

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLového
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2000-3483**
(22) Přihlášeno: **22.03.1999**
(30) Právo přednosti: **02.04.1998 DE 19814838**
(40) Zveřejněno: **11.04.2001**
(Věstník č. 4/2001)
(47) Uděleno: **15.06.2011**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **27.07.2011**
(Věstník č. 30/2011)
(86) PCT číslo: **PCT/EP1999/001918**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1999/051224**

(11) Číslo dokumentu:

302 588

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.
C07D 209/18 (2006.01)
C07D 209/12 (2006.01)
C07D 209/14 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/4045 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty

CZ 1999-616; GB 797 258; US 3 351 630; EP 0 675 110; WO 98/42343; WO 98/47508.

(73) Majitel patentu:

ZIOPHARM Oncology, Inc., Boston, MA, US

(72) Pivodec:

Nickel Bernd, Mühlthal, DE
Szelenyi Istvan, Schwaig, DE
Schmidt Jürgen, Uhlldingen-Mühlhofen, DE
Emig Peter, Bruchköbel, DE
Reichert Dietmar, Eschau, DE
Günther Eckhard, Maintal, DE
Brune Kay, Marloffstein, DE

(74) Zástupce:

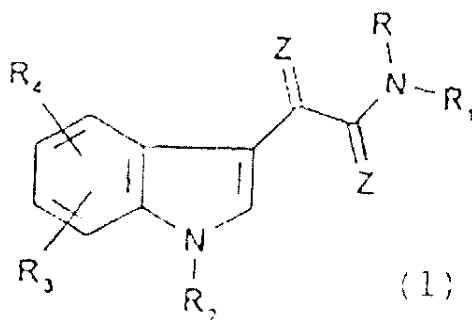
Čermák Hořejš Matějka a spol., JUDr. Karel Čermák,
advokát, Národní 32, Praha 1, 11000

(54) Název vynálezu:

**Použití N-substituovaného indol-3-
glyoxylamidu pro výrobu léčiva**

(57) Anotace:

Řešení se týká použití N-substituovaných indol-3-glyoxylamidů obecného vzorce I nebo jejich fyziologicky přijatelných adičních solí s kyselinou nebo jejich N-oxidů pro výrobu léčiva pro léčení onkologických onemocnění jako je leukémie, karcinom prostaty, ovariální karcinom, epidermální karcinom a Dominguv nádor.



CZ 302588 B6

Použití N-substituovaného indol-3-glyoxylamidu pro výrobu léčiva

Oblast techniky

Vynález se týká použití N-substituovaného indol-3-glyoxylamidu pro výrobu léčiva.

Dosavadní stav techniky

V holandské přihlášce NL 6502481 jsou popsány sloučeniny, které mají protizánětlivý nebo anti-pyretický účinek a analgetickou aktivitu.

V britské přihlášce GB-PS 1 028 812 se zmiňují deriváty indolyl-3-glykoxylové kyseliny a její amidy jako analgeticky, antikonvulsivně a β -adrenergicky účinné sloučeniny.

G. Domsche et al. (Ber. 94, 2353 (1961)) popisuje 3-indolyl-glyoxylamidy, které nejsou farmakologicky charakterizovány.

E. Walton referuje v J. Med. Chem. 11, 1252 (1968) o derivátech indolyl-3-glyoxylové kyseliny, které inhibičně působí na glycerofosfát dehydrogenázu a laktát dehydrogenázu.

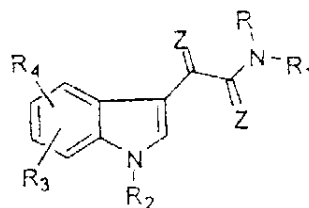
V evropském patentu EP 675 110 jsou popsány amidy 1H-indol-3-glyoxylové kyseliny, které jsou profilovány jako sPLA₂-inhibitory a mohou být použity při léčení septického šoku, při pankreatitidě, při léčení alergické rhinitidy a revmatické artritidy.

Cílem předkládaného vynálezu je dát k dispozici N-substituované indol-3-glyoxylamidy, které disponují protinádorovým účinkem a tím obohatit dostupné léky.

Jmenované sloučeniny jsou již známy jako léčiva s antiastmatickým, antialergickým a imunosupresivním/imunomodulačním účinkem z DE-OS 196 36 150 A 1.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je použití N-substituovaného indol-3-glyoxylamidu obecného vzorce I



(I)

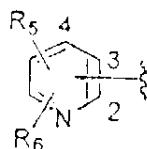
nebo jeho fyziologicky přijatelné adiční soli s kyselinou nebo jeho N-oxidu, přičemž ve vzorci I

R znamená atom vodíku;

R₁ znamená fenylovou skupinu, která je alespoň jednou substituovaná (C₁-C₆)-alkylovou skupinou, (C₁-C₆)-alkoxyskupinou, kyanoskupinou, atomem halogenu, trifluormethylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, benzyloxyskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, (C₁-C₆)-alkylaminoskupinou, (C₁-C₆)-alkoxykarbonylaminovou skupinou, karboxylovou skupinou nebo karboxylovou skupinou esterifikovanou (C₁-C₆)alkanolem;

nebo

R_1 znamená pyridinovou strukturu obecného vzorce 2



(2)

nebo její N-oxid, přičemž tato pyridinová struktura je vázaná svým kruhovým uhlíkovým atomem v poloze 2, 3 nebo 4 k odpovídajícímu dusíkovému atomu v obecném vzorci 1 a je případně substituovaná substituenty R_5 a R_6 ;

R_5 a R_6 , které jsou stejné nebo odlišné, jsou zvoleny ze souboru zahrnujícího (C_1-C_6) -alkylovou skupinu, (C_3-C_7) -cykloalkylovou skupinu, (C_1-C_6) -alkoxyskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, hydroxylovou skupinu, atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, ethoxykarbonylaminovou skupinu a karboxyalkyloxyskupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy;

R_2 znamená atom vodíku nebo (C_1-C_6) -alkylovou skupinu, která je substituovaná

(i) fenylovou skupinou, která je případně substituovaná jednou nebo vícekrát atomem halogenu, (C_1-C_6) -alkylovou skupinou, (C_3-C_7) -cykloalkylovou skupinou, karboxylovou skupinou, karboxylovou skupinou esterifikovanou (C_1-C_6) -alkanolem, trifluormethylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou nebo benzyloxyskupinou;

nebo

(ii) 2-, 3- nebo 4-pyridylovou skupinou, která je případně substituována jednou nebo vícekrát atomem halogenu, (C_1-C_4) -alkylovou skupinou nebo (C_1-C_4) -alkoxyskupinou;

R_3 a R_4 znamenají atom vodíku; a

Z znamená O,

pro výrobu léčiva pro léčení onkologických onemocnění.

Výhodně v obecném vzorci 1

R_1 znamená 4-pyridylovou skupinu nebo 4-fluorfenylovou skupinu;

a

R_2 znamená benzylovou skupinu, 4-chlorbenzylovou skupinu, 4-fluorbenzylovou skupinu, 3-pyridylmethylovou skupinu nebo 4-brombenzylovou skupinu.

Výhodně je N-substituovaným indol-3-glyoxylamidem obecného vzorce 1

N-(pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)indol-3-yl]glyoxylamid;

N-(pyridin-4-yl)-(1-benzylindol-3-yl)glyoxylamid;

N-(4-fluorfenyl)-[1-(3-pyridylmethyl)indol-3-yl]glyoxylamid;

N-(pyridin-4-yl)-[1-(4-chlorbenzyl)indol-3-yl]glyoxylamid;

nebo

N-(pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)indol-3-yl]glyoxylamid-hydrochlorid.

Výhodně je onkologické onemocnění zvoleno ze souboru zahrnujícího leukémii, karcinom prostaty, ovariální karcinom, epidermální karcinom a Dunningův nádor.

Výhodně je N-substituovaným indol-3-glyoxylamidem obecného vzorce 1 N-(pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)indol-3-yl]glyoxylamid nebo jeho hydrochloridová sůl.

Výhodně je N-substituovaným indol-3-glyoxylamidem obecného vzorce 1 N-(pyridin-4-yl)-[1-benzylindol-3-yl]glyoxylamid,

Výhodně je N-substituovaným indol-3-glyoxylamidem obecného vzorce 1 N-(4-fluorfenyl)-[1-(3-pyridylmethyl)indol-3-yl]glyoxylamid.

Výhodně je N-substituovaným indol-3-glyoxylamidem obecného vzorce 1 N-(pyridin-4-yl)-[1-(4-chlorbenzyl)indol-3-yl]glyoxylamid.

