

*az* *gyógyszer*  
**1,3-Diarilprop-2-én-1-on-származékok, ezeket tartalmazó készítmények és alkalmazásuk**

**K I V O N A T      K Ö Z Z É T É T E L I P É L D Á N Y**

A találmány tárgya (I) általános képletű vegyületek - a képletben

5 a) Y jelentése <sup>(ciklopén)</sup> halogénatom, egyenes láncú 1-7 szénatomos alkil, elágazó láncú 1-7 szénatomos alkil-, szubsztituált egyenes láncú 1-7 szénatomos alkil-, ~~szubsztituált elágazó láncú 1-7 szénatomos alkil-, cikloalkil-, szubsztituált cikloalkil-,~~ NH<sub>2</sub>, NH(R<sub>4</sub>), N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, aralkil-, szubsztituált aralkil-, COOH, COO(R<sub>4</sub>), CONH<sub>2</sub>, CONH(R<sub>4</sub>), CON(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, CN csoport, ~~ahol R<sub>4</sub> je~~  
 10 ~~lentése adott esetben szubsztituált 1-7 szénatomos alkil- vagy cikloalkiles csoport, és ha két R<sub>4</sub> csoport van jelen, azok egymáshoz kapcsolódva egy gyűrűt jelentése alkothatnak;~~

b) Ar<sub>2</sub> jelentése (a) képletű csoport, amely képletben R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> közül az egyik jelentése NH<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>.HZ, NHC(O)-aminosav, NH-(GP), N=(GP) csoport,  
 15 ahol az aminosav jelentése előnyösen szerin, és ahol GP jelentése egy metabolizálható szubsztituens, amely lehetővé teszi a funkciós csoport cseréjét:



és ahol HZ jelentése egy szerves vagy szervetlen sav; és

R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> közül a másik jelentése CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, SCH<sub>3</sub>,  
 20 NH(R<sub>5</sub>), N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, N(R<sub>5</sub>)(GP), N(R<sub>5</sub>)C(O)-aminosav, ahol R<sub>5</sub> jelentése 1-2 szénatomos alkilcsoport, és ha két R<sub>5</sub> csoport van jelen, azok együttesen egy gyűrűt is alkothatnak;

c) X jelentése O, NOH, NO(R<sub>3</sub>), ahol R<sub>3</sub> jelentése H, egyenes láncú 1-7 szénatomos alkil-, elágazó láncú 1-7 szénatomos alkil-, cikloalkil-, halogénezett egyenes láncú 1-7 szénatomos alkil, halogénezett elágazó láncú 1-7 szénatomos alkil-, szubsztituált cikloalkil-, halogénezett cikloalkil-, aralkil- vagy szubsztituált aralkilcsoport; és

d) Ar <sup>(ciklopén)</sup> jelentése <sup>(vagy)</sup> 2,5-dimetoxifenil-, 2,3,4-trimetoxifenil-, 3,4,5-trimetoxifenil-, 2,3,5-trimetoxifenil-, 2,4,5-trimetoxifenil-, 2,3,4,5-tetrametoxifenil-, <sup>(csoport)</sup> 3-metoxi-4,5-metiléndioxi-, ~~3-metoxi-4,5-etiléndioxi-, 2-metoxi-4,5-metiléndioxi-, 2-metoxi-4,5-etiléndioxi-, 2-metoxi-3,4-metiléndioxi- vagy 2-metoxi-3,4-etiléndioxi-csoport;~~

A találmány vonatkozik továbbá a fenti (I) általános képletű vegyületek ~~gyógyszerként való~~ alkalmazására és a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre, amelyek alkalmasak rákos betegségek kezelésére.

*Jellemző alkil: (I), (a)*

*Kom. Allé*  
 05-02-28.

A2

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

5 **1,3-Diarilprop-2-én-1-on-származékok, <sup>(az)</sup> ezeket tartalmazó <sup>(gyógyszer)</sup> készítmények és alkalmazásuk**

10 A találmány új kémiai vegyületekre, közelebbről új 1,3-diarilprop-2-én-1-on vegyületekre, ezeket tartalmazó készítményekre és ezek gyógyászati terméként való alkalmazására vonatkozik.

Közelebbről, a találmány bizonyos új, rákellenes hatású 1,3-diarilprop-2-én-1-on vegyületekre vonatkozik, amelyek különösen tubulin polimerizáció gátló hatással rendelkeznek.

15 Az 1,3-diarilprop-2-én-1-on vegyületeket vagy "kalkonokat" széles körben ismertetik az irodalomban több, mint egy évszázada. Azonban, bár bizonyos publikációkban foglalkoznak a kalkonok terápiás alkalmazásával, csupán néhányban említik az onkológiában való alkalmazásukat.

20 Azon dokumentumok közül, amelyek említést tesznek a kalkonok onkológiában való alkalmazására, példaképpen említjük a következő szabadalmakat és publikációkat:

- WO 01/72980, itt rákellenes és gyulladásgátló hatású szubsztituált kalkonokat ismertetnek, ezekre jellemző, hogy olyan 1-(3,5-dimetoxifenil)prop-2-én-1-on-származékok, amelyekben a 3-fenilcsoport nem szubsztituált aminocsoporttal.

25 - WO 99/22728, különösen az igénypontok, szubsztituált kalkonokra vonatkoznak, amelyek 5 $\alpha$ -reduktáz aktivitás gátló hatásúak szteroid hormonokkal szemben, így alkalmasak patológias állapotok kezelésére, ezek közé tartozik a kopaszság, hajhullás, elhízás, bőrbetegségek, prosztatatarák, valamint emlőrák. Közelebbi példát a kalkonokra nem mutatnak be, csak a HZIV 82 referencia  
30 termék (E-3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)prop-2-én-1-on) szerkezetét mutatják be a 2. ábrán.

- WO 99/00114, az igénypontok kalkonok alkalmazására vonatkoznak, amely vegyületek esetén a prop-2-én-1-on lánc lehet telített vagy telítetlen. Az előállítási példák csak bizonyos kalkon családokra korlátozódnak. Mindegyik bemutatott példánál a két fenilcsoport egyike monoszubsztituált. Ha aminocsoport van jelen, az N,N-dimetilamino-csoport, és ez az egyetlen csoport a két fenilcsoport egyikén, amely a propenon lánchoz kapcsolódik.

Két terméket említene, amelyek rákellenes hatásúak. Ezek az 1-(4-hidroxifenil)-3-(2,3-di-metoxifenil)-prop-2-én-1-on és a 1-(4-hidroxifenil)-3-(2,5-dimetoxifenil)-prop-2-én-1-on.

- WO 98/58913, itt antiproliferatív hatású 1-(2-hidroxifenil)-3-arylprop-2-én-1-on-ból származtatott kalkonokat ismertetnek.

- EP 288 794-B1, itt 1-(aryl)-3-(4-X-fenil)prop-2-én-1-on vegyületeket ismertetnek, ahol X jelentése  $\text{NR}_2$  vagy  $\text{NHCOR}$ , ahol R = alkilcsoport és amely vegyületeket az onkológiában alkalmaznak.

- WO 91/17749, itt az igénypontok rák kezelésére, különösen kalkonokkal való kezelésére vonatkoznak. A kalkonokat igen általánosan ismertetik. Így például bármelyek szubsztituens lehet hidrogénatommal helyettesítve akár a prop-2-én-1-on láncon, akár a fenilcsoporton. Az egyik kalkonnal kapcsolatban sem említik, hogy aminocsoportot hordoznának bármelyik aminocsoporton.

- Michael L. Edwards és munkatársai, J. Med. Chem. 1990, 33. kötet, 1948-1954. oldal, a publikációban kalkonokat ismertetnek, amelyek antimitotikus hatásúak. A kalkonokat - amelyek a prop-2-én-1-on lánc 3-helyzetében lévő fenilcsoporton a következőképpen vannak szubsztituálva: vagy (i) a 4-helyzetben valamely következő csoporttal:  $\text{NHC(O)CH}_3$ ,  $\text{C(CH}_3)_3$ ,  $\text{SCH}_3$ ,  $\text{S(O)CH}_3$ ,  $\text{N(CH}_3)_2$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NO}_2$ , F, CN,  $\text{OCH(CH}_3)_2$ , Br,  $\text{CF}_3$ , N-morfolin-, NH-butyl-, O-butyl-,  $\text{NHC(O)OCH}_3$ , O-butyl- vagy  $\text{N(C}_2\text{H}_5)_2$ , vagy (ii) a 3-helyzetben valamely következő csoporttal:  $\text{NHC(O)CH}_3$ ,  $\text{N(CH}_3)_2$ ,  $\text{NH}_2$  vagy  $\text{NO}_2$  - in vitro tesztelték rák sejtvonalakon. A kalkonok egyike sem hordoz másik csoportot az aminocsoport mellett valamely arilcsoportján.

- Sylvie Ducki és mtsai, Bioorg. Med. Chem. Letters 1988, 8. kötet, 1051-1056. oldal, a publikációban antimitotikus hatású kalkonokat ismertetnek. A vizsgálatok Michael L. Edwards és mtsai fentiek szerinti munkáján alapulnak, a szerzők megfigyelték, hogy ha a 4-N,N-dimetilamino szubsztituens 4-

metoxi vagy 3-hidroxi szubsztituenssel cserélik le, ez jelentős mértékben növeli az antimitotikus aktivitást, különösen a K562 sejtekkel szemben.

Meglepő módon azt találtuk, hogy azok a termékek, amelyeknél az 1,3-difenil-prop-2-én-1-on egy 3-helyzetében lévő fenilcsoport két különböző csoporttal van szubsztituálva, amelyek legalább egyike amincsoport vagy egy amin-prekurzor csoport, nagy gátló hatású a tubulin polimerizációra.

Továbbá, ezek a termékek erősen necrosist indukálnak in vivo, ami igen kedvező eredmény a rák kezelésében hatásos gyógyászati termékek további fejlesztésére vonatkozóan.

Megfigyeltük továbbá, hogy a találmány szerinti termékekkel a tumor necrosis fennmarad a vizsgálati vegyület injektálását követő percekben és, hogy a tumor magja teljesen szétroncsolódik 1 napon belül, anélkül, hogy látható hatással lenne a szomszédos egészséges sejtekre. Következésképpen, ezek a termékek hasznosak lehetnek a nem operábilis tumorokban szenvedő betegek kezelésére, azaz olyan tumorok kezelésére, amelyeknek sebészeti eltávolítása nagy rizikóval jár (i) a beteg közvetlen túlélésére, vagy (ii) az élet minőségére kifejtett lehetséges konzekvenciákra (rokkantság).

Végül, a találmány szerinti termékek általában gyorsan metabolizálódnak a szervezetben, ami behatárolja a hosszantartó hatásukat.

A találmány szerinti termékek az (I) általános képletnek felelnek meg - a képletben

a) Y jelentése halogénatom, egyenes láncú 1-7 szénatomos alkil-, elágazó láncú 1-7 szénatomos alkil-, szubsztituált egyenes láncú 1-7 szénatomos alkil-, szubsztituált elágazó láncú 1-7 szénatomos alkil-, cikloalkil-, szubsztituált cikloalkil-,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{R}_4)$ ,  $\text{N}(\text{R}_4)_2$ , aralkil-, szubsztituált aralkil-,  $\text{COOH}$ ,  $\text{COO}(\text{R}_4)$ ,  $\text{CONH}_2$ ,  $\text{CONH}(\text{R}_4)$ ,  $\text{CON}(\text{R}_4)_2$ , CN csoport, ahol az  $\text{R}_4$  csoport jelentése adott esetben szubsztituált 1-7 szénatomos alkil- vagy cikloalkilcsoport, és ha két  $\text{R}_4$  csoport van jelen, azok együttesen egy gyűrűt alkothatnak;

b)  $\text{Ar}_2$  jelentése (a) vagy (b) általános képletű csoport, ahol

1) ha  $\text{Ar}_2$  jelentése (a) általános képletű csoport, akkor az  $\text{R}_1$  és  $\text{R}_2$  csoportok közül az egyik jelentése  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}_2 \cdot \text{HZ}$ ,  $\text{NHC}(\text{O})$ -aminosav,  $\text{NH}(\text{GP})$ ;  $\text{N}(\text{GP})$ ; ahol az aminosav jelentése előnyösen

szerin; ahol GP jelentése metabolizálható szubsztituens, amely lehetővé teszi, hogy a funkcionális csoportot lecseréljük:



és ahol HZ jelentése egy szerves vagy ásványi sav; és

R1 és R2 közül a másik csoport jelentése  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{OC}_2\text{H}_5$ ,  $\text{SCH}_3$ ,  $\text{NH}(\text{R}_5)$ ,  $\text{N}(\text{R}_5)_2$ ,  $\text{N}(\text{R}_5)(\text{GP})$ ,  $\text{N}(\text{R}_5)\text{C}(\text{O})$ -aminosav, ahol R5 jelentése 1-2 szénatomos alkilcsoport, és ha két R5 csoport van jelen, azok együttesen egy gyűrűt is alkothatnak;

- 2) ha Ar2 jelentése (b) általános képletű csoport, akkor A jelentése 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoport, amely a B benzolgyűrűhöz van kondenzálva és az A heterociklusos csoport aromás vagy nem aromás és egy vagy két heteroatomot tartalmaz, amelyek közül legalább az egyik nitrogénatom és ez közvetlenül a B csoporthoz kapcsolódik és egy R8 oldalláncot hordoz, ahol R8 jelentése H, 1-3 szénatomos alkil-, 1-3 szénatomos alkil-OH, 1-3 szénatomos alkil-O-1-3 szénatomos alkil-, 1-3 szénatomos alkil- $\text{NH}_2$ , 1-3 szénatomos alkil- $\text{NH}(\text{R}_7)$ , 1-3 szénatomos alkil- $\text{N}(\text{R}_7)_2$ , (c) általános képletű csoport, ahol R9 jelentése H, 1-3 szénatomos alkilcsoport, és amely csoportokban az R7 jelentése egymástól függetlenül 1-3 szénatomos alkil- vagy 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy ha két R7 csoport van jelen, akkor azok egymáshoz kapcsolódva egy 5-tagú heterociklusos csoportot alkotnak;

- c) X jelentése O, NOH, NO(R3), ahol R3 jelentése H, 1-7 szénatomos egyenes láncú alkil-, elágazó láncú 1-7 szénatomos alkil, cikloalkil-, egyenes láncú 1-7 szénatomos halogénalkil-, elágazó láncú 1-7 szénatomos halogénalkil-, szubsztituált cikloalkil-, halogénalkil-, aralkil-, szubsztituált aralkil-csoport; és

- d) Ar jelentése 2,5-dimetoxifenil-, 2,3,4-trimetoxifenil-, 3,4,5-trimetoxifenil-, 2,3,5-trimetoxifenil-, 2,4,5-trimetoxifenil-, 2,3,4,5-tetrametoxifenil-, 3-metoxi-4,5-metiléndioxi-, 3-metoxi-4,5-etiléndioxi-, 2-metoxi-4,5-metiléndioxi-, 2-metoxi-4,5-etiléndioxi-, 2-metoxi-3,4-metiléndioxi- vagy 2-metoxi-3,4-etiléndioxi-csoport.

X jelentése előnyösen oxigén.

Ar jelentése előnyösen 3,4,5-trimetoxifenil- vagy 3-metoxi-4,5-metiléndioxi-csoport.

Y jelentése előnyösen Cl, Br, CH<sub>3</sub> vagy CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> csoport.

5 A találmány szerinti vegyületek közül az első előnyös csoportnál az Ar<sub>2</sub> jelentése (a) általános képletű csoport, ahol R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> jelentése valamely következő (R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>): (NH<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub>), (NH<sub>2</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), (NH<sub>2</sub>, N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>), (N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub>), (N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), (N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>), (OCH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>), (OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NH<sub>2</sub>).

10 Még előnyösebb vegyületek azok, amelyekben az Ar<sub>2</sub> jelentése (a) általános képletű csoport, ahol R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> közül az egyik jelentése NHC(O)-aminosav, és az aminosav valamely természetes aminosav vagy nem természetes aminosav. Az előnyös aminosav jelentése glicin, N-metilprolin, szerin, lizin vagy N-ω-nitroarginin, és az aminosav enantiomer tiszta formában vagy racém formában van vagy valamely enantiomerben gazdag.

15 A találmány szerinti vegyületek lehetnek szabad vegyületek vagy só formájúak, előnyösen só formájúak. Az egyik előnyös só forma a hidroklorid.

Egy másik előnyös vegyület csoportnál Ar<sub>2</sub> jelentése (b) általános képletű csoport, ahol Ar<sub>2</sub> jelentése (d) vagy (e) általános képletű csoport, ahol R<sub>8</sub> jelentése metil-, hidroximetil- vagy 2-dimetilaminoetil-csoport.

20 A találmány szerinti előnyös vegyületek közül említjük például a következő vegyületeket:

E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon;

E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon;

25 E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-metil-1-(2,5-dimetoxifenil)propenon-hidroklorid;

E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-bróm-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon;

E-2-metil-3-(1-metil-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon;

E-2-metil-3-(1-metil-2,3-dihidro-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon;

30 E-2-metil-3-(1-metil-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenonoxim;

E-2-metil-3-[1-(2-dimetilaminoetil)-1-H-indol-5-il]-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon-hidroklorid;

E-2-metil-3-(1-hidroximetil-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-propenon;

E-2-metil-3-(1-metil-1-H-indol-5-il)-1-(3-metoxi-3,4,5-metiléndioxifenil)-propenon;

5 E-2-metil-3-[1-(2-dimetilaminoetil)-1-H-indol-5-il]-1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxifenil)propenon;

(S)-2,6-diaminohaxánsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propenil]fenil}amid-dihidroklorid;

10 3-(3-[N-ω-nitro-1-argininamido]-4-metoxifenil)-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon;

1-metilpirrolidin-2-karbonsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propenil]-fenil}amid-hidroklorid;

aminoecetsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propenil]fenil}amid-hidroklorid.

15 Egy még előnyösebb találmány szerinti vegyület a (S)-2-amino-3-hidroxipropánsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propenil]fenil}amid-hidroklorid.

