro-8H-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol-8-ilidén)-metil]amino}-N-(4-piridinilmetil)-benzolszulfonamid A formája a 39. igénypont szerinti alkalmazásra.

41. A 4-{{[(7-oxo-6,7-dihidro-8H-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol-8-ilidén)-metil]amino}-N-(4-piridinilmetil)-benzolszulfonamid B formája a 39. igénypont szerinti alkalmazásra.

42. A 4-{{[(7-oxo-6,7-dihidro-8H-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol-8-ilidén)-metil]amino}-N-(4-piridinilmetil)-benzolszulfonamid C formája a 39. igénypont szerinti alkalmazásra.

43. A 39. igénypont szerinti alkalmazás, amelynél az epitheliális citotoxicitás mellékhatása hajhullás (kopaszság).

44. A 39. igénypont szerinti alkalmazás, amelynél az epitheliális citotoxicitás mellékhatása tenyér-talp szindróma.

45. A 39. igénypont szerinti alkalmazás, amelynél az epitheliális citotoxicitás mellékhatása nyálkahártyagyulladás.

46. A 39. igénypont szerinti alkalmazás a 4-{{[(7-oxo-6,7-dihidro-8H-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol-8-ilidén)-metil]amino}-N-(4-piridinilmetil)-benzolszulfonamid A, B vagy C formájának a kemoterápia-indukált hajhullás, kopaszság megelőzésénél/a tünetek csökkentésénél való topikális alkalmazásra.

47. A 39. igénypont szerinti alkalmazás a 4-{{[(7-oxo-6,7-dihidro-8H-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol-8-ilidén)-metil]amino}-N-(4-piridinilmetil)-benzolszulfonamid A, B vagy C formájának a kemoterápia-indukált tenyér-talp szindróma megelőzésénél/a

tünetek csökkentésénél a tenyér és/vagy a lábra történő topikális adagolásnál való alkalmazásra.

48 A 39. igénypont szerinti alkalmazás a 4-{{[(7-oxo-6,7-dihidro-8H-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol-8-ilidén)-metil]amino}-N-(4-piridinilmetil)-benzolszulfonamid A, B vagy C formájának a kemoterápia-indukált nyálkahártyagyulladás megelőzésénél/a tünetek csökkentésénél való, a szájüregbe topikálisan történő adagolásra.

49. A 39. igénypont szerinti alkalmazás a 4-{{[(7-oxo-6,7-dihidro-8H-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol-8-ilidén)-metil]amino}-N-(4-piridinilmetil)-benzolszulfonamid A, B vagy C formájának a kemoterápia és/vagy sugárzásos terápia által kiváltott epitheliális citotoxicitás kezelésénél a test veszélyeztetett helyére történő topikális felvitelre.

A meghatalmazott:

DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Olchváry Gézáné
Olchváry Gézáné
szabadalmi ügyvivő

3 oldal ragaszt

2002.02.21.