Označením skupin alkyl-, alkanol-, alkoxy- nebo alkylamino se míní zbytky R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ zpravidla jak s „přímými“, tak také s „rozvětvenými“ alkylskupinami, přičemž alkylskupiny s přímým řetězcem mohou znamenat například zbytky jako methyl, ethyl, n-propyl, n-butyl, n-pentyl, n-hexyl a „rozvětvené alkylskupiny“ například zbytky jako izopropyl nebo terc-butyl. „Cykloalkylem“ se rozumí zbytky jako například cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl nebo cykloheptyl. Označení „halogen“ zastupuje fluor, chlor, brom nebo jod. Označení „alkoxykupina“ představuje zbytky jako například methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, izopropoxy, izobutoxy nebo pentoxy.

Sloučeniny mohou být také použity jako adukty s kyselinami typu solí, například jako soli minerálních kyselin, jako je například kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, soli organických kyselin, jako je například kyselina octová, kyselina mléčná, kyselina malonová, kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina glukonová, kyselina glukuronová, kyselina citronová, kyselina embonová, kyselina methansulfonová, kyselina trifluoroctová, kyselina jantarová a 2-hydroxyethansulfonová kyselina.

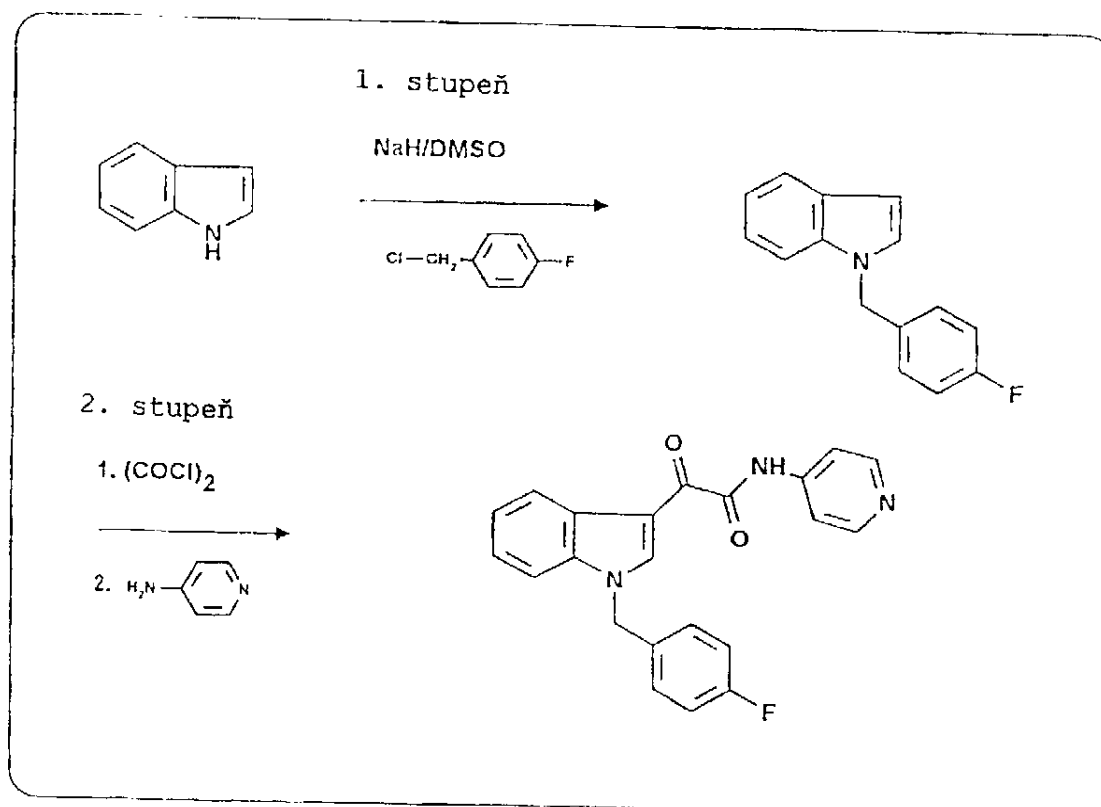
Jak sloučeniny vzorce 1, tak také jejich soli jsou biologicky aktivní. Sloučeniny vzorce 1 mohou být zpracovány ve volné formě nebo jako soli s fyziologicky snášenými kyselinami. Aplikace se může provádět perorálně, parenterálně, intravenózně, transdermálně nebo inhalačně.

Dále se vynález týká farmaceutických přípravků s obsahem alespoň jedné ze sloučenin vzorce 1 nebo jejich solí s fyziologicky snášenými anorganickými nebo organickými kyselinami a rovněž farmaceuticky použitelnými nosiči a/nebo zředovacími respektive pomocnými látkami. Jako aplikační formy jsou vhodné například tablety, dražé, kapsle, infúzní roztoky nebo ampule, čípky, náplasti, inhalačně použitelné práškové přípravky, suspenze, krémy a masti.

Způsob přípravy sloučenin podle vynálezu je popsán v následujících reakčních schématech 1 a 2 jakož i v obecných předpisech. Všechny sloučeniny lze připravit jak popsáno anebo analogicky.

Sloučeniny obecného vzorce 1, kde Z = O, R₁ = aryl, aralkyl, heteroaryl a heteroaralkyl, jakož i R₂ = alkyl, aralkyl a heteroaralkyl, jsou získatelné podle následujícího schématu 1:

Schéma I



1. stupeň

Derivát indolu, který může být nesubstituovaný nebo jednou nebo několikrát substituovaný na C-2 nebo fenylovém skeletu, se rozpustí v protickém, dipolárním aprotickém nebo nepolárním organickém rozpouštědle, jako je například izopropanol, tetrahydrofuran, dimethylsulfoxid, dimethylformamid, dimethylacetamid, N-methylpyrrolidon, dioxan, toluen nebo methylenchlorid, a po kapkách se přidává v trojhrdlé baňce pod dusíkovou atmosférou k molární nebo v přebytku připravené suspenzi použité báze – jako například natriumhydrid, práškový hydroxid draselný, terc-butylát draselný, dimethylaminopyridin nebo natriumamid – ve vhodném rozpouštědle. Pak se přidá například žádaný alkylhalogenid, aralkylhalogenid, případně heteroalkylhalogenid, v daném případě za přidání katalyzátoru jako například mědi, a ponechá se po nějakou dobu například 30 minut až 12 hodin reagovat a teplota se udržuje v oblasti od 0 do 120 °C, s výhodou mezi 30 až 80 °C, zejména mezi 50 až 65 °C. Po ukončení reakce se reakční směs dá do vody, roztok se extrahuje například diethyletherem, dichlormethanem, chloroformem, methyl-terc-butyletherem nebo tetrahydrofuranem a získaná organická fáze se pokaždé suší bezvodým síranem sodným. Organická fáze se za vakua zahustí, zbytek se krystaluje třením nebo se olejovitý zbytek čistí překrystalizováním, destilací nebo sloupcovou případně rázovou chromatografií na silikagelu nebo aluminiumoxidu. Jako mobilní fáze slouží například směs dichlormethanu a diethyletheru v poměru 8:2 (obj./obj.) nebo směs dichlormethanu a ethanolu v poměru 9:1 (obj./obj.).

2. stupeň

N-substituovaný indol, získaný shora zmíněným předpisem stupně 1, se za dusíkové atmosféry rozpouští v aprotickém nebo nepolárním organickém rozpouštědle jako je například methyl-terc-butylether, tetrahydrofuran, dioxan, toluen, xylene, methylenchlorid nebo chloroform a přidává se za dusíkové atmosféry k roztoku molárního až 60% nadbytečného množství oxalylchloridu v aprotickém nebo nepolárním rozpouštědle, jako například v diethyletheru, methyl-terc-butyl-

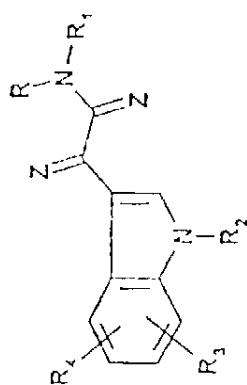
etheru, tetrahydrofuranu, dioxanu, toluenu, xylenu, methylenchloridu, přičemž teplota se udržuje mezi -5 a 20 °C. Potom se reakční roztok zahřívá na teplotu mezi 10 a 130 °C, s výhodou mezi 20 a 80 °C, zvláště výhodně mezi 30 a 50 °C po dobu 30 minut až 5 hodin a nakonec se odpaří rozpouštědlo. Zůstatek takto vytvořeného chloridu kyseliny indolyl-3-glyoxylové se rozpustí v aprotickém rozpouštědle jako například tetrahydrofurandioxanu, diethyletheru, toluenu nebo také v dipolárním aprotickém rozpouštědle, jako například dimethylformamidu, dimethylacetamidu nebo dimethylsulfoxidu, ochladí se na teplotu mezi 10 a -15 °C, s výhodou mezi -5 a 0 °C a za přítomnosti lapače kyseliny nechá reagovat s roztokem primárního nebo sekundárního aminu ve zředovacím prostředku. Jako zředovací prostředek přichází v úvahu shora použité rozpouštědlo k rozpouštění chloridu kyseliny indolyl-3-glyoxylové. Jako lapač kyseliny nalézá použití triethylamin, pyridin, dimethylaminopyridin, bazické iontoměniče, uhličitán sodný, uhličitán draselný, práškový hydroxid draselný, jakož i v přebytku do reakce použitý primární nebo sekundární amin. Reakce probíhá při teplotě od 0 do 120 °C přednostně při 20 až 80 °C, zvláště výhodně mezi 40 a 60 °C. Po 1 až 3 hodinové reakční době a 24 hodinovém stání při pokojové teplotě se zfiltruje hydrochlorid lapače kyseliny, filtrát se za vakua zahustí a zůstatek se překrystaluje z organického rozpouštědla nebo se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu nebo aluminiumoxidu. Jako mobilní fáze se používá například směs dichlormethanu a ethanolu (95:5 obj./obj.).

