

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) **BG**

(11) **64838 B1**

(51) Int. Cl.

ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

A 61 K 31/404 (2006.01)

A 61 K 31/4178 (2006.01)

A 61 K 31/4439 (2006.01)

A 61 K 31/444 (2006.01)

A 61 K 31/4709 (2006.01)

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 104849

(22) Заявено на 12.10.2000

(24) Начало на действие  
на патента от: 22.03.1999

Приоритетни данни

(31) 19814838.0 (32) 02.04.1998 (33) DE

(41) Публикувана заявка в  
бюлетин № 5 на 31.05.2001

(45) Отпечатано на 30.06.2006

(46) Публикувано в бюлетин № 6  
на 30.06.2006

(56) Информационни източници:  
NL 6502481; GB 1028812  
EP 0675110; DE 19636150

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):

ASTA MEDICA AKTIENGESELLSCHAFT,  
DRESDEN, AN DER PIKARDIE 10 (DE)

(72) Изобретател(и):

Bernd Nickel, Muehlal  
Istvan Szelenyi, Schwaig  
Peter Emig, Bruchkoebel  
Dietmar Reichert, Eschau  
Eckhard Guenter, Maintal  
Kay Brune, Marloffstein (DE)

(74) Представител по индустриална собственост:

Георги Цветанов Перев, 1124 София,  
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на PCT заявка:

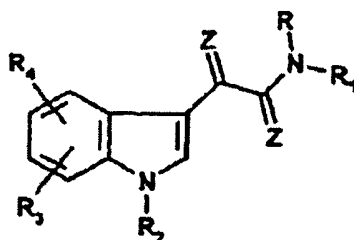
PCT/EP1999/001918, 22.03.1999

(87) № и дата на PCT публикация:

WO1999/051224, 14.10.1999

(54) ПРОИЗВОДНИ НА ИНДОЛИЛ-3-ГЛИОКСИЛОВАТА КИСЕЛИНА С АНТИТУМОРНО ДЕЙСТВИЕ

(57) Изобретението се отнася до използване на N-заместени индол-3-глиоксиламиди с обща формула



и до техните физиологично приемливи присъединителни с киселини соли и, при възможност, техните N-оксиди, за получаване на лекарство за лечение на туморни заболявания.

9 претенции

BG 64838 B1

**(54) ПРОИЗВОДНИ НА ИНДОЛИЛ-3-ГЛИОКСИЛОВАТА КИСЕЛИНА С АНТИТУМОРНО ДЕЙСТВИЕ****Област на техниката**

Индол-3-глиоксиламидите намират разнообразно приложение като фармацевтични динамични активни съединения и като градивни елементи във фармацевтичната химия.

**Предшестващо състояние на техниката**

В патентна заявка NL 6502481 са описани съединения, които притежават противовъзпалителни и антипиретични активни профили и болкоуспокояваща активност.

В GB-PS 1 028 812 се съобщава за производните на индолил-3-глиоксиловата киселина и нейните амиди като болкоуспокояващи, антиконвулсивни и  $\beta$ -адренергетични активни съединения.

G. Domschke et al. (Ber. 94 2353 (1961)) описва 3-индолил-глиоксиламиди, които не са охарактеризирани фармакологично.

E. Walton съобщава в J. Med. Chem. 11, 1252 (1968) за производни на индолил-3-глиоксиловата киселина, които действат инхибиращо върху глицерофосфатната и лактатната дехидрогеназа.

В EP 675110 се описват 1Н-индол-глиоксиламид, които са профилирани като sPLA2 инхибитори и намират приложение при лечението на септични шокове, при панкреатит, при лечението на алергични ринити и ревматични артрити.

Цел на настоящото изобретение е да предостави на разположение N-заместени индол-3-глиоксиламиди, които да притежават анти tumorно действие и с това да се обогати лекарствения спектър.

Споменатите съединения са познати вече от DE-OS 196 36 150 A1 като лекарствени средства с антиастматично, антиалергично и имуносупресивно/имуномоделиращо действие.

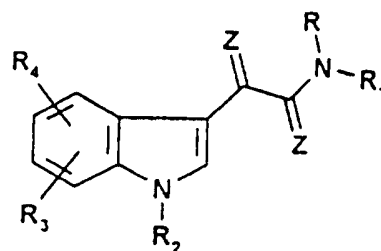
**Техническа същност на изобретението**

Предметът на изобретението обхваща следователно, употребата на N-заместен индол-3-глиоксиламид с обща формула 1 за получаване

на анти tumorни средства, анти tumorно средство със съдържание на активно вещество съгласно формула 1 и неговото приложение при лечението на tumorни заболявания.

5

10



при което остатъците R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> и Z имат следните значения:

15

R = водород

R<sub>1</sub> = 4-пиридил, 4-флуорофенил

R<sub>2</sub> = бензил, 4-хлоробензил, 4-флуоробензил, 3-пиридилметил, 4-бромобензил

20

R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> = водород и

Z = кислород

и техните физиологично поносими присъединителни с киселини соли и, при възможност, техните N-оксиди, за получаване на лекарство за лечението на tumorни заболявания.

25

Съединенията могат да се използват като присъединителни соли на киселини, примерно като соли на минерални киселини, като например солна киселина, сярна киселина, фосфорна киселина, соли на органични киселини, като например оцетна киселина, млечна киселина, малонова киселина, малеинова киселина, фумарова киселина, глюконова киселина, глюкоренова киселина, лимонена киселина, ембонова киселина, метанова киселина, трифлуороцетна киселина, янтарна киселина и 2-хидроксиетансулфо киселина.

30

35

Както съединенията с формула 1, така и техните соли са биологично активни. Съединенията с формула 1 могат да се използват в свободна форма или като соли с физиологично поносими киселини. Приложението може да се осъществи перорално, парентерално, интравенозно, трансдермално или инхалативно.

40

45

По-нататък изобретението се отнася до форми на приложение със съдържание на най-малко едно от съединенията с формула 1 или техните соли с физиологично поносими неорганични киселини или органични киселини и в дадения случай фармацевтично използвани носители- или разредители - респ. помощни средства.

