



УКРАЇНА

(19) UA (11) 70942 (13) C2

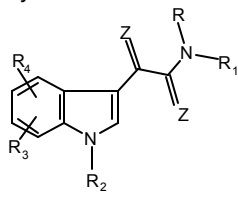
(51) 7 C07D209/04,A61K31/404,A61P35/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСТОСУВАННЯ N-ЗАМІЩЕНОГО ІНДОЛІЛ-3-ГЛЮКСИЛАМІДУ ЯК ПРОТИПУХЛИННОГО ЗАСОБУ, СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ПУХЛИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТА ЛІКАРСЬКА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПУХЛИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

1

(21) 2000116192
(22) 22.03.1999
(24) 15.11.2004
(86) РСТ/ЕР99/01918, 22.03.1999
(31) 198 14 838.0
(32) 02.04.1998
(33) DE
(46) 15.11.2004, Бюл. № 11, 2004 р.
(72) Нікель Берндт, DE, Селеній Іштван, DE, Шмідт Юрген, DE, Емір Петер, DE, Райхерт Дітмар, DE, Гюнтер Екхард, DE, Бруне Кай, DE
(73) АСТА МЕДІКА АКЦІЕНГЕЗЕЛЬШАФТ, DE
(56) DE 196 36 150 A1
EP 675110
(57) 1. Застосування принаймні однієї зі сполук N-заміщеного індол-3-глюксіламідів загальної формули I



у якій радикали R, R₁, R₂, R₃, R₄ та Z мають такі значення:

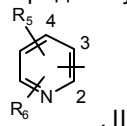
R являє собою водень, (C₁-C₆)-алкіл, де алкільна група може бути моно- або полізаміщена фенільним кільцем, і це фенільне кільце, у свою чергу, може бути моно- або полізаміщене галогеном, (C₁-C₆)-алкільними, (C₃-C₇)-циклоалкільними, карбоксильними групами, карбоксильними групами естерифікованими (C₁-C₆)-алканолами, трифторметильними групами, гідроксильними групами, метокси-, етоксид-, бензилоксигрупами, а також бензильною групою, яка моно- або полізаміщена у фенільному залишку (C₁-C₆)-алкільними групами, атомами галогену або трифторметильними групами, і бензилоксикарбонільну групу, трет-бутоксикарбонільний радикал (BOC-радикал) та ацетильну групу;

R₁ являє собою фенільне кільце, яке моно- або полізаміщене (C₁-C₆)-алкілом, (C₁-C₆)-алкоксилем, ціаногрупою, галогеном, трифторметилом, гідроксилом, бензилоксигрупою, нітрогрупою, аміногру-

2

пою, (C₁-C₆)-алкіламіногрупою, (C₁-C₆)-алкоксикарбоніламіногрупою, а також карбоксильною групою або карбоксильною групою, естерифікованою (C₁-C₆)-алканолами,

піридинову структуру формули II та її N-оксид



де піридинова структура на вибір зв'язана з 2, 3 та 4 атомами вуглецю кільця і може бути заміщена замісниками R₅ та R₆, причому R₅ та R₆ можуть бути однаковими або різними і являють собою (C₁-C₆)-алкіл і (C₃-C₇)-циклоалкіл, (C₁-C₆)-алкокси, нітро, аміно, гідрокси, галоген, трифторметил, етоксикарбоніламіно радикал і карбоксилалкоксигрупу, у якій алкільна група може мати від 1 до 4 атомів вуглецю,

2- або 4-піримідинільний гетероцикл, причому 2-піримідинільне кільце може бути моно- або полізаміщене метильною групою,

2-, 3- і 4- та 8-хінолінову структуру, заміщену (C₁-C₆)-алкілом, галогеном, нітрогрупою, аміногрупою та (C₁-C₆)-алкіламіно радикалом,

2-, 3- та 4-хінолілметильну групу, де вуглець кільця піридилметильного радикала, хінолілової групи та хінолілметильного радикала можуть бути заміщені (C₁-C₆)-алкілом, (C₁-C₆)-алкокси, нітро, аміно та (C₁-C₆)-алкоксикарбоніламіногрупою, та аліламінокарбоніл-2-метилпроп-1-ільну групу,

у випадку, якщо R являє собою водень, метил або бензильну групу, бензилоксикарбонільний радикал, трет-бутоксикарбонільний радикал (BOC-радикал) та ацетильну групу, R₁ додатково являє собою такі радикали: -CH₂COOH; -CH(CH₃)-COOH; -(CH₃)₂-CH-(CH₂)₂-CH-COO-; H₃C-H₂C-CH(CH₃)-CH(COOH)-; HO-H₂C-CH(COOH)-; феніл-CH₂-CH(COOH)-; (4-імідазоліл)-CH₂-CH(COOH)-; HN=C(NH₂)-NH-(CH₂)₃-CH(COOH)-; H₂N-(CH₂)₄-CH(COOH)-; H₂N-CO-CH₂-CH(COOH)-; HOOC-(CH₂)₂-CH(COOH)-; та

у випадку, якщо R являє собою водень, бензилоксикарбонільний радикал, BOC-радикал, ацетильну або бензильну групу, R₁ додатково являє собою радикал природної або синтетичної амінокислоти,

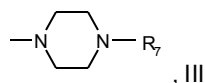
(13) C2

(11) 70942

(19) UA

наприклад α -гліцил, α -саркозил, α -аланіл, α -лейцил, α -ізо-лейцил, α -серил, α -фенілаланіл, α -гіс-тидил, α -проліл, α -аргініл, α -лізил, α -аспарагіл та α -глутаміл радикал, де аміногрупи відповідних амінокислот можуть бути незахищені або захищені, причому переважна захисна група аміногрупи являє собою карбобензокси радикал, трет-бутоксикарбонільний радикал (BOC-радикал) та ацетильну групу, причому коли R_1 являє собою аспарагіловий та глутаміловий радикал, друга, не зв'язана карбоксильна група, присутня як вільна карбоксильна група або у вигляді естеру з (C_1-C_6) -алканолами, переважно у вигляді метильного, етильного або трет-бутильного естеру;

R та R_1 можуть разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворювати гомопіперазинове кільце, якщо R_1 являє собою аміноалкіленову групу, або піперазинове кільце формули III



у якій R_7 являє собою алкільний радикал, бензгідрильну групу, біс- p -фторбензилгідрильну групу, фенільне кільце, яке може бути моно- або полізаміщене (C_1-C_6) -алкілом, (C_1-C_6) -алкоксигрупою, галогеном, нітрогрупою, аміногрупою та (C_1-C_6) -алкіламіногрупою;

R_2 являє собою водень, (C_1-C_6) -алкільну групу, де алкільна група моно- або полізаміщена галогеном і фенілом, який, у свою чергу, може бути моно-або полізаміщений галогеном, (C_1-C_6) -алкільними, (C_3-C_7) -циклоалкільними, карбоксильними групами, карбоксильними групами, естерифікованими (C_1-C_6) -алканолами, трифторметильними групами, гідрокси-, метокси-, етоксид- чи бензилоксигрупами, причому якщо R_2 являє собою (C_1-C_6) -алкільну групу, вона додатково може бути заміщена 2-хінолільною групою та 2-, 3- і 4-піридинною структурою, причому обидва замісники можуть бути у кожному випадку моно- або полізаміщені галогеном, (C_1-C_4) -алкільними групами або (C_1-C_4) -алкоксигрупами, та ароїльний радикал, в якому арильний залишок, що є основою цього радикала, являє собою фенільне кільце, яке може бути моно- або полізаміщене галогеном, (C_1-C_6) -алкілом, (C_3-C_7) -циклоалкілом, карбоксильними групами, карбоксильними групами, естерифікованими (C_1-C_6) -алканолами, трифторметильними групами, гідрокси-, метокси-, етоксид- або бензилоксигрупами;

R_3 та R_4 можуть бути однаковими або різними і являють собою водень, (C_1-C_6) -алкіл, (C_3-C_7) -циклоалкіл, (C_1-C_6) -алканол, (C_1-C_6) -алкоксигрупу, галоген, бензилоксигрупу, нітрогрупу, аміногрупу, (C_1-C_4) -моно- або діалкілзаміщену аміногрупу, (C_1-C_6) -алкоксикарбоніламіно функціональну групу або (C_1-C_6) -алкоксикарбоніламіно- (C_1-C_6) -алкільну функціональну групу;

Z являє собою O та S ;

або їх фізіологічно прийнятних солей приєднання кислоти, або їх N -оксидів як протипухлинних засобів.

