



УКРАЇНА

(19) UA (11) 75872 (13) C2

(51) МПК (2006)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 209/22 (2006.01)

C07D 209/24 (2006.01)

A61K 31/00

A61K 31/40

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

(54) ПОХІДНІ ІНДОЛІЛ-3-ГЛЮКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ З КОРИСНИМИ ТЕРАПЕВТИЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

1

2

(21) 2002043433

(22) 26.09.2000

(24) 15.06.2006

(86) РСТ/ЕР00/09390, 26.09.2000

(31) 199 46 301.8

(32) 28.09.1999

(33) DE

(46) 15.06.2006, Бюл. № 6, 2006 р.

(72) Нікел Бернд, DE, Кленнер Томас, DE, Бахер Геральд, DE, Бекерс Томас, DE, Емір Пітер, DE, Енгел Юрген, DE, Брюїнел Ерік, BE, Камп Гюнтер, DE, Петерс Кірстен, DE

(73) БАКСТЕР ХЕЛСКЕЙР СА, СН

(56) WO, 99/51224, А, 1999

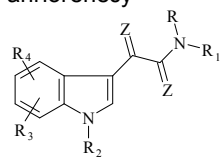
WO, 99/55696, А, 1999

WO, 99/46237, А, 1999

WO, 00/67802, А, 2000

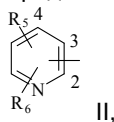
DE, 196 36 150, А, 1998

(57) 1. Застосування N-заміщених індол-3-глюксиламідів загальної формули I для інгібування ангиогенезу

у якій радикали R, R₁, R₂, R₃, R₄ та Z мають наступні 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-алканоллами, 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, третбутоксикарбонільний радикал (BOC-радикал) та ацетильну групу; R₁ являє собою фенільне кільце, яке моно- або полізаміщене (C₁-C₆)-алкілом, (C₁-C₆)-алкоксиллом, ціаногрупою, галогеном, трифторметилом, гідроксидом, бензилоксигрупою, нітрогрупою, аміногрупою, (C₁-C₆)-алкіламіногрупою, (C₁-C₆)-алкоксикарбоніламіногрупою, а також карбоксильною групою або карбоксильною групою естерифікованою C₁-C₆-алканоллами, піридинову структуру формули II та її N-оксид



II,

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, етоксикарбоніламінорадикал і карбоксилалкілоксигрупу, 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-хінолілову структуру заміщену (C₁-C₆)-алкілом, галогеном, нітрогрупою, аміногрупою та (C₁-C₆)-алкіламінорадикалом,

2-, 3- та 4-хінолілметильну групу, де вуглеці 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 наступні радикали: -CH₂COOH; -CH(CH₃)-COOH; -(CH₃)₂-CH-(CH₂)₂-CH-COO-; H₃C-H₂C-

(13) C2

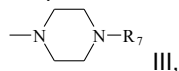
(11) 75872

(19) UA

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, ВОС-радикал, ацетильну або бензильну групу, R₁ додатково являє собою радикал природної або синтетичної амінокислоти, наприклад, α-гліцил, α-саркозил, α-аланіл, α-лейцил, α-ізолейцил, α-серил, α-феніланіл, α-гістидил, α-пролін, α-аргініл, α-лізил, α-аспарагіл та α-глутаміл радикали, де аміногрупи відповідних амінокислот можуть бути захищені або захищені, причому переважна захисна група амінофункції являє собою карбобензоксикарбонільний радикал (ВОС-радикал), трет-бутоксикарбонільний радикал (ВОС-радикал) та ацетильну групу, причому коли R₁ являє собою аспарагіловий та глутаміловий радикал, друга, не зв'язана карбоксильна група, присутня як вільна карбоксильна група або у вигляді естеру з C₁-C₆-алканолами, переважно у вигляді метильного, етильного або трет-бутильного естеру;

R та R₁ можуть разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворювати гомопіперазинове кільце, якщо R₁ являє собою аміноалкіленову групу, або піперазинове кільце формули III



у якій R₇ являє собою алкільний радикал, бензгідрильну групу, біс-п-фторбензилгідрильну групу, фенільне кільце, яке може бути моно- або полізаміщене (C₁-C₆)-алкілом, (C₁-C₆)-алкоксигрупою, галогеном, нітрогрупою, амінофункцією та (C₁-C₆)-алкіламіногрупою;

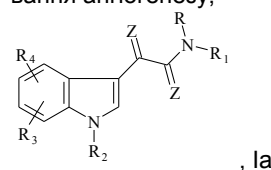
R₂ являє собою водень, (C₁-C₆)-алкільну групу, де алкільна група моно- або полізаміщена галогеном і фенілом, який, у свою чергу, може бути моно- або полізаміщений галогеном, (C₁-C₆)-алкільними, (C₃-C₇)-циклоалкільними, карбоксильними групами, карбоксильними групами естерифікованими C₁-C₆-алканолами, трифторметильними групами, гідрокси-, метокси-, етокси- чи бензилоксигрупами, причому якщо R₂ являє собою (C₁-C₆)-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, (C₁-C₄)-алкільними групами або (C₁-C₄)-алкоксигрупами, та