20 Přehled obrázků na výkresech

Vynález bude blíže vysvětlen prostřednictvím konkrétních příkladů provedení znázorněných na obr. 1a Murine leucemia L 1210:D-24851 p.o. a 1b Murine leucemia L 1210:D-24851 i.p.

25 Příklady provedení vynálezu

Podle těchto obecných předpisů pro stupně 1 a 2, pro něž je základem schéma syntézy 1, byly syntetizovány následující sloučeniny, jejichž příslušné chemické označení vyplývá z údajů v následujícím přehledu. V tabulkách 1a až j jsou z obecných vzorců 1 a substituentů R_1 až R_4 a Z patrné struktury těchto sloučenin a jejich teploty tání:

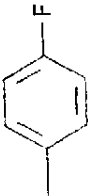
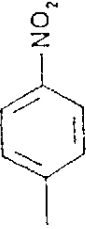
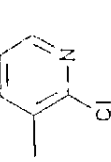
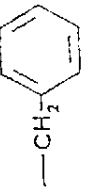
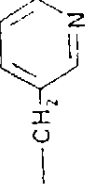
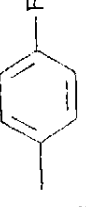
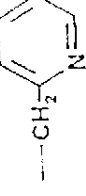


Vzorec 1

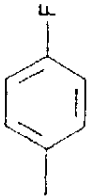
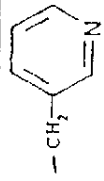
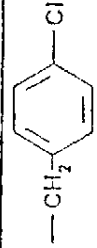
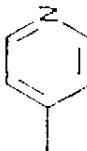
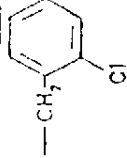
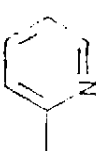
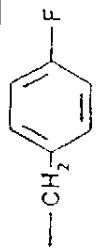
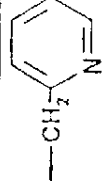
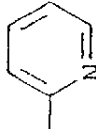
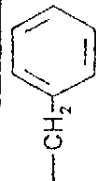
Tabulka 1a: Indolylglyoxylamidy podle reakčního schématu 1

Příklad, D	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	Bod tuh.
1 D-24241	H			H	H	O	225-5°C
2 D-24242	H		CH ₃	H	H	O	175°C
3 D-24834	H			H	H	O	173°C
4 D-24835	H			H	H	O	140°C
5 D-24836	H			H	H	O	185°C

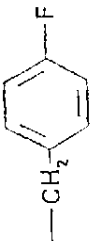
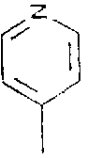
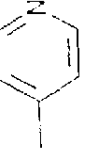
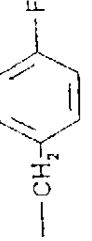
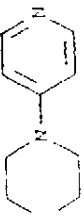
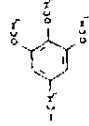
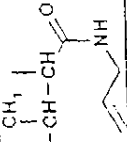
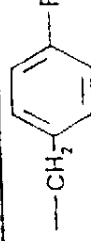
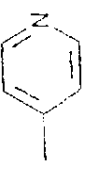
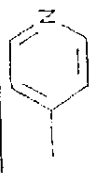
Tabulka 1b: Indolyglyoxylamidy podle reakčního schématu 1

Příklad	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	Bed tuh.
6 D-24840	H			H	H	O	199°C
7 D-24841	H			H	H	O	>250°C
8 D-24842	H			H	H	O	149°C
9 D-24843	H			H	H	O	178-180°C
10 D-24848	H			H	H	O	179°C
11 D-24849	H			H	H	O	132°C

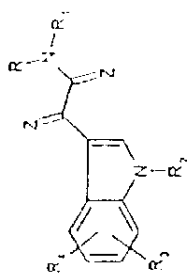
Tabulka 1c: Indolylglyoxylamidy podle reakčního schématu i

Příklad, D	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	Bod tuh.
12 D- 24850	H			H	H	O	144°C
13 D- 24851	H			H	H	O	252°C
14 D- 24852	H			H	H	O	184°C
15 D- 24853	H			H	H	O	141°C
16 D- 24847	H			H	H	O	202°C
17 D- 24858	R+R ₁ dechromady			H	H	O	115°C
18 D- 24854	H			H	H	O	112-3°C

Tabulka 1d: Indolyglyoxylamidy podle reakčního schématu 1

Príklad, D	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	Bod tuh.
19 D 25421	H			6-NHCOOEt	H	O	>250°C
20 D 25422	H			5-NHCOOEt	H	O	183°C
21 D 25423	H			6-NHCOO- 	H	O	
22 D 25420	R+R ₁ dohromady			H	H	O	160-62°C
23 D- 24866				H	H	O	139-141°C
24 D- 25561	H			5-OCH ₃	H	O	188°C
25 D- 25559	H			5-CH ₂ -NHCOOEt	H	O	175-176°C

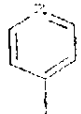
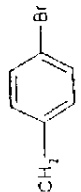
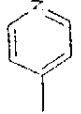
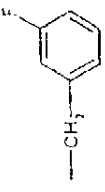
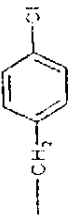
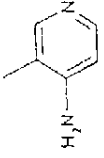
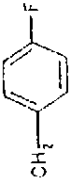
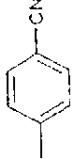
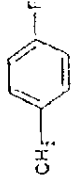
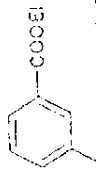
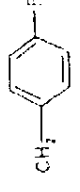
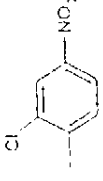
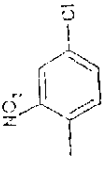
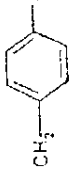
Tabulka 1e: Deriváty kyseliny indol-3-glyoxylové podle reakčního schématu 1



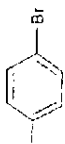
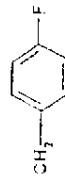
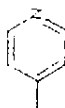
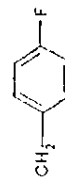
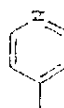
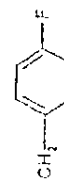
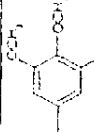
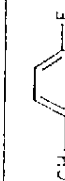
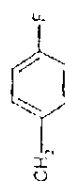
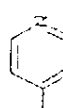
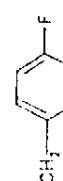
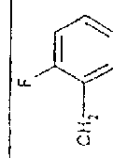
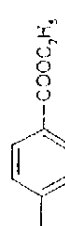
Vzorec 1

Příklad, D-	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	Bod tuh.
26 D-50570	H			H	H	O	
27 D-51076	H			H	H	O	
28 D-49404	H			5-F	H	O	205-207°C
29 D-44073	H			H	H	O	192-194°C
30 D-44072	H			H	H	O	196-198°C
31 D-44067	H			H	H	O	219-221°C

Tabulka 1f: Deriváty kyseliny indol-3-glyoxylove podľa reakčného schématu 1

Príklad, D-	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	Bod tuh.
32 D-44061	H			H	H	O	238-240°C
33 D-43163	H			H	H	O	203-205°C
34 D-51273	H			H	H	O	305-307°C
35 D-44070	H			H	H	O	>250°C
36 D-49405	H			H	H	O	237-239°C
37 D-44071	H			H	H	O	154-156°C
38 D-44069	H			H	H	O	213-215°C
39 D-44068	H			H	H	O	193-195°C

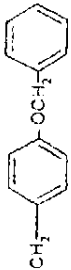
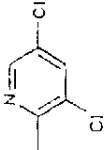
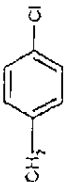
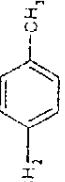
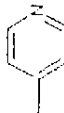
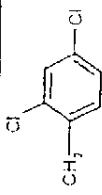
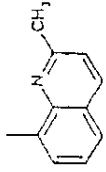
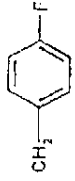
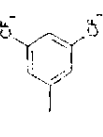
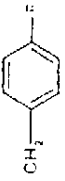
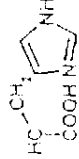
Tabuľka 19: Deriváty kyseliny indol-3-glyoxylovej podľa reakčného schématu 1