2. Застосування за п.1, яке відрізняється тим, що радикали R , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 і Z у сполучі формули I приймають такі значення:

R являє собою водень;

R_1 являє собою 4-піридил, 4-фторфеніл;

R_2 являє собою бензил, 4-хлорбензил, 4-фторбензил, 3-піридилметил, 4-бромбензил;

R_3 та R_4 являють собою водень і

Z являє собою кисень.

3. Застосування за п.1 або п.2, яке відрізняється тим, що вказану фізіологічно прийнятну сіль приєднання кислоти вибирають з солей мінеральних кислот, таких як соляна кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота, та солей органічних кислот, таких як оцтова кислота, молочна кислота, малінова кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, глюконова кислота, глюкуронова кислота, лимонна кислота, ембонова кислота, метансульфонова кислота, трифтороцтова кислота, бурштинова кислота і 2-гідроксіетансульфонова кислота.

4. Застосування за п.1, яке відрізняється тим, що вказана сполука формули I є вибраною з:

D 24241 N -(піридин-4-іл)-[1-(4-фторбензил)-індол-3-іл]гліоксиламід,

D 24843 N -(піридин-4-іл)-(1-бензиліндол-3-іл)-гліоксиламід,

D 24850 N -(4-фторфеніл)-[1-(3-піридилметил)-індол-3-іл]гліоксиламід,

D 24851 N -(піридин-4-іл)-[1-(4-хлорбензил)-індол-3-іл]гліоксиламід

D 25505 N -(піридин-4-іл)-[1-(4-фторбензил)-індол-3-іл]гліоксиламід HCl .

5. Спосіб лікування пухлинних захворювань, який відрізняється тим, що вводять принаймні одну з сполук формули I, визначених у будь-якому з пп.1-4, або їх фізіологічно прийнятних солей приєднання кислоти або N -оксидів.

6. Спосіб за п.5, який відрізняється тим, що вказану сполуку вводять перорально, парентерально, внутрішньовенно, трансдермально або інгаляцією.

7. Спосіб за п.6, який відрізняється тим, що при пероральному введенні дози застосування знаходяться в діапазоні від 20 мг до 500 мг на добу, або у випадку внутрішньовенного введення у вигляді ін'єкції або інфузії можуть досягати до 250 мг на добу.

8. Лікарська композиція для лікування пухлинних захворювань, яка відрізняється тим, що включає принаймні одну з сполук N -заміщеного індол-3-гліоксиламід загальної формули I, визначених у будь-якому з пп.1-4, або їх фізіологічно прийнятних солей приєднання кислоти або N -оксидів і фармацевтично прийнятний наповнювач та/або розріджувач або допоміжний агент.

9. Лікарська композиція за п.8, яка відрізняється тим, що вказаний N -заміщений індол-3-гліоксиламід є вибраним з сполук, визначених в п.4 та їх фізіологічно прийнятних солей приєднання кислоти або N -оксидів.

10. Лікарська композиція за п.8 або п.9, яка відрізняється тим, що представлена у формі таблеток, таблеток з покриттям, капсул, розчинів для інфузії або ампул, супозиторіїв, пластирів, порошкових препаратів, придатних для інгаляції, суспензій, кремів та мазей.

Індол-3-гліоксиламіді широко застосовуються як сполуки з високою фармакодинамічною активністю, а також модулі для синтезу речовин у фармацевтичній хімії.

У заявці на патент Нідерландів №6502481 описані сполуки знеболюючої дії з протизапальними та жарознижувальними властивостями.

Предметом заявки на патент Великобританії GB-PS 1 028 812 є похідні індоліл-3-гліоксилової кислоти та їхні амідні як сполуки знеболюючої, протисудомної та β-адренергічної дії.

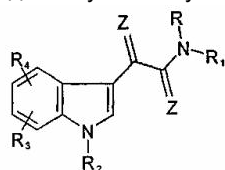
Г. Домшке та ін. (G. Domschke et al.) (Збірник звітів - Вег. 94, 2353 (1961)) описують 3-індоліл-гліоксиламіді без характеристики фармакологічних властивостей.

Е. Уолтон (E. Walton) повідомляє у Журналі медичної хімії (J. Med. Chem.) 11, 1252 (1968) про похідні індоліл-3-гліоксилової кислоти, що діють як інгібітори на гліцерофосфатдегідрогеназу та лактатдегідрогеназу.

В описі винаходу до європейського патенту EP 675110 описані амідні 1Н-індол-3-гліоксилової кислоти, що використовуються як sPLA2-інгібітори і застосовуються у процесі лікування септичного шоку, панкреатиту, алергічного риніту та ревматичного артриту.

Метою цього винаходу є одержання N-заміщених індол-3-гліоксиламідів з протипухлинною активністю для поповнення номенклатури наявних ліків. Зазначені сполуки вже відомі з викладеного опису винаходу до неакцептованої заявки Німеччини DE-OS 196 36 150 A1 як ліки протиастматичної, протиалергічної та імуносупресорної / імуномодулюючої дії.

Отже, предметом винаходу є застосування N-заміщених індол-3-гліоксиламідів загальної формули 1 для виготовлення протипухлинних препаратів, протипухлинні препарати з вмістом діючої речовини згідно з формулою 1 та їхнє застосування для лікування пухлинних захворювань,



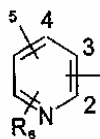
причому радикали R, R₁, R₂, R₃, R₄ та Z означають:

R =водень, (C₁-C₆)-алкіл, причому алкільна група може бути заміщена одним або кількома фенільними кільцями, і це фенільне кільце, у свою чергу, може бути заміщено одним чи кількома атомами галогену, (C₁-C₆)-алкілом, (C₃-C₇)-циклоалкілом, карбоксильними групами, етерифікованими C₁-C₆-алканами карбоксильними групами, трифторметильними групами, гідроксильними групами, метоксигрупами, етоксигрупами, бензилоксигрупами, а також бензильною групою, яка у фенільній частині може бути заміщена однією або кількома (C₁-C₆)-алкільними групами, атомами галогену чи трифториметильними групами,

R може також означати бензилоксикарбоні-

льну групу (Z-групу), а також третинний бутоксикарбонільний радикал (радикал BOC) й ацетильну групу.