ароїльний радикал, в якому арильний залишок, що є основою цього радикала, являє собою фенільне кільце, яке може бути моно- або полізаміщене галогеном, (C₁-C₆)-алкілом, (C₃-C₇)-циклоалкілом, карбоксильними групами, карбоксильними групами естерифікованими C₁-C₆-алканолами, трифторметильними групами, гідрокси-, метокси-, етокси- або бензилоксигрупами;

R₃ та R₄ можуть бути однаковими або різними і являють собою водень, (C₁-C₆)-алкіл, (C₃-C₇)-циклоалкіл, (C₁-C₆)-алканол, (C₁-C₆)-алкоксигрупу, галоген, бензилоксигрупу, нітрогрупу, аміногрупу, (C₁-C₄)-моно- або діалкілзаміщену аміногрупу, (C₁-C₆)-алкоксикарбоніламіно функцію або (C₁-C₆)-алкоксикарбоніламіно-(C₁-C₆)-алкільну функцію;

Z являє собою O та S.

2. Застосування N-заміщених індол-3-гліоксиламідів загальної формули Ia, для інгібування ангіогенезу,



у якій:

R являє собою водень;

R₁ являє собою 4-піридил, 4-фторфеніл;

R₂ являє собою бензил, 4-хлорбензил, 4-фторбензил, 3-піридилметил, 4-бромбензил;

R₃ та R₄ являють собою водень; і

Z являє собою кисень.

3. Фармацевтична композиція для інгібування ангіогенезу, **яка відрізняється тим**, що містить принаймні одну з сполук N-заміщеного індол-3-гліоксиламідів загальної формули I або Ia, визначених у п. 1 або 2, або їх фізіологічно прийнятних солей приєднання кислоти, вибраних з солей мінеральних кислот, таких як соляна кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота, 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, а також, якщо можливо, їх N-оксидів.

4. Застосування N-заміщених індол-3-гліоксиламідів загальної формули 1 або Ia, визначених у п. 1 або 2, а також їх фізіологічно прийнятних солей приєднання кислоти або, якщо можливо, їх N-оксидів для одержання засобів для інгібування ангіогенезу, зокрема сполук, вибраних з поміж:

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

5. Засіб для інгібування ангіогенезу, який містить як активну речовину принаймні одну із сполук N-заміщеного індол-3-гліоксиламідів загальної формули I або Ia, визначених у п. 1 або 2 або, якщо прийнятно, їх фізіологічно прийнятних солей приєднання кислоти, зокрема одну або більше сполук, визначених у п. 4.

6. Засіб для інгібування ангіогенезу, який містить як активну речовину

- N-(піридин-4-іл)-[1-(4-фторбензил)-індол-3-іл]-гліоксиламід або його гідрохлорид.

7. Засіб для інгібування ангіогенезу, який містить як активну речовину

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

8. Засіб для інгібування ангіогенезу, який містить як активну речовину

- D 24850 N-(4-фторфеніл)-[1-(3-піридилметил)-індол-3-іл]-гліоксиламід.
9. Засіб для інгібування ангіогенезу, який містить як активну речовину
- D 24851 N-(піридин-4-іл)-[1-(4-хлорбензил)-індол-3-іл]-гліоксиламід.
10. Засіб для інгібування ангіогенезу, який містить як активну речовину принаймні одну із сполук N-заміщеного індол-3-гліоксиламіду загальної формули I або I а, визначених у п. 1 або 2, або, якщо прийнятно, їх фізіологічно прийнятних солей приєднання кислоти та, якщо можливо, N-оксиди, зокрема одну або більше сполук, визначених у п. 4, а також у пп. 6-8, та фармацевтично прийнятний носій та/або розріджувач або допоміжну речовину, у формі таблеток, таблеток з покриттям, капсул, розчинів для інфузії або ампул, супозиторіїв, пластирів, порошкових препаратів придатних для інгаляції, суспензій, кремів та мазей.

11. Застосування N-заміщених індол-3-гліоксиламідів загальної формули 1 або 1а, визначених у п. 1 або 2, а також їх фізіологічно прийнятних солей приєднання кислоти або, якщо можливо, їх N-оксидів як інгібіторів ангіогенезу, зокрема сполук, вибраних з поміж:

- D 24241 N-(піридин-4-іл)-[1-(4-фторбензил)-індол-3-іл]-гліоксиламіду,
- D 24843 N-(піридин-4-іл)-(1-бензиліндол-3-іл)-гліоксиламіду,
- D 24850 N-(4-фторфеніл)-[1-(3-піридилметил)-індол-3-іл]-гліоксиламіду,
- D 24851 N-(піридин-4-іл)-[1-(4-хлорбензил)-індол-3-іл]-гліоксиламіду і
- D 25505 N-(піридин-4-іл)-[1-(4-фторбензил)-індол-3-іл]-гліоксиламіду HCl.

Винахід стосується подальшої розробки індол-3-гліоксамідів [з німецької патентної заявки за номером заявки 19814 838.0].