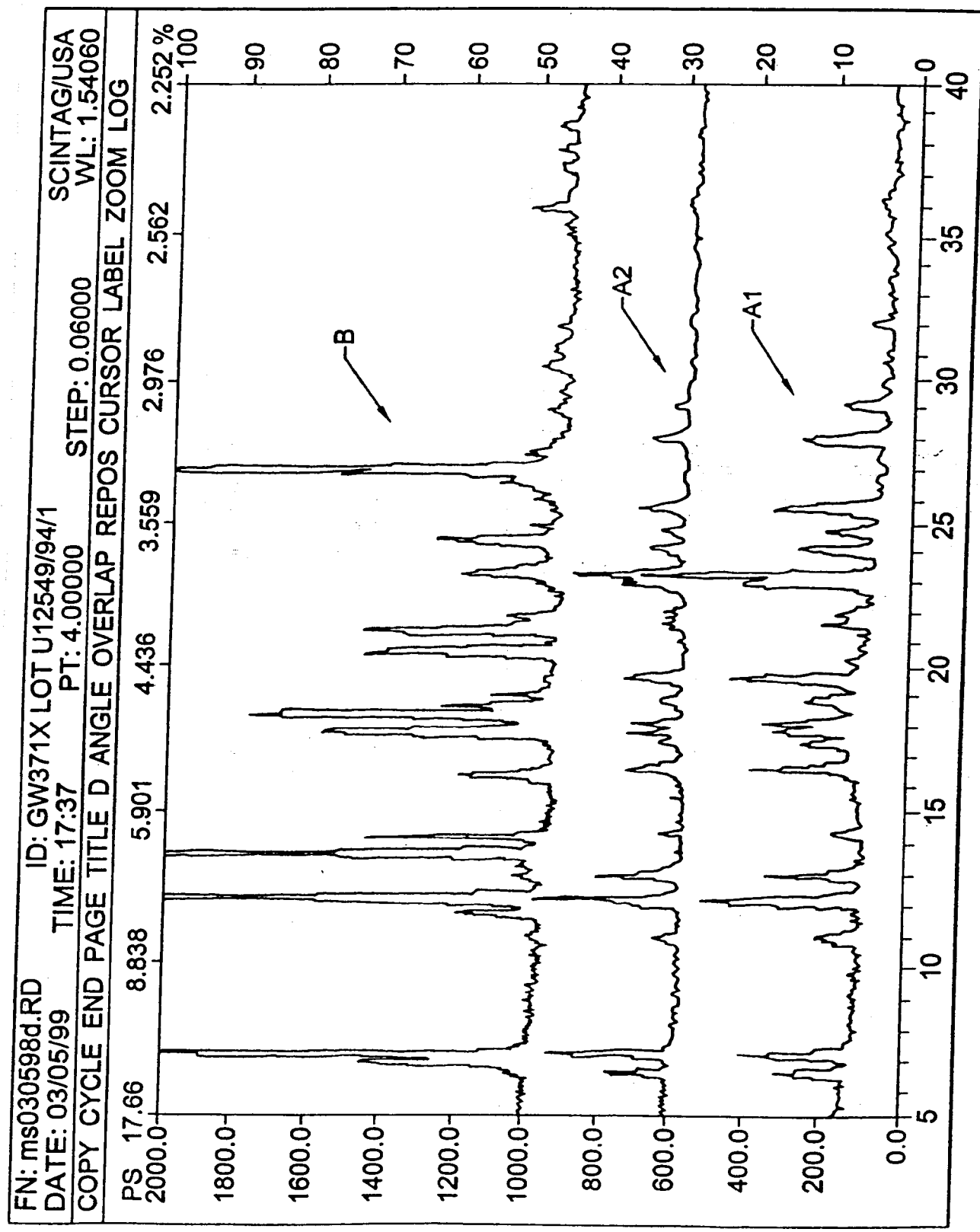
PK

5004

0200376

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

2/3

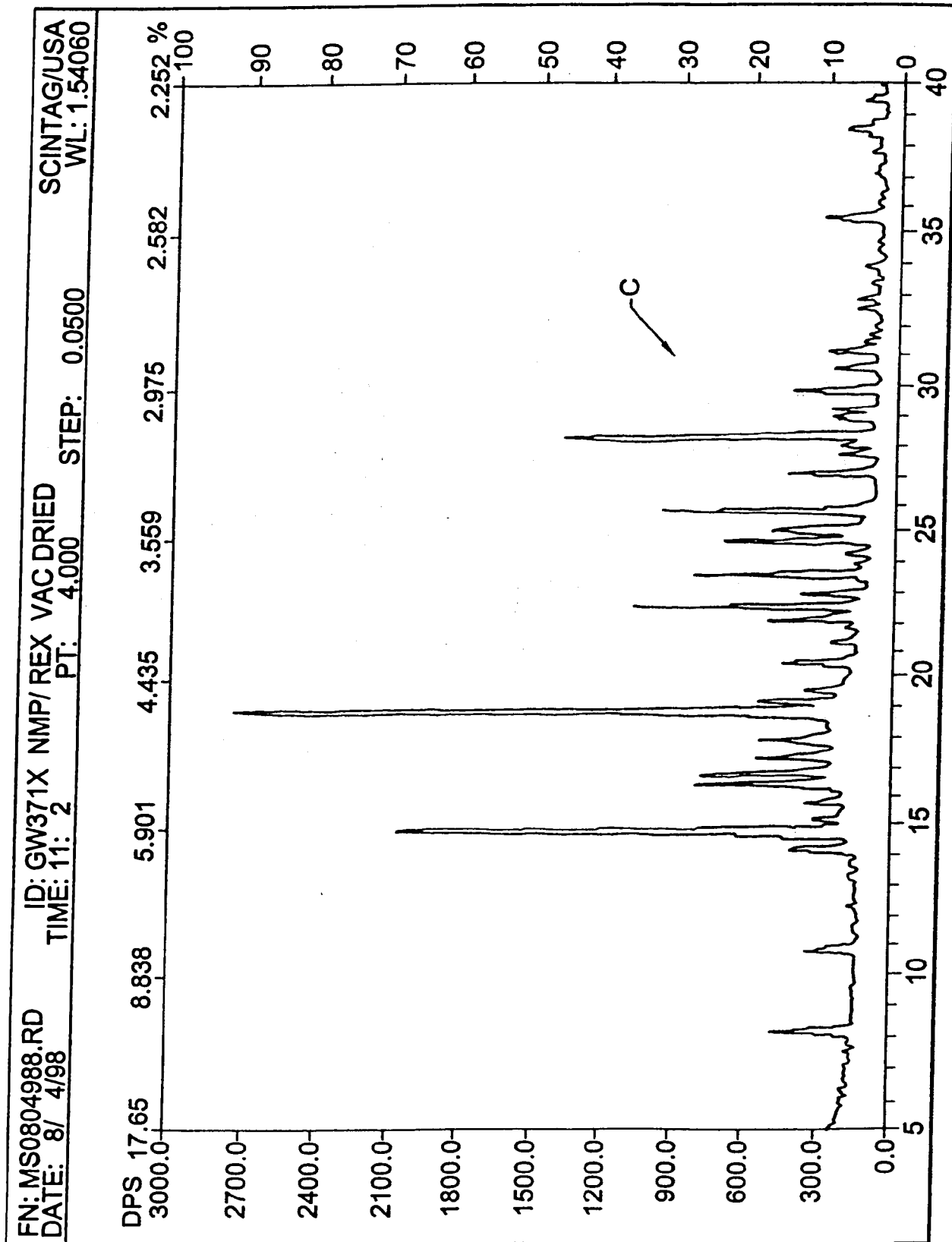


1. ábra

0200358

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

3/3



2. ábra