R₁ може означати фенільне кільце, заміщене одним або кількома (C₁-C₆)-алкілами, однією або кількома (C₁-C₆)-алкокси-, ціангрупами, атомами галогену, трифторметильними, гідрокси-, бензилокси-, нітро-, аміно-, (C₁-C₆)-алкіламіно-, (C₁-C₆)-алкоксикарбоніламіногрупами, а також карбоксильною групою або карбоксильною групою, етерифікованою C₁-C₆-алканами, або їхній N-оксид та піридиновий скелет формули 2,



а також його N-оксид, причому піридиновий скелет може бути на вибір зв'язаний з 2, 3 та 4 атомами вуглецю кільця і заміщений замісниками R₅ та R₆. Радикали R₅ та R₆ можуть бути однакови або різними і являти собою (C₁-C₆)-алкіл, а також (C₃-C₇)-циклоалкіл, (C₁-C₆)-алкокси-, нітро-, аміно-, гідроксигрупу, атоми галогену та трифторметил, крім того, представляти собою радикал етоксикарбоніламіну, а також карбоксиалкілоксигрупу, у якій алкільна група може налічувати 1-4 атоми вуглецю.

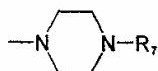
R₁ крім цього, може представляти собою 2- або 4-піримідиніл-гетероцикл, причому 2-піримідинільне кільце може бути заміщено однією або кількома метильними групами; далі, він може бути 2-, 3-, 4- та 8-хіноліновим скелетом, заміщеним (C₁-C₆)-алкілом, атомами галогену, нітрогрупою, аміногрупою, а також (C₁-C₆)-алкіл-аміно-радикалом, представляти собою 2-, 3- та 4-хінолілметильну групу, причому вуглець кільця піридилметил-радикалу хінолільної групи та хінолілметил-радикалу можуть бути заміщені (C₁-C₆)-алкілом, (C₁-C₆)-алкокси, нітро-, аміно- та (C₁-C₆)-алкоксикарбоніламіногрупами.

R₁ у тому разі, якщо R - водень, метильна або бензильна група, а також бензилоксикарбоніл-радикал (Z-радикал), третинний бутоксикарбоніл-радикал (BOC-радикал) та ацетильна група, може означати такі радикали: -CH₂COOH; -CH(CH₃)-COOH; -(CH₃)₂-CH-(CH₂)₂-CH-COO-; H₃C-H₂C-CH(CH₃)-CH(COOH)-; HO-H₂C-CH(COOH)-; феніл-CH₂-CH(COOH)-; (4-імідазоліл)-CH₂-CH(COOH)-; HN=C(NH₂)-NH-(CH₂)₃-CH(COOH)-; H₂N-(CH₂)₄-CH(COOH)-; H₂N-CO-CH₂-CH(COOH)-; HOOC-(CH₂)₂-CH(COOH)-;

R₁ у тому разі, якщо R - водень, Z-група, den BOC-радикал, ацетильна або бензильна група, може бути також радикалом природної або неприродної амінокислоти, наприклад α-гліцил-, α-саркосил-, α-аланіл-, α-лейцил-, α-ізо-лейцил-, α-серил-, α-феніланіл-, α-гістидил-, α-проліл-, α-аргініл-, α-лізил-, α-аспарагіл- та α-глутаміл-радикалом, причому аміногрупи відповідних амінокислот можуть бути захищеними або захищеними. Групою захисту амінофункції можуть служити кар-

бобензоксид-радикал (Z-радикал) і третинний бутоксикарбоніл-радикал (BOC-радикал), а також ацетильна група. У тому разі, якщо R_1 представляє собою аспарагіл- та глютамін-радикал, друга, не зв'язана карбоксильна група може бути вільною карбоксильною групою чи ефіром з C_1 - C_6 -алканами, наприклад метиловим, етиловим або третинним бутиловим ефіром.

R_1 , крім того, може означати аліламінокарбоніл-2-метил-проп-1-іл-групу. R та R_1 разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, можуть утворювати піперазинове кільце формули 3 або гомопіперазинове кільце, якщо R_1 є аміноалкілен-групою, у якому



R_7 представляє собою алкільний радикал чи фенільне кільце, які можуть бути заміщені однією або кількома (C_1 - C_6)-алкільними, (C_1 - C_6)-алкоксильними групами, атомами галогену, нітрогрупами, амінофункцією, а також (C_1 - C_6)-алкіламіногрупою. R_7 означає також бензгідрильну групу та Біс-р-фторбензилгідрильну групу.

R_2 може бути атомом водню та (C_1 - C_6)-алкільною групою, причому алкільна група заміщена одним або кількома атомами галогену та фенілом, які, у свою чергу, можуть бути заміщені одним або кількома атомами галогену, однією або кількома (C_1 - C_6)-алкільними, (C_3 - C_7)-циклоалкільними, карбоксильними групами, етерифікованими C_1 - C_6 -алканами карбоксильними групами, трифторметильними групами, гідроксильними групами, метокси-, етоксид- або бензилоксигрупами. R_2 як (C_1 - C_6)-алкільна група, крім того, може бути заміщений 2-хінолін-групою та 2-, 3- й 4-піридин-скелетом, причому обидва вищезгадані замісники можуть бути відповідно заміщені одним або кількома атомами галогену, однією чи кількома (C_1 - C_4)-алкільними групами або (C_1 - C_4)-алкоксигрупами. R_2 може бути також ароїл-радикалом, причому арильна частина, що є основою цього радикала, представляє собою фенільне кільце, яке може бути заміщене одним або кількома атомами галогену, (C_1 - C_6)-алкілом, (C_3 - C_7)-циклоалкілом, карбоксильними групами з етерифікованими C_1 - C_6 -алканами карбоксильними, трифторметильними, гідроксильними, метокси-, етоксид- або бензилоксигрупами.

R_3 та R_4 можуть бути однаковими або різними і представляти собою атоми водню, (C_1 - C_6)-алкіл, (C_3 - C_7)-циклоалкіл, (C_1 - C_6)-алканаіл, (C_1 - C_6)-алкоксигрупи, атоми галогену та бензилоксигрупи. Крім того, R_3 та R_4 можуть бути нітро-, аміно-, (C_1 - C_4)-моно- чи діалкілзаміщеною аміногрупою, а також (C_1 - C_6)-алкоксид-карбоніламіно-функцією або (C_1 - C_6)-алкоксидкарбоніламіно-(C_1 - C_6)-алкіл-функцією.

Z представляє собою кисень (O) та сірку (S).

Такі найменування радикалів R, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , як алкіл-, алканол-, алкоксид- або алкіламіногрупи, зазвичай можуть відповідати як "лінійним", так і "розгалуженим" алкільним групам, причому "лінійні алкільні групи" можуть означати, наприклад, такі радикали, як метил, етил, n-пропіл, n-бутил, n-пентил, n-гексил, а "розгалужені алкільні групи" - такі радикали, як ізопропіл або тре-

тинний бутіл. Найменування "циклоалкіл" відповідає таким радикалам, як, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил або циклогептил.

Найменування "галоген" відповідає фтору, хлору, бромові чи йоду. "Алкоксидні групи" представляють собою такі радикали, як, наприклад, метокси-, етоксид-, пропокси-, буюксид-, ізопропокси-, ізобуюксид- або пентоксигрупи.

Сполуки можна застосовувати також як солі, утворені шляхом приєднання кислот, наприклад, як солі мінеральних кислот, тобто соляної, сірчаної або фосфорної кислоти, солі органічних кислот, тобто оцтової, молочної, маленової, малеїнової, фумарової, глюконової, глюкуронової, лимонної, ембенової, метансульфонової, трифтороцтової, бурштинової кислот, а також 2-гідроксид-етансульфонової кислоти.

Сполуки, структура яких відповідає формулі 1, а також їхні солі є біологічно активними.