50

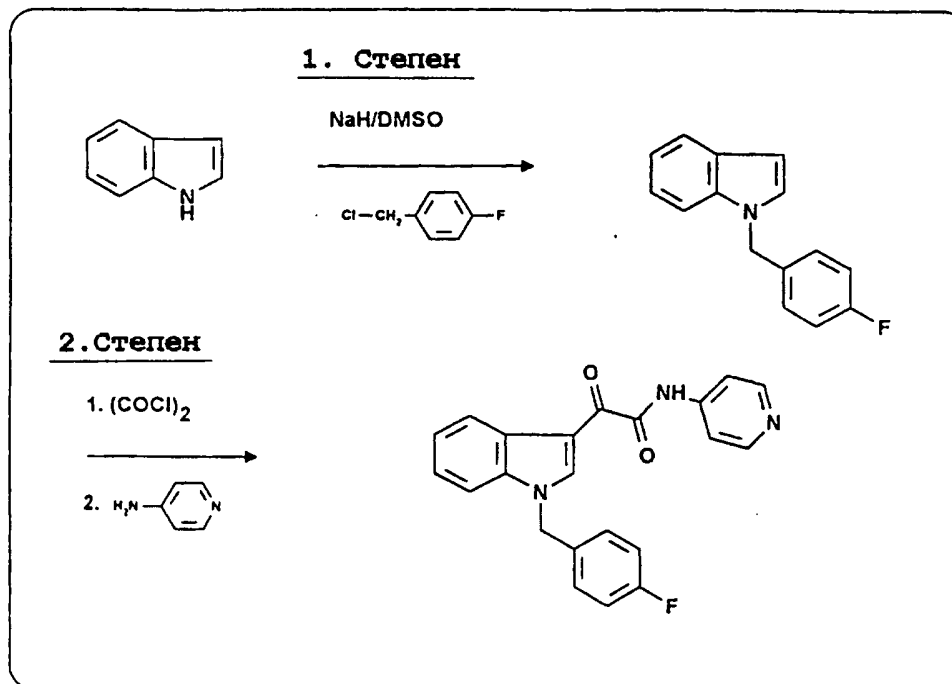
Като форми на приложение са подходящи примерно таблетки, дражета, капсули, инфузионни разтвори или ампули, свещички, пластири или прахове за инхалация, суспенсии, кремове и мазила.

Методите за получаване на съединенията съгласно изобретението се описват в следните

реакционни схеми 1 и 2, както и в общите рецепти. Всички съединения могат да се получат като е описано или аналогично.

- 5 Съединенията с обща формула 1 с  $Z = O$ ,  $R_1 =$  арил, аралалил, хетероарил и хетероаралалкил, както и  $R_2 =$  алкил, аралалкил и хетероалкил могат да се получат по схема 1.

Схема 1



#### 1-ви етап

Производното на индола, което може да бъде незаместено или еднократно или многократно заместено на С-2 или фениловия скелет се разтваря в протичен, диполно апротичен или неполярен разтворител, като например изопропанол, тетраhydroфуран, диметилсулфоксид, диметилформамид, диметил ацетамид, N-метилпиролон, диоксан, толуол или метилен хлорид и на капки се прибавя към предварително приготвен в тригърлена колба в азотна атмосфера молярен или в излишък използвана суспензия на база, като примерно натриев хидрид, прахообразен калиев хидроксид, калиев третичен бутилат, диметиламинопиридин или натриев амид в подходящ разтворител. След това се прибавят, примерно желаните алкил-, аралалкил - респ. хетероаралалкилхалогенид, в дадения случай при

прибавката на катализатор, като например мед и се оставя определено време, примерно 30 min до 20 h за дореагиране, като се поддържа температура в интервала от 0°C до 120°C, за предпочитане между 30°C и 80°C, по-специално между 50°C и 65°C. След завършване на реакцията реакционната смес се поставя във вода, разтворът се екстрахира с диметил етер, дихлорметан, хлороформ, метил-третичен-бутилетер или тетраhydroфуран и органичната база се изсушава с безводен натриев сулфат. Органичната база се концентрира във вакуум, остатъкът се кристализира чрез стриване или се пречиства масления остатък чрез прекристализация, дестилация или колонна, респ. флашхроматография върху силикагел или алуминиев хлорид. Като разтворител служи примерно смес от дихлорметан и диетилетер в съотношение 8:2 (обемни части),

или смес от дихлорметан и етанол в съотношение 9:1 (обемни части).

#### 2-ри етап

Полученият по горната рецепта на степен 1 N-заместен индол се разтваря в азотна атмосфера в апротичен или неполярен органичен разтворител, като например диетилетер, метил-третичен-бутилетер, тетраhydroфуран, диоксан, толуол, ксилол, метиленхлорид или хлороформ и се прибавя към приготвен в азотна атмосфера разтвор на едномолярен до 60% излишък на оксалилхлорид в апротичен или неполярен разтворител, като например в диетилетер, метил-третичен-бутилетер, тетраhydroфуран, диоксан, толуол, ксилол, метиленхлорид, при което се поддържа температура между 10°C и 130°C, за предпочитане между 20°C и 80°C, по-специално между 30°C и 50°C за време от 30 min до 5 h и след това се изпарява разтворителят. Остатъкът от получения по този начин хлорид на индолил-3-глиоксиловата киселина се разтваря в апротичен разтворител, като например тетраhydroфуран, диоксан, диетилетер, толуол или в диполярен апротичен разтворител, като например диметилформамид, диметилацетамид или диметилсулфоксид, охлажда се до температура между 10°C и -15°C, за предпочитане между -5°C и 0°C и в присъствието на киселинен свързвател се смесва с разтвор на първичен или вторичен амин в разредител. Като разредител се имат предвид по-горе използваните за разтваряне на хлорида на индолил-3-глиоксиловата киселина. Като кисели свързватели намират приложение триетиламин, пиридин, диметиламинопиридин, катионни йонообменители, натриев карбонат, калиев карбонат, прахообразен калиев хидрохлорид или в излишък използван за реакцията първичен или вторичен амин. Реакцията протича при температура от 0°C до 120°C, за предпочитане при 20°C-80°C, по-специално между 40°C и 60°C. След 1-3 h реакционно време и престояване 24 h при стайна температура хидрохлорида на свързвателя на киселината се филтрира, филтратът се концентрира под вакуум и остатъкът се прекристализира в органичен разтворител или се пречиства чрез колонна хроматография през силициев гел или алуминиев оксид. Като разтворител намира приложение смес от дихлорметан и етанол (95:5 обемни части).

#### Примери за изпълнение на изобретението

Съгласно тези общи рецепти за етапи 1 и 2, в основата на които е схема за синтеза 1, бяха синтезирани следните съединения, които при характеристиката на съответните химични съединения произлизат от следния преглед. В таблици 1a-j на страници A-J от общата формула 1 и заместителите R<sub>1</sub> и R<sub>4</sub> могат да се видят структурите на тези съединения и техните точки на топене.

#### Пример 1.

N-(пиридин-4-ил)-[1-(4-флуорбензил)-индол-3-ил] глиоксиламид (D 24241)

#### 1-ри етап

1-(4-флуорбензил)-индол

В смес от 2.64 g натриев хлорид (0.11 mol минерална маслена суспензия) в 100 ml диметилсулфоксид се прибавя разтвор от 11.72 g (0.1 mol) индол в 50 ml диметилсулфоксид. Загрива се 90 min до 60°C, оставя се след това да се охлади и се капват 15.9 g (0.11 mol) 4-флуорбензил. Разтворът се загрява до 60°C, оставя се да престои през нощта и след това при бъркане се излива в 400 ml вода. Екстрахира се няколко пъти с общо 150 ml метиленхлорид, органичната база се изсушава с безводен натриев сулфат, филтрира се и се концентрира под вакуум. Остатъкът се дестилира под висок вакуум: 21 g (96% теоретичен добив) Sdp. (0.5 mm): 140°C.