При пухлинних захворюваннях хіміотерапія призводить до серйозних проблем, а саме таких як, з одного боку — резистентність до ліків, а з другого — значні побічні ефекти, спричинені таким лікуванням.

Крім того відомо, що більшість первинних пухлин вже на ранніх стадіях росту через кровоносні та лімфатичні русла, може спричиняти утворення метастазів. Прогресуючий процес інвазії пухлин та утворення метастазів найчастіше є причиною смерті хворих на рак пацієнтів.

Такий процес може пояснюватися різними причинами, серед яких можна назвати посилення ангіогенезу, підвищений позаклітинний розпад матриксу, міграцію пухлинних клітин та модуляцію адгезії клітин. Ці чинники можуть також і взаємодіяти, проте до нинішнього часу вони висвітлені лише частково.

При метастазуванні пухлин — прогноз лікування зазвичай несприятливий. Передумовою метастазування є відокремлення клітин від первинних пухлин, міграція клітин до кровоносних судин, інвазія у кровоносні судини та інвазія клітин із кровоносних судин в інші тканини.

Певні протипухлинні засоби, такі як Tamoxifen, мають інгібуючу дію на міграцію та інвазію ракових клітин [J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995 Jan; 80(1): 308-13].

Повідомлялося про інгібування інвазії пухлинних клітин через Verapamil [Pigment Cell Res. 1991 Dec; 4(5-6): 225-33].

Повідомлялося про вплив Melanotin на інвазивні та метастатичні властивості клітин раку крові людини MCF-7 [Cancer res. 1998 Oct 1; 58(19): 4383-90].

В опублікованій РСТ [заявці WO 96/23506] вказувалося на подолання резистентності до ліків при

застосуванні певних протипухлинних препаратів внаслідок діючої через подібні протипухлинні засоби ампліфікації гена множинної лікарської стійкості (MDR-ген).

Крім того, такі протипухлинні засоби, як Vincristin та Taxol, виявляють досить значну нейротоксичність, що при хіміотерапії є недоліком.

Отже, задача винаходу полягає в розширенні застосування N-заміщених індол-3-гліоксамідів, і отже, збільшенні лікарської цінності наявних ліків.

Таким чином, [описаний в німецькій патентній заявці 19814 838.0.] клас речовин з протипухлинною дією надасть можливість створити ліки, які при невеликих дозах будуть мати тривалу дію і краще переноситися пацієнтами. Зокрема, завданням даного винаходу є уникнення такого негативного явища, як вироблення резистентності, що спостерігається при застосуванні багатьох протипухлинних засобів.

Крім того, завданням є віднайти спосіб протидії розвитку та поширенню пухлин через метастази.

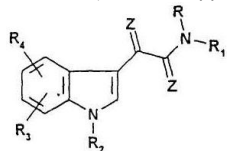
Оскільки згідно з новими достовірними даними, за ріст пухлин та розвиток метастазів відповідає й ангіогенез, то властивість інгібування ангіогенезу є ще одним прикладом лікарського потенціалу протиракової терапії.

Завдяки N-заміщеним індол-3-гліоксамідам застосування ліків у протипухлинній терапії стає ефективнішим. До того ж, має бути вирішено питання скорочення терміну лікування та підвищення резистентності до терапії. Крім того, існує потреба у зменшенні або уникненні рецидивів та випадків метастазів, а отже, й сприятливого прогнозу терапії. Отже, мета винаходу полягає в розробці медикаментів, здатних втрутитись у процес метастазування.

Було виявлено, що [описані в німецькій патентній заявці 19814 838.0.] N-заміщені індол-3-гліоксиламіди представленої нижче загальної фо-

рмули 1, придатні для лікування пухлинних захворювань, мають й інші корисні для лікування пухлин властивості, які можуть розширити сферу їх застосування.

Предметом винаходу є застосування N-заміщених індол-3-гліюксиламідів загальної формули 1a за п.1 для терапії пухлин, зокрема при резистентності до лікарських засобів та метастазуючій карциномі і для пригнічення утворення метастазів, а також для інгібування ангіогенезу,



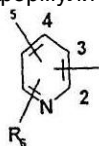
1

де залишки R, R₁, R₂, R₃, R₄ та Z мають таке значення:

R= водень, (C₁-C₆)-алкіл, причому алкільна група одно- або кількарязово може бути заміщеною фенільним кільцем, і це фенільне кільце, зі свого боку, одно- або кількарязово може бути заміщене галогеном, (C₁-C₆)-алкілом, (C₃-C₇)-циклоалкілом, через карбоксильні групи, з естерифікованими C₁-C₆-алканолами карбоксильними групами, трифторметильними групами, гідроксильними групами, метоксигрупами, етоксигрупами, бензилоксигрупами, а також через одно- або кількарязово заміщеною у фенільній частині (C₁-C₆)-алкільними групами, атомами галогенів або трифторметильними групами бензильною групою,

R також означає бензилоксикарбонільну групу (Z-групу) та третинний бутоксикарбонільний залишок (Вос-залишок), а також ацетильну групу.