A találmány szerinti vegyületek közül még említjük továbbá a következő vegyületeket:

20 E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-klór-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon

E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-bróm-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon

E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon

E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-etil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon

E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-propil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon

25 E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-(1-metiletil)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-propenon

E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-klór-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon

E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-bróm-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon

E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon

30 E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-etil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon

E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-propil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon

E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-(1-metiletil)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-

propenon

E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-klór-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-  
propenon

E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-bróm-1-(3,4,5-trimetoxi-  
fenil)propenon

5 E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxi-  
fenil)propenon

E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-etil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-  
propenon

10 E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-propil-1-(3,4,5-trimetoxi-  
fenil)propenon

E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-(1-metiletil)-1-(3,4,5-tri-  
metoxifenil)propenon

E-3-[4-amino-3-metoxifenil]-2-klór-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon

E-3-[4-amino-3-metoxifenil]-2-bróm-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon

15 E-3-[4-amino-3-metoxifenil]-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon

E-3-[4-amino-3-metoxifenil]-2-etil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon

E-3-[4-amino-3-metoxifenil]-2-propil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon

E-3-[4-amino-3-metoxifenil]-2-(1-metiletil)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-  
propenon

20 E-3-[4-amino-3-etoxifenil]-2-klór-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon

E-3-[4-amino-3-etoxifenil]-2-bróm-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon

E-3-[4-amino-3-etoxifenil]-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon

E-3-[4-amino-3-etoxifenil]-2-etil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon

E-3-[4-amino-3-etoxifenil]-2-propil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon

25 E-3-[4-amino-3-etoxifenil]-2-(1-metiletil)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-  
propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-klór-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-  
propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-bróm-1-(3,4,5-trimetoxi-  
fenil)propenon

30 E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxi-  
fenil)propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-etil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-propil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon

5 E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-(1-metiletil)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-klór-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-propenon

10 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-bróm-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-etil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-propenon

15 E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-propil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-(1-metiletil)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon

20 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-klór-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-propenon

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-bróm-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-propenon

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-propenon

25 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-etil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-propil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon

30 E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-(1-metiletil)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon

E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-klór-1-(2,5-dimetoxifenil)propenon

E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-bróm-1-(2,5-dimetoxifenil)propenon

E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-metil-1-(2,5-di-metoxifenil)propenon-  
hidroklorid

E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-metil-1-(2,5-dimetoxifenil)propenon

E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-etil-1-(2,5-dimetoxifenil)propenon

5 E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-propil-1-(2,5-dimetoxifenil)propenon

E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-(1-metiletil)-1-(2,5-dimetoxifenil)-  
propenon

E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-klór-1-(2,5-dimetoxifenil)propenon

E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-bróm-1-(2,5-dimetoxifenil)propenon

10 E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-metil-1-(2,5-dimetoxifenil)propenon

E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-etil-1-(2,5-dimetoxifenil)propenon

E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-propil-1-(2,5-dimetoxifenil)propenon

E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-(1-metiletil)-1-(2,5-dimetoxifenil)propenon

15 E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-klór-1-(2,5-dimetoxifenil)-  
propenon

E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-bróm-1-(2,5-dimetoxifenil)-  
propenon

E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-metil-1-(2,5-dimetoxifenil)-  
propenon

20 E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-etil-1-(2,5-dimetoxifenil)-  
propenon

E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-propil-1-(2,5-dimetoxifenil)-  
propenon

25 E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-(1-metiletil)-1-(2,5-  
dimetoxifenil)propenon

E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-klór-1-(2,5-dimetoxifenil)propenon

E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-bróm-1-(2,5-dimetoxifenil)propenon

E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-metil-1-(2,5-dimetoxifenil)propenon

E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-etil-1-(2,5-dimetoxifenil)propenon

30 E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-propil-1-(2,5-dimetoxifenil)propenon

E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-(1-metiletil)-1-(2,5-dimetoxifenil)-  
propenon

E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-klór-1-(2,5-dimetoxifenil)propenon

- E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-bróm-1-(2,5-dimetoxifenil)propenon
- E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-metil-1-(2,5-dimetoxifenil)propenon
- E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-etil-1-(2,5-dimetoxifenil)propenon
- E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-propil-1-(2,5-dimetoxifenil)propenon
- 5 E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-(1-metiletil)-1-(2,5-dimetoxifenil)propenon
- E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-klór-1-(2,5-dimetoxifenil)-  
propenon
- E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-bróm-1-(2,5-dimetoxifenil)-  
propenon
- 10 E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-metil-1-(2,5-dimetoxifenil)-  
propenon
- E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-etil-1-(2,5-dimetoxifenil)-  
propenon
- E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-propil-1-(2,5-dimetoxifenil)-  
15 propenon
- E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-(1-metiletil)-1-(2,5-dimet-  
xifenil)propenon
- E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-klór-1-(2,5-dimetoxifenil)-  
propenon
- 20 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-bróm-1-(2,5-dimetoxifenil)-  
propenon
- E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-metil-1-(2,5-dimetoxifenil)-  
propenon
- E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-etil-1-(2,5-dimetoxifenil)-  
25 propenon
- E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-propil-1-(2,5-  
dimetoxifenil)propenon
- E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-(1-metiletil)-1-(2,5-  
dimetoxifenil)propenon
- 30 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-klór-1-(2,5-dimetoxifenil)-  
propenon
- E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-bróm-1-(2,5-dimetoxifenil)-  
propenon

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-metil-1-(2,5-dimetoxifenil)-propenon

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-etil-1-(2,5-dimetoxifenil)-propenon

5 E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-propil-1-(2,5-dimetoxifenil)propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-(1-metiletil)-1-(2,5-dimetoxifenil)propenon

E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-klór-1-(2,3,4-trimetoxifenil)propenon

10 E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-bróm-1-(2,3,4-trimetoxifenil)propenon

E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-metil-1-(2,3,4-trimetoxifenil)propenon

E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-etil-1-(2,3,4-trimetoxifenil)propenon

E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-propil-1-(2,3,4-trimetoxifenil)propenon

E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-(1-metiletil)-1-(2,3,4-trimetoxifenil)-

15 propenon

E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-klór-1-(2,3,4-trimetoxifenil)propenon

E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-bróm-1-(2,3,4-trimetoxifenil)propenon

E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-metil-1-(2,3,4-trimetoxifenil)propenon

E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-etil-1-(2,3,4-trimetoxifenil)propenon

20 E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-propil-1-(2,3,4-trimetoxifenil)propenon

E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-(1-metiletil)-1-(2,3,4-trimetoxifenil)-

propenon

E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-klór-1-(2,3,4-trimetoxifenil)-propenon

25 E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-bróm-1-(2,3,4-trimetoxifenil)propenon

E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-metil-1-(2,3,4-trimetoxifenil)propenon

E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-etil-1-(2,3,4-trimetoxifenil)-

30 propenon

E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-propil-1-(2,3,4-trimetoxifenil)propenon



E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-(1-metiletil)-1-(2,3,4-tri-metoxifenil)propenon

E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-klór-1-(2,3,4-trimetoxifenil)propenon

E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-bróm-1-(2,3,4-trimetoxifenil)propenon

5 E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-metil-1-(2,3,4-trimetoxifenil)propenon

E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-etil-1-(2,3,4-trimetoxifenil)propenon

E-3-(4-amino-3-raetoxifenil)-2-propil-1-(2,3,4-trimetoxifenil)propenon

E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-(1-metiletil)-1-(2,3,4-trimetoxifenil)-propenon

10 E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-klór-1-(2,3,4-trimetoxifenil)propenon

E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-bróm-1-(2,3,4-trimetoxifenil)propenon

E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-metil-1-(2,3,4-trimetoxifenil)propenon

E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-etil-1-(2,3,4-trimetoxifenil)propenon

15 E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-propil-1-(2,3,4-trimetoxifenil)propenon

E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-(1-metiletil)-1-(2,3,4-trimetoxifenil)-propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-klór-1-(2,3,4-trimetoxifenil)-propenon

20 E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-bróm-1-(2,3,4-trimetoxifenil)propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-metil-1-(2,3,4-trimetoxifenil)propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-etil-1-(2,3,4-trimetoxifenil)-propenon

25 E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-propil-1-(2,3,4-trimetoxifenil)propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-(1-metiletil)-1-(2,3,4-trimetoxifenil)propenon

30 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-klór-1-(2,3,4-trimetoxifenil)-propenon

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-bróm-1-(2,3,4-trimetoxifenil)propenon

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-metil-1-(2,3,4-trimetoxi-  
fenil)propenon

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-etil-1-(2,3,4-trimetoxifenil)-  
propenon

5 E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-propil-1-(2,3,4-tri-  
metoxifenil)propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-(1-metiletil)-1-  
(2,3,4-trimetoxifenil)propenon

10 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-klór-1-(2,3,4-trimetoxifenil)-  
propenon

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-bróm-1-(2,3,4-trimetoxifenil)-  
propenon

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-metil-1-(2,3,4-trimetoxifenil)-  
propenon

15 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-etil-1-(2,3,4-trimetoxifenil)-  
propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-propil-1-(2,3,4-tri-  
metoxifenil)propenon

20 E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-(1-metiletil)-1-(2,3,4-  
trimetoxifenil)propenon

E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-klór-1-(2,3,5-trimetoxifenil)propenon

E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-bróm-1-(2,3,5-trimetoxifenil)propenon

E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-metil-1-(2,3,5-trimetoxifenil)propenon

E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-etil-1-(2,3,5-trimetoxifenil)propenon

25 E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-propil-1-(2,3,5-tri-metoxifenil)propenon

E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-(1-metiletil)-1-(2,3,5-trimetoxifenil)-  
propenon

E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-klór-1-(2,3,5-trimetoxifenil)propenon

E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-bróm-1-(2,3,5-trimetoxifenil)propenon

30 E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-metil-1-(2,3,5-trimetoxifenil)propenon

E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-etil-1-(2,3,5-trimetoxifenil)propenon

E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-propil-1-(2,3,5-trimetoxifenil)propenon



E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-(1-metiletil)-1-(2,3,5-trimetoxifenil)-  
propenon

E-3-[3-amino-4-(N,N,-dimetilamino)fenil]-2-klór-1-(2,3,5-trimetoxifenil)-  
propenon

5 E-3-[3-amino-4-(N,N,-dimetilamino)fenil]-2-bróm-1-(2,3,5-trimetoxi-  
fenil)propenon

E-3-[3-amino-4-(N,N,-dimetilamino)fenil]-2-metil-1-(2,3,5-trimetoxi-  
fenil)propenon

10 E-3-[3-amino-4-(N,N,-dimetilamino)fenil]-2-etil-1-(2,3,5-trimetoxifenil)-  
propenon

E-3-[3-amino-4-(N,N,-dimetilamino)fenil]-2-propil-1-(2,3,5-trimetoxi-  
fenil)propenon

E-3-[3-amino-4-(N,N,-dimetilamino)fenil]-2-(1-metiletil)-1-(2,3,5-tri-  
metoxifenil)propenon

15 E-3-[4-amino-3-metoxifenil]-2-klór-1-(2,3,5-trimetoxifenil)propenon

E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-bróm-1-(2,3,5-trimetoxifenil)propenon

E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-metil-1-(2,3,5-trimetoxifenil)propenon

E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-etil-1-(2,3,5-trimetoxifenil)propenon

20 E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-propil-1-(2,3,5-trimetoxifenil)propenon  
E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-(1-metiletil)-1-(2,3,5-trimetoxifenil)-

propenon

E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-klór-1-(2,3,5-trimetoxifenil)propenon

E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-bróm-1-(2,3,5-trimetoxifenil)propenon

E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-metil-1-(2,3,5-trimetoxifenil)propenon

25 E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-etil-1-(2,3,5-trimetoxifenil)propenon

E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-propil-1-(2,3,5-trimetoxifenil)propenon

E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-(1-metiletil)-1-(2,3,5-trimetoxifenil)-

propenon

30 E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-klór-1-(2,3,5-trimetoxifenil)-  
propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-bróm-1-(2,3,5-trimetoxi-  
fenil)propenon



E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-metil-1-(2,3,5-trimetoxi-  
fenil)propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-etil-1-(2,3,5-trimetoxifenil)-  
propenon

5 E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-propil-1-(2,3,5-trimetoxi-  
fenil)propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-(1-metiletil)-1-(2,3,5-tri-  
metoxifenil)propenon

10 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-klór-1-(2,3,5-trimetoxifenil)-  
propenon

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-bróm-1-(2,3,5-trimetoxi-  
fenil)propenon

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-metil-1-(2,3,5-trimetoxi-  
fenil)propenon

15 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-etil-1-(2,3,5-trimetoxifenil)-  
propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-propil-1-(2,3,4-tri-  
metoxifenil)propenon

20 E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-(1-metiletil)-1-  
(2,3,5-trimetoxifenil)propenon

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-klór-1-(2,3,5-trimetoxifenil)-  
propenon

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-bróm-1-(2,3,5-trimetoxifenil)-  
propenon

25 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-metil-1-(2,3,5-trimetoxifenil)-  
propenon

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-etil-1-(2,3,5-trimetoxifenil)-  
propenon

30 E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-propil-1-(2,3,5-tri-  
metoxifenil)propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-(1-metiletil)-1-(2,3,5-  
trimetoxifenil)propenon

E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-klór-1-(2,4,5-trimetoxifenil)propenon

- E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-bróm-1-(2,4,5-trimetoxifenil)propenon  
 E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-metil-1-(2,4,5-trimetoxifenil)propenon  
 E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-etil-1-(2,4,5-trimetoxifenil)propenon  
 E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-propil-1-(2,4,5-trimetoxifenil)propenon  
 5 E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-(1-metiletil)-1-(2,4,5-trimetoxifenil)-  
 propenon  
 E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-klór-1-(2,4,5-trimetoxifenil)propenon  
 E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-bróm-1-(2,4,5-trimetoxifenil)propenon  
 E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-metil-1-(2,4,5-trimetoxifenil)propenon  
 10 E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-etil-1-(2,4,5-trimetoxifenil)propenon  
 E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-propil-1-(2,4,5-trimetoxifenil)propenon  
 E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-(1-tetiletil)-1-(2,4,5-trimetoxifenil)-  
 propenon  
 E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-klór-1-(2,4,5-trimetoxifenil)-  
 15 propenon  
 E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-bróm-1-(2,4,5-trimetoxi-  
 fenil)propenon  
 E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-metil-1-(2,4,5-trimetoxi-  
 fenil)propenon  
 20 E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-etil-1-(2,4,5-trimetoxifenil)-  
 propenon  
 E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-propil-1-(2,4,5-trimetoxi-  
 fenil)propenon  
 E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-(1-metiletil)-1-(2,4,5-tri-  
 25 metoxifenil)propenon  
 E-3-[4-amino-3-metoxifenil]-2-klór-1-(2,4,5-trimetoxifenil)propenon  
 E-3-[4-amino-3-metoxifenil]-2-bróm-1-(2,4,5-trimetoxifenil)propenon  
 E-3-[4-amino-3-metoxifenil]-2-metil-1-(2,4,5-trimetoxifenil)propenon  
 E-3-[4-amino-3-metoxifenil]-2-etil-1-(2,4,5-trimetoxifenil)propenon  
 30 E-3-[4-amino-3-metoxifenil]-2-propil-1-(2,4,5-trimetoxifenil)propenon  
 E-3-[4-amino-3-metoxifenil]-2-(1-metiletil)-1-(2,4,5-trimetoxifenil)-  
 propenon  
 E-3-[4-amino-3-etoxifenil]-2-klór-1-(2,4,5-trimetoxifenil)propenon



- E-3-[4-amino-3-etoxifenil]-2-bróm-1-(2,4,5-trimetoxifenil)propenon  
E-3-[4-amino-3-etoxifenil]-2-metil-1-(2,4,5-trimetoxifenil)propenon  
E-3-[4-amino-3-etoxifenil]-2-etil-1-(2,4,5-trimetoxifenil)propenon  
E-3-[4-amino-3-etoxifenil]-2-propil-1-(2,4,5-trimetoxifenil)propenon  
5 E-3-[4-amino-3-etoxifenil]-2-(1-metiletil)-1-(2,4,5-trimetoxifenil)-  
propenon  
E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-klór-1-(2,4,5-trimetoxifenil)-  
propenon  
E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-bróm-1-(2,4,5-trimetoxi-  
10 fenil)propenon  
E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-metil-1-(2,4,5-trimetoxi-  
fenil)propenon  
E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-etil-1-(2,4,5-trimetoxifenil)-  
propenon  
15 E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-propil-1-(2,4,5-trimetoxi-  
fenil)propenon  
E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-(1-metiletil)-1-(2,4,5-tri-  
metoxifenil)propenon  
E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-klór-1-(2,4,5-trimetoxifenil)-  
20 propenon  
E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-bróm-1-(2,4,5-trimetoxi-  
fenil)propenon  
E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-metil-1-(2,4,5-trimetoxi-  
fenil)propenon  
25 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-etil-1-(2,4,5-trimetoxifenil)-  
propenon  
E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-propil-1-(2,3,4-tri-  
metoxifenil)propenon  
E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-(1-metiletil)-1-  
30 (2,4,5-trimetoxifenil)propenon  
E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-klór-1-(2,4,5-trimetoxifenil)-  
propenon



E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-bróm-1-(2,4,5-trimetoxifenil)-propenon

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-metil-1-(2,4,5-trimetoxifenil)-propenon

5 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-etil-1-(2,4,5-trimetoxifenil)-propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-propil-1-(2,4,5-trimetoxifenil)propenon

10 E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-(1-metiletil)-1-(2,4,5-trimetoxifenil)propenon

E-3-[3-amino-4-metoxifenil]-2-klór-1-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)propenon

E-3-[3-amino-4-metoxifenil]-2-bróm-1-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)propenon

E-3-[3-amino-4-metoxifenil]-2-metil-1-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)propenon

E-3-[3-amino-4-metoxifenil]-2-etil-1-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)propenon

15 E-3-[3-amino-4-metoxifenil]-2-propil-1-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)-propenon

E-3-[3-amino-4-metoxifenil]-2-(1-metiletil)-1-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)-propenon

E-3-[3-amino-4-etoxifenil]-2-klór-1-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)propenon

20 E-3-[3-amino-4-etoxifenil]-2-bróm-1-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)propenon

E-3-[3-amino-4-etoxifenil]-2-metil-1-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)propenon

E-3-[3-amino-4-etoxifenil]-2-etil-1-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)propenon

E-3-[3-amino-4-etoxifenil]-2-propil-1-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)propenon

E-3-[3-amino-4-etoxifenil]-2-(1-metiletil)-1-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)-

25 propenon

E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-klór-1-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)propenon

E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-bróm-1-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)propenon

30 E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-metil-1-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)propenon

E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-etil-1-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)propenon



E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-propil-1-(2,3,4,5-tetrametoxi-  
fenil)propenon

E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-(1-metiletil)-1-(2,3,4,5-tetra-  
metoxifenil)propenon

5 E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-klór-1-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)propenon

E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-bróm-1-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)propenon

E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-metil-1-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)propenon

E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-etil-1-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)propenon

E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-propil-1-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)-

10 propenon

E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-(1-metiletil)-1-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)-  
propenon

E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-klór-1-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)propenon

E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-bróm-1-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)propenon

15 E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-metil-1-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)propenon

E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-etil-1-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)propenon

E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-propil-1-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)propenon

E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-(1-metiletil)-1-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)-

propenon

20 E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-klór-1-(2,3,4,5-tetrametoxi-  
fenil)propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-bróm-1-(2,3,4,5-tetrametoxi-  
fenil)propenon

25 E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-metil-1-(2,3,4,5-tetrametoxi-  
fenil)propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-etil-1-(2,3,4,5-tetrametoxi-  
fenil)propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-propil-1-(2,3,4,5-tetrametoxi-  
fenil)propenon

30 E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-(1-metil-etil)-1-(2,3,4,5-tetra-  
metoxifenil)propenon

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-klór-1-(2,3,4,5-tetrametoxi-  
fenil)propenon

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-bróm-1-(2,3,4,5-tetrametoxi-  
fenil)propenon

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-metil-1-(2,3,4,5-tetrametoxi-  
fenil)propenon

5 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-etil-1-(2,3,4,5-tetrametoxi-  
fenil)propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-propil-1-(2,3,4-tri-  
metoxifenil)propenon

10 E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-(1-metiletil)-1-  
(2,3,4,5-tetrametoxifenil)-propenon

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-klór-1-(2,3,4,5-tetrametoxi-  
fenil)propenon

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-bróm-1-(2,3,4,5-tetrametoxi-  
fenil)propenon

15 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-metil-1-(2,3,4,5-tetrametoxi-  
fenil)propenon

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-etil-1-(2,3,4,5-tetrametoxi-  
fenil)propenon

20 E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-propil-1-(2,3,4,5-  
-tetrametoxifenil)propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-(1-metiletil)-1-  
(2,3,4,5-tetrametoxifenil)-propenon

E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-klór-1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxi)-  
propenon

25 E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-bróm-1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxi)-  
propenon

E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-metil-1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxi)-  
propenon

30 E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-etil-1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxi)-  
propenon

E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-propil-1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxi)-  
propenon



E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-(1-metiletil)-1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxi)propenon

E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-klór-1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxi)propenon

E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-bróm-1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxi)-

5 propenon

E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-metil-1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxi)-

propenon

E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-etil-1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxi)propenon

E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-propil-1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxi)-

10 propenon

E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-(1-metiletil)-1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxi)-  
propenon

E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-klór-1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxi)propenon

15 E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-bróm-1-(3-metoxi-4,5-  
-metiléndioxi)propenon

E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-metil-1-(3-metoxi-4,5-  
-metiléndioxi)propenon

20 E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-etil-1-(3-metoxi-4,5-metilén-  
dioxi)propenon

E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-propil-1-(3-metoxi-4,5-  
-metiléndioxi)propenon

E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-(1-metiletil)-1-(3-metoxi-4,5-  
-metiléndioxi)propenon

25 E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-klór-1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxi)-  
propenon

E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-bróm-1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxi)-  
propenon

E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-metil-1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxi)-

30 propenon

E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-etil-1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxi)-  
propenon



E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-propil-1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxi)-  
propenon

E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-(1-metiletil)-1-(3-metoxi-4,5-metilén-  
dioxi)propenon

5 E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-klór-1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxi)propenon

E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-bróm-1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxi)-  
propenon

E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-metil-1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxi)-  
propenon

10 E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-etil-1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxi)propenon

E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-propil-1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxi)-  
propenon

E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-(1-metiletil)-1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxi)-  
propenon

15 E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-klór-1-(3-metoxi-4,5-metilén-  
dioxi)propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-bróm-1-(3-metoxi-4,5-  
-metiléndioxi)propenon

20 E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-metil-1-(3-metoxi-4,5-  
-metiléndioxi)propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-etil-1-(3-metoxi-4,5-metilén-  
dioxi)propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-propil-1-(3-metoxi-4,5-  
-metiléndioxi)propenon

25 E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-(1-metiletil)-1-(3-metoxi-4,5-  
-metiléndioxi)propenon

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-klór-1-(3-metoxi-4,5-  
-metiléndioxi)propenon

30 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-bróm-1-(3-metoxi-4,5-  
-metiléndioxi)propenon

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-metil-1-(3-metoxi-4,5-  
-metiléndioxi)propenon

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-etil-1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxi)propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-propil-1-(2,3,4-trimetoxifenil)propenon

5 E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-(1-metiletil)-1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxi)propenon

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-klór-1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxi)propenon

10 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-bróm-1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxi)propenon

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-metil-1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxi)propenon

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-etil-1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxi)propenon

15 E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-propil-1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxi)propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-(1-metiletil)-1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxi)-propenon

E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-klór-1-(3-metoxi-4,5-etiléndioxi)propenon