#### 2-ри етап

N-(пиридин-4-ил)-[1-(4-флуорбензил)-индол-3-ил] глиоксиламид (D 24241)

Към разтвор на 2,25 ml оксалилхлорид в 25 ml етер при 0°C в азотна атмосфера се прибавя на капки разтвор на 4.75 g (21.1 mol) 1-4 флуорбензил-индол. Подгрива се 2 h при обратен хладник и след това се изпарява разтворителят. След това към остатъка се прибавят 50 ml тетраhydroфуран, разтворът се охлажда до -5°C и на капки се смесва с разтвора на 4,66 g (49,5 mol) 4-амино пиридин в 200 ml тетраhydroфуран. Подгрива се 3 h при обратен хладник. Оставя се да престои през нощта. 4-аминопиридинхидрохлоридът се изсмуква, утайката се промива с тетраhydroфуран, филтрира се, концентрира се под вакуум и остатъкът се прекристализира с оцетен естер.

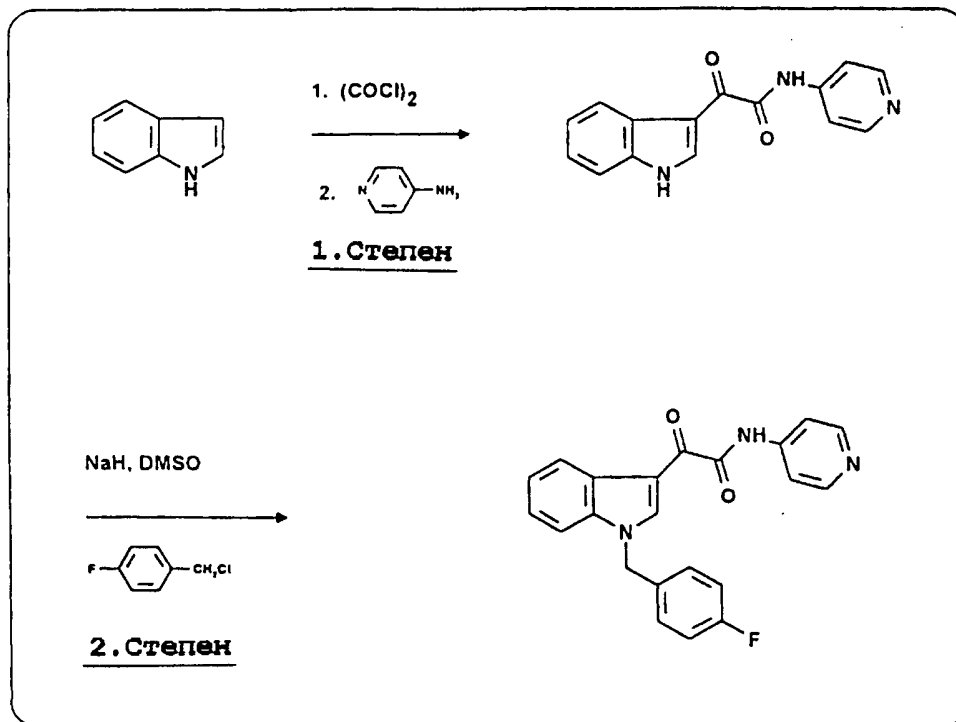
Добив: 7.09 g (90% теоретичен добив).

Точка на топене: 225-226°C.

Елементарен анализ:

- намерено С 70.77 Н 4.32 N 11.25  
 пресметнато С 71.09 Н 4.36 N 11.26  
 Пример 2 D 24242 N-(пиридин-4-ил)-(1-метил-индол-3-ил)глиоксиламид
- Пример 3 D 24834 N-(пиридин-3-ил)-[1-4(флуорбензил)-индол-3-ил]-глиоксиламид
- Пример 4 D 24835 N-(пиридин-3-ил)-(1-бензилиндол-3-ил)-глиоксиламид
- Пример 5 D 24836 N-(пиридин-3-ил)-[1-(2-хлорбензил)-индол-3-ил]-глиоксиламид
- Пример 6 D 24840 N-(4-флуорфенил)-[1-4(флуорбензил)-индол-3-ил]-глиоксиламид
- Пример 7 D 24841 N-[4-нитрофенил]-[1-4(флуорбензил)-индол-3-ил]-глиоксиламид
- Пример 8 D 24842 N-(хлорпиридин-3-ил) [1-4 (флуорбензил)-индол-3-ил]-глиоксиламид
- Пример 9 D 24843 N-(пиридин-4-ил)-(1-бензилиндол-3-ил)-глиоксиламид
- Пример 10 D 24848 N-(пиридин-3-ил)-[1-(пиридилметил)-индол-3-ил]-глиоксиламид
- Пример 11 D 24849 N-(4-флуорфенил)-[1-(2-пиридилметил)-индол-3-ил]-глиоксиламид
- Пример 12 D 24850 N-(4-флуорфенил)-[1-(3-пиридилметил)-индол-3-ил]-глиоксиламид
- Пример 13 D 24851 N-(пиридин-4-ил)-[1-(4-хлорбензил)-индол-3-ил]-глиоксиламид
- Пример 14 D 24852 N-(пиридин-4-ил)-[1-(2-хлорбензил)-индол-3-ил]-глиоксиламид
- Пример 15 D 24848 N-(пиридин-2-ил)-[1-4-флуорбензил)-индол-3-ил]-глиоксиламид
- Пример 16 D 24847 N-(пиридин-4-ил)-[1-(2-пиридилметил)-индол-3-ил]-глиоксиламид
- Пример 17 D 24858 (4-фенил-пиперазин-1-ил)-[1-(4-флуорбензил)-индол-3-ил]-глиоксиламид
- Пример 18 D 24854 N-(пиридин-2-ил)-(1-бензил-индол-3-ил)-глиоксиламид
- Пример 19 D 24421 N-(пиридин-4-ил)-[1-(4-флуорбензил)-6-етоксикарбониламино-индол-3-ил]-глиоксиламид
- Пример 20 D 24422 N-(пиридин-4-ил)-[1-(4-флуорбензил)-5-етоксикарбониламино-индол-3-ил]-глиоксиламид
- Пример 21 D 24422 N-(пиридин-4-ил)-[1-(4-флуорбензил)-6-циклопентилкарбониламино-индол-3-ил]-глиоксиламид
- Пример 22 D 24420 N-(пиридин-4-ил)-пиперазин-1-ил)-[1-(4-флуорбензил)-индол-3-ил]-глиоксиламид
- Пример 23 D 24866 N-(3,4,5-триметоксибензил)-N-(алиламино карбонил-2-метил-проп-1-ил)-[1-(4-флуорбензил)-индол-3-ил]-глиоксиламид
- Пример 24 N-(пиридин-4-ил)-[1-(4-флуорбензил)-5-метокси-индол-3-ил]-глиоксиламид
- Пример 25 N-(пиридин-4-ил)-[1-(4-флуорбензил)-5-етоксикарбониламино-метил-индол-3-ил]-глиоксиламид
- Изходни етапи за получените съединения с обща формула 1 съгласно схема за синтез 1, които произлизат от таблица 1.
- За крайните етапи на синтеза всички предварителни етапи могат да се купят.
- |         |         |         |         |
|---------|---------|---------|---------|
| 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 24858 | D 24854 | D 25420 | D 25442 |
| D 25421 | D 25423 |         |         |
- По-нататък съединенията с обща формула 1 с  $Z = 0$   $R_1 =$  арил, аралалкил, хетероарил, хетероалкил и алуминокарбонил-2-метил-проп-1-ил групи, както и  $R_2 =$  арил, аралалкил и хетероалкил групи могат да се получат по начин на синтез съгласно схема 2.
- По представената схема бяха получени съединенията D24241, D24841, D24840 и D24834 (2-етап на реакционна схема 2, виж също таблица 1), както и предварителните продукти D24825, D24831, D24832 и D24833 (1-етап на реакционна схема 2, виж също таблица 2 на страница К).