Prík. č., R ⁻	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	Bed. tuh.
40 D-44066	H			H	H	O	187-189°C
41 D-49406	H			$5\text{-CH}_2\text{-NH-CO-CH(CH}_3\text{)}_2$	H	O	191-193°C
42 D-49403	H			$5\text{-CH}_2\text{-NH-CO-CH(CH}_3\text{)}_2$	H	O	193-195°C
43 D-44064	H			H	H	O	104-106°C
44 D-43156	H			6-NO ₂	H	O	239-240°C
45 D-43155	H			5-NO ₂	H	O	203-205°C
46 D-43152	H			H	H	O	186-188°C
47 D-43151	H			H	H	O	141-143°C

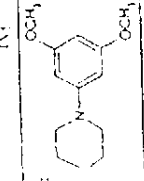
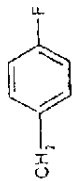
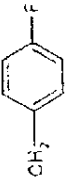
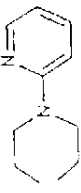
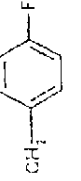
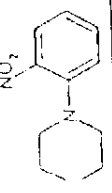
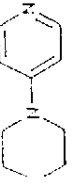
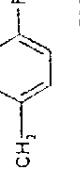
Tabulka 1a: Deriváty kyseliny indol-3-glyoxylové podle reakčního schématu 1

Příklad, D-	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	Bod tuh.
48 D-43149	H			H	H	O	202-204°C
49 D-43148	H			H	H	O	183-185°C
50 D-25505 (hydrochlorid)	H			H	H	O	Hydrochlorid
51 D-51133 (Trifluoracetát)	H			H	H	O	251-253°C Trifluoracetát
52 D-51128	H			H	H	O	173-174°C
53 D-51077	H			H	H	O	244-245°C
54 D-51195	H				H	O	228-230°C
55 D-51391	H			H	H	O	270-271°C

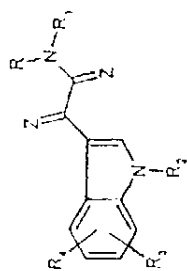
Tabuľka 11: Deriváty kyseliny indol-3-glyoxylové podľa reakčného schématu 1

Příklad, D-	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	Bod tuh.
56 D-51393	H			H	H	O	ól
57 D-51394	H			H	H	O	216-218°C
58 D-51184	H			H	H	O	215-217°C
59 D-51185	H			H	H	O	241-242°C
60 D-25463	H			H	H	O	°C
61 D-24584	H			H	H	O	°C
62 D-25320	H			H	H	O	145-147°C

Tabulka 1j: Deriváty kyseliny ingol-3-glyoxylové podle reakčního schématu 1

Příklad, D-	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	Bed tuha.
63 D-51356	R, R ₁ dohromady: 			H	H	O	137°C
64 D-44065	R, R ₁ dohromady: 			H	H	O	205-207°C
65 D-43146	R, R ₁ dohromady: 			H	H	O	89-91°C
66 D-43145	R, R ₁ dohromady: 			H	H	O	68-70°C
67 D-25558	R, R ₁ dohromady: 			5-NHCOOCH ₃	H	O	clej

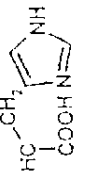
Tabulka 2: Indolylglyoxylamidy podle reakčního schématu 2



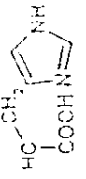
Vzorec 1

Příklad, D-	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	Bod tuh.
1 D-24825	H		H	H	H	O	>250°C
2 D-24831	H		H	H	H	O	>250°C
3 D-24832	H		H	H	H	O	233-5°C
4 D-24833	H		H	H	H	O	235°C

Tabulka 2a: Indolylglyoxylamidy podle reakčního schématu 2

Příklad, D-	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	teplota tuhnutí
5 D-43154	H		H	6-NO ₂	H	O	250°C (rozkl.)
6 D-43153	H		H	5-NO ₂	H	O	>250°C
7 D-25319	H		H	H	H	O	156-157°C

Tabulka 2b: Deriváty indol-3-glyoxylové kyseliny podle reakčního schématu 1

Příklad, D-	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	teplota tuhnutí
5 D-43154	H		H	6-NO ₂	H	O	250°C (rozkl.)
6 D-43153	H		H	5-NO ₂	H	O	>250°C
7 D-25319	H		H	H	H	O	156-157°C

Příklad 1

N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)indol-3-yl]glyoxylamid (D 24241)

1. stupeň

1-(4-fluorbenzyl)indol

- Do směsi 2,64 g hydridu sodného (0,11 mol, suspenze v minerálním oleji) ve 100 ml dimethylsulfoxidu se přidá roztok 11,72 g (0,1 mol) indolu v 50 ml dimethylsulfoxidu. Zahřívá se 1,5 hodiny na 60 °C, potom se nechá ochladit a přikapává se 15,9 g (0,11 mol) 4-fluorbenzylchloridu. Roztok se zahřívá na 60 °C, ponechá stát přes noc a potom se naleje za míchání do 400 ml vody. Vícekrát se extrahuje celkem se 150 ml methylenchloridu, organická fáze se suší bezvodým síranem sodným, filtruje se a filtrát se za vakua zahustí. Zbytek se destiluje za vysokého vakua: 21,0 g (96 % teorie), t.v. (0,5 mm): 140 °C.

2. stupeň

- N-(pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)indol-3-yl]glyoxylamid (D 24241)

- K roztoku 2,25 ml oxalylchloridu v 25 ml etheru se přidá při 0 °C a pod dusíkem po kapkách roztok 4,75 g (21,1 mmol) 1-(4-fluorbenzyl)indolu v 25 ml etheru. Zahřívá se 2 hodiny pod zpětným chladičem a potom se odpaří rozpouštědlo. Pak se přidá ke zbytku 50 ml tetrahydrofuranu, roztok se ochladí na -5 °C a po kapkách se podrobí reakci s roztokem 4,66 g (49,5 mmol) 4-aminopyridinu ve 200 ml THF. Zahřívá se 3 hodiny pod zpětným chladičem a nechá se stát přes noc při pokojové teplotě. 4-Aminopyridinhydrochlorid se odsaje, sraženina se promyje s THF, filtrát se vakuově zahustí a zbytek se překrystaluje z esteru kyseliny octové.

- Výtěžky: 7,09 g (90 % teorie)

Teplota tání: 225 až 226 °C

Elementární analýza:

- | | | | | | | |
|-----------|---|-------|---|------|---|-------|
| vypočteno | C | 70,77 | H | 4,32 | N | 11,25 |
| nalezeno | C | 71,09 | H | 4,36 | N | 11,26 |

- Příklad 2. D 24242 N-(pyridin-4-yl)-(1-methylindol-3-yl)glyoxylamid

- Příklad 3. D 24834 N-(pyridin-3-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)indol-3-yl]glyoxylamid

- Příklad 4. D 24835 N-(pyridin-3-yl)-(1-benzylindol-3-yl)glyoxylamid

- Příklad 5. D 24836 N-(pyridin-3-yl)-[1-(2-chlorbenzyl)-3-yl]glyoxylamid

- Příklad 6. D 24840 N-(4-fluorfenyl)-[1-(4-fluorbenzyl)indol-3-yl]glyoxylamid

- Příklad 7. D 24841 N-(4-nitrofenyl)-[1-(4-fluorbenzyl)indol-3-yl]glyoxylamid

	Příklad 8.	D 24842	N-(2-chlorpyridin-3-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)indol-3-yl]glyoxylamid
5	Příklad 9.	D 24843	N-(pyridin-4-yl)-(1-benzylindol-3-yl)glyoxylamid
	Příklad 10.	D 24848	N-(pyridin-4-yl)-[1-(3-pyridylmethyl)indol-3-yl]glyoxylamid
10	Příklad 11.	D 24849	N-(4-fluorfenyl)-[1-(2-pyridylmethyl)indol-3-yl]glyoxylamid
	Příklad 12.	D 24850	N-(4-fluorfenyl)-[1-(3-pyridylmethyl)indol-3-yl]glyoxylamid
15	Příklad 13.	D 24851	N-(pyridin-4-yl)-[1-(4-chlorbenzyl)indol-3-yl]glyoxylamid
	Příklad 14.	D 24852	N-(pyridin-4-yl)-[1-(2-chlorbenzyl)indol-3-yl]glyoxylamid
20	Příklad 15.	D 24853	N-(pyridin-2-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)indol-3-yl]glyoxylamid
25	Příklad 16.	D 24847	N-(pyridin-4-yl)-[1-(2-pyridylmethyl)indol-3-yl]glyoxylamid
	Příklad 17.	D 24858	N-(4-fenyl-piperazin-1-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)indol-3-yl]glyoxyl- amid
30	Příklad 18.	D 24854	N-(pyridin-2-yl)-[1-benzyl-indol-3-yl]glyoxylamid
35	Příklad 19.	D 25421	N-(pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-6-ethoxykarbonylamino- indol-3-yl]glyoxylamid
40	Příklad 20.	D 25422	N-(pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-5-ethoxykarbonylaminoindol- 3-yl]glyoxylamid
45	Příklad 21.	D 25423	N-(pyridin-4-yl)[1-(4-fluorbenzyl)-6-cyklopentyloxykarbonyl- aminoindol-3-yl]glyoxylamid
	Příklad 22.	D 25420	4-(pyridin-4-yl)piperazin-1-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)indol-3-yl]- glyoxylamid
50	Příklad 23.	D 24866	N-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-N-(allylaminokarbonyl-2-methylprop- 1-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)indol-3-yl]glyoxylamid

Příklad 24. N-(pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-5-methoxyindol-3-yl]glyoxylamid

Příklad 25. N-(pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-5-ethoxykarbonylaminoindol-3-yl]-glyoxylamid

Výchozí stupně pro sloučeniny připravené podle schématu syntézy 1 o obecném vzorci 1, které vyplývají z tabulky 1.