20 E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-bróm-1-(3-metoxi-4,5-etiléndioxi)-propenon

E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-metil-1-(3-metoxi-4,5-etiléndioxi)-propenon

E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-etil-1-(3-metoxi-4,5-etiléndioxi)propenon

25 E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-propil-1-(3-metoxi-4,5-etiléndioxi)-propenon

E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-(1-metiletil)-1-(3-metoxi-4,5-etiléndioxi)-propenon

E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-klór-1-(3-metoxi-4,5-etiléndioxi)propenon

30 E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-bróm-1-(3-metoxi-4,5-etiléndioxi)propenon

E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-metil-1-(3-metoxi-4,5-etiléndioxi)propenon

E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-etil-1-(3-metoxi-4,5-etiléndioxi)propenon

E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-propil-1-(3-metoxi-4,5-etiléndioxi)propenon

E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-(1-metiletil)-1-(3-metoxi-4,5-etiléndioxi)-  
propenon

E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-klór-1-(3-metoxi-4,5-  
-etiléndioxi)propenon

5 E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-bróm-1-(3-metoxi-4,5-  
-etiléndioxi)propenon

E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-metil-1-(3-metoxi-4,5-  
-etiléndioxi)propenon

10 E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-etil-1-(3-metoxi-4,5-  
-etiléndioxi)propenon

E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-propil-1-(3-metoxi-4,5-  
-etiléndioxi)propenon

E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-(1-metil-etil)-1-(3-metoxi-  
4,5-etiléndioxi)propenon

15 E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-klór-1-(3-metoxi-4,5-etiléndioxi)propenon

E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-bróm-1-(3-metoxi-4,5-etiléndioxi)-  
propenon

E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-metil-1-(3-metoxi-4,5-etiléndioxi)-  
propenon

20 E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-etil-1-(3-metoxi-4,5-etiléndioxi)propenon

E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-propil-1-(3-metoxi-4,5-etiléndioxi)-  
propenon

E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-(1-metiletil)-1-(3-metoxi-4,5-etiléndioxi)-  
propenon

25 E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-klór-1-(3-metoxi-4,5-etiléndioxi)propenon

E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-bróm-1-(3-metoxi-4,5-etiléndioxi)propenon

E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-metil-1-(3-metoxi-4,5-etiléndioxi)propenon

E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-etil-1-(3-metoxi-4,5-etiléndioxi)propenon

E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-propil-1-(3-metoxi-4,5-etiléndioxi)propenon

30 E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-(1-metiletil)-1-(3-metoxi-4,5-etiléndioxi)-  
propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-klór-1-(3-metoxi-4,5-  
-etiléndioxi)propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-bróm-1-(3-metoxi-4,5-  
-etiléndioxi)propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-metil-1-(3-metoxi-4,5-  
-etiléndioxi)propenon

5 E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-etil-1-(3-metoxi-4,5-  
-etiléndioxi)propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-propil-1-(3-metoxi-4,5-  
-etiléndioxi)propenon

10 E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-(1-metiletil)-1-(3-metoxi-4,5-  
-etiléndioxi)propenon

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-klór-1-(3-metoxi-4,5-  
-etiléndioxi)propenon

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-bróm-1-(3-metoxi-4,5-  
-etiléndioxi)propenon

15 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-metil-1-(3-metoxi-4,5-  
-etiléndioxi)propenon

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-etil-1-(3-metoxi-4,5-  
-etiléndioxi)propenon

20 E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-propil-1-(2,3,4-tri-  
metoxifenil)propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-(1-metiletil)-1-(3-  
metoxi-4,5-etiléndioxi)-propenon

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-klór-1-(3-metoxi-4,5-etilén-  
dioxi)propenon

25 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-bróm-1-(3-metoxi-4,5-  
-etiléndioxi)propenon

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-metil-1-(3-metoxi-4,5-  
-etiléndioxi)propenon

30 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-etil-1-(3-metoxi-4,5-  
-etiléndioxi)propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-propil-1-(3-metoxi-  
4,5-etiléndioxi)propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-(1-metiletil)-1-(3-metoxi-4,5-etiléndioxi)-propenon

E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-klór-1-(2-metoxi-3,4-metiléndioxi)-propenon

5 E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-bróm-1-(2-metoxi-3,4-metiléndioxi)-propenon

E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-metil-1-(2-metoxi-3,4-metiléndioxi)-propenon

10 E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-etil-1-(2-metoxi-3,4-metiléndioxi)-propenon

E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-propil-1-(2-metoxi-3,4-metiléndioxi)-propenon

E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-(1-metiletil)-1-(2-metoxi-3,4-metiléndioxi)propenon

15 E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-klór-1-(2-metoxi-3,4-metiléndioxi)propenon

E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-bróm-1-(2-metoxi-3,4-metiléndioxi)-propenon

E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-metil-1-(2-metoxi-3,4-metiléndioxi)-propenon

20 E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-etil-1-(2-metoxi-3,4-metiléndioxi)propenon

E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-propil-1-(2-metoxi-3,4-metiléndioxi)-propenon

E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-(1-metiletil)-1-(2-metoxi-3,4-metiléndioxi)-propenon

25 E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-klór-1-(2-metoxi-3,4-metiléndioxi)propenon

E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-bróm-1-(2-metoxi-3,4-metiléndioxi)propenon

30 E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-metil-1-(2-metoxi-3,4-metiléndioxi)propenon

E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-etil-1-(2-metoxi-3,4-metiléndioxi)propenon

E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-propil-1-(2-metoxi-3,4-metiléndioxi)propenon

E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-(1-metiletil)-1-(2-metoxi-3,4-metiléndioxi)propenon

5 E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-klór-1-(2-metoxi-3,4-metiléndioxi)-propenon

E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-bróm-1-(2-metoxi-3,4-metiléndioxi)-propenon

10 E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-metil-1-(2-metoxi-3,4-metiléndioxi)-propenon

E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-etil-1-(2-metoxi-3,4-metiléndioxi)-propenon

E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-propil-1-(2-metoxi-3,4-metiléndioxi)-propenon

15 E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-(1-metiletil)-1-(2-metoxi-3,4-metiléndioxi)propenon

E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-klór-1-(2-metoxi-3,4-metiléndioxi)propenon

E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-bróm-1-(2-metoxi-3,4-metiléndioxi)-propenon

20 E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-metil-1-(2-metoxi-3,4-metiléndioxi)-propenon

E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-etil-1-(2-metoxi-3,4-metiléndioxi)propenon

E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-propil-1-(2-metoxi-3,4-metiléndioxi)-propenon

25 E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-(1-metiletil)-1-(2-metoxi-3,4-metiléndioxi)-propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-klór-1-(2-metoxi-3,4-metiléndioxi)propenon

30 E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-bróm-1-(2-metoxi-3,4-metiléndioxi)propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-metil-1-(2-metoxi-3,4-metiléndioxi)propenon



E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-etil-1-(2-metoxi-3,4-metiléndioxi)propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-propil-1-(2-metoxi-3,4-metiléndioxi)propenon

5 E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-(1-metil-etil)-1-(2-metoxi-3,4-metiléndioxi)propenon

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-klór-1-(2-metoxi-3,4-metiléndioxi)propenon

10 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-bróm-1-(2-metoxi-3,4-metiléndioxi)propenon

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-metil-1-(2-metoxi-3,4-metiléndioxi)propenon

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-etil-1-(2-metoxi-3,4-metiléndioxi)propenon

15 E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-propil-1-(2,3,4-trimetoxifenil)propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-(1-metiletil)-1-(2-metoxi-3,4-metiléndioxi)-propenon

20 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-klór-1-(2-metoxi-3,4-metiléndioxi)propenon

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-bróm-1-(2-metoxi-3,4-metiléndioxi)propenon

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-metil-1-(2-metoxi-3,4-metiléndioxi)propenon

25 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-etil-1-(2-metoxi-3,4-metiléndioxi)propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-propil-1-(2-metoxi-3,4-metiléndioxi)propenon

30 E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-(1-metiletil)-1-(2-metoxi-3,4-metiléndioxi)propenon

E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-klór-1-(2-metoxi-3,4-etiléndioxi)propenon

E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-bróm-1-(2-metoxi-3,4-etiléndioxi)-propenon5



E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-metil-1-(2-metoxi-3,4-etiléndioxi)-  
propenon

E-3-(3-amino-4-metoxifenil)—2-etil-1-(2-metoxi-3,4-etiléndioxi)-  
propenon

5 E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-propil-1-(2-metoxi-3,4-etiléndioxi)-  
propenon

E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-(1-metiletil)-1-(2-metoxi-3,4-etiléndioxi)-  
propenon

E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-klór-1-(2-metoxi-3,4-etiléndioxi)propenon

10 E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-bróm-1-(2-metoxi-3,4-etiléndioxi)propenon

E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-metil-1-(2-metoxi-3,4-etiléndioxi)propenon

E-3-(3-amino-4-etoxifenil)—2-etil-1-(2-metoxi-3,4-etiléndioxi)propenon

E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-propil-1-(2-metoxi-3,4-etiléndioxi)propenon

E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-(1-metiletil)-1-(2-metoxi-3,4-etiléndioxi)-

15 propenon

E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-klór-1-(2-metoxi-3,4-  
-etiléndioxi)propenon

E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-bróm-1-(2-metoxi-3,4-  
-etiléndioxi)propenon

20 E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-metil-1-(2-metoxi-3,4-  
-etiléndioxi)propenon

E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-etil-1-(2-metoxi-3,4-  
-etiléndioxi)propenon

25 E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-propil-1-(2-metoxi-3,4-  
-etiléndioxi)propenon

E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-(1-metil-etil)-1-(2-metoxi-  
3,4-etiléndioxi)propenon

E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-klór-1-(2-metoxi-3,4-etiléndioxi)propenon

E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-bróm-1-(2-metoxi-3,4-etiléndioxi)-

30 propenon

E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-metil-1-(2-metoxi-3,4-etiléndioxi)-  
propenon

E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-etil-1-(2-metoxi-3,4-etiléndioxi)propenon

E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-propil-1-(2-metoxi-3,4-etiléndioxi)-  
propenon

E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-(1-metiletil)-1-(2-metoxi-3,4-etiléndioxi)-  
propenon

5 E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-klór-1-(2-metoxi-3,4-etiléndioxi)propenon

E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-bróm-1-(2-metoxi-3,4-etiléndioxi)propenon

E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-metil-1-(2-metoxi-3,4-etiléndioxi)propenon

E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-etil-1-(2-metoxi-3,4-etiléndioxi)propenon

E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-propil-1-(2-metoxi-3,4-etiléndioxi)propenon

10 E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-(1-metiletil)-1-(2-metoxi-3,4-etiléndioxi)-

propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-klór-1-(2-metoxi-3,4-  
-etiléndioxi)propenon

15 E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-bróm-1-(2-metoxi-3,4-  
-etiléndioxi)propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-metil-1-(2-metoxi-3,4-  
-etiléndioxi)propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-etil-1-(2-metoxi-3,4-  
-etiléndioxi)propenon

20 E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-propil-1-(2-metoxi-3,4-  
-etiléndioxi)propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-(1-metiletil)-1-(2-metoxi-3,4-  
-etiléndioxi)propenon

25 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-klór-1-(2-metoxi-3,4-  
-etiléndioxi)propenon

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-bróm-1-(2-metoxi-3,4-  
-etiléndioxi)propenon

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-metil-1-(2-metoxi-3,4-  
-etiléndioxi)propenon

30 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-etil-1-(2-metoxi-3,4-  
-etiléndioxi)propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-propil-1-(2,3,4-tri-  
metoxifenil)propenon



E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-(1-metiletil)-1-(2-metoxi-3,4-etiléndioxi)-propenon

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-klór-51-(2-metoxi-3,4-etiléndioxi)propenon

5 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-bróm-1-(2-metoxi-3,4-etiléndioxi)propenon

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-metil-1-(2-metoxi-3,4-etiléndioxi)propenon

10 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-etil-1-(2-metoxi-3,4-etiléndioxi)propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-propil-1-(2-metoxi-3,4-etiléndioxi)propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-(1-metiletil)-1-(2-metoxi-3,4-etiléndioxi)propenon

15 E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-klór-1-(2-metoxi-4,5-metiléndioxi)-propenon

E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-bróm-1-(2-metoxi-4,5-metiléndioxi)-propenon

20 E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-metil-1-(2-metoxi-4,5-metiléndioxi)-propenon

E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-etil-1-(2-metoxi-4,5-metiléndioxi)-propenon

E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-propil-1-(2-metoxi-4,5-metiléndioxi)-propenon

25 E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-(1-metiletil)-1-(2-metoxi-4,5-metiléndioxi)propenon

E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-klór-1-(2-metoxi-4,5-metiléndioxi)propenon

E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-bróm-1-(2-metoxi-4,5-metiléndioxi)-propenon

30 E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-metil-1-(2-metoxi-4,5-metiléndioxi)-propenon

E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-etil-1-(2-metoxi-4,5-metiléndioxi)propenon



E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-propil-1-(2-metoxi-4,5-metiléndioxi)-  
propenon

E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-(1-metiletil)-1-(2-metoxi-4,5-metiléndioxi)-  
propenon

5 E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-klór-1-(2-metoxi-4,5-metilén-  
dioxi)propenon

E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-bróm-1-(2-metoxi-4,5-  
-metiléndioxi)propenon

10 E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-metil-1-(2-metoxi-4,5-  
-metiléndioxi)propenon

E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-etil-1-(2-metoxi-4,5-metilén-  
dioxi)propenon

E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-propil-1-(2-metoxi-4,5-  
-metiléndioxi)propenon

15 E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-(1-metiletil)-1-(2-metoxi-4,5-  
-metiléndioxi)propenon

E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-klór-1-(2-metoxi-4,5-metiléndioxi)-  
propenon

20 E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-bróm-1-(2-metoxi-4,5-metiléndioxi)-  
propenon

E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-metil-1-(2-metoxi-4,5-metiléndioxi)-  
propenon

E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-etil-1-(2-metoxi-4,5-metiléndioxi)-  
propenon

25 E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-propil-1-(2-metoxi-4,5-metiléndioxi)-  
propenon

E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-(1-metiletil)-1-(2-metoxi-4,5-metilén-  
dioxi)propenon

E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-klór-1-(2-metoxi-4,5-metiléndioxi)propenon

30 E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-bróm-1-(2-metoxi-4,5-metiléndioxi)-  
propenon

E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-metil-1-(2-metoxi-4,5-metiléndioxi)-  
propenon

E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-etil-1-(2-metoxi-4,5-metiléndioxi)propenon

E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-propil-1-(2-metoxi-4,5-metiléndioxi)-

propenon

E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-(1-metiletil)-1-(2-metoxi-4,5-metiléndioxi)-

5 propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-klór-1-(2-metoxi-4,5-metiléndioxi)propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-bróm-1-(2-metoxi-4,5-metiléndioxi)propenon

10 E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-metil-1-(2-metoxi-4,5-metiléndioxi)propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-etil-1-(2-metoxi-4,5-metiléndioxi)propenon

15 E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-propil-1-(2-metoxi-4,5-metiléndioxi)propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-(1-metil-etil)-1-(2-metoxi-4,5-metiléndioxi)propenon

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-klór-1-(2-metoxi-4,5-metiléndioxi)propenon

20 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-bróm-1-(2-metoxi-4,5-metiléndioxi)propenon

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-metil-1-(2-metoxi-4,5-metiléndioxi)propenon

25 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-etil-1-(2-metoxi-4,5-metiléndioxi)propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-propil-1-(2,3,4-trimetoxifenil)propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-(1-metiletil)-1-(2-metoxi-4,5-metiléndioxi)-propenon

30 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-klór-1-(2-metoxi-4,5-metiléndioxi)propenon

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-bróm-1-(2-metoxi-4,5-metiléndioxi)propenon

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-metil-1-(2-metoxi-4,5-metiléndioxi)propenon

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-etil-1-(2-metoxi-4,5-metiléndioxi)propenon

5 E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-propil-1-(2-metoxi-4,5-metiléndioxi)propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-(1-metiletil)-1-(2-metoxi-4,5-metiléndioxi)-propenon

E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-klór-1-(2-metoxi-4,5-etiléndioxi)propenon

10 E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-bróm-1-(2-metoxi-4,5-etiléndioxi)-propenon

E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-metil-1-(2-metoxi-4,5-etiléndioxi)-propenon

E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-etil-1-(2-metoxi-4,5-etiléndioxi)propenon

15 E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-propil-1-(2-metoxi-4,5-etiléndioxi)-propenon

E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-(1-metiletil)-1-(2-metoxi-4,5-etiléndioxi)-propenon

E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-klór-1-(2-metoxi-4,5-etiléndioxi)propenon

20 E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-bróm-1-(2-metoxi-4,5-etiléndioxi)propenon

E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-metil-1-(2-metoxi-4,5-etiléndioxi)propenon

E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-etil-1-(2-metoxi-4,5-etiléndioxi)propenon

E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-propil-1-(2-metoxi-4,5-etiléndioxi)propenon

25 E-3-(3-amino-4-etoxifenil)-2-(1-metiletil)-1-(2-metoxi-4,5-etiléndioxi)-propenon

E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-klór-1-(2-metoxi-4,5-etiléndioxi)propenon

E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-bróm-1-(2-metoxi-4,5-etiléndioxi)propenon

30 E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-metil-1-(2-metoxi-4,5-etiléndioxi)propenon

E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-etil-1-(2-metoxi-4,5-etiléndioxi)propenon



E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-propil-1-(2-metoxi-4,5-etiléndioxi)propenon

E-3-[3-amino-4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-(1-metil-etil)-1-(2-metoxi-4,5-etiléndioxi)propenon

5 E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-klór-1-(2-metoxi-4,5-etiléndioxi)propenon

E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-bróm-1-(2-metoxi-4,5-etiléndioxi)-propenon

E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-metil-1-(2-metoxi-4,5-etiléndioxi)-propenon

10 E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-etil-1-(2-metoxi-4,5-etiléndioxi)propenon

E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-propil-1-(2-metoxi-4,5-etiléndioxi)-propenon

E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-(1-metiletil)-1-(2-metoxi-4,5-etiléndioxi)-propenon

15 E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-klór-1-(2-metoxi-4,5-etiléndioxi)propenon

E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-bróm-1-(2-metoxi-4,5-etiléndioxi)propenon

E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-metil-1-(2-metoxi-4,5-etiléndioxi)propenon

E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-etil-1-(2-metoxi-4,5-etiléndioxi)propenon

E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-propil-1-(2-metoxi-4,5-etiléndioxi)propenon

20 E-3-(4-amino-3-etoxifenil)-2-(1-metiletil)-1-(2-metoxi-4,5-etiléndioxi)-propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-klór-1-(2-metoxi-4,5-etiléndioxi)propenon

25 E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-bróm-1-(2-metoxi-4,5-etiléndioxi)propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-metil-1-(2-metoxi-4,5-etiléndioxi)propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-etil-1-(2-metoxi-4,5-etiléndioxi)propenon

30 E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-propil-1-(2-metoxi-4,5-etiléndioxi)propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-(1-metil-etil)-1-(2-metoxi-4,5-etiléndioxi)propenon

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-klór-1-(2-metoxi-4,5-  
-etiléndioxi)propenon

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-bróm-1-(2-metoxi-4,5-  
-etiléndioxi)propenon

5 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-metil-1-(2-metoxi-4,5-  
-etiléndioxi)propenon

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-etil-1-(2-metoxi-4,5-  
-etiléndioxi)propenon

10 E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-propil-1-(2,3,4-tri-  
metoxifenil)propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-metoxifenil]-2-(1-metiletil)-1-(2-  
metoxi-4,5-etilén-5dioxi)propenon

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-klór-1-(2-metoxi-4,5-  
-etiléndioxi)propenon

15 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-bróm-1-(2-metoxi-4,5-  
-etiléndioxi)propenon

E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-metil-1-(2-metoxi-4,5-  
-etiléndioxi)propenon

20 E-3-[3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-etil-1-(2-metoxi-4,5-  
-etiléndioxi)propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-propil-1-(2-metoxi-  
4,5-etiléndioxi)propenon

E-3-[4-amino-3-(N,N-dimetilamino)-4-etoxifenil]-2-(1-metiletil)-1-(2-  
metoxi-4,5-etiléndioxi)propenon

25 2-aminoecetsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-  
fenil)propenil]fenil}amid

2-aminopropánsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-  
fenil)propenil]fenil}amid

30 2-amino-5-guanidinopentánsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-tri-  
metoxifenil)propenil]-fenil}amid

2-aminoszukcinaminsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-  
fenil)propenil]fenil}amid