Схема 2



N-(пиридин-4-ил)-[1-(4-флуорбензил)-индол-3-ил]-глиоксиламид (D-24241)

1-ви етап

N-(пиридин-4-ил)-индол-3-ил]-глиоксиламид 30

Към разтвор на 9 ml оксалилхлорид в 100 ml безводен етер при 0°C на капки се прибавя разтвор на 10 g (85.3 mmol) индол в 100 ml етер. Сместа се оставя на обратен хладник 3 h. След това при -5°C се прибавя на капки суспензия от 12 g (127.9 mmol) 4-аминопиридин в 500 ml тетраhydroфуран, сместа се подгрива 3 h при температурата на обратния хладник и се оставя да престои през нощта при стайна температура. Утайката се филтрува, обработва с вода и изсушеното съединение се пречиства през колона със силикагел. (силикагел 60 фирма Мерск АТ, Дармщад) при използването на елюиращи средства метиленхлорид/етанол (10/1 обемни части) 40

Добив: 9.8 g (43.3 теоретичен добив)

Температура на топене: от 250°C

2-ри етап

N-(пиридин-4-ил)-[1-(4-флуорбензил)-индол-3-ил]-глиоксиламид (D-24241) 50

дол-3-ил]-глиоксиламид (D-24241)

Полученият съгласно 1-ви етап N-(пиридин-4-ил)-индол-3-ил]-глиоксиламид по "предписанието за бензилизиране" (стр 8) се смесва с 4-флуорбензилхлорид и полученото съединение D24241 се изолира.

Добив: 41% теоретичен добив

Температура на топене: 224-225°C

Елементарен анализ пресметнато C 70.77 H 4.32 N 11.25

намерено C 70.98 H 4.40 N 11.49

Общо предписание за получаване на съединенията с обща формула 1 съгласно схема 2

1-етап

Към приготвен в азотна атмосфера разтвор на едномолярен до 60% излишък оксалилхлорид в апротичен или неполярен разтворител, като например диетилетер, третичен метилов бутилетер, тетраhydroфуран, диоксан или дихлорметан, при температура между -5°C и +5°C се прибавя на капки, както например по-горе за оксалилхлорида е дадено, разтворено в разтворител производно на индола, което може да е заместено или заместено в С-2 на фениловия

пръстен. Реакционният разтвор след това се подгрява от 1 до 5 h до температура между 10°C и 120°C, за предпочитане между 20°C и 80°C, по-специално между 30°C и 60°C и след това разтворителят се изпарява. Остатъкът от хлорида на (индол-3-ил)-глиоксиловата киселина се разтваря, респ. суспензира в апротичен разтворител като например тетраhydroфуран, диоксан, диетилетер, толуол или също в диполярен апротичен разтворител, като например диметилформамид или диметилсулфоксид, охлажда се до температура между -10°C и +10°C, за предпочитане от -5°C до 0°C и в присъствието на свързвател на киселината се смесва с разтвор на първичен или вторичен амин. Като средство за разтваряне се има предвид използвания разтворител за разтварянето на "хлорида на индол-3-ил-глиоксиловата киселина". Като свързвател на киселината намират приложение триетиламин, пиридин, диметиламинопиридин, катионни йонообменители, натриев карбонат, калиев карбонат, прахообразен калиев хидрохлорид, както и в излишък използваните за реакцията първичен или вторичен амин.

Реакцията се провежда при температура от 0°C до 120°C, за предпочитане при 20°C-80°C, по-специално между 40°C и 60°C. След 1 до 4 h реакционно време и 24 h престояване при стайна температура се филтрува, утайката се накисва с вода, изсмуква се и се суши във вакуум. Желаното съединение се почиства чрез кристализация в органичен разтворител или чрез колонна хроматография със силикагел или алуминиев хлорид. Като разтворител се използва, примерно смес от дихлорметан и етанол (10:1 обемни части).

#### 2-ри етап

Полученият по горната рецепта на 1-етап "индол-3-ил-глиоксиламид" се разтваря в протичен, диполярно апротичен или неполярен органичен разтворител, като например изопропанол, тетраhydroфуран, диметилсулфоксид, диметил формамид, диметил ацетамид, N-метилпиродилин, диоксан, толуол или метиленхлорид и на капки се прибавя към приготвен в тригърлена колба в азотна атмосфера молярна или в излишък използвана суспензия на база, като примерно натриев хлорид, прахообразен калиев хидрохлорид, калиев третичен бутилат, диметиламинопиридин в подходящ разтворител. След то-

ва се прибавя необходимия алкил, аралалкил-, респ. хетероалкилхалогенид, неразреден или разреден в разредител, който беше използван за разтварянето на "индол-3-ил-глиоксиламида", в дадения случай при прибавката на катализатор, като например мед и се оставя известно време, примерно 30 min до 12 h да реагира и се поддържа температура между 0°C и 120°C, за предпочитане между 30°C и 80°C, по-специално между 50°C и 70°C. След завършване на реакцията, реакционната смес се слага във вода, разтворът се екстрахира, примерно с диетил етер, дихлорметан, хлороформ, метил-третичен, -бутилетер, тетраhydroфуран, респ. n-бутанол и съответно органичната база се изсушава с безводен натриев сулфат.

Органичната фаза се концентрира във вакуум, остатъкът се кристализира чрез стриване, респ. маслените остатъци се пречистват чрез колонна, респ. флашхроматография със силикагел или алуминиев оксид. Като разтворител служи, примерно смес от метиленхлорид и диетилетер в съотношение 8:2 (обемни части) или смес от метиленхлорид и етанол в съотношение 9:1 (обемни части)

По това общо предписание, което е в основата на синтезна схема 2, бяха синтезирани съединенията D24241, D24841, D24840 и D24334, които също бяха получени и произгичат от схема 1 и показани в таблица 1. Съответните на тези предпродукти съединения са онагледени в таблица 2 на страници K и L.

При следните фармакологични модели, в зависимост от дозата, съединенията показват добро антитуморно действие:

Индолите, особено D-24251 и D-24241 са направили най-напред впечатление в пролиферационен тест за цитотоксичност (табл. 3 и табл. 3а). При тази система за изпитване се изследва влиянието на веществата върху профилираното отнасяне на туморните клетки. При това се обхваща цитотоксичния потенциал на тези вещества. Методът на изпитване е описан при Scudiero et al. 1988, Cancer Res. 48, 4827.

При изпитванията бяха използвани следните туморни клетки:

KB - клетъчни линии на епидермален рак на устната кухина.