Сполуки, що мають структуру формули 1, можна призначати для введення у незв'язаній формі або у вигляді фізіологічно переносимих солей.

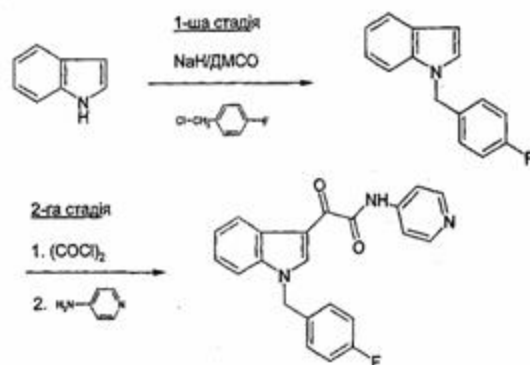
Дозволяється пероральне, парентеральне, внутрішньовенне, трансдермальне введення або інгаляції.

Крім того, винахід стосується фармацевтичних препаратів, до складу яких входить принаймні одна зі сполук за формулою 1 або їхні солі з фізіологічно переносимими неорганічними або органічними кислотами, а також, у разі необхідності, застосовувані у фармацевтиці наповнювачі та/або розчинники й допоміжні компоненти (домішки).

Відповідними лікарськими формами є, наприклад, таблетки, драже, капсули, розчини для вливання або ампули, супозиторії, пластирі, порошки для інгаляцій, суспензії, креми та мазі.

Способи виготовлення сполук згідно з винаходом пояснюються за допомогою наведених далі схем реакцій 1 та 2, а також у загальних інструкціях. Усі сполуки можна готувати, як описано вище, або аналогічним способом.

Сполуки, склад яких відповідає загальній формулі 1, де $Z=O$, R_1 =арил, аралкіл, гетероарил та гетероаралкіл, а також R_2 =алкіл, аралкіл та гетероаралкіл, можна одержати згідно з наведеною нижче схемою 1:



Перша стадія

Похідну індолу, незаміщену або таку, що може бути заміщена у позиції C-2 чи фенільному скелеті однією або кількома групами, розчиняють у протонному, дипольному апроtonному або неполяр-

ному органічному розчиннику, наприклад, ізопропанолі, тетрагідрофурані, диметилсульфоксиді, диметилформаміді, диметилацетаміді, N-метилпіролідоні, діоксані, толуолі або метиленхлориді та краплями додають до приготованої у тригорловій колбі в атмосфері N_2 суспензії певної основи у відповідному розчиннику з молярною чи надлишковою концентрацією, наприклад гідриду натрію, пульверизованого гідроксиду калію, третинного бутилату калію, диметиламінопіридину або аміду натрію. Потім додають, наприклад, потрібний алкіл-, аранкіл- або гетероаралкілгалогенід, при необхідності також каталізатор, наприклад мідь, дають певний додатковий час на реакцію, наприклад, від 30 хвилин до 12 годин, підтримуючи температуру у межах діапазону від $0^\circ C$ до $120^\circ C$, переважно від $30^\circ C$ до $80^\circ C$, зокрема від $50^\circ C$ до $65^\circ C$. Після закінчення реакції реакційну суміш додають у воду, екстрагують розчин за допомогою, наприклад, діетиленфіру, дихлорметану, хлороформу, третинного метил-бутиленфіру або тетрагідрофурану і одержану таким чином органічну фазу висушують за допомогою безводного сульфату натрію. Конденсують органічну фазу у вакуумі, кристалізують залишок шляхом розтирання або очищують маслянистий залишок способом перекристалізації, дистиляції чи хроматографії на колонці або флеш-хроматографії на силікагелі чи оксиді алюмінію. Розчинником служить, наприклад, суміш дихлоретану з діетиленфіром в об'ємному співвідношенні 8:2 або дихлорметану з етанолом в об'ємному співвідношенні 9:1.

Друга стадія

Одержаний за вищенаведеною схемою першої стадії N-заміщений індол в атмосфері азоту розчиняють в апротонному або неполярному органічному розчиннику, наприклад діетиленфірі, третинному метил-бутиловому ефірі, тетрагідрофурані, діоксані, толуолі, ксилолі, метиленхлориді або хлороформі та додають до приготованого в атмосфері азоту розчину оксалілхлориду в апротонному чи неполярному розчиннику, наприклад у діетиленфірі, третинному метил-бутиловому ефірі, тетрагідрофурані, діоксані, толуолі, ксилолі, метиленхлориді з молярною або надлишковою до 60 відсотків концентрацією, причому температура підтримується у межах від $-5^\circ C$ до $20^\circ C$. Потім реакційний розчин підігрівують при температурі від $10^\circ C$ до $130^\circ C$, переважно від $20^\circ C$ до $80^\circ C$, зокрема від $30^\circ C$ до $50^\circ C$ протягом часу від 30 хвилин до 5 годин, після чого випаровують розчинник. Залишок утвореного таким чином "хлориду індоліл-3-глюксілової кислоти" розчиняють в апротонному розчиннику, наприклад тетрагідрофурані, діоксані, діетиленфірі, толуолі або у диполярному апротонному розчиннику, наприклад диметилформаміді, диметилацетаміді або диметилсульфоксиді, охолоджують до температури від $10^\circ C$ до $-15^\circ C$, переважно від $-5^\circ C$ до $0^\circ C$, та у присутності речовини для зв'язування кислоти додають до розчину первинних чи вторинних амінів у розріджувачі. Розріджувачами можуть служити розчинники, застосовувані, як зазначено вище, для розчинення хлориду індоліл-3-глюксілової кислоти. Як речовини для зв'язування кислоти застосовуються триетиламін, піридин, диметиламінопіридин,

основний іонообмінник, карбонат натрію, карбонат калію, пульверизований гідроксид калію, а також надлишковий первинний або вторинний амін, що використовується для реакції. Реакція відбувається при температурі від $0^\circ C$ до $120^\circ C$, переважно при $20-80^\circ C$, зокрема від $40^\circ C$ до $60^\circ C$. Після 1-3-годинної реакції та 24-годинного відстоювання при кімнатній температурі гідрохлорид речовини для зв'язування кислоти фільтрують, фільтрат концентрують у вакуумі, а залишок перекристалізують з органічного розчинника або очищують шляхом хроматографії на колонці з використанням силікагелю або оксиду алюмінію. Як розчинник використовують, наприклад, суміш дихлорметану та етанолу (об'ємне співвідношення 95:5).

Приклади реалізації винаходу

Згідно з цією загальною інструкцією для стадій 1 та 2, в основу яких покладена схема синтезу 1, синтезуються наступні сполуки, наведені у таблицях із зазначенням відповідної хімічної назви. У таблицях 1a...j на сторінках A...J за загальною формулою 1 із замісниками R_1-R_4 та Z наведені структурні схеми цих сполук та їхні точки плавлення:

Приклад 1

N-(піридин-4-іл)-[1-(4-фторбензил)-індол-3-іл] глюксіламід (D 24241)

Перша стадія

1-(4-фторбензил)-індол

У суміш 2,64г гідриду натрію (0,11 моль, суспензія у мінеральному маслі) зі 100мл диметилсульфоксиду додається розчин 11,72г (0,1 моль) індолу у 50мл диметилсульфоксиду. Після нагрівання протягом 1,5 години до температури $60^\circ C$ та охолодження краплями додають 15,9г (0,11 моль) 4-фторбензилхлориду. Розчин нагрівають до температури $60^\circ C$, залишають для відстоювання протягом ночі, а потім, помішуючи, вливають у 400мл води. Здійснюють кількаразове екстрагування за допомогою 150мл метиленхлориду, висушують органічну фазу за допомогою безводного сульфату натрію, фільтрують та конденсують фільтрат у вакуумі. Залишок дистилюють у високому вакуумі: 21,0г (96% від теоретичного), точка плавлення ($0,5\text{мм}$): $140^\circ C$

Друга стадія

N-(піридин-4-іл)-[1-(4-фторбензил)-індол-3-іл] глюксіламід (D 24241).