R₁ може означати фенільне кільце, одно- або кількарязово заміщене (C₁-C₆)-алкілом, (C₁-C₆)-алкокси, ціано, галогеном, трифторметилом, гідрокси, бензилокси, нітро, аміно, (C₁-C₆)-алкіламіно, (C₁-C₆)-алкоксикарбоніламіно та карбоксильною групою або естерифікованою C₁-C₆-алканолами карбоксильною групою, або піридиновий каркас формули 2 та його N-оксид



2

та його N-оксид, причому піридиновий каркас необов'язково є зв'язаним з атомами вуглецю кільця 2, 3 та 4 і може бути заміщеним замісниками R₅ та R₆. Залишки R₅ та R₆ можуть бути однаковими або різними і мати значення (C₁-C₆)-алкілу, а також значення (C₃-C₇)-циклоалкілу, (C₁-C₆)-алкокси, нітро, аміно, гідрокси, галогену та трифторметилу, а також являти собою етоксикарбоніламінозалишок, а також групу карбоксіалкокси, причому алкільна група може мати від 1 до 4 C-атомів.

R₁ може бути 2- або 4-піримідиніл-гетероциклом, причому 2-піримідинільне кільце одно- або кількарязово може бути заміщене метильною групою, а також означати заміщений (C₁-C₆)-алкілом, галогеном, нітрогрупою, аміногрупою та (C₁-C₆)-алкіламінозалишком 2-, 3- та 4- і 8-хінолілним каркасом, являти собою 2-, 3- та 4-хінолілметильну групу, причому атоми вуглецю

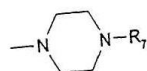
кільця піридилметильного залишку хінолілної групи та хінолілметильного залишку можуть бути заміщені (C₁-C₆)-алкілом, (C₁-C₆)-алкокси, нітро, аміно та (C₁-C₆)-алкоксикарбоніламіно.

R₁ також у разі, коли R являє собою водень, метильну або бензильну групу, а також бензилоксикарбонільний залишок (Z-залишок), трет-бутоксикарбонільний залишок (Вос-залишок) та ацетильну групу, може означати такі залишки:

-CH₂COOH; -CH(CH₃)-COOH; -(CH₃)₂-CH-(CH₂)₂-CH-COOH; 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 також у разі, коли R означає водень, Z-групу, Вос-залишок, ацетильну або бензильну групу, може бути кислотним залишком природної або синтетичної амінокислоти, наприклад, α-гліциловим, α-саркозиловим, α-аланіновим, α-лейциловим, α-ізолейциловим, α-серіловим, α-феніланіновим, α-гістидиловим, α-проліновим, α-аргініновим, α-лізіновим, α-аспарагіловим та α-глутаміновим залишком, причому аміногрупи відповідних амінокислот можуть бути незахищеними або захищеними. Як про захисні групи амінофункції, може йтися про карбобензоксизалишок (Z-залишок) та трет-бутоксикарбонільний залишок (Вос-залишок), а також ацетильну групу. У разі заявленого для R₁ аспарагілового та глутамілового залишку друга, незв'язана карбоксильна група існує як вільна карбоксильна група або у формі естеру з C₁-C₆-алканолами, наприклад, як метиловий, етиловий або як трет-бутиловий естер. Крім того, R₁ може означати аліламінокарбоніл-2-метил-проп-1-ильну групу.

R та R₁ також можуть разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворювати піперазинове кільце формули 3 або гомопіперазинове кільце, оскільки R₁ являє собою аміноалкільну групу, в якому



3

R₇ являє собою алкільний залишок, означає фенільне кільце, яке може бути одно- або кількарязово заміщене (C₁-C₆)-алкілом, (C₁-C₆)-алкокси, галогеном, нітрогрупою, амінофункцією та (C₁-C₆)-алкіламіногрупою. R₇ також означає бензгидрильну групу та біс-р-фторбензилгидрильну групу.

R₂ може означати водень та (C₁-C₆)-алкільну групу, причому алкільна група одно- або кількарязово є заміщеною галогеном та фенілом, який, зі свого боку, одно- або кількарязово може бути заміщеним галогеном, (C₁-C₆)-алкілом, (C₃-C₇)-циклоалкілом, карбоксильними групами, естерифікованими C₁-C₆-алканолами карбоксильними групами, трифторметильними групами, гідроксильними групами, метоксигрупами, етоксигрупами або бензилоксигрупами. (C₁-C₆)-алкільна група, які вважають за R₂, також може бути заміщена 2-хінолілною групою та 2-, 3- та 4-піридинільним каркасом, і те, й інше відповідно одно- або кількарязово можуть бути заміщені галогеном, (C₁-C₄)-алкільними групами або (C₁-C₄)-алкоксигрупами. R₂ також означає ароїльний залишок, причому ароїльна частина, що лежить в основі цього зали-

шку, являє собою фенільне кільце, яке одно- або кількаразово може бути заміщене галогеном, (C₁-C₆)-алкілом, (C₃-C₇)-циклоалкілом, карбоксильними групами, естерифікованими C₁-C₆-алканами карбоксильними групами, трифторметильними групами, гідроксильними групами, метоксигрупами, етоксигрупами або бензилметоксигрупами.