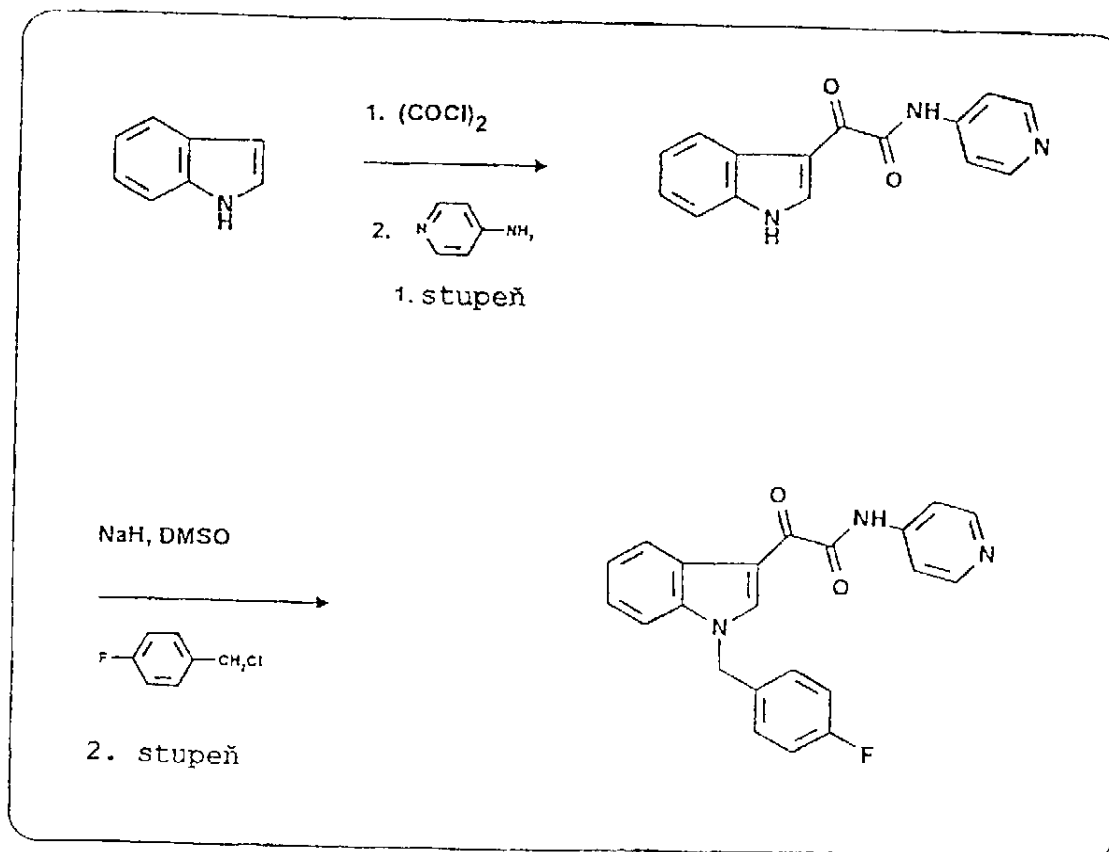
Pro koncový stupeň syntézy

D 24241	D 24242	D 24834	D 24835
D 24836	D 24840	D 24841	D 24842
D 24843	D 24848	D 24849	D 24850
D 24851	D 24852	D 24853	D 24847
D 24858	D 24854	D 25420	D 25422
D 25421	D 25423		

jsou všechny předstupně zakoupitelné.

Dále jsou sloučeniny obecného vzorce 1, kde $Z = O$, $R_1 = \text{aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroalkyl}$ a skupina allylaminokarbonyl-2-methylprop-1-yl, jakož i $R_2 = \text{alkyl, aralkyl a heteroalkylová skupina,}$ získatelné také metodou syntézy podle schématu 2:

Schéma 2



Podle předkládaného schématu 2 byly získány sloučeniny D 24241, D 24841, D 24840 a D 24834 (2. stupeň reakčního schématu 2, viz též tabulka 1) jakož i jejich příslušné předstupně D 24825, D 24831, D 24832 a D 24833 (1. stupeň reakčního schématu 2, viz též tabulka 2).

5 N-(pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)indol-3-yl]glyoxylamid (D 24241)

1. stupeň

N-(pyridin-4-yl)-(indol-3-yl)glyoxylamid

10 K roztoku 9 ml oxalylechloridu ve 100 ml bezvodého etheru byl po kapkách přidáván při 0 °C roztok 10 g (85,3 mmol) indolu ve 100 ml etheru. Směs se udržuje 3 hodiny pod zpětným chladičem. Potom se při -5 °C přikapává suspenze 12 g (127,9 mmol) 4-aminopyridinu v 500 ml tetrahydrofuranu, reakční směs se za míchání zahřívá 3 hodiny na teplotu zpětného toku a ponechá se stát přes noc při pokojové teplotě. Sraženina se filtrovala, promyla vodou a suchá sloučenina se
15 čistila na silikagelovém sloupci (silikagel 60, firma Merck AG, Darmstadt) za použití elučního prostředku methylenchlorid/ethanol (10:1, obj./obj.).

Výtěžek: 9,8 g (43,3 % teorie)

20 Teplota tání: od 250 °C

2. stupeň

25 N-(pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)indol-3-yl]glyoxylamid (D 24241)

N-(pyridin-4-yl)-(indol-3-yl)glyoxylamid získaný po 1. stupni byl podroben reakci podle „benzylačního předpisu“ (strana 5) s 4-fluorbenzylchloridem a izolovala se získaná sloučenina D 24241.

30 Výtěžek: 41 % teorie

Teplota tání: 224 až 225 °C

35 Elementární analýza:

vypočteno	C	70,77	H 4,32	N 11,25
nalezeno	C	70,98	H 4,40	N 11,49

40 Obecný předpis pro přípravu sloučenin obecného vzorce 1 podle schématu 2

1. stupeň

K roztoku připravenému za dusíkové atmosféry jednomolárního až do 60 procent přebytkového množství oxalylechloridu v aprotickém nebo nepolárním rozpouštědle jako je například diethyl-
45 ether, methyl-terc-butylether, tetrahydrofuran, dioxan nebo také dichlormethan, se při teplotě mezi -5 a +5 °C po kapkách přidává rozpuštěný indolový derivát, rozpuštěný v rozpouštědle jako například v rozpouštědle udaném výše pro oxalylechlorid, přičemž indolový derivát může být nesubstituovaný nebo substituovaný na C-2 případně na fenylovém kruhu. Potom se reakční roztok zahřívá 1 až 5 hodin na teplotu mezi 10 a 120 °C, s výhodou mezi 20 a 80 °C, zvláště mezi 30
50 a 60 °C a pak se odpaří rozpouštědlo. Zůstatek chloridu (indol-3-yl)glyoxylové kyseliny se rozpustí respektive suspenduje v aprotickém rozpouštědle jako například tetrahydrofuranu, dioxanu, diethyletheru, toluenu, nebo také v dipolárním aprotickém rozpouštědle jako například dimethylformamidu, dimethylacetamidu nebo dimethylsulfoxidu, ochladí se na teplotu mezi -10 a +10 °C,
55 přednostně na -5 až 0 °C a za přítomnosti lapače kyseliny se ponechá reagovat s roztokem pri-

márního nebo sekundárního aminu ve zředovacím prostředí. Jako zředovací prostředek přichází v úvahu rozpouštědlo použité k rozpouštění „chloridu kyseliny indolyl-3-glykoxylové“. Jako
 5 lapače kyseliny nalézají použití triethylamin, pyridin, dimethylaminopyridin, zásadité iontoměniče, uhličitan sodný, uhličitan draselný, práškový hydroxid draselný jakož i přebytný, k reakci použitý primární nebo sekundární amin. Reakce probíhá při teplotě od 0 do 120 °C, s výhodou při
 20 až 80 °C, obzvláště mezi 40 a 60 °C. Po 1 až 4 hodinové reakční době a 24 hodinovém stání při pokojové teplotě se zfiltruje, sraženina se promývá vodou, odsaje a suší za vakua. Žádaná
 10 sloučenina se čistí překrystalováním z organického rozpouštědla nebo sloupcovou chromatografií na silikagelu nebo aluminioxidu. Jako mobilní fáze nalézá použití například směs dichlormethanu a ethanolu (10:1 obj./obj.).