- 2-aminoszukcinsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)propenil]fenil}amid
- 2-amino-3-merkaptopropánsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propenil]fenil}amid
- 5 2-aminoglutaminsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)propenil]fenil}amid
- 2-amino-3-metilpentánsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)propenil]fenil}amid
- 2,6-diaminokaprónsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)propenil]fenil}amid
- 10 2-amino-4-metiltiobutánsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propenil]fenil}amid
- 2-aminokaprónsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)propenil]fenil}amid
- 15 2-amino-3-fenilpropánsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)propenil]fenil}amid
- pirrolidin-2-karbonsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)propenil]fenil}amid
- 2-amino-3-hidroxipropánsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propenil]fenil}amid
- 20 2-amino-3-hidroxibutánsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propenil]fenil}amid
- 2-amino-3-(1H-indol-5-il)propánsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propenil]-fenil}amid
- 25 2-amino-3-(4-hidroxifenil)propánsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propenil]-fenil}amid
- 2-amino-2-metilbutánsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)propenil]fenil}amid
- 2-(N-metilamino)ecetsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)propenil]fenil}amid
- 30 2-amino-5-[3-(1-nitroguanidino)]pentánsav(2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-propenil]fenil}amid

1-metilpirrolidin-2-karbonsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-tri-metoxifenil)propenil]-fenil}amid

E-2-metil-3-(1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon

E-2-metil-3-(1-metil-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon

5 E-2-metil-3-(2,3-dihidro-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon

E-2-metil-3-(1-metil-2,3-dihidro-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-propenon

E-2-metil-3-(1-hidroximetil-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-propenon

10 E-2-metil-3-(1-hidroxietil-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-propenon

E-2-metil-3-(1-metoximetil-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-propenon

15 E-2-metil-3-(1-(N,N-dimetilaminoetil)-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon

E-2-metil-3-(1-(N,N-dimetilaminopropil)-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon

E-2-metil-3-[1-(2-pirrolidinoetil)-1-H-indol-5-il]-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-propenon

20 2-aminoecetsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(2,5-dimetoxifenil)propenil]fenil}amid

2-aminopropánsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(2,5-dimetoxifenil)propenil]fenil}amid

25 2-amino-5-guanidinopentánsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(2,5-dimetoxifenil)propenil]fenil}-amid

2-aminoszukcinaminsav(2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(2,5-dimetoxifenil)propenil]fenil}amid

2-aminoszukcinsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(2,5-dimetoxifenil)propenil]fenil}amid

30 2-amino-3-merkaptopropánsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(2,5-dimetoxifenil)propenil]fenil}-amid

2-aminoglutaminsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(2,5-dimetoxifenil)propenil]fenil}amid

2-amino-3-metilpentánsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(2,5-di-  
metoxifenil)propenil]fenil}amid

2,6-diaminokaprónsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(2,5-dimetoxi-  
fenil)propenil]fenil}amid

5 2-amino-4-metiltiobutánsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(2,5-dimetoxi-  
fenil)propenil]fenil}-amid

2-aminokaprónsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(2,5-dimetoxifenil)-  
propenil]fenil}amid

10 2-amino-3-fenilpropánsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-5-(2,5-dimetoxi-  
fenil)propenil]fenil}amid

pirrolidin-2-karbonsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(2,5-dimetoxifenil)-  
propenil]fenil}amid

2-amino-3-hidroxipropánsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(2,5-di-  
metoxifenil)propenil]fenil}amid

15 2-amino-3-hidroxibutánsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(2,5-dimetoxi-  
fenil)propenil]fenil}amid

2-amino-3-(1H-indol-5-il)propánsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(2,5-  
dimetoxifenil)propenil]-fenil}amid

20 2-amino-3-(4-hidroxifenil)propánsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(2,5-  
dimetoxifenil)propenil]-fenil}amid

2-amino-2-metilbutánsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(2,5-dimetoxi-  
fenil)propenil]fenil}amid

2-(N-metilamino)ecetsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(2,5-dimetoxi-  
fenil)propenil]fenil}amid

25 2-amino-5-[3-(1-nitroguanidino)]pentánsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-  
3-(2,5-dimetoxifenil)-propenil]fenil}amid

1-metilpirrolidin-2-karbonsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(2,5-  
dimetoxifenil)propenil]fenil}-amid

E-2-metil-3-(1-H-indol-5-il)-1-(2,5-dimetoxifenil)propenon

30 E-2-metil-3-(1-metil-1-H-indol-5-il)-1-(2,5-dimetoxifenil)propenon

E-2-metil-3-(2,3-dihidro-1-H-indol-5-il)-1-(2,5-dimetoxifenil)propenon

E-2-metil-3-(1-metil-2,3-dihidro-1-H-indol-5-il)-1-(2,5-dimetoxifenil)-  
propenon

E-2-metil-3-(1-hidroximetil-1-H-indol-5-il)-1-(2,5-dimetoxifenil)-  
propenon

E-2-metil-3-(1-hidroxietil-1-H-indol-5-il)-1-(2,5-dimetoxifenil)propenon

E-2-metil-3-(1-metoximetil-1-H-indol-5-il)-1-(2,5-dimetoxifenil)propenon

5 E-2-metil-3-(1-(N,N-dimetilaminoetil)-1-H-indol-5-il)-1-(2,5-dimetoxi-  
fenil)propenon

E-2-metil-3-(1-(N,N-dimetilaminopropil)-1-H-indol-5-il)-1-(2,5-dimetoxi-  
fenil)propenon

10 E-2-metil-3-[1-(2-pirrolidinoetil)-1-H-indol-5-il]-1-(2,5-dimetoxifenil)-  
propenon

2-aminoecetsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3-metoxi-4,5-metilén-  
dioxifenil)propenil]fenil}amid

2-aminopropánsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3-metoxi-4,5-metilén-  
dioxifenil)propenil]fenil}-amid

15 2-amino-5-guanidinopentánsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3-metoxi-  
4,5-metiléndioxifenil)-propenil]fenil}amid

2-aminoszukcinaminsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3-metoxi-4,5-  
-metiléndioxifenil)propenil]fenil}-amid

20 2-aminoszukcinsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3-metoxi-4,5-metilén-  
dioxifenil)propenil]fenil}amid

2-amino-3-merkaptopropánsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3-  
metoxi-4,5-metiléndioxifenil)-propenil]fenil}amid

2-aminoglutaminsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3-metoxi-4,5-  
-metiléndioxifenil)-propenil]fenil}amid

25 2-amino-3-metilpentánsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-S-(3-metoxi-4,5-  
-metiléndioxifenil)propenil]-fenil}amid

2,6-diaminokaprónsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3-metoxi-4,5-  
-metiléndioxifenil)propenil]fenil}-amid

30 2-amino-4-metiltiobutánsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3-metoxi-4,5-  
-metiléndioxifenil)-propenil]fenil}amid

2-aminokaprónsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3-metoxi-4,5-metilén-  
dioxifenil)propenil]fenil}amid

2-amino-3-fenilpropánsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3-metoxi-4,5-metiléndioxifenil)propenil]fenil}amid

pirrolidin-2-karbonsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3-metoxi-4,5-metiléndioxifenil)propenil]fenil}amid

5 2-amino-3-hidroxipropánsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3-metoxi-4,5-metiléndioxifenil)propenil]-fenil}amid

2-amino-3-hidroxibutánsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3-metoxi-4,5-metiléndioxifenil)propenil]-fenil}amid

10 2-amino-3-(1H-indol-5-il)-propánsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3-metoxi-4,5-metiléndioxifenil)propenil]fenil}amid

2-amino-3-(4-hidroxifenil)propánsav(2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3-metoxi-4,5-metiléndioxifenil)propenil]fenil}amid

2-amino-2-metilbutánsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3-metoxi-4,5-metiléndioxifenil)propenil]-fenil}amid

15 2-(N-metilamino)ecetsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3-metoxi-4,5-metiléndioxifenil)propenil]-fenil}amid

2-amino-5-[3-(1-nitroguanidino)]pentánsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3-metoxi-4,5-metiléndioxifenil)propenil]fenil}amid

20 1-metilpirrolidin-2-karbonsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3-metoxi-4,5-metiléndioxifenil)-propenil]fenil}amid

E-2-metil-3-(1H-indol-5-il)-1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxifenil)propenon

E-2-metil-3-(1-metil-1-H-indol-5-il)-1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxifenil)-propenon

25 E-2-metil-3-(2,3-dihidro-1-H-indol-5-il)-1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxifenil)propenon

E-2-metil-3-(1-metil-2,3-dihidro-1-H-indol-5-il)-1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxifenil)propenon

E-2-metil-3-(1-hidroximetil-1-H-indol-5-il)-1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxifenil)propenon

30 E-2-metil-3-(1-hidroxietil-1-H-indol-5-il)-1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxifenil)propenon

E-2-metil-3-(1-metoximetil-1-H-indol-5-il)-1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxifenil)propenon

E-2-metil-3-(1-(N,N-dimetilaminoetil)-1-H-indol-5-il)-1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxifenil)propenon

E-2-metil-3-(1-(N,N-dimetilaminopropil)-1-H-indol-5-il)-1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxifenil)propenon

5 E-2-metil-3-[1-(2-pirrolidinoetil)-1-H-indol-5-il]-1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxifenil)propenon

A találmány szerinti termékek előnyösen a következők:

E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon

E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon

10 E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-metil-1-(2,5-dimetoxifenil)propenon-hidroklorid

E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-bróm-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon

E-2-metil-3-(1-metil-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon

15 E-2-metil-3-(1-metil-2,3-dihidro-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-propenon

E-2-metil-3-(1-metil-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-propenonoxim

E-2-metil-3-[1-(2-dimetilaminoetil)-1-H-indol-5-il]-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon-hidroklorid

20 E-2-metil-3-(1-hidroximetil-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-propenon

E-2-metil-3-(1-metil-1-H-indol-5-il)-1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxifenil)-propenon

25 E-2-metil-3-[1-(2-dimetilaminoetil)-1-H-indol-5-il]-1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxifenil)propenon

(S)-2,6-diaminohexánsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propenil]fenil}amid-dihidroklorid

2-amino-5-[3-(1-nitroguanidino)]pentánsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-propenil]fenil}amid-hidroklorid

30 aminoecetsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propenil]fenil}amid-hidroklorid

(S)-2-amino-3-hidroxipropánsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propenil]fenil}amid-hidroklorid

1-metilpirrolidin-2-karbonsav-{2-metoksi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propenil]-fenil}amid-hidroklorid.

A találmány szerinti termékek lehetnek szabad vagy, ha só képzésre alkalmas szubsztituenszt tartalmaznak, só formájúak. A legalább egy só képzésre alkalmas szubsztituenszt tartalmazó vegyületet előnyösen sóvá alakítjuk. A só képzésre alkalmas szubsztituensek közé tartoznak az amino, alkilamino, dialkilamino, imino, guanidino, hidrazino, imidazolino, pirido, pirimido vagy piridazino szubsztituensek.

Az előnyös só forma a hidroklorid.

A különösen előnyös tulajdonságú só formájú termékek közé tartozik a (S)-2-amino-3-hidroxi-propánsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propenil]fenil}amid-hidroklorid, amelyet az (I/2) képlettel írunk le.

A találmány szerinti termékeket alkalmazhatjuk gyógyászati termékek előállítására, amelyek alkalmasak patológiás állapotok, különösen rák kezelésére.

A találmány vonatkozik a gyógyászati készítményekre is, amelyek találmány szerinti vegyületet tartalmaznak gyógyszerészetileg elfogadható excipienssel kombinációban, amely excipienst az adagolási módozattól függően választunk meg. A gyógyászati készítmény lehet szilárd vagy folyékony vagy liposzóma formájú.

A szilárd készítmények közül említjük a porokat, géleket és kapszulákat. Az orális adagolású formák lehetnek olyan formájúak, amelyek a gyomor savas közegével szemben védettek. A szilárd formáknál felhasználásra kerülő hordozók lehetnek ásványi hordozók, így például foszfátok vagy karbonátok vagy lehetnek szerves hordozók, ilyenek például a laktóz, cellulózok, keményítő vagy polimerek. A folyékony formák lehetnek szuszpenziók vagy diszperziók. Ezek diszpergáló hordozóként vagy vizet vagy valamilyen szerves oldószert (etanol, NMP vagy hasonló) vagy felületaktív anyagok és oldószerek vagy komplexálószerke és oldószerek keverékét tartalmazzák.

A folyékony formák előnyösen lehetnek injekció készítmények, ezeket az ilyen felhasználásra alkalmas formában alakítjuk ki.

Az injekcióval történő adagolásra alkalmas készítmények lehetnek intravénás, intraperitoneális, intramuszkuláris vagy szubkután adagolásúak, előnyös az intravénás készítmények.

5 A találmány szerinti vegyületek dózisait a kezelőorvos állapítja meg az adagolási módtól és a beteg állapotától függően.

A találmány szerinti vegyületeket adagolhatjuk önmagukban vagy más rákellenes szerrel kombinációban. A lehetséges kombinációk közül említjük például a következőket:

10 \* alkilezőszerek, különösen cyclophosphamide, melphalan, ifosfamide, chlorambucil, busulfan, thiotepa, prednimustine, carmustine, lomustine, semustine, streptozotocin, decarbazine, temozolomide, procarbazine és hexamethylmelamin

\* platina-származékok, különösen cisplatin, carboplatin vagy oxaliplatin

\* antibiotikumok, különösen bleomycin, mitomycin vagy dactinomycin

15 \* mikroszatórna elleni (antimicrotubulus) szerek, így különösen vinblastine, vincristine, vindesin, vinorelbin vagy taxoidok (paclitaxel vagy docetaxel)

\* antraciklinek, így különösen doxorubicin, daunorubicin, idarubicin, epirubicin, mitoxantrone vagy losoxantrone

20 \* I és II csoporthoz tartozó topoizomerázok, így etoposide, teniposide, amsacrine, irinotecan, topotecan vagy tomudex

\* fluorpirimidinek, így 5-fluoruracil, UFT vagy floxuridine

\* citidin analógok, így 5-azacitidin, cytarabine, gemcitabine, 6-merkaptomurin vagy 6-tioguanin

25 \* adenzin analógok, így pentostatin, cytarabine vagy fludarabine-foszfát

\* metotrexát és folinsav

\* különböző enzimek és vegyületek, így L-aszparagináz, hidroxikarbamid, transz-retinsav, suramine, dexrazoxane, amifostine, herceptin valamint ösztrogén és androgén hormonok

30 \* antivaszkuláris szerek, így combretastatine-származékok vagy colchicine-származékok, valamint ezek prodrugjai.

Lehetséges az is, hogy a találmány szerinti vegyületeket radioterápiával kombináljuk. Ezeket a kezeléseket végezhetjük egyidejűleg, külön-külön vagy

egymást követően. A kezelést a doktor állapítja meg a kezelni kívánt betegről függően.

A találmány szerinti termékek elősegíthetik a vaszkuláris szövetekből származó sejt kötegek, csomók dezintegrálását. Közelebbről, a találmány szerinti termékek első terápiás alkalmazásukban gátolják a rákos sejtek növekedését és egyidejűleg a meglévő véredények elbomlását. Az ereződés gátlását az alábbiakban ismertetésre kerülő sejt leválási teszttel határozzuk meg.

### **Vizsgálat a vaszkularizáció gátlásának meghatározására**

Az endoteliális sejtek leválásának meghatározására szolgáló teszt célja a termékek kiválasztása in vitro aktivitásuk alapján. Az endoteliális sejtek leválásának meghatározására irányuló vizsgálatnál az endoteliális sejteket lemezekbe inokuláljuk, amelyek alját egy kötőanyaggal előnyösen zselatinnal, vagy fibronectinnel vagy vitronectinnel vontuk be, majd ezután a sejteket tenyésztjük legalább egy vizsgálati vegyületet tartalmazó közegben, a sejteket fluoreszcensz anyaggal jelöljük, majd a levált sejteket mosással eltávolítjuk és a visszamaradó sejtek fluoreszcenciáját fluoriméterrel meghatározzuk.

A vizsgálat során tehát mérjük az endoteliális sejtek leválását, amelyeket kötőanyagot tartalmazó szubsztrátumon tenyésztünk, amely kötőanyag fibronectin, vitronectin vagy zselatin. Előnyösen 1 nappal a 96-lyukú tenyésztőlemezek sejtekkel való inokulálását követően a tenyésztőközeget egy vizsgálati vegyületet tartalmazó közeggel helyettesítjük, amely nem tartalmaz szérumot. Ezt a készítményt hatszor készítjük el három különböző koncentrációban (0,1, 0,3 és 0,6  $\mu\text{M}$ ), majd szintén hat kontrollt készítünk, amely nem tartalmaz antivaszkuláris terméket. 2 órával a vizsgálati vegyülettel végzett kezelés után a sejteket calcein-AM anyaggal jelöljük (1,6  $\mu\text{g/ml}$ ) a tenyészközegben, amely 0,1% BSA-t tartalmaz. A levált sejteket elválasztjuk tenyészközeggel való mosással, amely 0,1% szarvasmarha szérumalbumint tartalmaz; minden lyukba 100  $\mu\text{l}$  tápközeget adagolunk. A visszamaradó sejtek fluoreszcenciáját fluoriméterrel mérjük, az adatokat a kontrollhoz (kezeletlen sejtek) viszonyítva fejezzük ki.

Az endoteliális sejtek leválásnak mértékét in vitro a következőképpen határozzuk meg. HDMEC sejteket (Human Dermal Microvascular Endothelial Cells, Promocell, c-122102) tenyésztünk ECGM-MV tápközegben, amely 5%

borjú magzatsérumot, növekedési faktorokat (EGF 10 ng/ml, hidrocortizone 1 µg/ml, 0,4% növekedési adalék heparinnal) és antibiotikumokat (amphotericin 50 ng/ml, gentamicin 50 µg/ml) tartalmaz. A leválás vizsgálatához a HDMEC sejteket inokuláljuk (5000 sejt tiszta fenekű, 96-lyukú lemezen, Costar) inokuláljuk, amely lemezeket előzőleg fibronectin (10 µg/ml) vagy vitronectin (1 µg/ml) vagy zselatin bevonattal láttunk el. 24 óra elteltével a tápközeget egy másik közeggel helyettesítjük, amely 0,1% BSA ECGM-MV közeget és a vizsgált terméket tartalmazza. A vizsgálati koncentrációk minden vegyület esetében 0,1-0,3 és 1 µM. 2 órával a kezelést követően a sejteket 1 órán át calceinnel (1,6 µg/ml, Molecular Probes) jelöljük 0,1% BSA ECGM-MV tápközegben. A levált sejteket ezután eltávolítjuk 0,1% BSA ECGM-MV közeggel való mosással; 100 µM közeget adagolunk mindegyik lyukba. Ezután mérjük a lyukakban a szubsztrátumokhoz kötött sejtek számát fluoriméterrel (Spectrafluor Plus, Tecan, extinkció 485 nm, emisszió 535 nm). Hat párhuzamos mérést végzünk és ezeknek átlagát vesszük, a kapott adatok a kontrollhoz viszonyított (kezeletlen sejtek) százalékos értékek.

15%-os vagy ennél nagyobb sejt leválást tekintünk szignifikánsnak.

A találmány szerinti termékek alkalmasak lehetnek tubulin polimerizáció gátlására in vitro.

#### 20 A tubulin polimerizáció gátlás meghatározása

A tubulint sertés agyból nyertük ismert módon (Shelanski és mtsai, 1973, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 70, 765-768; Weingarten és mtsai, 1975, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 72, 1858-1862). Röviden, úgy járunk el, hogy az agyat megőröljük, centrifugáljuk extrakciós pufferban, majd a tubulint, amely a felülúszó extraktumában van jelen, két egymást követő polimerizációs ciklusnak vetjük alá 37°C-on, majd 4°C-on depolimerizáljuk mielőtt az MAP-k-től elválasztjuk (Microtubule Associated Proteins) kromatográfiával foszfocellulóz P11 oszlopon (Whatman). Az így kinyert tubulin több, mint 95%-os tisztaságú. Ezt RB/2 30% glicerinnel pufferban tároljuk, a puffer összetétele MES-NaOH [2-(N-morfolino)etánszulfonsav] 50 mM, pH 6,8; MgCl<sub>2</sub> 0,25 mM; EGTA 0,5 mM; 30tf% glicerinnel, GTP (guanozin-5'-trifoszfát) 0,2 mM.

A tubulin mikrotubulusokká való polimerizációját turbiditás méréssel követjük az alábbiak szerint; beállítjuk a 10µM (1 mg/ml) tubulin koncentrációt

az RB/2 30% glicerín pufferban, amelyhez 1 mM GTP-t és 6 mM  $\text{MgCl}_2$ -t adagoltunk. A polimerizációt a hőmérséklet  $6^\circ\text{C}$ -ról  $37^\circ\text{C}$ -ra való növelésével indítjuk, ezt 1 cm optikai úthosszúságú küvettában végezzük, majd a küvettát Uvikon 931 spektrofotométerbe (Kontron) helyezzük, amely termosztatikusan szabályozott küvettatartóval van felszerelve. Az oldat turbiditásának növekedését 350 nm-en mérjük.

A terméket 1 mM mennyiségben DMSO-ban oldjuk és különböző koncentrációban (0,5-10  $\mu\text{M}$ ) a tubulin oldathoz adagoljuk a polimerizációt megelőzően. Az  $\text{IC}_{50}$  értéket mérjük, ez az a termék koncentráció, amely 50%-ban gátolja a polimerizációt. Azt a terméket tekintjük igen aktívnak, amelynek  $\text{IC}_{50}$  értéke kisebb vagy egyenlő 3  $\mu\text{M}$ .