R₃ та R₄ можуть бути однаковими або різними і означати водень, (C₁-C₆)-алкіл, (C₃-C₇)-циклоалкіл, (C₁-C₆)-алканол, (C₁-C₆)-алкокси, галоген та бензилокси. Крім того, R₃ та R₄ можуть означати нітрогрупу, аміногрупу, (C₁-C₄)-моно- або діалкілзаміщену аміногрупу та (C₁-C₆)-алкоксикарбоніламінофункцію або (C₁-C₆)-алкоксикарбоніламіно-(C₁-C₆)-алкілну функцію.

Z означає O та S.

Під визначенням алкільної-, алканольної-, алкокси- або алкіламіногрупи для залишків R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, як правило, слід розуміти як "нерозгалужені", так і "розгалужені" алкільні групи, причому "нерозгалужені алкільні групи", можуть означати, наприклад, такі залишки, як метил, етил, n-пропіл, n-бутил, n-пентил, n-гексил, а "розгалужені алкільні групи" означають, наприклад, такі залишки, як ізопропіл або трет-бутил. Під "циклоалкілом" слід розуміти такі залишки, як наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил або циклогептил.

Позначення "галоген" означає фтор, хлор, бром або йод. Позначення "алкоксигрупа" представляє такі залишки, як наприклад, метокси, етокси, пропокси, бутокси, ізопропокси, ізобутокси або пентокси.

Сполуки також застосовують як кислі адичійні солі, наприклад у формі солей мінеральних кислот, наприклад, соляної кислоти, сірчаної кислоти, фосфорної кислоти, солей органічних кислот, наприклад, оцтової кислоти, молочної кислоти, малінової кислоти, малеїнової кислоти, фумарової кислоти, глюконової кислоти, глюкуронової кислоти, лимонної кислоти, ембонної кислоти, метансульфонової кислоти, трифтороцтової кислоти, бурштинової кислоти та 2-гідроксіетансульфонової кислоти.

Як сполуки формули I, так і їхні солі є біологічно активними. Сполуки формули 1 можуть призначатись у вільній формі або у формі солей з фізіологічно прийнятними кислотами.

Введення може відбуватися перорально, парентерально, внутрішньовенно, трансдермально або у формі для інгаляції.

Крім того, винахід стосується фармацевтичних композицій з вмістом принаймні однієї зі сполук формули 1 або їх солей з фізіологічно прийнятними неорганічними або органічними кислотами та, у разі необхідності, фармацевтично прийнятних носіїв та/або розріджувачів або допоміжних речовин.

Як форми застосування, придатними є, наприклад, таблетки, драже, капсули, розчини для інфузій або ампули, супозиторії, пластирі, порошки для інгаляції, суспензії, креми та мазі.

Способи одержання речовин можуть бути взяті з прикладів [німецького патенту DE196 36 150A1].

Виявлені терапевтично сприятливі властивості визначаються, зокрема такими перевагами:

- Не було виявлено виникнення резистентності

- Було виявлено параметри, які характеризуються інгібуванням утворення метастазів (міграції)

- Було виявлено параметри, які підтверджують інгібування неоваскуляризації (ангіогенезу)

- У різних моделях з N-заміщеними індол-3-глюксиламидами загальної формули 1a за п.1, на відміну від більшості протипухлинних препаратів, не виявлялося нейротоксичності.

Відсутність виникнення резистентності було доведено на таких фармакологічних моделях або культурах клітин:

1. Цитотоксична активність D-24851 (див. п.4) на MDR-лінії лейкемічних клітин мишей L 1210/VCR (що має множинну лікарську стійкість) *in vivo* та *in vitro* залишається незмінною. Див. Фіг.1, 2 та 3.

D-24851 (див. п.4) має змінену цитотоксичну активність по відношенню до підлінії лейкемічних клітин мишей L1210/VCR, що має множинну лікарську стійкість, порівняно з такими препаратами, як Taxol, Doxorubicin, Vincristin або Etoposide.

Спосіб здійснення дослідів:

Лінії лейкемічних клітин мишей L1210 адаптували до Vincristin. Неадаптовані (L1210) та адаптовані (L1210/VCR) клітини піддавали дії цитостатичних засобів і через метаболічну активність визначали ріст клітин (ХТТ-тест).

Криві, які об'єднували окремі точки ХТТ-даних, розраховували з застосуванням нелінійної регресивної програми.

Ці результати дослідів підтверджуються *in vitro* також на резистентній лінії клітин людини LT12/MDR. Див. Фіг.4.

2. Відсутність утворення метастазів підтверджувалася через інгібування міграції MO4-клітин. Див. Фіг.5.

D-24 851 (див. п.4) стримує міграцію MO4-клітин залежно від дози.

З цього можна зробити висновок щодо протинвазивної та протиметастатичної дії D-24851.