2. stupeň

„Indol-3-ylglyoxylamid“ získaný podle shora zmíněného předpisu stupněm 1 se rozpustí v protickém, dipolárně aprotickém nebo nepolárním organickém rozpouštědle jako například v izopropanolu, tetrahydrofuranu, dimethylsulfoxidu, dimethylformamidu, dimethylacetamidu, N-methylpyrrolidonu, dioxanu, toluenu nebo methylenchloridu a po kapkách se přidává k molární
 15 nebo přebytné použité suspenzi báze, která je připravená za dusíkové atmosféry v trojhrdlé baňce, jako například hydridu sodného, práškovému hydroxidu draselnému, terc-butylátu sodnému, dimethylaminopyridinu nebo natriumamidu ve vhodném rozpouštědle. Potom se přidá žádaný alkyl-, aralkyl- respektive heteroalkylhalogenid buď nezředěný, nebo ve zředovacím prostředí, který může být například použit také k rozpouštění „indol-3-ylglyoxylamidu“, rovněž
 20 za přidání katalyzátoru, jako například mědi a ponechá se určitý čas, například 30 minut až 12 hodin, reagovat a teplota se udržuje v rozmezí 0 a 120 °C, s výhodou mezi 30 a 80 °C, obzvláště mezi 50 a 80 °C. Po ukončení reakce se dá reakční směs do vody, roztok se extrahuje například diethyletherem, dichlormethanem chloroformem, methyl-terc-butyletherem, tetrahydrofuranem
 25 respektive n-butanolem a získaná organická fáze se pokaždé suší bezvodým síranem sodným. Organická fáze se za vakua zahustí, zůstatek se krystaluje třením respektive olejovitý zbytek se čistí destilací nebo sloupcovou respektive rázovou chromatografií na silikagelu nebo aluminioxidu. Jako mobilní fáze slouží například směs methylenchloridu a ethanolu v poměru 8:2 (obj./obj.) nebo směs methylenchloridu a dimethylchloridu v poměru 9:1 (obj./obj.). Podle těchto
 30 obecných předpisů pro stupně 1 a 2, jejichž princip je ve schématu syntézy 2, byly připraveny sloučeniny D 24241, D 24841, D 24840 a D 24834, které byly také již představeny podle průběhu syntézy v reakčním schématu 1 a vyplývají z tabulky 1. Předstupně těchto sloučenin jsou
 35 zřejmé z tabulky 2.

Sloučeniny vykazují dobrý, na dávkách závislý protinádorový účinek v následujících farmakologických modelech:

40 Indoly, zejména D-24851 a D-24241 byly podrobeny nejprve proliferačnímu testu XTT / cytotoxickému testu (tab. 3 a tab. 3a). V tomto systému testů se zkoumal vliv substancí na proliferační chování nádorových buněčných linií. Přitom byl sledován cytotoxický potenciál těchto látek. Testovací metoda je popsána v práci Scudiero et al. 1988, Cancer Res. 48, 4827.

45 Při studiu byly použity následující nádorové buněčné linie:

buněčná linie KB epidermálního karcinomu dutiny ústní,

buněčná linie L1210 lymfatické leukémie myši,

50 buněčná linie LNCAP karcinomu prostaty a

buněčná linie SK-OV-3 karcinomu vaječníku.

Ve všech nádorových buněčných liniích byl velký počet různých indolů účinný. Nejsilnější účinky ukázaly D-24851 a D-24241, přičemž D-24851 byl účinnější než D-24241 (tab. 3 a 4). V dalších srovnávacích studiích s D-24851 a D-24241 při zkouškách dutých vláken na nahé myši a na L1210 (myš) mohl být u obou sloučenin pozorován silný, na dávkování závislý protinádorový účinek (tabulky 3 a 5). Při analýze dutých vláken („Hohlfaser“) byly obě sloučeniny skoro stejně účinné, zatímco na L1210 účinkoval D-24851 po perorálním a intraperitoneálním podávání výrazně silněji než D-24241. Ve srovnání s protinádorovými látkami, nacházejícími se na trhu, je D-24851 v leukemickém modelu v mnoha případech výrazně silněji účinný než známé srovnávací látky (tab. 5).

Další velkou předností D-24851 ve srovnání s protinádorovými látkami, které jsou na trhu, je malá toxicita sloučeniny (tab. 3 a 5). S hodnotami LD50 1000 mg/kg p. o. a větší než 1000 mg/kg i. p. disponuje sloučenina velkou terapeutickou šíří. Dále nebyly pozorovány žádné fragmentace DNA u D-24851. Také pokus hematopoese nepozměnil zkoumané parametry krve intraperitoneálním podáváním D-24851.

V dalším chemoterapeutickém modelu Dunningova nádoru na krysách mohl být po několika-násobném perorálním podáváním D-24851 zastaven růst nádoru a u některých zvířat byla dokonce pozorována regrese tumoru.

V pokusu KB na nahé myši mohl být rovněž podáváním obou indolů D-24851 a D-24241 pozorován protinádorový účinek (tabulky 3, 3a a 4).

Při studiích s buněčnými liniemi L1210 nádoru lymfatické leukemie myši se ukázalo po intraperitoneálním respektive perorálním podáváním D-24851 s 100 a 147 mg/kg vícenásobným podáváním výrazné, na dávkách závislé prodloužení doby života (obrázek 1a a obrázek 1b).

Na základě dobré terapeutické šíře, která byla experimentálně dokázána, lze dávkovat účinnou látku výše než známá obchodní nádorová farmaka.

Aniž by se chtělo podle následujících údajů omezovat rozsah vynálezu, je třeba konstatovat, že je možné orálně dávkovat od cca 20 až do 500 mg denně. Při intravenosní aplikaci jako injekce nebo jako infuze lze podávat až 250 mg/den nebo více podle tělesné váhy pacienta a individuální snášenlivosti.

Tabulka 3

Shrnutí D 24851 podle příkladu 13

5 D 24851 N-(pyridin-4-yl) [1-(4-chlorbenzyl)indol-3-yl]glyoxylamid

Model	Výsl.	SK-OV-3	KB	L1210	LNCaP	MCF-7	Tox.
XTT (µg/ml)	EC ₅₀	≈ 0,03	≈ 0,017	≈ 0,017	≈ 0,03		
1x ip (mg/kg)	DL ₅₀						= 1000
1x per os (mg/kg)	DL ₅₀						> 1000
duťá vlákna intraperitoneálně 4 x 46 mg/kg ip	% INH		bez účinku	56		38	
duťá vlákna intraperitoneálně 4 x 147 mg/kg ip	% INH		12	60		68	
duťá vlákna subkutánně 4 x 46 mg/kg ip	% INH		44	bez účinku		47	
duťá vlákna subkutánně 4 x 147 mg/kg ip	% INH		35	67		68	
In vivo:							
1 x 681 mg/kg ip 1 x 464 mg/kg ip	% ILS			0 18			
4 x 215 mg/kg ip 4 x 147 mg/kg ip	% ILS			13 94			
7 x 100 mg/kg ip 7 x 147 mg/kg ip	% ILS			35 59			
1 x 681 mg/kg po 4 x 215 mg/kg po 7 x 100 mg/kg po 7 x 147 mg/kg po	% ILS			22 31 63 75			
1 x 46 mg/kg ip 2 x 215 mg/kg po	% WHi		33 18				

Tabulka 3a

Látka podle příkladu	Nádorové buňky XTT			
	KB	L 1210	LNCAP	SK-OV-3
D-číslo	EC ₅₀ [μg/ml]	EC ₅₀ [μg/ml]	EC ₅₀ [μg/ml]	EC ₅₀ [μg/ml]
1 (D 24241)	0,020	0,170	>31,600	0,170
3 (D 24834)	1,75	1,75	9,250	1,750
4 (D 24835)	17,5	1,750	>31,6	9,200
6 (D 24840)	3,100	1,750	>31,6	17,5
9 (D 24843)	0,050	0,090	3,240	1,750
10 (D 24848)	4,060	1,75	>31,6	7,220
11 (D 24849)	4,590	1,750	17,500	4,250
12 (D 24850)	>31,6	0,017	>31,6	>31,6
13 (D 24851)	0,017	0,017	0,030	0,030
14 (D 24852)	1,75	1,75	17,5	2,58
15 (D 24853)	>31,6	3,1	>31,6	>31,6
16 (D 24847)	4,59	1,75	17,500	4,250
Tabulka 2 (D 24831)	17,5	17,5	17,5	17,5

Další experimentální výsledky na zvířatech:

- 5 U Dunningova nádoru mohlo být po podání 7x 100 mg/kg a 7x 147 mg/kg p.o. D-24851 pozorováno zastavení růstu nádoru, u některých zvířat dokonce regrese nádoru.