### **HeLa sejt proliferáció gátlásának meghatározása**

A HeLa sejtek proliferációját a [ $^{14}\text{C}$ ]-timidin beépülésének mérésével vizsgáljuk a következők szerint. A HeLa sejteket (humán eredetű epitheliális tumor sejtek) DMEM tápközegben (Gibco) tenyésztjük, amely tápközeg 10% borjú magzati szérumot és antibiotikumokat (1% penicillin, 1% streptomycin) tartalmaz. A proliferációs vizsgálatához a sejteket 96-lyukú cytostar mikrolemezekbe (Amersham) oltjuk 5000 sejt/lyuk mennyiségben. A [ $^{14}\text{C}$ ]-timidint (0,1  $\mu\text{Ci/lyuk}$ ) és a vizsgálandó terméket ezután beadagoljuk, a terméket különböző, 10  $\mu\text{M}$  értékig terjedő koncentrációkban alkalmazzuk; a DMSO mennyisége (a termék oldásához használt oldószer) nem haladhatja meg a 0,5% mennyiséget a tápközegben. 48 órán át  $37^\circ\text{C}$ -on végzett inkubálás után a sejtekbe beépült radioaktivitást mérjük a lemezek TRI-LUX számlálóval (Wallac) végzett számlálásával. Az  $\text{IC}_{50}$  érték az a koncentráció, amelynél a termék radioaktivitása 50%-os mértékben csökken a kezeltlen kontrollhoz viszonyítva. Azt a terméket tekintjük citotoxikusnak, amelynek  $\text{IC}_{50}$  értéke kisebb, mint 1  $\mu\text{M}$ .

### **HDMEC endotheliális sejtek leválásának vizsgálata**

Az endotheliális sejtek in vitro leválásának vizsgálatát a következőképpen végeztük. HDMEC sejteket (Human Dermal Microvascular Endothelial Cells, Promocell, c-122102) tenyésztettünk ECGM-MV tápközegben, amely 5% borjú magzati szérumot, növekedési faktorokat (EGF 10 ng/ml, hidrocortizone 1  $\mu\text{g/ml}$ , 0,4% növekedési adalék heparinnal) és antibiotikumokat (amphotericine 50 ng/ml, gentamicin 50  $\mu\text{g/ml}$ ) tartalmaz. A vizsgálatához a HDMEC sejteket

inokuláljuk egy tiszta fenekű, 96-lyukú lemez lyukaiban 5000 sejt/lyuk mennyiségben (Costar), a lyukakat előzőleg fibronectinnel (10 µg/ml) vagy vitronectinnel (1 µg/ml) vagy zselatinnal vontuk be. 24 óra elteltével a tápközeget 0,1% BSA ECGM-MV tápközzel cseréljük le, amely a vizsgálati vegyületet tartalmazza. A vizsgálati koncentráció mindegyik vegyületnél 0,1-0,3 és 1 µM. 2 órával a kezelés után a sejteket 1 órán át calceinnel jelöljük (1,6 µg/ml, Molecular Probes), amelyet 0,1% BSA ECGM-MV közeg tartalmaz. A levált sejteket ezután mosással eltávolítjuk (0,1% BSA ECGM-MV közeg); 100 µl tápközeget alkalmazunk mindegyik lyuknál. A szubsztrátumhoz kötődött, visszamaradó sejtek fluoreszcenciáját fluoriméterrel mérjük (Spectrafluor Plus, Tecan, extinkció 485 nm, emisszió 535 nm). Az adatok hat mérés átlagát jelentik és a kontroll (kezeletlen sejtek) százalékában vannak kifejezve. Azt tekintjük szignifikáns hatásnak, ha a sejt leválasztási hatás 15% vagy ennél nagyobb.

#### **Tumor necrosis in vivo meghatározása**

IFFA-CREDO (Domaine des Oncins, 69210 L'Arbresle, Franciaország) által a Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME, USA cégtől beszerezett fajokból vagy a Charles River France (76410 St Aubin les Elbeuf, Franciaország) cég által a Charles River, USA cégtől beszerezett fajokból tenyésztett egereket alkalmaztunk. Az egerek a vizsgálat kezdeténél több, mint 18 g tömegűek voltak. A kísérleti állatok szabadon hozzáférhettek táphoz (UAR reference 113, Villemoisson, 91160 Epinay sur Orge, Franciaország), valamint vízhez.

A felhasznált tumorok a saját laboratóriumban transzplantált tumorok. Ezen tumorok mindegyike fellelhető a Frederick Cancer Research Facility-nél (Frederick, MD, USA) a National Cancer Institute (NCI) vagy az American Type Culture Collection (ATCC, Rockville, MD, USA) fagyasztott tumor lerakatában.

A tumor transzplantációs eljárás, a kemoterápia és a vizsgálati adatok analízise részletezve vannak (CORBETT, T.H., LEOPOLD, W.R., DYKES D.J., ROBERTS, B.J., GRISWOLD, D.P., Jr és SCHABEL, P.M., Jr., Toxicity and anticancer activity of new triazine antifolate (NSC 127755), Cancer Res., 1982a, 42, 1707-1715; CORBETT, T.H., ROBERTS, B.J., TRADER, M.W., LASTER, W.R., Jr., GRISWOLD, D.P., Jr és SCHABEL, P.M., Jr., Response

of transplantable tumors of mice to anthracenedione derivatives alone and in combination with clinically useful agents, Cancer Treat, Rep., 1982b, 66, 1187-1200).

Összegezve, a kísérleteknél alkalmazott állatokat összegyűjtöttük és két-  
5 oldalasan implantáltuk a 0. napon (zéro).

A szilárd tumorokat szabadon hagytuk növekedni a kívánt méretre. Az egereknek ezután a vizsgálati vegyületeket adagoltuk intravénásan oldat formájában.

A tumor mintavételt általában (de nem szükségszerűen) 24 órával a keze-  
10 lést követően végeztük.

Az egereket a fej eltávolításával elpusztítottuk. Az implantált tumorokat a tumorokat befedő bőr, valamint a szomszédos szövetek mentén eltávolítottuk és 10tf% formaldehidben (Carlo Erba, Val de Reuil, Franciaország) tároltuk.

A mintákat ezután kezeltük, daraboltuk, hematoxilinnal, eozinnal és sáfránysárgával megfestettük, majd makroszkópiusan vizsgáltuk. A tumor  
15 necrosis (necrosis ± degeneráció) mikroszkóposan értékeltük a következő 0-5 közötti besorolás szerint:

0= nincs necrosis

1= minimális, <5%

20 2= kicsi, 5-25%

3= közepes, 25-50%

4= kifejezett, 50-75%

5= nagy, >75%.

A vizsgálati vegyületek beadagolása után 24 órával meghatározott tumor  
25 necrosis értékek csupán a vegyülettől függő necrosisnak felelnek meg, amelyet biztonsággal megkülönböztethetünk a kísérletből eredő bármilyen meglévő necrosistól.

A kísérlet miatt létrejövő necrosis mértékét kezeletlen kontrollon határozzuk meg.

30 A tumor model C51 rágcsló adenocarcinoma. Ez a vastagbél tumor III fokozatú nyálkahártya vastagbél adenoma. Ezt széria szubkután passzálással tartjuk fenn minden 18. napon nőstény BALB/c egereken. A kísérleteket nőstény BALB/c egereken végeztük.

## Eredmények

A közölt paraméterek mellett a következő eredményeket kaptuk az alábbi példákra:

1. példa: kiválasztott dózis: 24,5 mg/kg/injekció - 5 fokozatú necrosis

2. példa: kiválasztott dózis: 50 mg/kg/injekció - 5 fokozatú necrosis.

## Meghatározások

A "halogénatom" jelentése F, Cl, Br vagy I.

Az "egyenes láncú 1-7 szénatomos alkilcsoport" jelentése: metil-, etil-, n-propil-, n-butil-, n-pentil-, n-hexil- vagy n-heptil-csoport.

Az "elágazó láncú 1-7 szénatomos alkilcsoport" jelentése: 1-metiletil-, 1-metilpropil-, 2-metilpropil-, 1,1-dimetiletil-, 1-metilbutil-, 2-metilbutil-, 3-metilbutil-, 1,1-dimetilpropil-, 1,2-dimetilpropil-, 2,2-dimetilpropil-, 1-metilpentil-, 2-metilpentil-, 3-metilpentil-, 4-metilpentil-, 1,1-dimetilbutil-, 1,2-dimetilbutil-, 1,3-dimetilbutil-, 2,2-dimetilbutil-, 2,3-dimetilbutil-, 3,3-dimetilbutil-, 1,1,2-trimetilpropil-, 1,2,2-trimetilpropil-, 1-etil-1-metilpropil-, 1-etil-2-metilpropil-, 1-etilbutil-, 2-etilbutil-, 1-metilhexil-, 2-metilhexil-, 3-metilhexil-, 4-metilhexil-, 5-metilhexil-, 1,1-dimetilpentil-, 1,2-dimetilpentil-, 1,3-dimetilpentil-, 1,4-dimetilpentil-, 2,2-dimetilpentil-, 2,3-dimetilpentil-, 2,4-dimetilpentil-, 3,3-dimetilpentil-, 3,4-dimetilpentil-, 4,4-dimetilpentil-, 1,1,2-trimetilbutil-, 1,1,3-trimetilbutil-, 1,2,2-trimetilbutil-, 1,2,3-trimetilbutil-, 1,3,3-trimetilbutil-, 2,2,3-trimetilbutil-, 2,3,3-trimetilbutil-, 1,1,2,2-tetrametilpropil-, 1-etilpentil-, 2-etilpentil-, 3-etilpentil-, 1-etil-1-metilbutil-, 1-etil-2-metilbutil-, 1-etil-3-metilbutil-, 2-etil-1-metilbutil-, 2-etil-2-metilbutil-, 2-etil-3-metilbutil-, 1-propilbutil-, 1-(1-metiletil)butil-, 1-(1-metiletil)-2-metilpropil-csoport.

A "cikloalkilcsoport" jelentése lehet: ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptil- vagy biciklo[2,2,1]heptil-csoport.

Az "arilcsoport" jelentése lehet: fenil-, naftil-, piridil-, kinoleil-, izokinoleil-, pirimidil-, piperazinil-, triazinil-, karbazolil-, imidazolil-, tiazolil-, oxazolil-, benzimidazolil-, benzotiazolil-, benzoxazolil-, triazolil-, tetrazolil-, benzotriazolil-, tienil-, furil-, pirolil-, benzotienil-, benzofuril- vagy indolilcsoport.

Az "aralkilcsoport" jelentése alkilcsoport, amely valamely fentiek szerinti arilcsoporttal szubsztituált. Ilyen például a benzilcsoport.

A "szubsztituált" kifejezés a "szubsztituált egyenes láncú 1-7 szénatomos alkil-", "szubsztituált elágazó láncú 1-7 szénatomos alkil-", "szubsztituált cikloalkil-" vagy "szubsztituált aralkilcsoportok"-ban H atomtól eltérő szubsztituenszt jelent, amely lehet például: F, Cl, Br, I, N(R7, R8), N(O)(R7, R8), NO, NO<sub>2</sub>, O(R7), S(R7), SO(R7), SO<sub>2</sub>(R7), OSO<sub>2</sub>(R7), PO<sub>3</sub>(R7), OPO<sub>3</sub>(R7), CO(R7), COO-(R7), CONH-(R7), CON(R7, R8), CN, C=C-(R7), N=C-(R9), aril-, aralkil-, heteroaril- vagy heteroaralkil-csoport, ahol az R7, R8 jelentése egymástól függetlenül H, alkil-, alkilén-, aril-, heteroaril-, aralkil-, C(O)-(R7), C(S)-(R7), alkil-O(R7), alkil-S(R7) vagy alkil-N(R7, R8) csoport, amelyben, ha R7 és R8 egyidejűleg jelen vannak, azok együttesen egy gyűrűt jelentése alkothatnak, R9 jelentése alkil-, alkilén-, aril-, heteroaril-, aralkil-, alkil-O(R7), alkil-S(R7) vagy alkil-N(R7,R8) csoport; valamint bármely más elfogadható szubsztituens, amely a szakterületen jártas szakember számára ismert.

Az "aminosav" jelentése valamely természetes vagy mesterséges aminosav enantiomer tiszta formában vagy keverék formában.

A "metabolizálható szubsztituens" jelentése bármilyen szubsztituens, amely legalább egy funkciós csoportot tartalmaz, amely az élő szervezet metabolizmusa során lehasad. Ilyen hasítható funkciós csoportok közé tartoznak például az amidok, imidek, iminek, észterek, laktonok, laktámok, acetálok, hemiacetálok, karbonátok, karbamátok és karbamidok.

A "szerves sav" jelentése valamely szerves molekula, amely legalább egy protont adó funkciós csoportot tartalmaz, ilyen például a COOH, SO<sub>3</sub>H, OSO<sub>3</sub>H, PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> és adott esetben OH, ha ez utóbbi funkciós csoport közvetlenül egy aromás vagy heteroaromás maghoz kapcsolódik.

Az "ásványi sav" kifejezés proton (H<sup>+</sup>)-leadó ásványi termékeket jelent, ilyenek például a HCl, HBr, HI, HIO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>S, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> vagy HNO<sub>3</sub>; vagy olyan vegyületekre vonatkozik, amelyek reakció révén ásványi savakat képesek leadni, ilyenek például: AlCl<sub>3</sub>, AlBr<sub>3</sub>, SnCl<sub>4</sub>, SiCl<sub>4</sub>, TiCl<sub>4</sub>, FeCl<sub>3</sub> vagy RuCl<sub>3</sub>, ezek protikus oldószerrel, például vízzel reakcióba léphetnek a következő egyenlet szerint:  $M_aZ_b + bH_2O \rightarrow a\{M(OH)_b \text{ és/vagy } [MO_n(OH)_{b-2n} + nH_2O]\} + bHZ$ , ahol a, b és n jelentése teljes vagy reális sztöchiometriai koeffi-



ciens, M jelentése valamely a fentiekben példaképpen említett fém és Z jelentése halogénatom.

A következőkben az (I) általános képletű termékeket olyan (I) általános képletnek megfelelő vegyületként írjuk le, amelynek képletében Ar helyén n számú metoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport van, ahol n értéke 2, 3 vagy 4 és a metoxicsoportok helyzete a fenilcsoporton a fentiekben megadottak szerinti.

Az (I/1) általános képletnek megfelelő kalkonokat - a képletben X jelentése oxigénatom, Y jelentése halogénatomtól eltérő és n, R<sub>1</sub> s R<sub>2</sub> jelentése a fenti, ahol R<sub>1</sub> vagy R<sub>2</sub> egy aminocsoportot jelent - úgy állítjuk elő, hogy egy (II) általános képletű aromás ketont - a képletben Y jelentése halogénatomtól eltérő - egy (III) általános képletű aromás aldehiddel reagáltatunk a következő publikációban ismertetett körülmények között: J. Med. Chem. 1990, 33, 1948. A kapcsolást követően a nitrocsoportot aminocsoporttal redukáljuk, az eljárást az A reakcióvázlaton mutatjuk be.

Az eljárást általában egy Soxhlet típusú berendezésben végezzük az alkohol, így például etanol visszafolyatási hőmérsékletén piperidin, ecetsav és molekulaszita jelenlétében.

A (II) általános képletű keton és a (III) általános képletű aldehid közötti reakciót olyan esetben is kivitelezhetjük, ahol az R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> csoport jelentése nitrocsoport helyett aminocsoport áll. A kapcsolást úgy is elvégezhetjük, ha az R<sub>1</sub> vagy R<sub>2</sub> csoport jelentése védőcsoportot tartalmazó amincsoport, ez lehet például a korlátozás szándéka nélkül terc-butiloxikarbonilamino-csoport (NHBoc). A védőcsoport hasítását az aromás amincsoporton végezhetjük például a következő publikációban leírtak szerint: Protective Groups in Organic Chemistry (szerk. Wiley). A mi adott esetünkben a nitrocsoport aminocsoporttá való redukálását végezhetjük például katalitikus eljárással, például hidrogénnel egy katalizátor, például 3% palládium/szénhordozós katalizátor jelenlétében vagy kémiai úton, például vas alkalmazásával sósav vagy ón-klorid jelenlétében.

A (III) általános képletű aromás aldehidek vagy kereskedelmi forgalomban beszerezhetők, vagy az irodalomban ismertetett módon előállíthatók.



A (II) általános képletű aromás ketonok a szakirodalomból ismertek és általában a megfelelő, kereskedelmi forgalomban beszerezhető aromás aldehidekből állíthatók elő. Ha Y jelentése egy adott esetben szubsztituált alkil- vagy aralkilcsoport, az eljárást előnyösen úgy végezzük, hogy az aldehidet a megfelelően megválasztott szerves fém reagenssel reagáltatjuk, majd a kapott benzilalkoholt oxidáljuk például a következő publikációban leírt körülmények alkalmazásával: J. Med. Chem., 1990, 33, 1948. Ha Y jelentése karboxil-, karboxilát- vagy karboxamid-csoport, előnyösen az aldehidet diazoacetáttal reagáltatjuk a következő publikációban leírtak szerint: Synlett, 1996, 369.

Az (I/1) általános képletnek megfelelő kalkonokat - a képletben X jelentése oxigénatom, Y jelentése halogénatom, előnyösen bróm- vagy klóratom és n, R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> jelentése a fenti úgy, hogy R<sub>1</sub> vagy R<sub>2</sub> aminocsoportot jelent - előállíthatjuk úgy, hogy halogénezést végzünk, majd a kalkon vegyületet, amelyben Y jelentése hidrogénatom, dehidrohalogénezzük a B reakcióvázlat szerint. Különösen előnyösen ezt az addíciós-eliminációs reakciót védett aminocsoport jelenlétében végezzük, ez lehet nitro- vagy NHBoc csoport, majd ezután végezzük a redukálást vagy a védőcsoport eltávolítást.

A halogén bevitelét, ez előnyösen bróm- vagy klóratom, általában oldószer jelenlétében végezzük, ez lehet például kloroform vagy szén-tetraklorid, 0°C és 50°C közötti hőmérsékleten. A dehidrohalogénezést általában oldószerben, például diklórmétánban végezzük egy szerves vagy ásványi bázis, például trietilamin, nátrium-hidroxid vagy kálium-karbonát jelenlétében 0°C és a reakcióközeg visszafolyatási pontja közötti hőmérsékleten.

Az olyan (I/1) általános képletnek megfelelő kalkonokat, amelyek képletében X jelentése oxigénatom, Y jelentése halogénatomtól eltérő és n, R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> jelentése a fenti és R<sub>1</sub> vagy R<sub>2</sub> aminocsoportot jelent - előállíthatjuk az olyan (I) általános képletű vegyület nukleofil helyettesítésével, amelynek képletében Y jelentése halogénatom, előnyösen brómatom. Ebben az esetben előnyös a ketoncsoportot védeni, az eljárást a C reakcióvázlat szerint végezzük.

Az olyan (I/1) általános képletű kalkonokat, amelyek képletében X jelentése oxigénatom, Y jelentése szubsztituált metilén-csoport és n, R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> jelentése a fenti és R<sub>1</sub> vagy R<sub>2</sub> aminocsoportot jelent, előállíthatjuk olyan (I) általános képletű vegyület nukleofil helyettesítésével, amelynek képletében Y jelentése

brómmetil-csoport a következő publikációból ismert körülmények között: J. Org. Chem., 1967, 3830. A reakciót a D reakcióvázlaton mutatjuk be. A C és D reakcióvázlatokon a korlátozás szándéka nélkül mutatjuk be a kalkon vegyületen az Y szubsztituens módosítását, azonban erre a szakember számára ismert bármilyen más módszer jelentése alkalmazható.

Az olyan (I/1) általános képletű kalkon vegyületeket, amelyek képletében X jelentése  $N-OR_3$  és Y, n,  $R_1$  és  $R_2$  jelentése a fenti és  $R_1$  vagy  $R_2$  aminocsoportot jelent, úgy állítjuk elő, hogy hidroxilamint reagáltatunk olyan (I) általános képletű vegyülettel, amelynek képletében X jelentése oxigénatom

A reakciót az E reakcióvázlaton mutatjuk be.

A találmány vonatkozik továbbá az (I/1) általános képletnek megfelelő vegyületek prodrugjaira, különösen vízben oldható prodrugjaira is, amely képletben X jelentése oxigénatom vagy  $N-OR_3$  csoport és Y, n,  $R_1$  és  $R_2$  jelentése a fenti és  $R_1$  vagy  $R_2$  jelentése egy aminocsoport hasítható származéka. Az aminocsoport hasítható származékai alatt különösen előnyösek azok az aminosav-származékok, amelyeket peptid-típusú kötással állítunk elő a következők között:

- (i) egy (I) általános képletű vegyület, amelynek képletében X jelentése oxigénatom vagy  $N-OR_3$  csoport és Y, n,  $R_1$  és  $R_2$  jelentése a fenti és  $R_1$  vagy  $R_2$  jelentése aminocsoport, és
- (ii) egy természetes vagy módosított aminosav adott esetben védett formában a karbonsavcsoport kivételével, az F reakcióvázlat szerint oly módon, hogy ha az aminosav részlegesen védett, a kapcsolást egy védőcsoport eltávolítási lépés követi.