Здатність MO4-клітин до міграції може бути виміряна *in vitro*. Клітини висівають посередині чашок для культивування клітин, і міграцію визначають через радіус або вкриті клітинами площу через різну кількість днів з D-24851 і без нього. На Фіг.4 показано, що міграція клітин знижується з підвищенням концентрації D-24851.

Для того, щоб визначити, чи D-24851 також має протинвазивну дію, досліджували інвазію MO4-клітин фібросаркоми у серці курей. І тут виявляли, що при концентрації від 260 до 1000нМ інвазія повністю інгібується, тоді як при нижчих концентраціях здатність MO4-клітин до інвазії збільшується. Ці дані свідчать, що D-24851 стримує як міграцію, так і інвазію клітин пухлин, а отже, має більший протиметастатичний потенціал.

3. З порівняльних дослідів сполуки D-24851 згідно з винаходом (див. п.4) з Vincristin та Taxol на щурах, у яких оцінювали атаксію, тракцію та реакцію (див. Фіг.6), видно що ця сполука, на відміну від Taxol та Vincristin, не виявляє ніякого нейротоксичного впливу.

Крім того, D-24851, порівняно з Taxol та Vincristin, не має ніякого негативного впливу на швидкість нервової прохідності. Див. Фіг.7.

Це підтверджує, що D-24851, завдяки відсут-

ності нейротоксичності, має значно менші побічні ефекти, ніж хіміотерапевтичні засоби.

4. З інших дослідів згідно з Фігурою 8 та 9 видно, що сполука D-24851 (див. п.4) є потенційним інгібітором ангіогенезу.

Речовини, які інгібують ангіогенез, внаслідок фізіологічної взаємної залежності з ростом пухлин, водночас як засіб інгібування росту пухлин, оскільки стримують утворення нових кровоносних судин, які живлять пухлину.

D-24851 *in vitro* в протиангіогенетичній моделі на ендотеліальних клітинах викликає повне інгібування утворення судин, не пов'язане з цитотоксичним ефектом.

На Фіг.8 видно, що D-24851 у кількості 0,1мкмоль/л майже повністю розриває клітинно-клітинні контакти (див. прижиттєве забарвлення). Зазвичай клітини зберігають принаймні частковий контакт. Міграція клітин значно знижується, багато клітин завершують формування.

Летальне забарвлення у моношарі перед викликанням ангіогенезу з D-24851 не показало ніякого підвищення смертності клітин. І в перші 22 години після викликання порівняно з контролем не спостерігали ніякого підвищення смертності клітин (див. летальне забарвлення на Фіг.9, білі точки).

Клітини брали з нерва пуповини людини (артеріальна функція). їх застосовували для дослідження на третьому та четвертому пасажі. Ангіогенез викликають, застосовуючи природний стимул. Первинним збудником ендотеліальної міграції є білок, який посилено експресується у васкуляризуючій тканині. Речовини незадовго до викликання ангіогенезу додають до культурально-

го середовища.

Концентрація для протиангіогенетичної дії D-24851 є значно меншою за концентрацію для цитотоксичної активності. Завдяки цьому існує можливість відокремлення двох властивостей (цитотоксичної активності та протиангіогенетичної дії).

Не обмежуючи обсягу винаходу наведеними нижче даними, слід зазначити, що допустимими є пероральні дози приблизно від 20мг до 500мг щоденно.

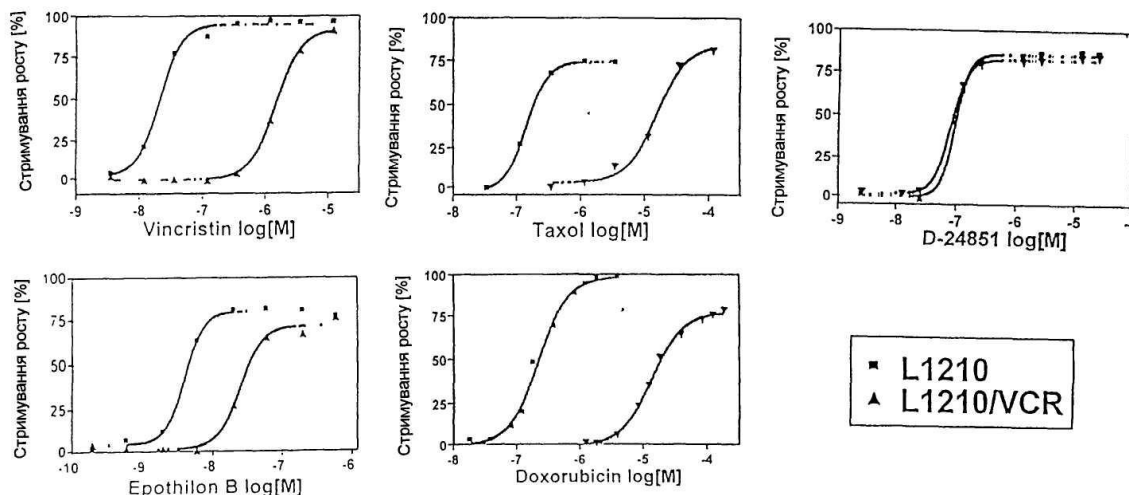
При внутрішньовенному введенні у формі ін'єкції або інфузії призначають 250мг/день або більше, залежно від маси тіла пацієнта та індивідуальної переносимості.