До розчину 2,25мл оксалілхлориду у 25мл ефіру при температурі $0^\circ C$ в атмосфері N_2 краплями додається розчин 4,75г (21,1ммоль) 1-(4-фторбензил)-індолу в 25мл ефіру. Після нагрівання протягом 2 годин до утворення зворотного потоку випарюють розчинник. Потім до залишку додають 50мл тетрагідрофурану, охолоджують розчин до температури $-5^\circ C$ та краплями змішують із розчином 4,66г (49,5ммоль) 4-аміно-піридину у 200мл тетрагідрофурану. Нагрівають протягом 3-х годин до утворення зворотного потоку і залишають протягом ночі для відстоювання при кімнатній температурі. 4-амінопіридин-гідрохлорид відсмоктують, осад промивають тетрагідрофураном, фільтрат концентрують у вакуумі та перекристалізують залишок з ефіру оцтової кислоти. Вихід: 7,09г (90% від теоретичного) Точка плавлення: $225-226^\circ C$.

Елементарний аналіз:

за розрахунком	C	70,77
фактично	C	71,09

H	4,32	N	11,25
H	4,36	N	11,26

Приклад 2. D 24242 N-(піридин-4-іл)-(1-метиліндол-3-іл) гліоксиламід.

Приклад 3. D 24834 N-(піридин-3-іл)-[1-(4-фторбензил)індол-3-іл]-гліоксиламід.

Приклад 4. D 24835 N-(піридин-3-іл)-(1-бензиліндол-3-іл)-гліоксиламід.

Приклад 5. D 24836 N-(піридин-3-іл)-[1-(2-хлорбензил)індол-3-іл]-гліоксиламід.

Приклад 6. D 24840 N-(4-фторфеніл)-[1-(4-фторбензил)індол-3-іл]-гліоксиламід.

Приклад 7. D 24841 N-(4-нітрофеніл)-[1-(4-фторбензил)індол-3-іл]-гліоксиламід.

Приклад 8. D 24842 N-(2-хлорпіридин-3-іл)-[1-(4-фторбензил)індол-3-іл]-гліоксиламід.

Приклад 9. D 24843 N-(піридин-4-іл)-(1-бензиліндол-3-іл)-гліоксиламід.

Приклад 10. D 24848 N-(піридин-4-іл)-[1-(3-пиридилметил)індол-3-іл]-гліоксиламід.

Приклад 11. D 24849 N-(4-фторфеніл)-[1-(2-пиридилметил)індол-3-іл]-гліоксиламід.

Приклад 12. D 24850 N-(4-фторфеніл)-[1-(3-пиридилметил)індол-3-іл]-гліоксиламід.

Приклад 13. D 24851 N-(піридин-4-іл)-[1-(4-хлорбензил)індол-3-іл]-гліоксиламід.

Приклад 14. D 24852 N-(піридин-4-іл)-[1-(2-хлорбензил)індол-3-іл]-гліоксиламід.

Приклад 15. D 24853 N-(піридин-2-іл)-[1-(4-фторбензил)індол-3-іл]-гліоксиламід.

Приклад 16. D 24847 N-(піридин-4-іл)-[1-(2-пі-

ридилметил)індол-3-іл]-гліоксиламід.

Приклад 17. D 24858 (4-фенілпиперазин-1-іл)-[1-(4-фторбензил)індол-3-іл]-гліоксиламід.

Приклад 18. D 24854 N-(піридин-2-іл)-(1-бензиліндол-3-іл)-гліоксиламід.

Приклад 19. D 25421 N-(піридин-4-іл)-[1-(4-фторбензил)-6-етоксикарбоніламіноіндол-3-іл]-гліоксиламід.

Приклад 20. D 25422N-(піридин-4-іл)-[1-(4-фторбензил)-5-етоксикарбоніламіноіндол-3-іл]-гліоксиламід.

Приклад 21. D 25423 N-(піридин-4-іл)-[1-(4-фторбензил)-6-циклопентилоксикарбонтаніноіндол-3-іл]-гліоксиламід.

Приклад 22. D 25420 4-(піридин-4-іл)пиперазин-1-іл)-[1-(4-фторбензил)індол-3-іл]-гліоксиламід.

Приклад 23. D 24866 N-(3,4,5-триметоксибензил)-N-(аліламінокарбоніл-2-метил-проп-1-іл)-[1-(4-фторбензил)індол-3-іл]-гліоксиламід.

Приклад 24. N-(піридин-4-іл)-[1-(4-фторбензил)-5-метоксиіндол-3-іл]-гліоксиламід.

Приклад 25. N-(піридин-4-іл)-[1-(4-фторбензил)-5-етоксикарбоніламіно-метиліндол-3-іл]-гліоксиламід.

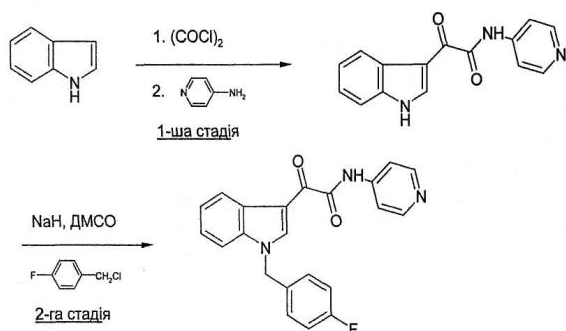
Вихідні стадії для сполук, приготованих за схемою синтезу 1 загальної формули 1, наведені у Таблиці 1.

Таблиця 1

Для кінцевих стадій синтезу	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	усі попередні стадії є у продажу.	

Крім того, сполуки, структура яких відповідає загальній формулі 1, де Z=O, R₁=арильна, аралкільна, гетероарильна, гетероаралкільна та аліламінокарбоніл-2-метил-проп-1-ільна група, а R₂=алкільна, аралкільна та гетероаралкільна група, можна синтезувати також за схемою 2:

Схема 2



За наведеною схемою 2 були одержані спо-

луки D 24241, D24841, D 24840 та D 24834 (друга стадія схеми реакції 2, див. також Таблицю 1), а також їхні попередники D 24825, D 24831, D 24832 та D 24833 (перша стадія схеми реакції 2, див. також Таблицю 2).

N-(піридин-4-іл)-[1-(4-фторбензил)індол-3-іл]гліоксиламід (D 24241)

Перша стадія

M-(піридин-4-іл)індол-3-іл)гліоксиламід.

До розчину 9мл оксалілхлориду в 100мл безводного ефіру краплями при температурі 0°C додається розчин 10г (85,3ммоль) індолу у 100мл ефіру. Суміш витримують протягом 3 годин до утворення зворотного потоку. Після цього при температурі -5°C краплями додають суспензію з 12г (127,9ммоль) 4-амінопіридину в 500мл тетрагідрофурану, реакційну суміш нагрівають, помішуючи, протягом 3 годин до температури утворення зворотного потоку і залишають протягом ночі для відстоювання при кімнатній температурі. Фільтрують, обробляють осад водою й очищують вису-

шену сполуку за допомогою силікагелевої колонки (силікагель 60, фірма Merck AG, Дармштадт) із застосуванням елюенту (розчинника)

метиленхлорид/етанол (об'ємне співвідношення 10:1).