L1210 - клетъчни линии на рак на лимфите при мишките

LNCAP - клетъчни линии на рак на простатата и

SK-OV-3-ракови клетки на гърдата

При всички тумори бяха ефективни голям брой от индолите. Най-голям ефект показаха D 24851 и D 24241, при това по-ефективен беше D 24851 в сравнение с D 24241 (табл. 3 и 4)

При другите сравнителни изследвания с D 24851 и D 24241 в Hohlfaser Assay върху голи мишки и върху L1210 (мишка) и при двете съединения можа да се наблюдава голяма зависимост на антитуморното действие в зависимост от дозата (табл. 3 и 5). В Hohlfaser Assay, двете съединения имаха почти еднакъв ефект, докато при L1210, след перорално и интраперитонеално прилагане, D24851 беше по-ефективен в сравнение с D 24241. В сравнение с намиращите се в търговската мрежа вещества, D 24851 в повечето случаи е значително по-ефективен при видовете левкемии в сравнение в сравнение с познатите вещества за сравняване (табл. 5).

Друго голямо предимство на D 24851 в сравнение с намиращите се на пазара антитуморни вещества е ниската токсичност на съединението (табл. 3 и 5). С LD 50 стойностите от 1000 mg/kg перорално и > 1000 mg/kg интерперонално съединението има широк терапевтичен спектър.

По-нататък при прилагането на D-24851 не се наблюдава никаква DNA-фрагментация. Също при хематопоезно изследване след перорално прилагане на 24851 не се промениха изследваните кръвни параметри.

При друг хематотерапевтичен вид на тънък тумор при плъхове при многократно прилагане на 24851, не беше забелязано растене на тумора, дори при някои от животните се забеляза и регресия на тумора.

При KB изследване върху голи мишки след прилагане на двата индола D24851 и D24241, можа да се наблюдава противотуморно действие (табл. 3, 3а и 4).

При изпитването на туморни клетъчни линии L 1210, левкемия на лимфите при мишки, след перорално, респ. интерперонално прилагане на D 24851 на многократни дози от 100 и 147 mg/kg се доказва, в зависимост от дозите, значително удължаване на живота (фиг. 1а и 1б).

Благодарение на добрия терапевтичен спектър, който експериментално беше доказан, ефективното вещество може да се дозира в големи количества в сравнение с традиционните лекарства на пазара.

Без да искаме да се ограничим от обхвата на изобретението, трябва да се каже, че са възможни дневни дози от 20 до 500 mg орално. При интравенозно прилагане, като инжекции или като инфузии, в зависимост от телесното тегло и индивидуалната поносимост са възможни дневни дози до 250 mg/kg.

Други резултати от експерименти с животни.

При тънък тумор след външно прилагане на дози от 7 x 100 mg/kg, и 7 x 147 mg/kg на D-24851 можа да се наблюдава спиране на растежа на тумора, при някои животни дори и намаляване на тумора.

Изследването на кристалната форма в сравнение с първоначалната не показва различия.

D-24851 не предизвиква DNA-фрагментиране.

При хематопоезно изследване, при орални дози на 24851 не се променят изследваните кръвни параметри.

Таблица 3

Съпоставка на D 24851 съгласно пример 13  
D-24851 N-(пиридин-4-ил)-[1-(4-хлорбензил)-индол-3-ил]-глиоксиламид.

Модел	Резулт.	SK-OV-3	KB	L1210	LNCaP	MCF-7	Токс.
ХТТ (μg/ml)	EC <sub>50</sub>	≈ 0.03	≈ 0.017	≈ 0.017	≈ 0.03		
1x ip (mg/kg)	DL <sub>50</sub>						= 1000
1x per os (mg/kg)	DL <sub>50</sub>						> 1000
Hohlfaser вътрешно 4 x 46 mg/kg ip	% INH		Няма ефект	56		38	
Hohlfaser вътрешно 4 x 147 mg/kg ip	% INH		12	60		68	



Hohlfaser подкожно 4 x 46 mg/kg ip	% INH		44	НЯМА ефект		47	
Hohlfaser подкожно 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			
7 x 46 mg/kg ip 2 x 215 mg/kg po	% WHI		33 18				

Таблица 3 а

Състав съгл. примера	Клетъчни линии ХТТ			
	KB	L 1210	LNCAP	SK-OV-3
	EC <sub>50</sub> [µg/ml]	EC <sub>50</sub> [µg/ml]	EC <sub>50</sub> [µg/ml]	EC <sub>50</sub> [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
Таблица 2 (D 24831)	17,5	17,5	17,5	17,5

Таблица 4

D 24241 - (пиридин-4-ил) - [1 - (4-хлорбензил) -индол-3-ил]  
-гликоксиламид.

Модел	Резулт.	SK-OV-3	KB	L1210	LNCaP	MCF-7	Токс.
XTT ( $\mu\text{g/ml}$ )	EC <sub>50</sub>	≈ 0.17	≈ 0.02	≈ 0.17	>31.6		
1x ip (mg/kg)	DL <sub>50</sub>						≈ 158
1x per os (mg/kg)	DL <sub>50</sub>						> 1000
Hohlfaser вътрешно 4 x 15.8 mg/kg ip	% INH		46	43		НЯМА ефект	
Hohlfaser подкожно 4 x 15.8 mg/kg ip	% INH		81	68		33	
In Vivo:							
1 x 14.7 mg/kg ip	% ILS			НЯМА ефект			
1 x 30 mg/kg per os	% ILS			НЯМА ефект			
1 x 464 mg/kg per os	% ILS			44			
4 x 30 mg/kg per os	% ILS			НЯМА ефект			
6 x 30 mg/kg per os	% ILS			НЯМА ефект			
14 x 30 mg/kg per os	% ILS			НЯМА ефект			
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		НЯМА ефект				
2 x 215 mg/kg po	%WHI		47				