Завдяки відсутності виникнення резистентності та пригнічення метастазування, можна сподіватися на високу ефективність та розширення застосування засобів і не тільки при пухлинних захворюваннях.

Протиангіогенетичний ефект використовують як додаткове пригнічення росту пухлини.

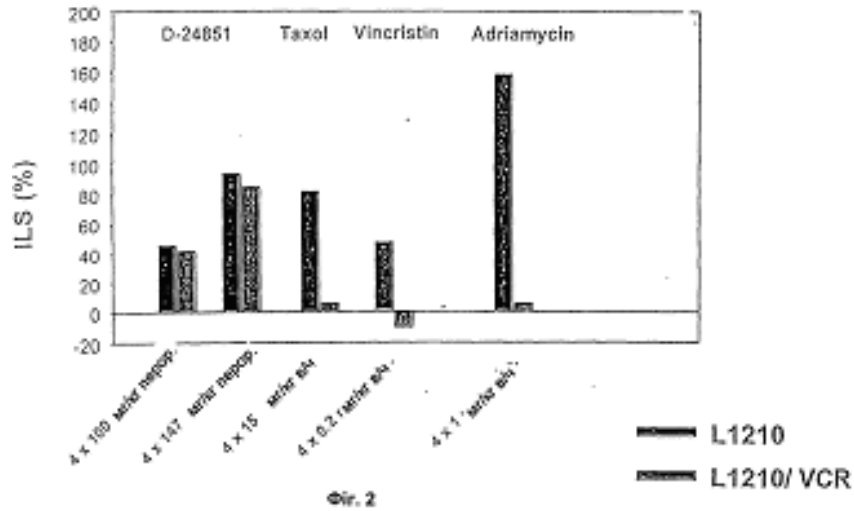
Однак винахід також охоплює застосування N-заміщених індол-3-глюкоксиламідів загальної формули 1 за п.1 при інших захворюваннях, таких як у випадку функціонального інгібування ангіогенезу (наприклад, загоєння ран).

Крім того, предметом винаходу також є незмінна або вільна комбінація N-заміщених індол-3-глюкоксиламідів загальної формули 1 за п.1 з відомими спеціалістам протипухлинними засобами, а також заміна протипухлинних засобів, які стали неефективними внаслідок вироблення резистентності, на N-заміщені індол-3-глюкоксиламиди загальної формули 1 за п.1.



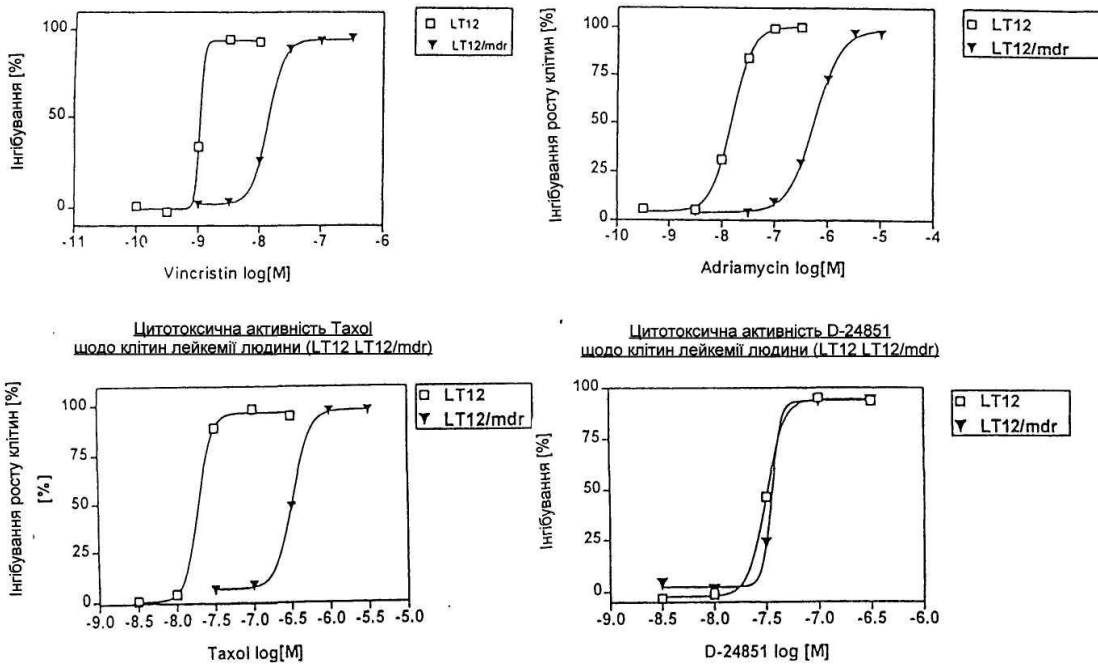
D-24851 має, на відміну від Taxol, Doxorubicin, Vincristin або Epothilone B, таку саму цитотоксичну активність по відношенню до підлінії лейкемічних клітин мишей L1210/VCR, що й по відношенню до нормальної L1210