A peptid-típusú kötések létrehozását ismert körülmények között végezzük szerves oldószerben, például diklórmétánban, egy kapcsolószer és/vagy aktiválószer, például a korlátozás szándéka nélkül EDCI/HOBT keverék jelenlétében.

A következő példákkal a találmány szerinti megoldást mutatjuk be közelebbről.



## 1. példa

### **E-3-(3-Amino-4-metoxifenil)-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon** **((1) képletű vegyület)**

1. lépés: 2,24 g 1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenont (előállítás: Biorg. Med.  
5 Chem. 1998, 8(9), 1051), 1,85 g 3-nitro-4-metoxibenz-aldehydet, 2 ml  
piperidint és 1 ml ecetsavat 20 ml etanolban egymást követően beadagolunk  
egy 25 ml-es háromnyakú lombikba, ami 3 Å molekulaszitával töltött Soxhlet  
készülékkel ellátott. A keveréket 48 órán keresztül visszafolyatás közben mele-  
gítjük, majd lehűtjük, csökkentett nyomáson betöményítjük és 100 ml etil-  
10 acetátban felvesszük. A szerves fázist vízzel mossuk, magnézium-szulfáton  
szárítjuk, csökkentett nyomáson betöményítjük. A nyers terméket flash kroma-  
tográfiával szilikagélen (70-230 mesh) tisztítjuk, majd ciklohexán/etil-acetát  
80/20 keverékkel eluáljuk. Így 2 g E-3-(3-nitro-4-metoxifenil)-2-metil-1-(3,4,5-  
-trimetoxifenil)propenont nyerünk, amely kb. 5% Z izomert tartalmaz, a termék  
15 sárga, szilárd anyag, o.p.: 45 és 50°C között.

2. lépés: 485 mg előző lépés szerint nyert 3-(3-nitro-4-metoxifenil)-2-  
-metil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenont 20 ml etanolban és 2,5 ml vízben  
szuszpendálva egy 50 ml-es háromnyakú lombikba adagolunk. A kapott keve-  
réket visszafolyatásig melegítjük, majd hozzáadunk 0,25 ml 37%-os sósavat,  
20 majd adagokban 2,09 g vasreszeléket. A visszafolyatást ezután 30 percig még  
végezzük, majd a keveréket lehűtjük, hozzáadunk 2 g kálium-karbonátot, az  
oldhatatlan anyagot szűrjük és háromszor 25 ml etanollal mossuk. Ezután a  
szűrleteket csökkentett nyomáson betöményítjük, a visszamaradó anyagot 50  
ml vízben felvesszük, 3x 50 ml etil-acetátban extraháljuk, a szerves fázisokat  
25 egyesítjük, vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és csökkentett nyo-  
máson betöményítjük. Az így kapott narancsszínű anyagot flash kromatográfi-  
ával szilikagélen (70-230 mesh) tisztítjuk (ciklohexán/etil-acetát 70/30). Így  
0,35 g tiszta E-3-(3-amino-10 4-metoxifenil)-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-  
propenont nyerünk, a termék halványsárga poranyag, jellemzői:

- 30 - o.p.: (Kofler) = 142°C,
- elemanalízis: %C = 67,26; %H = 6,80; %N = 3,97.

## 2. példa

### **E-3-(4-Amino-3-metoxifenil)-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon**

## **((2) képletű vegyület)**

**1. lépés:** az 1. példa 1. lépése szerint járunk el, de a kiindulási anyag 2,24 g 1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon és 1,81 g 4-nitro-3-metoxibenzaldehyd 75 ml etanolban, amely 2 ml piperidint és 1 ml ecetsavat tartalmaz, a visszafolyatást 96 órán át végezzük, majd a kapott anyagot szilikagélen (70-230 mesh) flash kromatográfiával tisztítjuk (ciklohexán/etil-acetát 80/20). Így 0,7 g E-3-(4-nitro-3-metoxifenil)-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenont nyerünk, ami a Z izomertől mentes, a termék igen viszkózus sárga olaj.

**2. lépés:** az 1. példa 2. lépésében leírtak szerint járunk el, de 700 mg 3-(4-nitro-3-metoxifenil)-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenonból és 3,09 g vasreszelékből indulunk ki, a flash kromatográfiával végzett tisztítás után (70-230 mesh) (ciklohexán/etil-acetát 70/30) 0,55 g tiszta E-3-(4-amino-3-metoxifenil)-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenont nyerünk, a termék halványsárga poranyag, jellemzői:

- o.p.: (Kofler) = 140°C,
- elemanalízis: %C = 67,27; %H = 6,68; %N = 3,93.

## **3. példa**

### **E-3-(3-Amino-4-metoxifenil)-2-metil-1-(2,5-dimetoxifenil)propenon-hidroklorid**

## **((3) képletű vegyület)**

**1. lépés :** az 1. példa 1. lépése szerint járunk el, de a kiindulási anyag 3,8 g 1-(2,5-dimetoxifenil)propenon és 3,7 g 3-nitro-4-metoxibenzaldehyd 75 ml etanolban, amely 4 ml piperidint és 2 ml ecetsavat tartalmaz, a visszafolyatást 96 órán át végezzük, majd a kapott anyagot szilikagélen (70-230 mesh) flash kromatográfiával tisztítjuk (ciklohexán/etil-acetát 80/20). A kapott anyagot izopropil-acetátból átkristályosítjuk, így 0,3 g E-3-(3-nitro-4-metoxifenil)-2-metil-1-(2,5-dimetoxifenil)propenont nyerünk, ez a Z izomertől mentes, a termék sárga, kristályos anyag, o.p.: 104°C.

**2. lépés:** az 1. példa 2. lépése szerint járunk el, de a kiindulási anyag 280 mg 3-(3-nitro-4-metoxifenil)-2-metil-1-(2,5-dimetoxifenil)propenon és 1,03 g vas, tisztítás után a hidrokloridot etanol és dietil-éter keverékéből átkristályosítjuk, így 0,25 g tiszta E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-metil-1-(2,5-dimetoxi-



fenil)propenon-hidrokloridot nyerünk halványsárga, kristályos anyag formájában, jellemzői:

- o.p.: (Kofler) = 178°C

- elemanalízis: %C = 62,47; %H = 6,01; %N = 3,77; %Cl = 9,14

#### 4. példa

#### **E-3-(3-Amino-4-metoxifenil)-2-bróm-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon ((4) képletű vegyület)**

**1. lépés:** az 1. példa 1. lépése szerint járunk el, de a kiindulási anyag 3,8 g 3,4,5-trimetoxiacetofenon és 3,44 g 3-nitro-4-metoxibenzaldehid 95 ml metanolban, amely 2,37 ml nátrium-hidroxidot tartalmaz, a reakciót 1 éjszakán át szobahőmérsékleten végezzük, majd a kapott anyagot szilikagélen (70-230 mesh) flash kromatográfiával tisztítjuk (ciklohexán/etil-acetát 80/20), így 6,27 g E-3-(3-nitro-4-metoxifenil)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenont nyerünk, a termék Z izomertől mentes és viszkozus sárga olaj.

**2. lépés:** 500 mg E-3-(3-nitro-4-metoxifenil)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenont feloldunk 8 ml kloroformban egy 50 ml-es háromnyakú lombikban, majd hozzáadunk cseppenként 3 ml kloroformban oldott 40 µl brómot. Az anyagot ezután szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük, majd további 40 µl brómot adagolunk 3 ml kloroformban oldva cseppenként, majd az anyagot további 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az anyagot ezután csökkentett nyomáson betöményítjük, a visszamaradó anyagot flash kromatográfiával szilikagélen (70-230 mesh) tisztítjuk (diklórmétán és ciklohexán 50/50), így 554 mg 2,3-dibróm-3-(3-nitro-4-metoxifenil)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propanont nyerünk, jellemzői: tömegspektrum (EI/DCI)  $M^+ = 533$ .

**3. lépés:** 153 mg 2,3-dibróm-3-(3-nitro-4-metoxifenil)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propanont feloldunk 6 ml diklórmétánban, amelyet 4 Å molekulaszitán szárítottunk, egy 10 ml-es háromnyakú lombikba adagoljuk, majd hozzáadunk 81 µl vízmentes trietilamint és a kapott keveréket szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük. Ezután további 40 µl vízmentes trietilamint adagolunk és a keverést további 72 órán át végezzük szobahőmérsékleten. Ezután beadagolunk 5 ml desztillált vizet, a szerves fázist a fázisok ülepítésével szétválasztjuk, 2x5 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. Így 116 mg E-2-bróm-3-(3-nitro-4-metoxifenil)-1-(3,4,5-tri-

metoxifenil)propenont nyerünk, ez 10% Z izomert tartalmaz, a terméket további tisztítás nélkül alkalmazzuk a további lépésekben.

**4. lépés:** 67,2 mg E-2-bróm-3-(3-nitro-4-metoxifenil)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenont 2 ml etanolban szuszpendálunk, hozzáadunk 167,5 mg ón-II kloridot dihidrátja formájában, majd 80°C-on 1 órán át keverjük. Ezután lehűtjük, 2 ml vízzel hígítjuk, a pH értékét 8 körüli értékre beállítjuk telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd a kapott keveréket 3x5 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, csökkentett nyomáson betöményítjük. A nyers terméket szilikagélen (70-230 mesh) flash kromatográfiával tisztítjuk, diklórmétánnal eluáljuk. Így 34,4 mg E-2-bróm-3-(3-amino-4-metoxifenil)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenont nyerünk, ez Z izomertől mentes, jellemzői:

- kromatográfia szilícium-oxid lemezen:  $R_f = 0,16$  (oldószer diklórmétán),
- tömegspektrum (EI/DCI)  $M^+ = 422$ .

#### 5. példa

##### **E-2-Metil-3-(1-metil-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon ((5) képletű vegyület)**

A reakciót az 1. példa 1. lépése szerint végezzük, de a kiindulási anyag 4,49 g 1-(3,4,5-trimetoxifenil)-propanon és 3,18 g 1-metilindol-5-karboxaldehid (előállítás: Terent'ew és mtársai, J. Gen. Chem USSR (1962), 32, 1311) 100 ml etanolban, amely 4 ml piperidint és 2 ml ecetsavat tartalmaz, az anyagot 48 órán át visszafolyatás közben melegítjük. A kapott anyagot ezután szilikagélen (70-230 mesh) flash kromatográfiával tisztítjuk (ciklohexán/etil-acetát 80/20), majd etanolból átkristályosítjuk, így 2,5 g tiszta E-2-metil-3-(1-metil-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenont nyerünk, a termék halványsárga kristályos anyag, jellemzői:

- o.p.: (Kofler) = 136°C,
- elemanalízis: % C = 72,52; %H = 6,45; % N = 3,87.

#### 6. példa

##### **E-2-Metil-3-(1-metil-2,3-dihidro-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon ((6) képletű vegyület)**

A reakciót az 1. példa 1. lépése szerint végezzük, de a kiindulási anyag 4,49 g 1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon és 3,22 g 1-metil-2,3-dihidroindol-5-karboxaldehid (előállítása: Gavinecki és mtsai, Org. Prep. Proced. Int. (1998), 30, 455-60) 100 ml etanolban, amely 4 ml piperidint és 2 ml ecetsavat tartalmaz, a visszafolyatást 48 órán át végezzük. Az anyagot ezután szilikagélen (70-230 mesh) flash kromatográfiával tisztítjuk (ciklohexán/etil-acetát 70/30), majd a terméket izopropil-éterből kristályosítjuk, így 1,2 g tiszta E-2-metil-3-(1-metil-2,3-dihidro-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-propenont nyerünk halványsárga, kristályos anyag formájában, jellemzői:

- o.p.: (Kofler) = 85°C,
- elemanalízis : % C = 71,91; %H = 7,04; % N = 3,79.

#### 7. példa

#### **E-2-Metil-3-(1-metil-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-propenonoxim**

#### **((7) képletű vegyület)**

100 mg 5. példa szerint előállított E-2-metil-3-(1-metil-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenont, 29 mg hidroxilamin-hidrokloridot, 0,5 ml piperidint és 5 ml etanolt bemérünk egy 25 ml-es háromnyakú lombikba és visszafolyatás közben 5 órán át melegítjük, majd a keverést további 20 órán át folytatjuk. Ezután az anyagot csökkentett nyomáson betöményítjük, a visszamaradó anyagot 20 ml vízben és 25 ml etil-acetátban felvesszük, a szerves fázist ülepítéssel szétválasztjuk, vízzel mossuk és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A kapott anyagot szilikagélen (70-230 mesh) flash kromatográfiával tisztítjuk (ciklohexán/etil-acetát 80/20), majd az anyagot etanolból átkristályosítjuk, így 70 mg E-2-metil-3-(1-metil-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-propenonoximot nyerünk, a Z és E izomerek 60/40 arányú keverékének formájában, a termék fehér, kristályos anyag, jellemzői:

- o.p.: (Kofler) = 150°C,
- elemanalízis: % C = 68,63; %H = 6,30; % N = 7,03.

#### 8. példa

#### **E-2-Metil-3-(1-metil-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon-Z-oxim**

#### **((8) képletű vegyület)**

820 mg 7. példa szerint előállított, a Z és E izomerek 60/40 arányú keveréke formájú E-2-metil-3-(1-metil-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-propenonoximot Whelk01 S,S 10 µM típusú királis oszlopon szétválasztjuk, az oszlop 700 g királis stationer fázist tartalmaz, az eluálást n-heptán/etanol/diklórmetán 68/2/30 eleggyel végezzük, amely még 0,1% trifluorecetsavat tartalmaz, az áramlási sebesség 100 ml/perc. Az első eluátumot elválasztjuk (retenciós idő = 22 perc), így 434 mg E-2-metil-3-(1-metil-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-propenon-Z-oximot nyerünk.

### 9. példa

**E-2-Metil-3-(1-metil-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon-E-oxim**

**((9) képletű vegyület)**

A 8. példában leírtak szerint járunk el, de a második frakciót eluáljuk (retenciós idő= 28 perc), így 328 mg E-2-metil-3-(1-metil-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon-E-oximot nyerünk.

### 10. példa

**(S)-2,6-diaminohexánsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propenil]-fenil}amid-dihidroklorid**

**((1) képletű vegyület)**

**1. lépés:** 1 g Boc-Lys(Boc)-OH-DCHA-t feloldunk 10 ml etil-acetátban egy 50 ml-es gömblombikban, majd hozzáadunk 1,2 ekvivalens vizes 2M kén-savat (2,2 ml), amikor két tiszta fázist nyerünk. A szerves fázist félretesszük. 5 ml hideg desztillált vizet adagolunk a vizes fázishoz és a kapott keveréket 2x5 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, 2x10 ml desztillált vízzel mossuk, majd magnézium-szulfáton szárítjuk, az oldószert forgó bepárlóban elpárologtatjuk (fürdő hőmérséklet 45°C alatti). A kapott színtelen olajat vákuumban szárítjuk, így 0,47 g Boc-Lys(Boc)-OH-t nyerünk.

**2. lépés:** 458 mg 1. lépés szerint előállított (1,319 mmól) Boc-Lys(Boc)-OH-t feloldunk 7 ml etil-acetátban egy 50 ml-es háromnyakú lombikban, amely hőmérővel és buborék számlálóval ellátott. A színtelen oldatot lehűtjük 6°C-ra (vízfürdő+jég), majd hozzáadunk 1,2 ekvivalens (146,5 µl) N-metilmorfolint, majd 1,2 ekvivalens (163 µl) pivaloil-kloridot. A kapott fehér szuszpenziót 5°C-on 2 óra 30 percen át tartjuk, majd hozzáadunk 10 ml etil-acetátban szusz-

pendált 392,9 mg (1 ekvivalens) 3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenont. A szuszpenziót szobahőmérsékleten 72 órán át keverjük, majd szinterelt tölcséren szűrjük, a szilárd anyagot 10 ml etil-acetáttal átöblítjük. A szűrletet 10 ml desztillált vízzel, majd 5 ml vizes 1 N nátrium-hidroxid oldattal, majd 10 ml desztillált vízzel, majd 10 ml telített NaCl oldattal mossuk, a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, az oldószert forgó bepárlóban elpárologtatjuk. A kapott nyers terméket ezután 5 ml etil-acetátban és 3 ml abszolút etanolban felvesszük, majd hozzáadunk 1 ml 4,8N sósavas etanolt. Az anyagot 49°C-on addig melegítjük, amíg a kívánt terméket nyerjük, a reakció lefutását LC/MS segítségével követjük. Hűtésre fehér, szilárd anyag válik ki. A szilárd anyagot szinterelt szűrőn szűrjük, etil-acetáttal mossuk, így 299,3 mg porszerű, fehér, szilárd anyagot nyerünk, jellemzői:

- LC/MS (50x4,6 mm-es oszlop, töltete Hypersil BDS C18 3 µm szilícium-oxid; lineáris eluálási gradiens 5% → 90% acetonitril, amely 0,05% trifluorecetsavat tartalmaz vízben, valamint tartalmaz még 0,05% trifluorecetsavat, áramlási sebesség 3,5 percen át 1 ml/perc); retenciós idő=2,67 perc; MS: 486,3 ([M+H]<sup>+</sup>)

- Elemanalízis: %C = 52,06; %H = 6,73; %N = 7,02; % Cl = 12,7.

### 11. példa

**2-Amino-5-[3-(1-nitroguanidino)]-pentánsav-(2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propenil]fenil}amid-hidroklorid**  
**((11) képletű vegyület)**

**1. lépés:** 1 g (0,279 mmól) 3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenont feloldunk 150 ml diklórmétánban, majd hozzáadunk 760,1 mg (1,1 ekvivalens) EEDQ-t és 980,2 mg (1,1 ekvivalens) Nα-Boc-N-ω-nitro-1-arginint. A kapott szuszpenziót szobahőmérsékleten 20 órán át keverjük, majd a kapott oldatot vákuumban forgó bepárlóban betöményítjük. A nyers reakcióterméket flash kromatográfiával szilikagélen tisztítjuk (AC, C 35-70 µm szilika 60, etil-acetát/ciklohexán 80/20). Így 1,5 g 2-(1,1-dimetil-etiloxikarbonilamino)-5-[3-(1-nitroguanidino)]pentánsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propenil]fenil}amidot nyerünk barna olaj formájában.

**2. lépés:** a fentiek szerint kapott olajat feloldjuk 10 ml etil-acetátban, majd hozzáadunk 4 ml etanolt és 2 ml 4,8N sósavas etanolt. Az anyagot 60°C-on (olajfürdő hőmérséklete) 12 órán átmelegítjük, a kapott fehér, szilárd anyagot szinterelt tölcséren szűrjük, majd etil-acetáttal átöblítjük és vákuumban szárítjuk. Így 1,07 g 2-amino-5-[3-(1-nitro-guanidino)]pentánsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propenil]fenil}amid-hidrokloridot nyerünk fehér por formájában, jellemzői:

- tömegspektrum (EI):  $m/z = 558$
- elemanalízis: %C = 52,84; %H = 6,22; %N = 14,14; %Cl = 6,12

## 12. példa

### **1-Metilpirrolidin-2-karbonsav-(2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propenil]fenil}amid-hidroklorid (12) képletű vegyület)**

450 mg (1,259 mmól) 3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenont feloldunk 45 ml DMF-ben, majd hozzáadunk 578,3 mg (3 ekvivalens) HOBT-t, 1,43 g (3 ekvivalens) HBTU-t, 487,9 mg (3 ekvivalens) N-metil-1-prolint és 1,31 ml (6 ekvivalens) N,N-diizopropiletilamint. A kapott anyagot szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk ( $P=9$  mbar,  $T$  fürdő = 44°C). A kapott nyers terméket 30 ml desztillált vízben felvesszük, a vizes fázist 5x60 ml diklórmétánnal extraháljuk, a szerves fázist telített NaCl oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A nyers terméket flash kromatográfiával szilikagélen tisztítjuk (diklórmétán/metanol 95/5). Így 197 mg tisztított terméket nyerünk, ezt feloldjuk etil-acetátban, majd hozzáadunk 17 µl 4,8N sósavas etanol oldatot és szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük. Ezután az oldószert eltávolítjuk, majd az anyagot szárítjuk, így 205 mg 1-metilpirrolidin-2-karbonsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propenil]-fenil}amidot nyerünk, jellemzői:

- LC/MS (50x4,6 mm oszlop, töltete Hypersil BBS C18 3 µm szilikagél; lineáris eluálási gradiens 5 → 90% acetonitril, amely 0,05% trifluorecetsavat tartalmaz, az oldószer vizes oldat, amely még 0,05% trifluorecetsavat jelentése tartalmaz, idő 3,5 perc ml/perc áramlási sebességnél); retenciós idő = 3,03 perc,
- tömegspektrum: 486,32 ( $[M+H]^+$ )

### 13. példa

**(S)-2-Amino-3-hidroxi-propánsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-propenil]fenil}amid-hidroklorid**

**((13) képletű vegyület)**

5       **1. lépés:** 700 mg (1,96 mmól) 3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenont feloldunk 25 ml diklórmétánban, hozzáadunk 298 mg (1,2 ekvivalens) HOBT-t, 422 mg (1,2 ekvivalens) EDCI-t és 452 mg (1,2 ekvivalens) N-Boc-1-szerint. A kapott anyagot szobahőmérsékleten 3 napon át keverjük, majd hozzáadunk 50 ml diklórmétánt és 25 ml vizet. A szerves fázist  
10       ülepítéssel szétválasztjuk, telített NaCl oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A nyers reakcióterméket flash kromatográfiával szilikagélen tisztítjuk (diklórmétán/etil-acetát 7/3). Így 800 mg (S)-2-Boc-amino-3-hidroxi-propánsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-propenil]fenil}amidot nyerünk narancsszínű olaj formájában, ezt további módosítás nélkül alkalmazzuk a következő lépésnél, a termék jellemzői:

- tömegspektrum (EI) :  $m/z = 544$

20       **2. lépés:** 800 mg (S)-2-Boc-amino-3-hidroxi-propánsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propenil]-fenil}amidot feloldunk 2,5 ml dioxában, hozzáadunk cseppenként 2,5 ml 4M sósav/dioxán oldatot, majd szobahőmérsékleten 20 órán át keverjük. Ezután az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot 50 ml vízben felvesszük, a pH-t pH=8 értékre beállítjuk telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd 3x25 ml diklórmétánnal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, vízzel mossuk,  
25       magnézium-szulfáton szárítjuk és csökkentett nyomáson betöményítjük. A visszamaradó anyagot szilikagélen flash kromatográfiával tisztítjuk (diklórmétán/metanol 95/5). Így 360 mg (S)-2-amino-3-hidroxi-propánsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propenil]fenil}amidot nyerünk amorf, beige színű szilárd anyag formájában.