Вихід: 9,8г (43,3% від теоретичного).

Точка плинності: від 250 °C.

Друга стадія:

N-(піридин-4-іл) [1 -[4-фторбензил)-індол-3-

Елементарний аналіз: за розрахунком
фактично

Загальне правило представлення сполук загальної формули 1 за схемою 2

Перша стадія:

До приготованого в атмосфері азоту розчину оксалілхлориду в апротонному або неполярному розчиннику з концентрацією від звичайної молярної до надлишкової 60% концентрації, наприклад, у діетилефірі, третинному метил-бутилефірі, тетрагідрофурані, діоксані чи дихлорметані, при температурі від -5°C до +5°C краплями додають розчинену у розчиннику, як це описано вище для оксалілхлориду, похідну індолу, без заміщення або таку, яка може бути заміщеною у позиції C-2 або у фенільному кільці. Потім реакційний розчин протягом 1-5 годин нагрівають до температури від 10°C до 120°C, переважно від 20°C до 80°C, зокрема від 30°C до 60°C, після чого випарюють розчинник. Залишок хлориду (індол-3-іл)гліоксильової кислоти розчиняють або суспендують у апротонному розчиннику, наприклад тетрагідрофурані, діоксані, діетилефірі, толуолі чи у диполярному апротонному розчиннику, наприклад диметилформаміді, диметилацетаміді або диметилсульфоксиді, охолоджують до температури від -10°C до +10°C, переважно від -5°C до 0°C, та у присутності речовини для зв'язування кислоти додається до розчину первинного або вторинного аміну у розріджувачі. Як розріджувачі використовуються розчинники, що застосовуються для розчинення "хлориду індоліл-3-гліоксильової кислоти". Речовинами для зв'язування кислоти служать триетиламін, піридин, диметиламінопіридин, основні іонообмінники, карбонат натрію, карбонат калію, пульверизований гідроксид калію, а також первинний або вторинний амін у надлишковій концентрації, що використовується для реакції. Реакція відбувається при температурі від 0°C до 120°C, переважно при 20-80°C, зокрема від 40°C та 60°C. Після 1-4-годинної реакції та відстоювання протягом 24 годин при кімнатній температурі здійснюють фільтрування, дигерування осаду водою, відсмоктування та висушування у вакуумі. Одержану сполуку очищають шляхом перекристалізації в органічному розчиннику або способом хроматографії на колонці з силікагелем чи оксидом алюмінію. Розчинником служить, наприклад, суміш дихлорметану з етанолом (об'ємне співвідношення 10:1).

Друга стадія

Одержаний за наведеною вище схемою першої стадії "індол-3-іл-гліоксиламід" розчиняють у протонвмісному, диполярному апротонному або неполярному органічному розчиннику, наприклад в

іл]гліоксиламід (D24241)

Одержаний на першій стадії N-(піридин-4-іл)- (індол-3-іл)гліоксиламід перетворюють за "Інструкцією з бензилювання" за допомогою 4-фторбензилхлориду, після чого одержана сполука D 24241 ізолюється.

Вихід: 41 % від теоретичного.

Точка плавлення: 224-225°C

C 70,77

C 70,98

H 4,32

H 4,40

N 11,25

N 11,49

ізопропанолі, тетрагідрофурані, диметилсульфоксиді, диметилформаміді, диметилацетаміді, N-метилпірролідоні, діоксані, толуолі або метиленхлориді й краплями додають до приготованої у тригорловій колбі в атмосфері N₂ суспензії основи з молярною або надлишковою концентрацією, наприклад гідриду натрію, пульверизованого гідроксиду калію, третинного бутилату калію, диметиламінопіридину або аміду натрію у відповідному розчиннику. Після цього додають потрібний алкіл-, аралкіл- або гетероаралкілгалогенід у нерозрідженому стані чи у розріджувачі, який, наприклад, використовувався також для розчинення "індол-3-іл-гліоксиламіду", у разі необхідності із доданням каталізатора, наприклад, міді, і дають прореагувати протягом певного часу, наприклад від 30 хвилин до 12 годин, підтримуючи температуру у діапазоні від 0°C до 120°C, переважно від 30°C до 80°C, зокрема від 50°C до 70°C. Після закінчення реакції реакційну суміш додають у воду, розчин екстрагують за допомогою діетилефіру, дихлорметану, хлороформу, третинного метил-бутилефіру, тетрагідрофурану чи n-бутанолу й одержану таким чином органічну фазу висушують за допомогою безводного сульфату натрію. Органічну фазу конденсують у вакуумі, кристалізують залишок шляхом розтирання чи очищують маслянистий залишок шляхом дистіляції або способом хроматографії на колонці чи флеш-хроматографії з застосуванням силікагелю чи оксиду алюмінію. Як розчинник використовують, наприклад, суміш метиленхлориду з діетилефіром в об'ємному співвідношенні 8:2 чи суміш з метиленхлориду та етанолу в об'ємному співвідношенні 9:1.

Згідно з цією загальною інструкцією для стадій 1 та 2, в основу якої покладено схему синтезу 2, синтезуються сполуки D 24241, D 24841, D 24840 та D 24834, що вже були представлені згідно з процесом синтезу схеми реакції 1, та наведені у Таблиці 1, Попередні форми цих сполук наведені у Таблиці 2,

Була виявлена посилена протипухлинна активність цих сполук у залежності від дози на таких фармакологічних моделях:

Індолі, зокрема D-24851 und D-24241, спочатку проявляють себе у тесті на проліферацію ХТТ / тесті на цитотоксичність (Таблиці 3 та 3а). У цій системі тестів досліджують вплив субстанцій на проліфераційну характеристику ліній пухлинних клітин. При цьому реєструють цитотоксичний потенціал цих субстанцій. Метод тестування описаний у статті Scudiero et al. 1988, Cancer Res. 48, 4827. Під час проведення досліджень застосову-

вались такі лінії пухлинних клітин:

лінія клітин KB епідермальної карциноми ротової порожнини;

лінія клітин L1210 лімфатичної лейкемії миші;

лінія клітин LNCaP карциноми простати, а також

лінія клітин SK-OV-3 карциноми яєчників.

В усіх чотирьох лініях пухлинних клітин було виявлено велику кількість різних індолів. Найефективнішою виявилась дія D-24851 та D-24241, причому D-24851 був ефективнішим за D-24241 (Таблиці 3 та 4).

В інших порівняльних дослідженнях дії сполук D-24851 та D-24241 на порожнисті волокна безшерстої миші та на L1210 (миші) виявилось, що ефективність протипухлинної дії обох сполук значною мірою залежить від їхньої дози (Таблиці 3 та 5). У дослідженнях дії на порожнисті волокна ефективність обох сполук була майже однаковою, в той час як у дослідженнях на L1210 дія сполуки D-24851 після перорального та внутрішньочеревинного введення була явно ефективнішою за дію D-24241. У порівнянні з протипухлинними речовинами, які є на ринку, дія сполуки D-24851 на модель лейкемії у багатьох випадках виявилась явно ефективнішою за дію відомих еталонних речовин (Таблиця 5).

Іншою великою перевагою D-24851 у порівнянні з протипухлинними речовинами, які є на ринку, є невелика токсичність цієї сполуки (Таблиці 3 та 5). Завдяки тому, що значення LD 50 дорівнюють 1000мг/кг при пероральному введенні та >1000мг/кг при внутрішньочеревинному введенні, спектр застосування цієї сполуки виявляється дуже широким.