Фіг. 1

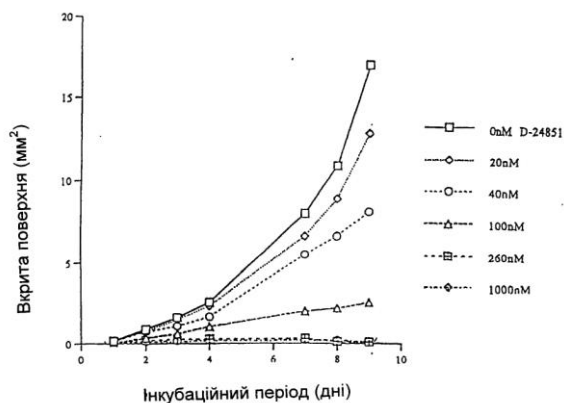


	Доза (мг/кг)	L1210 ILS %	L1210/VCR ILS %
D-24851	4 x 100 перор.	46	42
	4 x 147 перор.	94	85
Adriamycin	4 x 1 в/ч	158	6
Taxol	4 x 15 в/ч	82	6
Vincristin	4 x 0.2 в/ч	47	-11

Фиг. 3



Фиг. 4



D-24851 залежно від дози інгібує міграцію MO4-клітин. З цього можна зробити висновок про протиінвазивний та протиметастатичний вплив D-24851.

Fig. 5

Нейротоксичність

	D-24851 10x 20 мг/кг перор.	Vincristin 10x 0.2 мг/кг в/ч	Taxol 10x 15 мг/кг в/ч
Атаксія (щури)	--	+	++
Тракція (щури)	--	+	++
Реакція (щури)	--	+++	++++

+ $p \geq 0.05$ пор. з контролем ++ $p \geq 0.01$ пор. з контролем -- без впливу

© D-24851 у максимально ефективних проти пухлин дозах, на відміну від *Taxol* та *Vincristin*, не виявляє нейротоксичності

Fig. 6

Вплив D-24851 на швидкість нервової прохідності (NCV) (Щури)

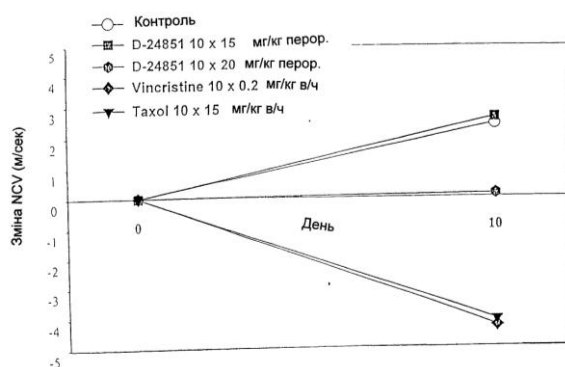
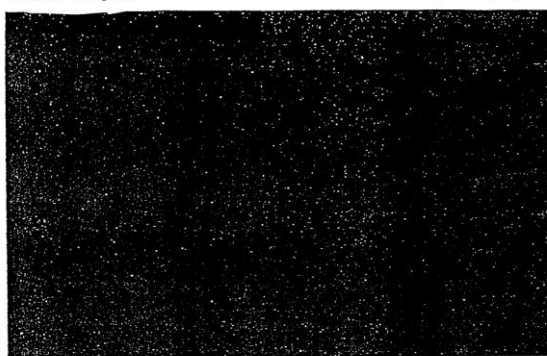


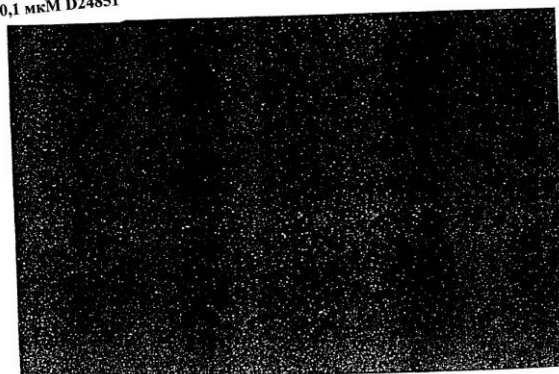
Fig. 7

DMSO-контроль

Fig. 8

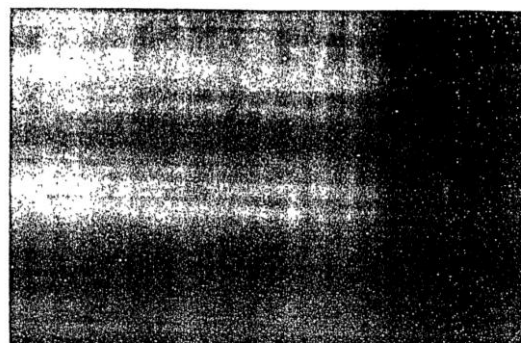


0,1 мкМ D24851



DMSO-контроль

Fig. 9



0,1 мкМ D24851