30       240 mg (0,54 mmól) fentiek szerinti bázist feloldunk 5 ml diizopropil-éterben és 1 ml metanolban, majd cseppenként hozzáadunk 0,54 ml 1M sósav/diizopropil-éter oldatot és a kapott keveréket 3 órán át hagyjuk kristályosodni. Ezután szűrjük, majd levegőn szárítjuk, így 200 mg (S)-2-amino-3-

hidroxipropánsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-propenil]fenil}amid-hidroklorid nyerünk fehér, kristályos anyag formájában, jellemzői:

- tömegspektrum (EI) :  $m/z = 494$

- elemanalízis : %C = 56,93; %H = 6,58; %N = 20,56; %Cl = 7,12

#### 14. példa

**Aminoecetsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propenil]fenil}amid-hidroklorid**  
(14) képletű vegyület)

**1. lépés:** 175 mg (0,5 mmól) 3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenont feloldunk 10 ml diklórmétánban, hozzáadunk 75 mg (1,1 ekvivalens) HOBT-t, 106 mg (1,1 ekvivalens) EDCI-t és 96 mg (1,1 ekvivalens) N-Boc-glicint. A kapott anyagot szobahőmérsékleten 3 napon át keverjük, majd hozzáadunk 10 ml diklórmétánt és 10 ml vizet. A szerves fázist ülepítéssel elválasztjuk, telített nátrium-klorid oldattal mossuk és magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert ezután vákuumban eltávolítjuk, a nyers terméket flash kromatográfiával szilikagélen tisztítjuk (diklórmétán/etil-acetát mixture 6/4). Így 250 mg Boc-aminoecetsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propenil]fenil}amidot nyerünk beige színű hab formájában, ezt további módosítások nélkül alkalmazzuk a következő lépésnél:

- tömegspektrum (EI):  $m/z = 514$

**2. lépés :** 250 mg előzőek szerinti Boc-aminoecetsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propenil]fenil}amidot feloldunk 2 ml dioxánban, majd hozzáadunk cseppenként 1,1 ml 4M sósav/dioxán oldatot. A keveréket szobahőmérsékleten 20 órán át keverjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot feloldjuk 5 ml diizopropil-éterben és 1 ml metanolban és hagyjuk 2 órán át kristályosodni. Ezután szűrjük, levegőn szárítjuk, így 130 mg aminoecetsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propenil]fenil}amid-hidrokloridot nyerünk fehér, kristályos anyag formájában, jellemzői:

- tömegspektrum (EI):  $m/z = 450$

- elemanalízis: %C = 58,03; %H = 6,17; %N = 6,11; %Cl = 8,29

#### 15. példa

**(S)-2-Amino-3-metilbutánsav(2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propenil]fenil}amid-hidroklorid**

**((15) képletű vegyület)**

**1. lépés:** 176 mg (0,5 mmól) 3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenont feloldunk 10 ml diklórmétánban, hozzáadunk 75 mg (1,1 ekvivalens) HOBT-t, 106 mg (1,1 ekvivalens) EDCI-t és 120 mg (1,1 ekvivalens) N-Boc-1-valint. A kapott anyagot szobahőmérsékleten 3 napon át keverjük, majd hozzáadunk 15 ml diklórmétánt és 10 ml vizet, a szerves fázist ülepítéssel elválasztjuk, telített nátrium-klorid oldattal mossuk és magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a nyers terméket flash kromatográfiával szilikagélen tisztítjuk (diklórmétán/etil-acetát 8/2). Így 260 mg (S)-2-Boc-amino-3-metilbutánsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propenil]fenil}amidot nyerünk beige színű hab formájában, ezt további módosítás nélkül alkalmazzuk a következő lépésnél, jellemzői:

- tömegspektrum (EI):  $m/z = 556$

**2. lépés:** 260 mg (S)-2-Boc-amino-3-metilbutánsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propenil]-fenil}amidot feloldunk 2 ml dioxánban, majd cseppenként hozzáadunk 1,05 ml 4 M sósav/dioxán oldatot. kapott anyagot szobahőmérsékleten 20 órán át keverjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson betöményítjük, a visszamaradó anyagot 5 ml diizopropil-éterben és 0,5 ml metanolban oldjuk, majd 3 órán át kristályosítjuk. Ezután szűrjük, levegőn szárítjuk, így 170 mg (S)-2-amino-3-metilbutánsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propenil]fenil}amid-hidrokloridot nyerünk fehér, kristályos anyag formájában, jellemzői:

- tömegspektrum (EI):  $m/z = 493$

- elemanalízis: %C = 60,56; %H = 7,03; %N = 5,16; %Cl = 7,84

**16. példa**

**E-2-Metil-3-(1-metil-1-H-indol-5-il)-1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxifenil)propenon**

**((16) képletű vegyület)**

Az előállítás az 1. példa 1. lépése szerint végezzük, de a kiindulási anyag 2,1 g 1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxifenil)propanon (előállítása: J. Org. Chem. 1981, 46(14), 2969-71) és 3,18 g 1-metilindol-5-karboxaldehid (előállítása:

Terent'ew és mtársai, J. Gen. Chem USSR (1962), 32, 1311) 100 ml etanolban, amely 2 ml piperidint és 1 ml ecetsavat tartalmaz, a reakciót visszafolyatás mellett 96 órán át végezzük. A kapott terméket flash kromatográfiával szilikagélen (70-230 mesh) tisztítjuk (ciklohexán/etil-acetát 80/20), majd izopropanolból átkristályosítjuk a terméket, így 1,05 g tiszta E-2-metil-3-(1-metil-1-H-indol-5-il)-1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxifenil)propenont nyerünk halványsárga, kristályos anyag formájában, jellemzői:

- o.p.: (Kofler) = 129°C
- elemanalízis : % C = 72,10; %H = 5,28; % N = 4,06

## 17. példa

### **E-2-Metil-3-(1H-indol-5-il)-1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxifenil)-propenon** **((17) képletű vegyület)**

**1. lépés:** 5 g 5-indolkarboxaldehidet feloldunk 90 ml DMFben és 18 ml DMSO-ban egy 250 ml-es háromnyakú lombikban argonatmoszférában, majd a kapott anyagot 0°C-ra lehűtjük és hozzáadunk 2,06 g 60% nátrium-hidrid/olaj keveréket kis részletekben keverés közben, miközben hagyjuk a keverék hőmérsékletét szobahőmérsékletre emelkedni, a keverést a gázképződés megszűnéséig végezzük. Ezután hozzáadunk 8,6 g (2-trimetilszililetil)oximetil-kloridot cseppenként és a keverést szobahőmérsékleten 20 órán át folytatjuk. Az anyagot ezután 300 ml víz és 100 g törtjég keverékébe öntjük, 3x150 ml etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és csökkentett nyomáson szárítjuk. A kapott barna olajat flash kromatográfiával szilikagélen (70-230 mesh) tisztítjuk (ciklohexán/etil-acetát 70/30), így 9 g 1-(2-trimetilszililetil)oximetilindol-5-karboxaldehidet nyerünk narancsszínű olaj formájában, ezt további módosítás nélkül alkalmazzuk a következő lépésnél.

**2. lépés:** a reakciót az 1. példa 1. lépése szerint végezzük, de a kiindulási anyag 2,1 g 1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxifenil)propanon (előállítás: J. Org. Chem. 1981, 46(14), 2969-71) és 2,76 g 1-(2-trimetilszililetil)oximetilindol-5-karboxaldehid 100 ml etanolban, amely 2 ml piperidint és 1 ml ecetsavat tartalmaz, a reakciót visszafolyatás közben 96 órán át végezzük. Ezután az anyagot flash kromatográfiával szilikagélen (70-230 mesh) tisztítjuk



(ciklohexán/etil-acetát 70/30), majd az anyagot diizopropil-éterből átkristályosítjuk, így 2 g tiszta E-2-metil-3-[1-(2-trimetilszililetil)-oximetil-1-H-indol-5-il]-1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxifenil)propenont nyerünk fehér, kristályos anyag formájában, o.p.: (Kofler) = 90°C.

5       **3. lépés:** 2 g E-2-metil-3-[1-(2-trimetilszilil-etil)oximetil-1-H-indol-5-il]-1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxifenil)propenont feloldunk 42 ml THF-ben, majd hozzáadunk 4,3 ml 1M tetra-N-butilammónium-fluorid/THF oldatot és a kapott anyagot visszafolyatás közben 20 órán át melegítjük. Ezután csökkentett nyomáson betöményítjük, a visszamaradó anyagot 75 ml etil-acetátban és 75 ml  
10 vízben felvesszük, a szerves fázist elválasztjuk, vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és csökkentett nyomáson betöményítjük. A visszamaradó vörösszínű olajat flash kromatográfiával szilikagélen (70-230 mesh) tisztítjuk (ciklohexán/etil-acetát 70/30), majd az anyagot izopropanolból átkristályosítjuk, így 420 mg tiszta E-2-metil-3-(1H-indol-5-il)-1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxifenil)propenont nyerünk beige színű szilárd anyag formájában, o.p.:  
15 (Kofler) = 140°C.

### 18. példa

**E-2-Metil-3-[1-(2-dimetilaminoetil)-1-H-indol-5-il]-1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxifenil)-propenon**

20       **((18) képletű vegyület)**

336 mg E-2-metil-3-(1H-indol-5-il)-1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxifenil)-propenont (17. példa szerint előállítva) feloldunk 10,5 ml piridinben egy 250 ml-es háromnyakú lombikban argonatmoszférában, majd a kapott oldatot lehűtjük 0°C-ra és hozzáadunk 90 mg 60% nátrium-hidrid/olaj keveréket. A kapott  
25 anyagot 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd ismételen 0°C-ra hűtjük és hozzáadunk cseppenként 144 mg (2-klóretil)dimetilamin-hidrokloridot. A kapott anyagot 60°C-on 5 órán át tartjuk, majd csökkentett nyomáson betöményítjük, a visszamaradó anyagot 50 ml etil-acetátban felvesszük, vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és csökkentett nyomáson beszáritjuk. A  
30 kapott sárgásbarna habot flash kromatográfiával szilikagélen (70-230 mesh) tisztítjuk (metanol/diklórmétán 2/98), majd diizopropil-éterből átkristályosítjuk, így 400 mg tiszta E-2-metil-3-[1-(2-dimetilaminoetil)-1-H-indol-5-il]-1-(3-



metoxi-4,5-metiléndioxifenil)propenont nyerünk beige színű szilárd anyag formájában, o.p.: (Kofler) = 118°C.

### 19. példa

#### E-2-Metil-3-(1H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon

#### ((19) képletű vegyület)

1. lépés: a reakciót az 1. példa 1. lépése szerint végezzük, de a kiindulási anyag 2,24 g 1-(3,4,5-trimetoxifenil)propanon és 2,76 g 1-terc-butiloxikarbonilindol-5-karboxaldehid (előállítás: J. Org. Chem. 2002, 67(17), 6256-59) 100 ml etanolban, amely 2 ml piperidint és 1 ml ecetsavat tartalmaz, a reakciót visszafolyatás közben 48 órán át végezzük. A kapott terméket flash kromatográfiával szilikagélen (70-230 mesh) tisztítjuk (ciklohexán/etil-acetát 70/30), így 2,2 g tiszta E-2-metil-3-[1-(1-terc-butiloxikarbonil-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenont nyerünk halványsárga olaj formájában, ezt további tisztítás nélkül alkalmazzuk a következő lépésben.

2. lépés: 0,7 g E-2-metil-3-[1-(1-terc-butiloxikarbonil-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenont feoldunk 15 ml THF-ben, hozzáadunk 1,5 ml metanolt és 0,25 g nátrium-metoxidot egymás után, majd a kapott keveréket 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután csökkentett nyomáson betöményítjük, a visszamaradó anyagot 75 ml etil-acetátban és 35 ml vízben felvesszük, a szerves fázist elválasztjuk, vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és csökkentett nyomáson betöményítjük. Az anyagot flash kromatográfiával szilikagélen (70-230 mesh) tisztítjuk (diklórmétán/diizopropil-éter 50/50), így 505 mg tiszta E-2-metil-3-(1H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenont nyerünk narancsszínű olaj formájában, jellemzőinfravörös spektrum(EI): m/z = 351

- elemanalízis: % C = 71,26; %H = 6,54; % N = 3,72

### 20. példa

#### E-2-Metil-3-[1-(2-dimetilaminoetil)-1-H-indol-5-il]-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon-hidroklorid

#### ((20) képletű vegyület)

Az előállítást a 18. példában leírtak szerint végezzük, de a kiindulási anyag 350 mg 19. példa szerint előállított 2-metil-3-(1H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon, 90 mg 60% nátrium-hidrid/olaj és 143 mg (2-



klóretil)dimetilamin-hidroklorid, 10 ml piridinben. A kapott terméket flash kromatográfiával szilikagélen (70-230 mesh) tisztítjuk (etanol/diklórmétán 5/95), így 150 mg tiszta E-2-metil-3-[1-(2-dimetilaminoetil)-1-H-indol-5-il]-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenont nyerünk sárga olaj formájában. Ezt az olajat  
5 feloldjuk 2,5 ml dietil-éterben, majd hozzáadunk 0,4 ml 1M sósav/dietil-éter oldatot és hagyjuk kristályosodni 20 órán át. Ezután szűrjük és dietil-éterrel mossuk, csökkentett nyomáson szárítjuk foszfor-pentoxid jelenlétében, így 120 mg E-2-metil-3-[1-(2-dimetilamino-etil)-1-H-indol-5-il]-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-propenon-hidrokloridot nyerünk rózsaszínes-beige színű kristály formájában, jellemzői:

- o.p.: (Kofler) = 127°C
- elemanalízis: % C = 65,17; %H = 7,09; % N = 5,68; %Cl = 7,88

#### 21. példa

#### **E-2-Metil-3-(1-hidroximetil-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-propenon**

#### **((21) képletű vegyület)**

2,5 ml vizes 37% formaldehid oldatot, majd 0,55 ml vizes 1N nátrium-hidroxid oldatot adagolunk egymást követően 3 ml etanolban oldott 19. példa szerint előállított 176 mg E-2-metil-3-(1H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-propenonhoz, és a kapott anyagot 20 órán át szobahőmérsékleten keverjük.  
20 Ezután a kapott szuszpenzióhoz 25 ml vizet adagolunk, majd 3x15 ml etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és csökkentett nyomáson betöményítjük. A terméket ezután etil-acetátból átkristályosítjuk, így 35 mg tiszta E-2-metil-3-(1-hidroximetil-1-H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenont nyerünk beige  
25 színű kristályos anyag formájában, jellemzői:

- o.p.: (Kofler) = 185°C
- elemanalízis: % C = 69,13; %H = 6,14; % N = 3,36

### Biológiai vizsgálatok eredményei

| Példa száma | Tubulin: a polimerizáció gátlása IC <sub>50</sub> (μM) | Sejt proliferáció gátlása IC <sub>50</sub> (μM) |               | A példák szerinti vegyületek által indukált HDMEC sejtek leválása a következő koncentrációknál, százalékos érték |         |         | C51 vas-tagbél tumor necrosis in vivo |
|-------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------|---------------------------------------|
|             |                                                        | HDMEC                                           | HeLa          | 1 μM                                                                                                             | 0,3 μM  | 0,1 μM  |                                       |
| 1           | 0,3                                                    | 0,0025-0,0032                                   | 0,0036-0,0043 | 37 - 42                                                                                                          | 18 - 38 | 21 - 36 | Fokozat 5 24,5 mg/kg-nál              |
| 2           | 2,5                                                    | 0,0019-0,0040                                   | 0,039-0,104   | 31 - 49                                                                                                          | 17 - 32 | 16 - 21 | Fokozat 5 50 mg/kg-nál                |
| 3           | 0,5                                                    | <0,019                                          | <0,019        | 34                                                                                                               | 37      | 31      | nd                                    |
| 4           | 0,6                                                    | nd                                              | nd            | nd                                                                                                               | nd      | nd      | nd                                    |
| 5           | 0,7                                                    | 0,03                                            | 0,005-0,01    | 32                                                                                                               | nd      | nd      | Fokozat 5 25 mg/kg-nál                |
| 6           | 0,8                                                    | 0,017-0,02                                      | nd            | 28                                                                                                               | nd      | nd      | Fokozat 5 50 mg/kg-nál                |
| 7           | 2,0                                                    | 0,3-0,5                                         | nd            | nd                                                                                                               | nd      | nd      | nd                                    |
| 8           | 0,8                                                    | nd                                              | nd            | nd                                                                                                               | nd      | nd      | nd                                    |
| 9           | 3,5                                                    | nd                                              | nd            | nd                                                                                                               | nd      | nd      | nd                                    |
| 10          | np                                                     | 0,207-0,225                                     | nd            | 36                                                                                                               | nd      | nd      | Fokozat 5 25 mg/kg-nál                |
| 11          | np                                                     | 0,4                                             | nd            | nd                                                                                                               | nd      | nd      | nd                                    |
| 12          | nr                                                     | 0,32                                            | nd            | nd                                                                                                               | nd      | nd      | nd                                    |
| 13          | 10 (np)                                                | 0,03                                            | 0,1           | 31                                                                                                               | nd      | nd      | Fokozat 5 12,5 mg/kg-nál              |
| 14          | 25 (np)                                                | 0,01                                            | nd            | 36                                                                                                               | nd      | nd      | Fokozat 5 25 mg/kg-nál                |
| 15          | 9 (np)                                                 | 0,03-0,06                                       | nd            | nd                                                                                                               | nd      | nd      | nd                                    |
| 16          | 0,5                                                    | nd                                              | nd            | nd                                                                                                               | nd      | nd      | nd                                    |
| 17          | 0,8                                                    | nd                                              | nd            | nd                                                                                                               | nd      | nd      | nd                                    |
| 18          | 2,0                                                    | nd                                              | nd            | nd                                                                                                               | nd      | nd      | nd                                    |
| 19          | 0,8                                                    | nd                                              | nd            | nd                                                                                                               | nd      | nd      | nd                                    |
| 20          | 2,0                                                    | nd                                              | nd            | nd                                                                                                               | nd      | nd      | nd                                    |
| 21          | 0,5                                                    | nd                                              | nd            | nd                                                                                                               | nd      | nd      | nd                                    |

nd : nincs adat

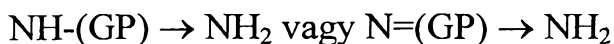
np: nem jellemző

## Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek - a képletben

a) Y jelentése halogénatom, egyenes láncú 1-7 szénatomos alkil, elágazó láncú 1-7 szénatomos alkil-, szubsztituált egyenes láncú 1-7 szénatomos alkil-, szubsztituált elágazó láncú 1-7 szénatomos alkil-, cikloalkil-, szubsztituált cikloalkil-,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{R}_4)$ ,  $\text{N}(\text{R}_4)_2$ , aralkil-, szubsztituált aralkil-,  $\text{COOH}$ ,  $\text{COO}(\text{R}_4)$ ,  $\text{CONH}_2$ ,  $\text{CONH}(\text{R}_4)$ ,  $\text{CON}(\text{R}_4)_2$ , CN csoport, ahol  $\text{R}_4$  jelentése adott esetben szubsztituált 1-7 szénatomos alkil- vagy cikloalkilcsoport, és ha két  $\text{R}_4$  csoport van jelen, azok egymáshoz kapcsolódva egy gyűrűt alkothatnak;

b)  $\text{Ar}_2$  jelentése (a) képletű csoport, amely képletben  $\text{R}_1$  és  $\text{R}_2$  közül az egyik jelentése  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}_2\cdot\text{HZ}$ ,  $\text{NHC}(\text{O})$ -aminosav,  $\text{NH}(\text{GP})$ ,  $\text{N}=(\text{GP})$  csoport, ahol az aminosav jelentése előnyösen szerin, és ahol GP jelentése egy metabolizálható szubsztituens, amely lehetővé teszi a funkciós csoport cseréjét:



és ahol HZ jelentése egy szerves vagy szervetlen sav; és

$\text{R}_1$  és  $\text{R}_2$  közül a másik jelentése  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{OC}_2\text{H}_5$ ,  $\text{SCH}_3$ ,  $\text{NH}(\text{R}_5)$ ,  $\text{N}(\text{R}_5)_2$ ,  $\text{N}(\text{R}_5)(\text{GP})$ ,  $\text{N}(\text{R}_5)\text{C}(\text{O})$ -aminosav, ahol  $\text{R}_5$  jelentése 1-2 szénatomos alkilcsoport, és ha két  $\text{R}_5$  csoport van jelen, azok együttesen egy gyűrűt is alkothatnak;

c) X jelentése O, NOH,  $\text{NO}(\text{R}_3)$ , ahol  $\text{R}_3$  jelentése H, egyenes láncú 1-7 szénatomos alkil-, elágazó láncú 1-7 szénatomos alkil-, cikloalkil-, halogénezett egyenes láncú 1-7 szénatomos alkil, halogénezett elágazó láncú 1-7 szénatomos alkil-, szubsztituált cikloalkil-, halogénezett cikloalkil-, aralkil- vagy szubsztituált aralkilcsoport; és

d) Ar jelentése 2,5-dimetoxifenil-, 2,3,4-trimetoxifenil-, 3,4,5-trimetoxifenil-, 2,3,5-trimetoxifenil-, 2,4,5-trimetoxifenil-, 2,3,4,5-tetrametoxifenil-, 3-metoxi-4,5-metiléndioxi-, 3-metoxi-4,5-etiléndioxi-, 2-metoxi-4,5-metiléndioxi-, 2-metoxi-4,5-etiléndioxi-, 2-metoxi-3,4-metiléndioxi- vagy 2-metoxi-3,4-etiléndioxi-csoport.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben X jelentése oxigénatom.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyület, amelyben Ar jelentése 3,4,5-trimetoxifenil- vagy 3-metoxi-4,5-metiléndioxi-csoport.