Крім того, після введення D-24851 не спостерігалась фрагментація дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК). Під час дослідження гематопоезу також жоден з параметрів крові не змінився в результаті внутрішньочеревинного введення сполуки D-24851.

На іншій моделі впливу хіміотерапії на пухлину Дюннінга (Dunning) пацюка після багаторазового перорального введення D-24851 можна було спостерігати припинення росту пухлини та навіть регресію пухлини у деяких тварин.

У дослідженні лінії клітин KB безшерстої миші також після введення обох індолів

D-24851 та D-24241 було виявлено протипухлинну дію (Таблиці 3, 3а, а також 4). При дослідженні лінії пухлинних клітин L1210 лімфатичної лейкемії миші після внутрішньочеревинного або перорального багаторазового введення D 24851 дозою 100 та 147мг/кг було виявлено явне збільшення часу виживання тварин у залежності від дози (Фіг.1а та Фіг.1).

Завдяки широким можливостям застосування при лікуванні, що були підтверджені експериментально, дозу діючої речовини можна призначати вищою, ніж для звичайних протипухлинних препаратів, що є у продажу.

Не обмежуючи масштаб винаходу у зв'язку з наведеними далі даними, слід зазначити, що денну дозу препаратів для перорального введення можна призначати у діапазоні від 20мг до 500мг. При внутрішньовенному введенні препаратів у вигляді ін'єкцій або інфузій доза може досягати 250мг на день або вище у залежності від маси тіла пацієнта, а також індивідуальної переносимості.

Таблиця 3

Склад D-24851 згідно з Прикладом 13
D-24851 N-(піридин-4-іл)-[1-(4-хлорбензил)-індол-3-іл]-глюксіламід

Модель	Результ.	SK-OV-3	KB	L1210	LNCaP	MCF-7	Токс.
ХГТ (мкг/мл)	EC ₅₀	≈0,03	≈0,017	≈0,017	≈0,03		
1×внутрішньо-черевинне введення (мг/кг)	DL ₅₀						≈1000
1×пероральне введення (мг/кг)	DL ₅₀						>1000
Порожнинні волокна внутрішньочеревинне введення 4×46мг/кг внутрішньочеревинне введення	% INH		не діє	56		38	
Порожнинні волокна внутрішньочеревинне введення 4×147мг/кг внутрішньочеревинне введення	% INH		12	60		68	
Порожнинні волокна підшкірне введення 4×46мг/кг внутрішньочеревинне введення	% INH		44	не діє		47	
Порожнинні волокна підшкірне введення 4×147мг/кг внутрішньочеревинне введення	% INH		35	67		68	
У живому організмі:							
1×681мг/кг внутрішньочеревинне введення 1×464мг/кг внутрішньочеревинне введення	% ILS			0 18			

Модель	Результ.	SK-OV-3	KB	L1210	LNCaP	MCF-7	Токс.
4×215мг/кг внутрішньочеревинне введення 4×147мг/кг внутрішньочеревинне введення	% ILS			13 94			
7×100мг/кг внутрішньочеревинне введення 7×147мг/кг внутрішньочеревинне введення	% ILS			35 59			
1×681мг/кг пероральне введення 4×215мг/кг пероральне введення 7×100мг/кг пероральне введення 7×147мг/кг пероральне введення	% ILS			22 31 63 75			
7×46мг/кг внутрішньочеревинне введення 2×215мг/кг пероральне введення	% WHI		33 18				

Таблиця 3 а

Речовина згідно з прикладом	Пухлинні клітини ХТТ			
(номер D)	KB	L 1210	LNCaP	SK-OV-3
	EC ₅₀ [мкг/мл]	EC ₅₀ [мкг/мл]	EC ₅₀ [мкг/мл]	EC ₅₀ [мкг/мл]
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
Таблиця 2 (D 24831)	17,5	17,5	17,5	17,5

Результати інших дослідів на тваринах:

Під час досліджень дії сполук на пухлину Дюнінга після перорального введення 7×100мг/кг та 7×147мг/кг речовини D-24851 спостерігалось припинення росту пухлини, у деяких тварин - навіть регресія пухлини.

При тестуванні кристалічної форми не було

виявлено жодних змін у порівнянні з вихідною формою.

D-24851 не спричиняє фрагментації ДНК.

При дослідженні гематопоезу жоден з параметрів крові не зазнав зміни під впливом внутрішньочеревинного введення D-24851.

Таблиця 4

D 24241 N-(піридин-4-іл)-[1-(4-фторбензил)-індол-3-іл]гліоксиламід згідно з прикладом 1

Модель	Результ.	SK-OV-3	KB	U 210	LNCaP	MCP-7	Токс.
ХТТ (мкг/мл)	EC ₅₀	≈0,17	≈0,02	≈0,17	>31,6		
1×внутрішньочеревинне введення (мг/кг)	DL ₅₀						≈158
1×пероральне введення (мг/кг)	DL ₅₀						>1000

Продовження таблиці 4

Модель	Результ.	SK-OV-3	KB	U 210	LNCaP	MCP-7	Токс.
Порожнинні волокна внутрішньочеревинне введення 4×15,8 мг/кг	% INH		46	43		не діє	
Порожнинні волокна підшкірне введення 4×15,8мг/кг внутрішньочеревинне введення	% INH		81	68		33	
У живому організмі:							
1×14,7мг/кг внутрішньочеревинне введення	% ILS			не діє			
1×30мг/кг пероральне введення	% ILS			не діє			
1×464 мг/кг пероральне введення	% ILS			44			
4×30мг/кг пероральне введення	% ILS			не діє			
6×30мг/кг пероральне введення	% ILS			не діє			
14×30мг/кг пероральне введення	% ILS			не діє			
19×50мг/кг пероральне введення	% ILS			50			
2×46,4мг/кг внутрішньочеревинне введення	% WHI		22				
4×21,5мг/кг внутрішньочеревинне введення	% WHI		не діє				
2×215мг/кг пероральне введення	% WHI		47				

Таблиця 5

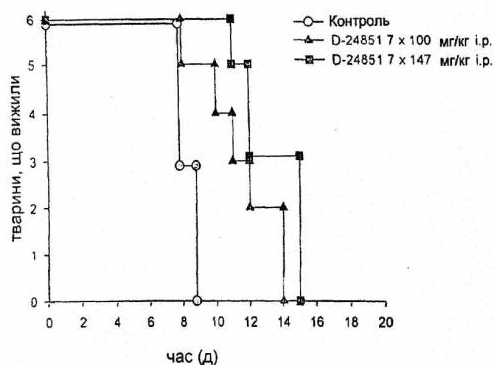
Порівняння протипухлинної дії D-24851 та D-24241 зі стандартними сполуками

Речовина	Токс. мг/кг	L1210 мг/кг	ХТТ ЕС50 (мкг/мл)
D-24851	≈1000 внутрішньочеревинне введення	4×147 внутрішньочеревинне введення 94% ILS	KB≈0,017 L1210≈0,017 SKOV3≈0,03 LNCAP≈0,03
D-24241	≈158 внутрішньочеревинне введення	19×50 пероральне введення 50% ILS	KB≈0,02 L1210≈0,17 SKOV3≈0,17 LNCAP>31,6
Мітоксантрон	16 внутрішньовенне введення	1×4,64 внутрішньовенне введення 144% ILS	KB≈0,174 L1210<0,0003 SKOV3≈0,174 LNCAP≈0,017
5-фторурацил	-	1×147 внутрішньочеревинне введення 72% ILS 4×68,1 внутрішньочеревинне введення 83% ILS	-
Метотрексат	-	1×53,7 внутрішньочеревинне введення 39% ILS	KB≈0,007 L1210 не виявлено SKOV3≈316 LNCAP не виявлено