Таблица 5

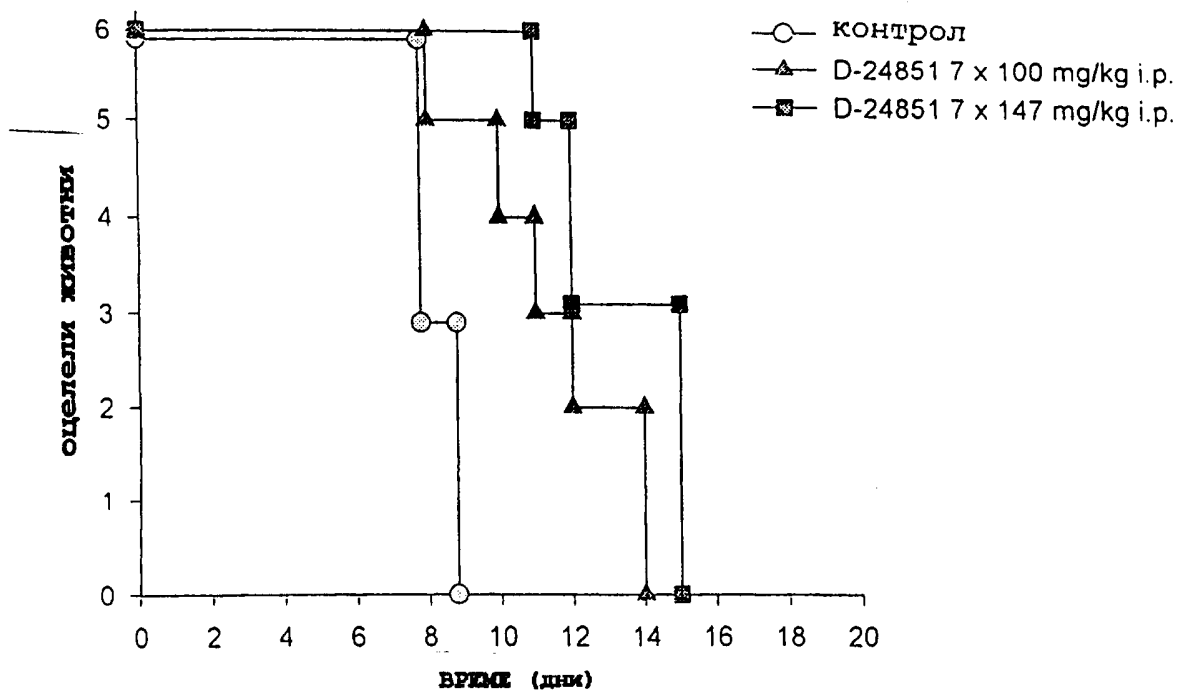
Сравняване на противотуморното действие на D -24851, расп.  
D-24241 със стандартни съединения.

Вещество	Токсичност mg/kg	L1210 mg/kg	ХТТ ЕС50 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
Миксантрон	16 i.v.	1x 4.64 i.v. 144% ILS	KB ~ 0.174 L1210 < 0.0003 SKOV3 ~0.174 LNCAP ~0.017
5-флуорацил	-----	1x 147 i.p. 72% ILS 4x 68.1 i.p. 83% ILS	-----
Метотрексат	-----	1x 53.7 i.p. 39% ILS	KB ~ 0.007 L1210 n.d. SKOV3 . 31 6 LNCAP n d

Етопосид	≈158.0 i.p. > 68.1 i.v.	1x 46.4 i.p. 56% ILS	-----
Ратиадон	~ 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
Епотилон В	≈100.0 i.p.	1x 10 i.p. 44% ILS	KB ~0.0002 L1210~0.0017 SKOV3~0.0031 LNCAP~0.014
Таксол	≈158 i.p.	1x 14.7 i.v. 22 % ILS 1x 46.4 i.v. 61 % ILS	KB < 0.003 L1210 < 0.003 SKOV3 < 0.003 LNCAP < 0.003
Винкристин	≈ 3.0 i.v.	1x1.0 i.p. 29% ILS	KB < 0.001 L1210 0.004 SKOV3 0.003 LNCAP 0.004
Адриамицин	≈ 27.0 i.v.	1x14,7 i.v. 111% ILS	KB 0.15 L1210 0.174 SKOV3 0.089 LNCAP 0.17
Циспалтин	≈ 16.0 i.p. ≈ 73.0 p.o.	1x3.16 i.p. 38.9% ILS	L1210 0.30
Карбоплатин	≈158.0 i.p. ≈841.0 p.o.	1x100 i.p. 41% ILS	-----
Лобаплатин	≈ 34.0 i.p.	1x14.7 i.p. 55.0% ILS	-----
Циклофосмамид	≈340.7 i.v.	1x46.4 i.v. 40% ILS	-----
Ифосфамид	≈732 i.p.	1x316 i.p. 89% ILS	-----
Мултефосин	≈ 46.4 i.p. ≈464-1000 p.o.	keine Wkg.	-----

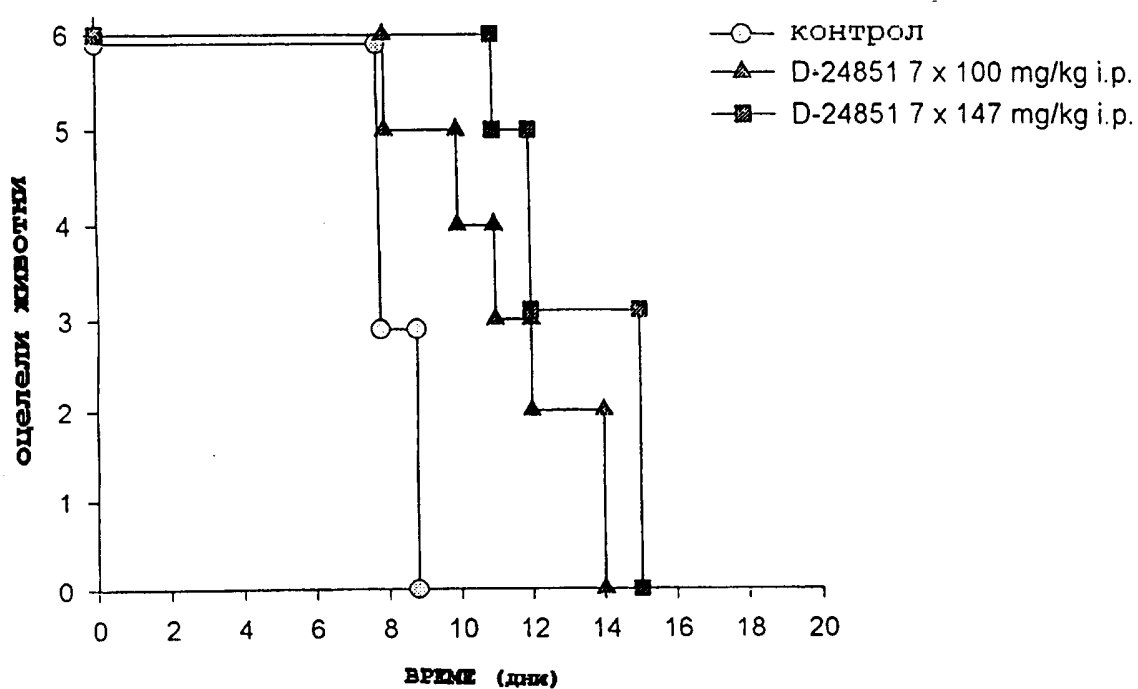
фиг. 1b

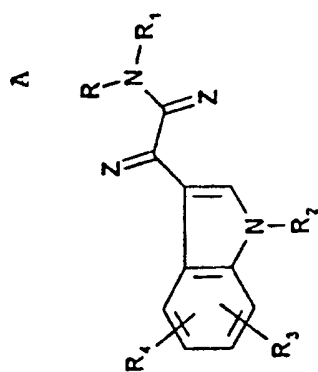
Левкемия при мишките L 1210: D-24851 p.o.



фиг. 1a

Левкемия при мишките L 1210: D 24851 i.p.