Testování krystalické formy nepřineslo ve srovnání s původní formou žádné rozdíly.

- 10 D-24851 nezpůsobuje žádnou fragmentaci DNA.

V experimentu haematopoeze se intraperitoneálním podáváním D-24851 nezměnil žádný ze zkoumaných parametrů krve.

Tabulka 4

D 24241 N-(pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)indol-3-yl]glyoxylamid podle příkladu 1

Model	Výsl.	SK-OV-3	KB	L1210	LNCaP	MCF-7	Tox.
XTT (µg/ml)	EC ₅₀	≈ 0,17	≈ 0,02	≈ 0,17	>31,6		
1x ip (mg/kg)	DL ₅₀						≈ 158
1x per os (mg/kg)	DL ₅₀						> 1000
duťá vlákna intraperitoneálně 4 x 15.8 mg/kg ip	% INH		46	43		bez účinku	
duťá vlákna subkutánně 4 x 15.8 mg/kg ip	% INH		81	68		33	
In vivo							
1 x 14.7 mg/kg ip	% ILS			bez účinku			
1 x 30 mg/kg per os	% ILS			bez účinku			
1 x 46.4 mg/kg per os	% ILS			44			
4 x 30 mg/kg per os	% ILS			bez účinku			
6 x 30 mg/kg per os	% ILS			bez účinku			
14 x 30 mg/kg per os	% ILS			bez účinku			
19 x 50 mg/kg per os	% ILS			50			
2 x 46.4 mg/kg ip	%WHI		22				
4 x 21.5 mg/kg ip	%WHI		bez účinku				
2 x 215 mg/kg po	%WHI		47				

5

Tabulka 5

Srovnání protinádorového účinku D-24851 respektive D-24241 se standardními sloučeninami

Látka	Tox. mg/kg	L 1210 mg/kg	XTT EC 50 (µg/ml)
D-24851	≈1000 i.p.	4x 147 i.p. 94% ILS	KB ≈ 0,017 L1210 ≈ 0,017 SKOV3 ≈ 0,03 LNCAP ≈ 0,03
D-24241	≈ 158 i.p.	19x 50 p.o. 50% ILS	KB ≈ 0,02 L1210 ≈ 0,17 SKOV3 ≈ 0,17 LNCAP ≈ 31.6
Mitoxantron	16 i.v.	1x 4.64 i.v. 144% ILS	KB ~0,174 L1210 < 0,0003 SKOV3 ~ 0,174 LNCAP ~ 0,017

25

5	5-Fluoruracil	-----	1x 147 i.p. 72% ILS 4x 68. 1 i.p. 83% ILS	-----
	Methotrexat	-----	1x 53,7 i.p 39% ILS	KB ~ 0,007 L1210 n.d. SKOV3 . 31,6 LNCAP n.d.
10	Etoposid	≈ 158,0 i.p. > 68,1 i.v.	1x 46,4 i.p. 56% ILS	-----
15	Ratjadon	~ 16,0 i.p. ~ 30,0 i.v.	1x 1,47 i.p. 22% ILS	KB < 0,003 L1210 < 0,003 SKOV3 < 0,003 LNCAP < 0,003
20	Epothilon B	≈ 100,0 i.p.	1x 10 i.p. 44% ILS	KB ~ 0,0002 L1210 ~ 0,0017 SKOV3 ~ 0,0031 LNCAP ~ 0,014
25	Taxol	≈ 158 i.p.	1x 14,7 i.v. 22 % 1x 46,4 i.v. 61 % ILS	KB < 0,003 L120 < 0,003 SKOV3 < 0,003 LNCAP < 0,003
30	Vincristin	≈ 3,0 i.v.	1x 1,0 i.p. 29% ILS	KB < 0,001 L1210 0,004 SKOV3 0,003 LNCAP 0,004
35	Adriamycin	≈ 27,0 i.v.	1x 14,7 i.v. 111% ILS	KB 0,15 L1210 0,174 SKOV3 0,089 LNCAP 0,17
40	Cisplatin	≈ 16,0 i.p. ≈ 73,0 p.o.	1x 3,16 i.p. 38,9% ILS	L1210 0,30
45	Carboplatin	≈ 158,0 i.p. ≈ 841,0 p.o.	1x 100 i.p. 41% ILS	-----
	Lobaplatin	≈ 34,0 i.p.	1x 14,7 i.p. 55,0% ILS	-----
50	Cyclophosphamid	≈ 340,7 i.v.	1x 46,4 i.v. 40% ILS	-----
	Ifosfamid	≈ 732 i.p.	1x 316 i.p. 89% ILS	-----

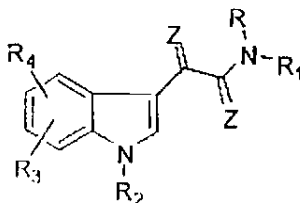
Miltefosin

≈ 46,4 i.p. žádný Wkg.
 ≈ 464–1000 p.o.

5

PATENTOVÉ NÁROKY

10 1. Použití N-substituovaného indol-3-glyoxylamidu obecného vzorce 1



(1)

nebo jeho fyziologicky přijatelné adiční soli s kyselinou nebo jeho N-oxidu,

příčemž ve vzorci 1

15

R znamená atom vodíku;

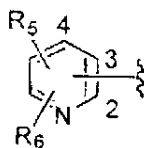
R₁ znamená fenylovou skupinu, která je alespoň jednou substituovaná (C₁-C₆)-alkylovou skupinou, (C₁-C₆)-alkoxyskupinou, kyanoskupinou, atomem halogenu, trifluormethylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, benzyloxyskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, (C₁-C₆)-alkylaminoskupinou, (C₁-C₆)-alkoxykarbonylamínovou skupinou, karboxylovou skupinou nebo karboxylovou skupinou esterifikovanou (C₁-C₆)alkanolem;

20

nebo

25

R₁ znamená pyridinovou strukturu obecného vzorce 2



(2)

nebo její N-oxid, přičemž tato pyridinová struktura je vázaná svým kruhovým uhlíkovým atomem v poloze 2, 3 nebo 4 k odpovídajícímu dusíkovému atomu v obecném vzorci 1 a je případně substituovaná substituenty R₅ a R₆;

30

R₅ a R₆, které jsou stejné nebo odlišné, jsou zvoleny ze souboru zahrnujícího (C₁-C₆)-alkylovou skupinu, (C₃-C₇)-cykloalkylovou skupinu, (C₁-C₆)-alkoxyskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, hydroxylovou skupinu, atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, ethoxykarbonylamínovou skupinu a karboxyalkyloxykupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy;

35

R₂ znamená atom vodíku nebo (C₁-C₆)-alkylovou skupinu, která je substituovaná

(i) fenylovou skupinou, která je případně substituovaná jednou nebo vícekrát atomem halogenu, (C₁-C₆)-alkylovou skupinou, (C₃-C₇)-cykloalkylovou skupinou, karboxylovou skupinou, karboxylovou skupinou esterifikovanou (C₁-C₆)-alkanolem, trifluor-metylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou nebo benzyloxyskupinou;

nebo

(ii) 2-, 3- nebo 4-pyridylovou skupinou, která je případně substituována jednou nebo vícekrát atomem halogenu, (C₁-C₄)-alkylovou skupinou nebo (C₁-C₄)-alkoxyskupinou;

R₃ a R₄ znamenají atom vodíku; a

Z znamená O,

pro výrobu léčiva pro léčení onkologických onemocnění.

2. Použití podle nároku 1, kde v obecném vzorci 1

R₁ znamená 4-pyridylovou skupinu nebo 4-fluorfenylovou skupinu; a

R₂ znamená benzylovou skupinu, 4-chlorbenzylovou skupinu, 4-fluorbenzylovou skupinu, 3-pyridylmetylovou skupinu nebo 4-brombenzylovou skupinu.

3. Použití podle nároku 1, kde N-substituovaným indol-3-glyoxylamidem obecného vzorce 1 je

N-(pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)indol-3-yl]glyoxylamid;

N-(pyridin-4-yl)-(1-benzylindol-3-yl)glyoxylamid;

N-(4-fluorfenyl)-[1-(3-pyridylmethyl)indol-3-yl]glyoxylamid;

N-(pyridin-4-yl)-[1-(4-chlorbenzyl)indol-3-yl]glyoxylamid; nebo

N-(pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)indol-3-yl]glyoxylamid-hydrochlorid.

4. Použití podle nároku 3, kde N-substituovaným indol-3-glyoxylamidem obecného vzorce 1 je N-(pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)indol-3-yl]glyoxylamid nebo jeho hydrochloridová sůl.

5. Použití podle nároku 3, kde N-substituovaným indol-3-glyoxylamidem obecného vzorce 1 je N-(pyridin-4-yl)-(1-benzylindol-3-yl)glyoxylamid.