Продовження таблиці 5

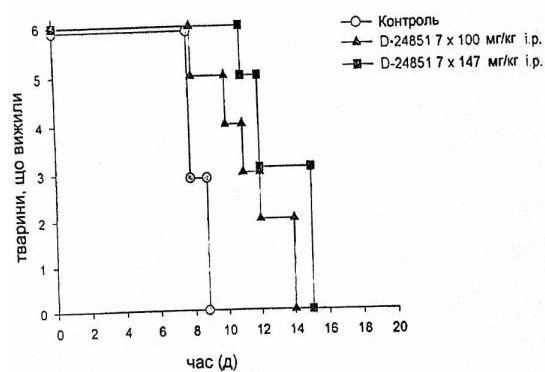
Речовина	Токс. мг/кг	L1210 мг/кг	ХТТ ЕС50 (мкг/мл)
Етопозид	≈158,0 внутрішньочеревинне введення >68,1 внутрішньовенне введення	1×46,4 внутрішньочеревинне введення 56% ILS	-
Рафадон	≈16,0 внутрішньочеревинне введення ≈30,0 внутрішньовенне введення	1×1,47 внутрішньочеревинне введення 22% ILS	KB<0,003 L1210<0,003 SKOV3<0,003 LNCAP<0,003
Епотилон В	≈100,0 внутрішньочеревинне введення	1×10 внутрішньочеревинне введення 44% ILS	KB≈0,0002 L1210Q≈0,0017 SKOV3≈0,0031 LNCAP≈0,014
Таксол	≈158 внутрішньочеревинне введення	1×14,7 внутрішньовенне введення 22% ILS 1×46,4 внутрішньовенне введення 61% ILS	KB<0,003 L1210<0,003 SKOV3<0,003 LNCAP<0,003
Вінкристин	≈3,0 внутрішньовенне введення	1×1,0 внутрішньочеревинне введення 29% ILS	KB<0,001 L1210 0,004 SKOV3 0,003 LNCAP 0,004
Адріаміцин	≈27,0 внутрішньовенне введення	1×14,7 внутрішньовенне введення 111% ILS	KB 0,15 L1210 0,174 SKOV3 0,089 LNCAP 0,17
Цисплатин	≈16,0 внутрішньочеревинне введення ≈73,0 пероральне введення	1×3,16 внутрішньочеревинне введення 38,9% ILS	L1210 0,30
Карбоплатин	≈158,0 внутрішньочеревинне введення ≈841,0 пероральне введення	1×100 внутрішньочеревинне введення 41% ILS	-
Лобоплатин	≈34,0 внутрішньочеревинне введення	1×14,7 внутрішньочеревинне введення 55,0% ILS	-
Циклофосфамід	≈340,7 внутрішньовенне введення	1×46,4 внутрішньовенне введення 40% ILS	-
Іфосфамід	≈732 внутрішньочеревинне введення	1×316 внутрішньочеревинне введення 89% ILS	-
Мілтефозин	≈46,4 внутрішньочеревинне введення ≈464-1000 пероральне введення	не діє	-

Мишача лейкемія L 1210: D-24851 p.o.

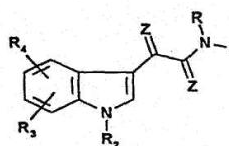


Фіг.1

Мишача лейкемія L 1210: D 24851 i.p.



Фіг.1а



Формула 1

Таблиця 1а: Індолілглюксіламід за схемою реакції 1

Приклад, D	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	Тпл.
1 D-24241	H			H	H	O	225-6°C
2 D-24242	H		CH ₃	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

Таблиця 1б: Індолілглюксіламід за схемою реакції 1

Приклад, D	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	Тпл.
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

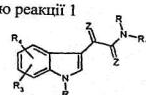
Таблиця 1с: Індоліліглюксиламід за схемою реакції 1

Приклад, D	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	Тпл.
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 ₁ разом			H	H	O	115°C
18 D- 24854	H			H	H	O	112-3°C

Таблиця 1d: Індоліліглюксиламід за схемою реакції 1

Приклад, D	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	Тпл.
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 разом			H	H	O	160-62°C
23 D- 24866				H	H	O	139-141°C
24 D- 25551	H			5-OCH ₃	H	O	188°C
25 D- 25559	H			5-CH ₂ -NHCOOEt	H	O	175-176°C

Таблиця 1е: Похідна індол-3-глюксілової кислоти за схемою реакції 1



Формула 1

Приклад, D-	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	Тпл.
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

Таблиця 1f: Похідна індол-3-глюксілової кислоти за схемою реакції 1

Приклад, D-	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	Тпл.
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

Таблиця 1g: Похідна індол-3-глюксілової кислоти за схемою реакції 1

Приклад, D-	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	Тпл.
40 D-44066	H			H	H	O	187-189°C
41 D-49406	H				H	O	191-193°C
42 D-49403	H				H	O	193-195°C
43 D-44064	H			H	H	O	104-108°C
44 D-43156	H			8-NO ₂	H	O	238-240°C
45 D-43155	H			5-NO ₂	H	O	203-205°C
46 D-43152	H			H	H	O	198-198°C
47 D-43151	H			H	H	O	141-143°C

Таблиця 1h: Похідна індол-3-глюксілової кислоти за схемою реакції 1

Приклад, D-	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	Тпл.
48 D-43149	H			H	H	O	202-204°C
49 D-43148	H			H	H	O	183-185°C
50 D-25505 (Гідрохлорид)	H			H	H	O	Гідрохлорид
51 D-51133 (Трифторацетат)	H			H	H	O	251-253°C Трифторацетат
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

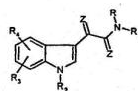
Таблиця 1i: Похідна індол-3-гліоксилової кислоти за схемою реакції 1

Приклад, D-	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	Тпл.
56 D-51393	H			H	H	O	Масло
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

Таблиця 1j: Похідна індол-3-гліоксилової кислоти за схемою реакції 1

Приклад, D-	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	Тпл.
63 D-51396	R, R ₁ : разом			H	H	O	137°C
64 D-44065	R, R ₁ : разом			H	H	O	205-207°C
65 D-43146	R, R ₁ : разом			H	H	O	89-91°C
66 D-43145	R, R ₁ : разом			H	H	O	66-70°C
67 D-25558	R, R ₁ : разом			6-NHCOOC ₂ H ₅	H	O	Масло

Таблиця 2: Індолілгліоксиламід за схемою реакції 2



Формула 1

Приклад, D-	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	Тпл.
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

Таблиця 2a: Індолілгліоксиламід за схемою реакції 2

Приклад, D-	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	Тпл.
5 D-43154	H		H	6-NO ₂	H	O	250°C(Zers.)
6 D-43153	H		H	5-NO ₂	H	O	>250°C
7 D-25319	H		H	H	H	O	156-157°C

Таблиця 2b: Похідна індол-3-гліоксилової кислоти за схемою реакції 1

Приклад, D-	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	Тпл.
5 D-43154	H		H	6-NO ₂	H	O	250°C(Zers.)
6 D-43153	H		H	5-NO ₂	H	O	>250°C
7 D-25319	H		H	H	H	O	156-157°C