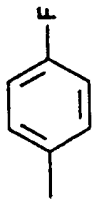
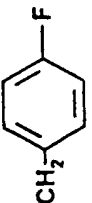


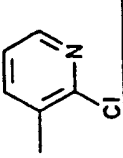
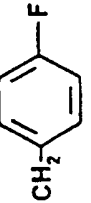

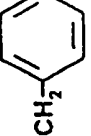

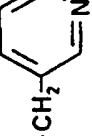
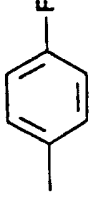
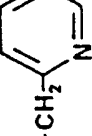
Формула 1

Таблица 1а: Индолпикуксиланди сығласно реакцияна схема 1

прим. D	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Z	Темп. гол.
1 D-24241	H			H	H	O	225-6°C
2 D-24242	H		CH <sub>3</sub>	H	H	O	176°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

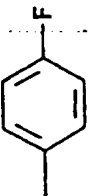
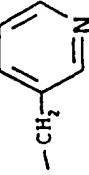

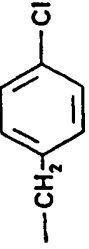
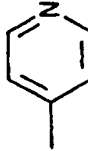
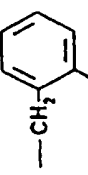
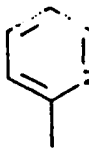


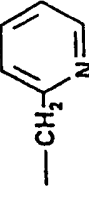
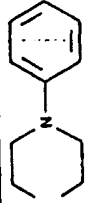

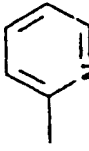
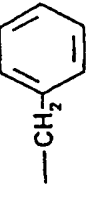
B

Таблица 1b: Индолилпикосидамид съгласно реакционна схема 1

Изм.	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Z	Темп. топ.
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

C




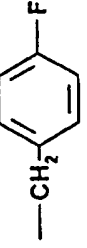

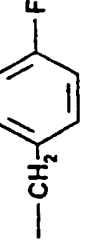

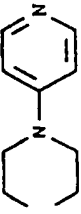
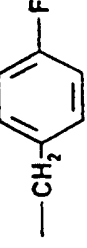
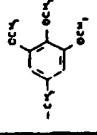
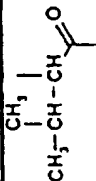
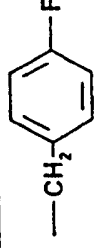

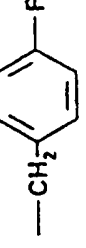
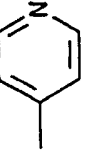
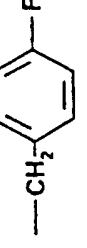
Таблица 1С: ИндолилпипероксиламиД съГласно реакционна схема 1

прим. D	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Z	Темп. топ.
12 D- 24850	H			H	H	O	144°C
13 D- 24851	H			H	H	O	262°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 <sub>1</sub> заедно			H	H	O	115°C
18 D- 24854	H			H	H	O	112-3°C



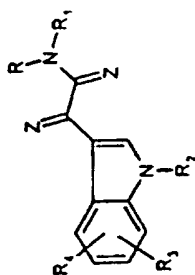
D

Таблица 1d: Индолмилгиоксимамид съгласно реакционна схема 1

прим. D	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Z	Темп. год.
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 <sub>1</sub> заедно			H	H	O	160-62°C
23 D- 24866		 CH <sub>3</sub> -CH-CH=O   CH <sub>3</sub> NH		H	H	O	139-141°C
24 D- 25561	H			5-OCH <sub>3</sub>	H	O	188°C
25 D- 25559	H			5-CH <sub>2</sub> -NHCOOEt	H	O	175-176°C

E

Таблица 1e: Производни на индол-3-гликоксиловата киселина  
 съгласно реакционна схема 1

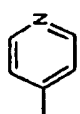
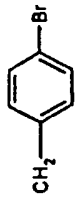
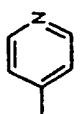
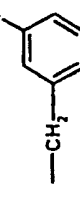

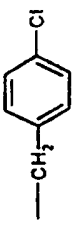
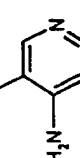
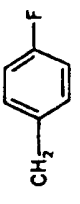
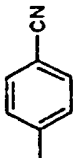
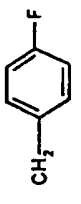
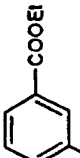
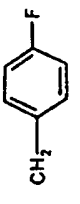
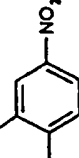
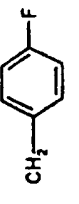
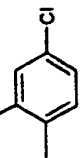



ФОРМУЛА 1

проект. D	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Z	Темп. топ.
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

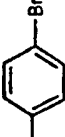
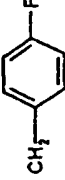


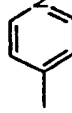
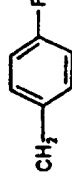

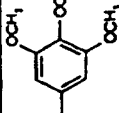



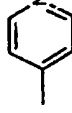

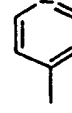
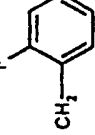
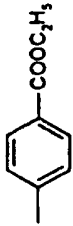

E

Таблица 1E: Производи на хидол-3-глюкоксидовата киселина  
 съгласно реакционна схема 1

прим. D	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Z	Темп. топ.
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	183-185°C

G

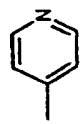
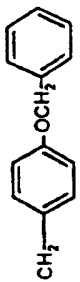
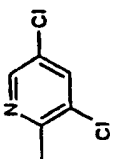

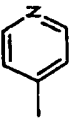


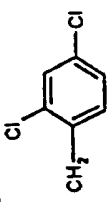
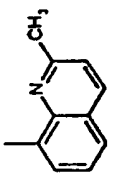

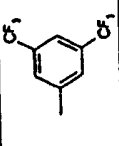

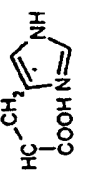
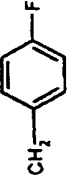
Таблица 1g: Производи на индол-3-гликоксимовата киселина  
 съгласно реакционна схема 1

прим. D	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Z	Темп. топ.
40 D-44066	H			H	H	O	187-189°C
41 D-49406	H			5-CH <sub>2</sub> -N-COOCH <sub>3</sub>	H	O	191-193°C
42 D-49403	H			5-CH <sub>2</sub> -NH-CO- 	H	O	193-195°C
43 D-44064	H			H	H	O	104-106°C
44 D-43156	H			6-NO <sub>2</sub>	H	O	238-240°C
45 D-43155	H			5-NO <sub>2</sub>	H	O	203-205°C
46 D-43152	H			H	H	O	196-198°C
47 D-43151	H			H	H	O	141-143°C

Н  
Таблица 1h: Производи на индол-3-глицоксиловата киселина  
СЪГЛАСНО РЕАКЦИОННА СХЕМА 1

грим. D	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Z	Темп. топ.
48	H			H	H	O	202-204°C
49	H			H	H	O	183-185°C
50	H			H	H	O	хидрохлорид
D-25505 (трифлуорид)	H			H	H	O	251-253°C трифлуорид
52	H			H	H	O	173-174°C
53	H			H	H	O	244-245°C
54	H				H	O	228-230°C
55	H			H	H	O	270-271°C

Таблица 11: Производни на индол-3-гликоксидовата киселина  
 съгласно реакционна схема 1

прим. D	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Z	Темп. топ.
56 D-51393	H			H	H	O	Øl
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