6. Použití podle nároku 3, kde N-substituovaným indol-3-glyoxylamidem obecného vzorce 1 je N-(4-fluorfenyl)-[1-(3-pyridylmethyl)indol-3-yl]glyoxylamid.

7. Použití podle nároku 3, kde N-substituovaným indol-3-glyoxylamidem obecného vzorce 1 je N-(pyridin-4-yl)-[1-(4-chlorbenzyl)indol-3-yl]glyoxylamid.

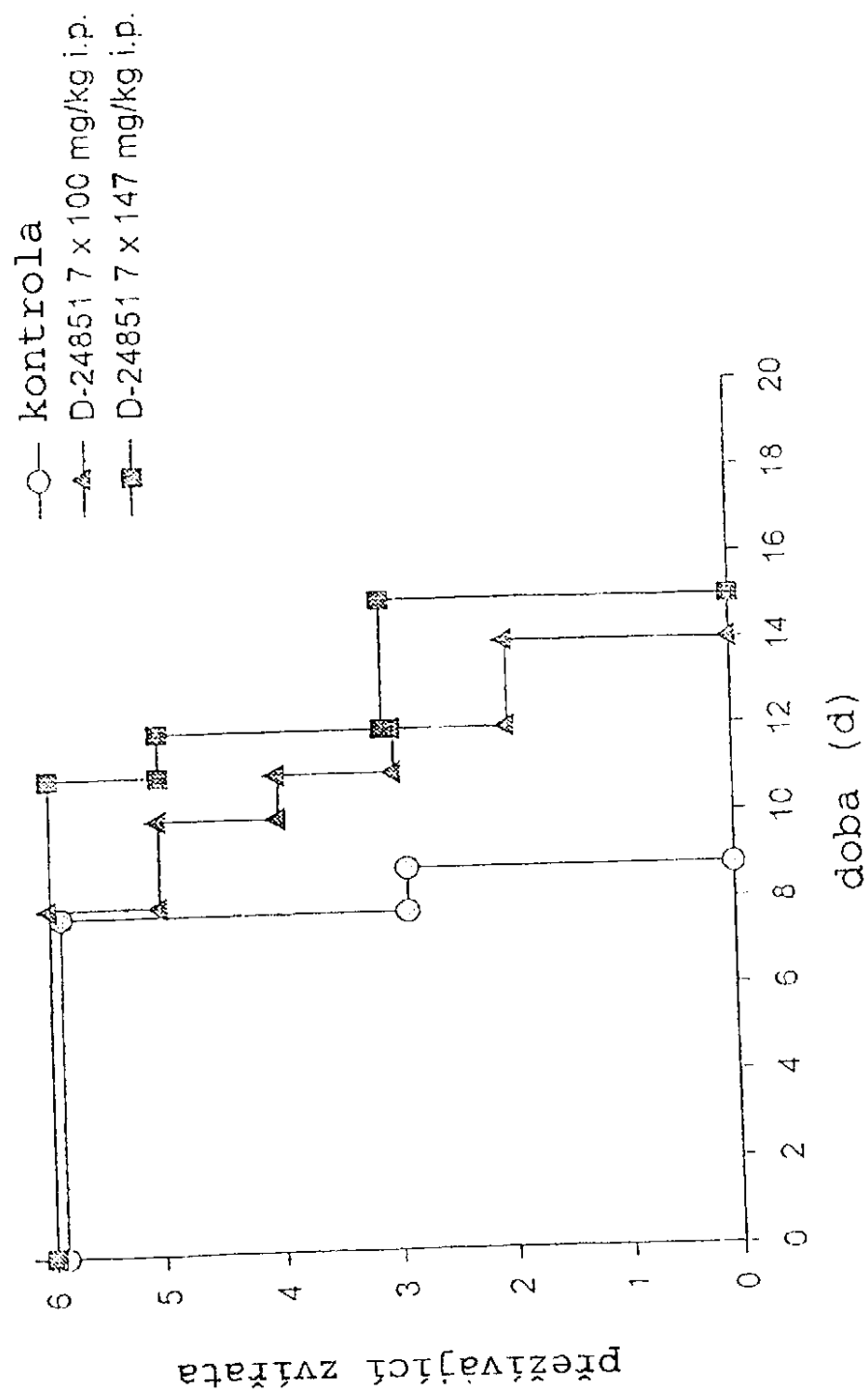
8. Použití podle některého z předcházejících nároků, při kterém jsou onkologická onemocnění zvolena ze souboru zahrnujícího leukémii, karcinom prostaty, ovariální karcinom, epidermální karcinom a Dunningův nádor.

- 5 9. Použití podle některého z předcházejících nároků, při kterém léčivo dále obsahuje farmaceuticky přijatelný nosič a/nebo ředidlo nebo přísadu a je ve formě tablety, dražé, kapsle, roztoku pro infúzi nebo ampule, čípku, náplasti, práškového přípravku pro inhalaci, suspenze, krému nebo masti.

10

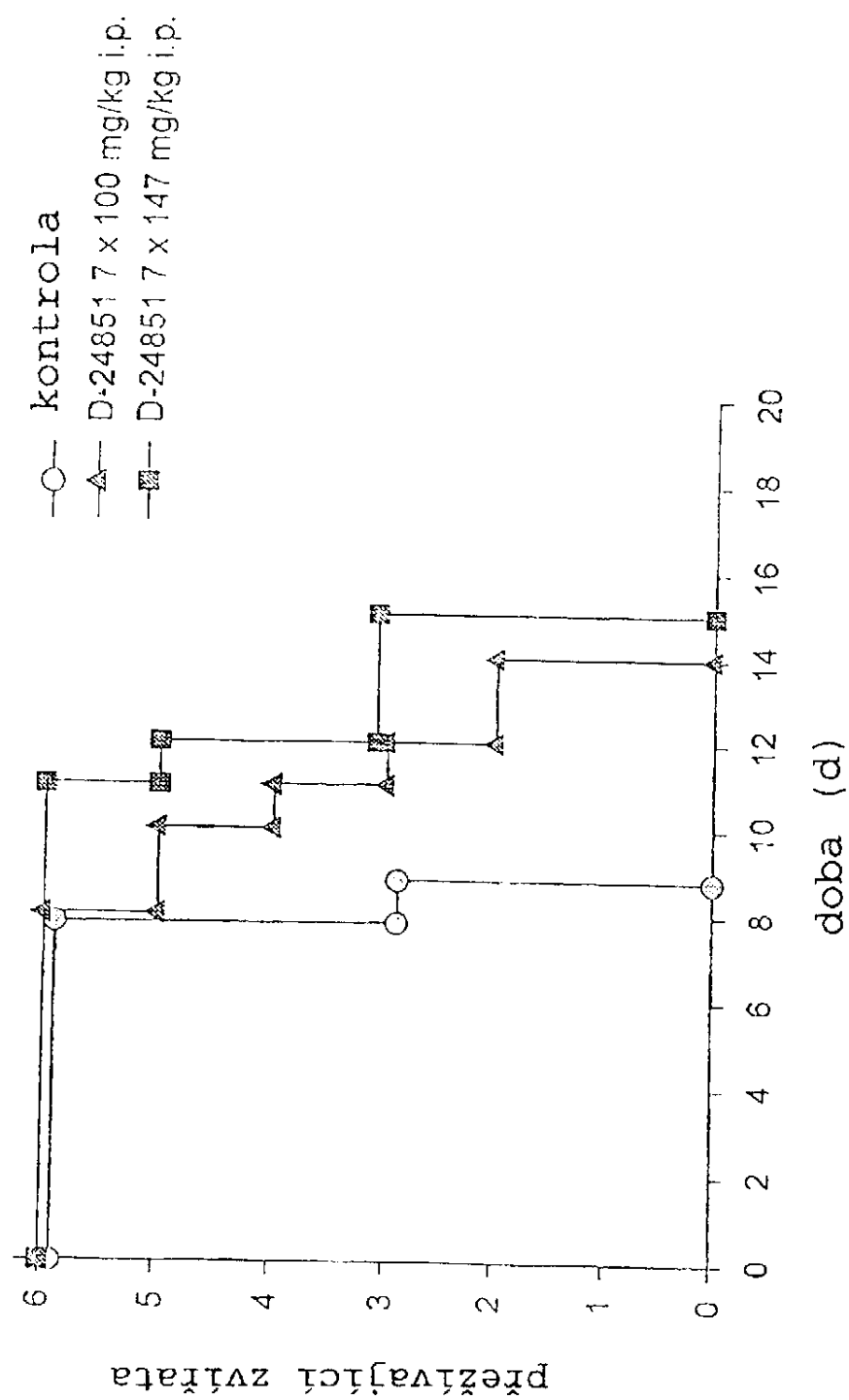
2 výkresy

Obr. 1b
Murine leucemia L 1210: D-24851 p.o.



Obr. 1a

Murine leucemia L 1210: D 24851 i.p.



Konec dokumentu