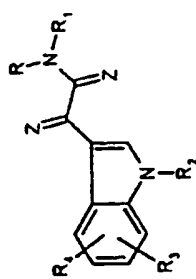
J

Таблица 1j: Производни на индол-3-гликоксимовата киселина  
 съгласно реакционна схема 1

грим. D	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Z	Темп. топ.
63 D-51396	R,R, азедно			H	H	O	137°C
64 D-44065	R,R, азедно			H	H	O	205-207°C
65 D-43146	R,R, азедно			H	H	O	89-91°C
66 D-43145	R,R, азедно			H	H	O	68-70°C
67 D-25558	R,R, азедно			6-NHCOOC2H5	H	O	Ø

K

Таблица 2 : Индолилгликоксиламид съгласно реакционна схема 2



Формула 1

прим. D	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Z	Темп. топ.
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



L

Таблица 2а: Индолглюкоксилаид съгласно реакционна схема 2

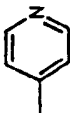
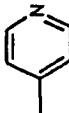
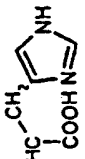
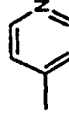
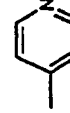
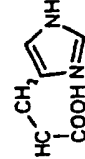
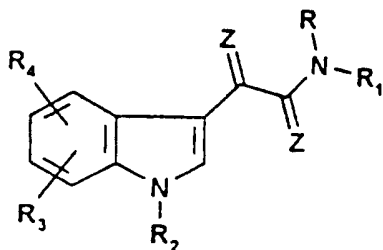
прим. D	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Z	Темп. топ.
5 D-43154	H		H	6-NO <sub>2</sub>	H	O	250°C (Zers.)
6 D-43153	H		H	5-NO <sub>2</sub>	H	O	>250°C
7 D-25319	H		H	H	H	O	156-157°C

Таблица 2б: Производни на индол-3-глюкоксиловата киселина съгласно реакционна схема 1

прим. D	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Z	Темп. топ.
5 D-43154	H		H	6-NO <sub>2</sub>	H	O	250°C (Pasл)
6 D-43153	H		H	5-NO <sub>2</sub>	H	O	>250°C
7 D-25319	H		H	H	H	O	156-157°C

### Патентни претенции

1. Използване на един или няколко N-заместени индол-3-глиоксиламиди с общата формула 1,



в която радикалите R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, и Z имат следните значения:

R = водород

R<sub>1</sub> = 4-пиридил, 4-флуорофенил

R<sub>2</sub> = бензил, 4-хлоробензил, 4-флуоробензил, 3-пиридилметил, 4-бромобензил

R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> = водород и

Z = кислород

и техните физиологично поносими присъединителни с киселини соли и, при възможност, техните N-оксиди, за получаване на лекарство за лечението на туморни заболявания.

2. Използването на един или няколко N-заместени индол-3-глиоксиламиди с общата формула 1 съгласно претенция 1 за получаване на лекарство за лечението на туморни заболявания, при което физиологично поносимата присъединителна с киселина сол е избрана от групата, състояща се от солна киселина, сярна киселина, фосфорна киселина, оцетна киселина, млечна киселина, малонова киселина, малеинова киселина, фумарова киселина, глюконова киселина, глюкуронова киселина, лимонена киселина, ембонова киселина, метансулфонова киселина, трифлуороцетна киселина, янтарна киселина и 2-хидроксиетансулфонова киселина.

3. Използването съгласно претенция 1 или 2, при което N-заместеният индол-3-глиоксил-амид с общата формула 1 е избран от:

D 24241 N-(пиридин-4-ил)-[1-(4-флуоро-бензил)-индол-3-ил]глиоксиламид

D 24843 N-(пиридин-4-ил)-(1-бензилин-дол-3-ил)-глиоксиламид

D 24850 N-(4-флуорофенил)-[1-(3-пиридилметил)-индол-3-ил]глиоксиламид

D 24851 N-(пиридин-4-ил)-[1-(4-хлоро-бензил)-индол-3-ил]глиоксиламид или

D 25505 N-(пиридин-4-ил)-[1-(4-флуоро-бензил)-индол-3-ил]глиоксиламид HCl.

4. Използването на един или няколко N-заместени индол-3-глиоксиламиди с общата формула 1 съгласно претенция 1 или 2, както и евентуално техни физиологично поносими присъединителни с киселини соли и, при възможност, техни N-оксиди, по-специално обаче едно или няколко съединения съгласно претенция 3 и техни физиологично поносими присъединителни с киселини соли и, при възможност, техни N-оксиди, за получаване на лекарство за лечение на туморни заболявания чрез перорално, парентерално, интравенозно, трансдермално или инхалационно приложение, при което при орално приложение могат да се дават предимно дози от около 20 mg до около 500 mg дневно, а при интравенозно приложение инжекционно или инфузионно - до 250 mg/ден или повече в зависимост от телото на пациента и индивидуалната поносимост.

5. Използването на N-заместен индол-3-глиоксиламид с по-долу споменатата формула:

D 24241 N-(пиридин-4-ил)-[1-(4-флуоро-бензил)-индол-3-ил]глиоксиламид

и негови физиологично поносими присъединителни с киселини соли, като например негов хидрохлорид и, при възможност, негови N-оксиди за получаването на лекарство за лечение на туморни заболявания.

6. Използването на N-заместен индол-3-глиоксиламид с по-долу споменатата формула:

D 24843 N-(пиридин-4-ил)-([1-бензилин-дол-3-ил]глиоксиламид

и негови физиологично поносими присъединителни с киселини соли и, при възможност, негови N-оксиди, за получаване на лекарство за лечение на туморни заболявания.

7. Използването на N-заместен индол-3-глиоксиламид с по-долу споменатата формула:

D 24850 N-(4-флуорофенил)-[1-(3-пиридилметил)-индол-3-ил]глиоксиламид

и негови физиологично поносими присъединителни с киселини соли и, при възможност, негови N-оксиди за получаване на лекарство за лечение на туморни заболявания.

8. Използването на N-заместен индол-3-глиоксиламид с по-долу споменатата формула:

D 24851 N-(пиридин-4-ил)-[1-(4-хлоро-бензил)-индол-3-ил]глиоксиламид

и негови физиологично поносими присъединителни с киселини соли и, при възможност, негови N-оксиди, за получаване на лекарство за лечение на туморни заболявания.

9. Използването на един или няколко N-заместени индол-3-глиоксиламиди с общата формула 1 съгласно претенция 1 и евентуално техните физиологично поносими присъединителни с киселини соли и, при възможност, N-оксиди, по-специално обаче, едно или няколко съединения съгласно една от предходните претенции как-

то и техни физиологично поносими присъединителни с киселини соли и, при възможност, N-оксиди, за получаването на лекарство за лечение на туморни заболявания, при което лекарството има фармацевтично приложим носител и/или разредител или помощно вещество и е за предпочитане под формата на таблетки, покрити таблетки, капсули, разтвори за инфузия или ампули, свещички, пластири, прахообразни препарати за инхалационно приложение, суспензии, кремове и мехлеми.

---

Издание на Патентното ведомство на Република България  
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: О. Димитрова

Редактор: Р. Георгиева

---

Пор. № 43198

Тираж: 40 ЗС