4. Az 1., 2. vagy 3. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, amelyben Y jelentése Cl, Br, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> csoport.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, amelyben R1 és R2 jelentése valamely következő kombináció (R1, R2) (NH<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub>), (NH<sub>2</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), (NH<sub>2</sub>, N(R5)<sub>2</sub>), (N(R5)<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub>), (N(R5)<sub>2</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), (N(R5)<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>), (OCH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>), (OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NH<sub>2</sub>).

6. Az 1. igénypont körébe tartozó valamely következő vegyület:

E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-propenon;

E-3-(3-amino-3-metoxifenil)-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-propenon;

E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-metil-1-(2,5-dimetoxi)fenil)-propenon-hidroklorid;

E-3-(3-amino-4-metoxifenil)-2-bromo-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-propenon;

E-2-metil-3-(1-metil-1H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-propenon;

E-2-metil-3-(1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon;

E-2-metil-3-(1-metil-1H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon oxim;

E-2-metil-3-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon-hidroklorid;

E-2-metil-3-(1-hidroximetil-1H-indol-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-propenon;

E-2-metil-3-(1-metil-1H-indol-5-il)-1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxifenil)propenon;

E-2-metil-3-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-1-(3-metoxi-4,5-metiléndioxifenil)propenon;

(S)-2,6-diaminohexánsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propenil]fenil}amid-dihidroklorid;

3-(3-N $\omega$ -nitro-L-argininamido]-4-metoxifenil)-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propenon;

aminoecetsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propenil]fenil}amid-hidroklorid;

(S)-2-amino-3-hidroxipropánsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propenil]fenil}amid-hidroklorid vagy

1-metilpirrolidin-2-karbonsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propenil]fenil}amid-hidroklorid.

7. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, amelyben R1 és R2 közül az egyik jelentése NHC(O)-aminosav, és az aminosav valamely természetes vagy nem természetes aminosav.

8. A 7. igénypont szerinti vegyület, amelyben az aminosav glicin, lizin, N-metilprolin, szerin, N $\omega$ -nitroarginin, és az aminosav enantiomer-tiszta formában, racém formában vagy valamelyik enantiomerben gazdag formában van.

9. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, amely szabad vagy só formájú.

10. A 9. igénypont szerinti vegyület, amely só formájú.

11. A 10. igénypont szerinti vegyület, amelyben a só forma hidroklorid.

12. A 8. igénypont szerinti vegyület, amely (S)-2-amino-3-hidroxi-propánsav-{2-metoxi-5-[2-metil-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propenil]fenil}-amid-hidroklorid.

13. Gyógyszerkészítmény, amely hatóanyagként 1-12. igénypontok bármelyike szerinti valamely vegyületet tartalmaz gyógyszerészetileg elfogadható excipienssel kombinációban.

14. A 13. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely hatóanyagként 11. igénypont szerinti vegyületet tartalmaz.

15. Az 1-11. igénypontok bármelyike szerinti vegyület tubulin polimerizációt gátló szerként való alkalmazásra.

16. Az 1-12. igénypontok bármelyike szerinti vegyület a tumort tápláló véredények falát alkotó endoteliális sejtek leválását elősegítő szerként való alkalmazásra.

17. Az 1-12. igénypontok bármelyike szerinti vegyület tumor necrosist elősegítő szerként való alkalmazásra.

18. Az 1-12. igénypontok bármelyike szerinti vegyület alkalmazása patológiás állapotok kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

19. A 18. igénypont szerinti alkalmazás, amelynél a patológiás állapot rák.

A meghatalmazott:

**DANUBIA**

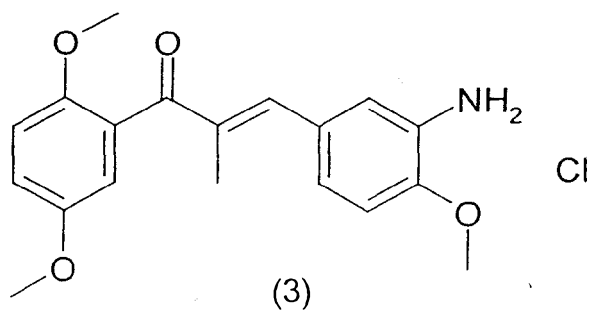
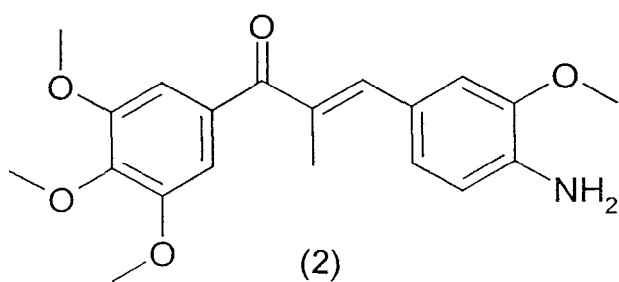
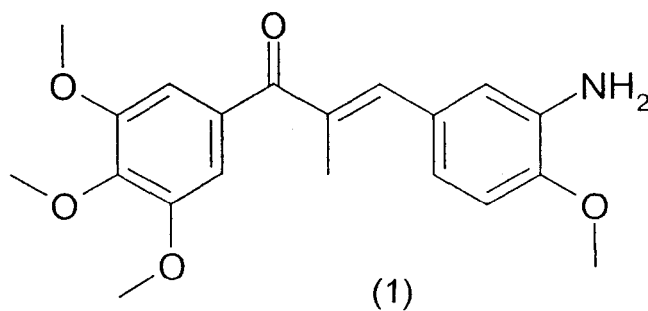
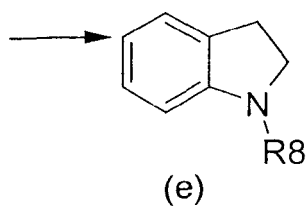
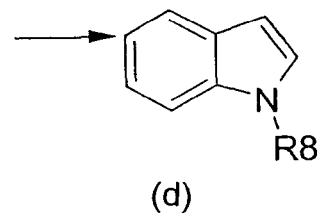
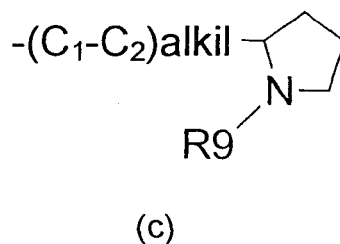
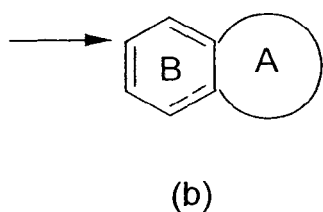
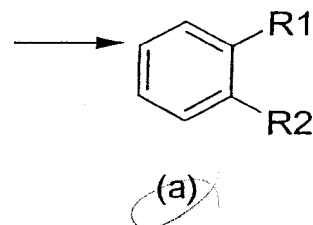
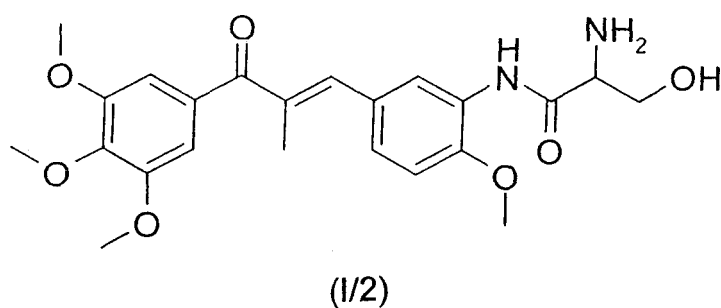
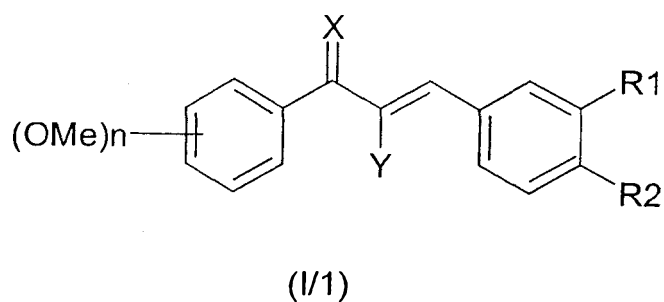
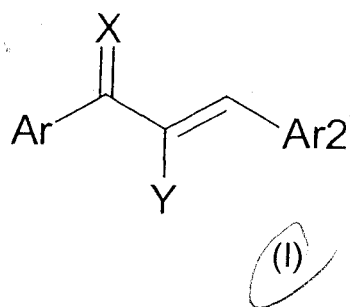
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

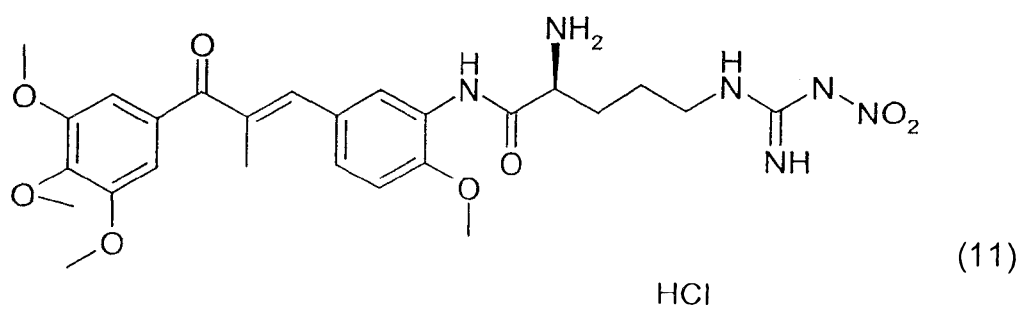
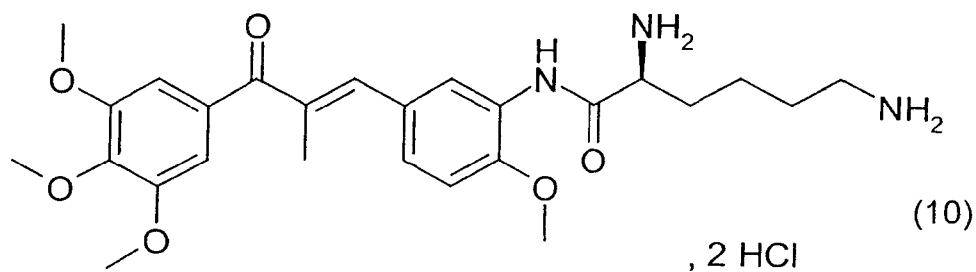
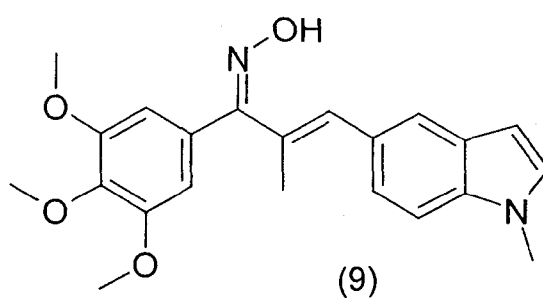
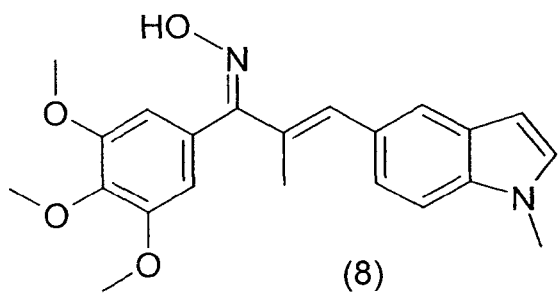
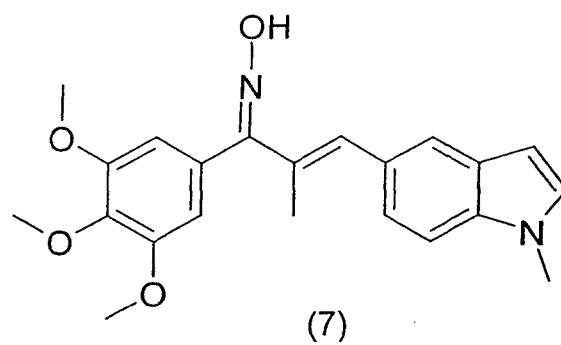
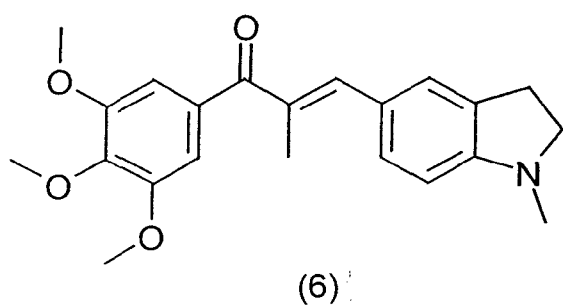
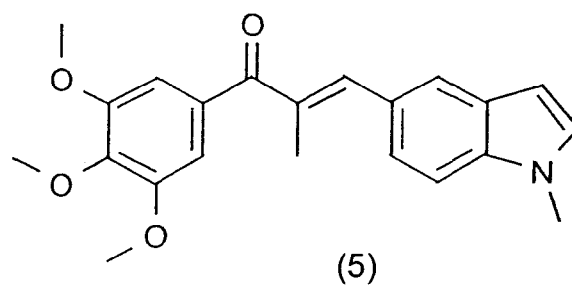
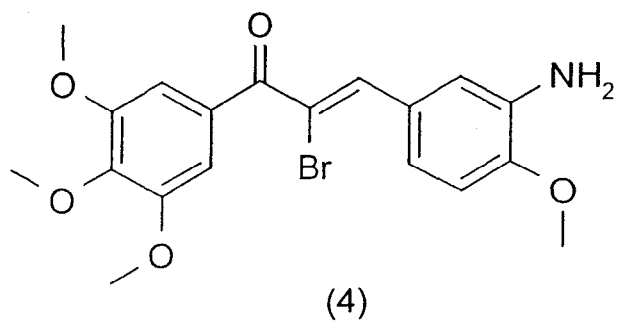
Olchváry Gézané

szabadalmi ügyvivő

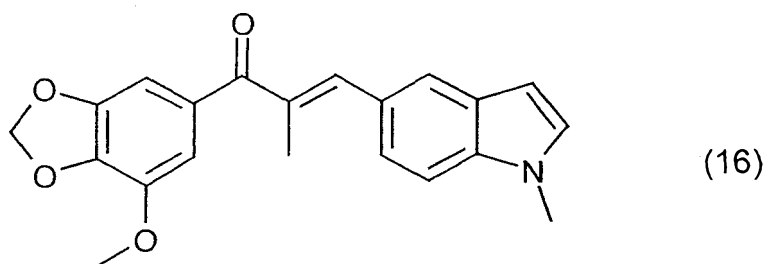
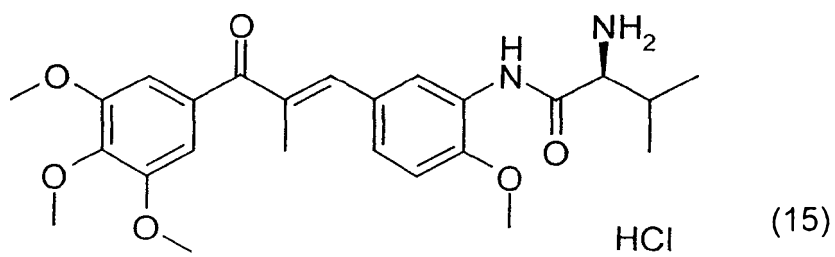
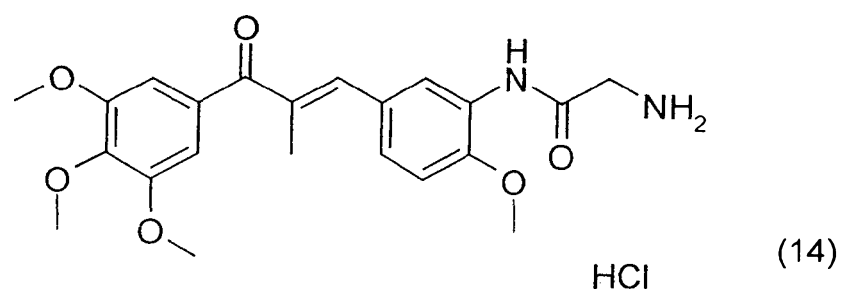
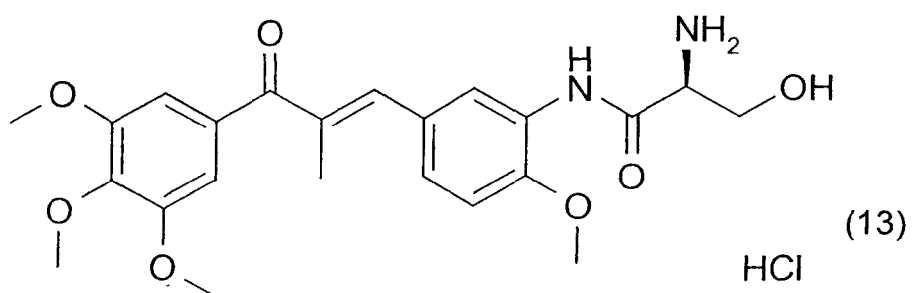
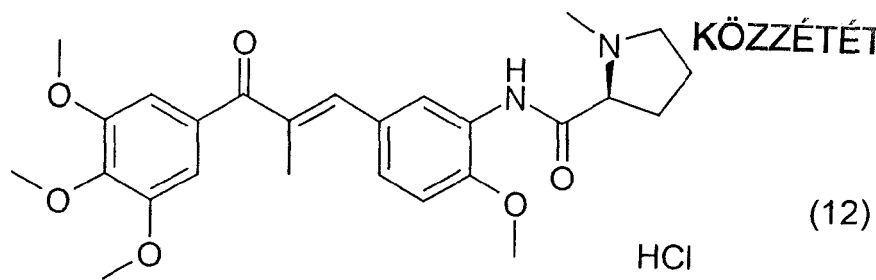
*Olchváry Géza*

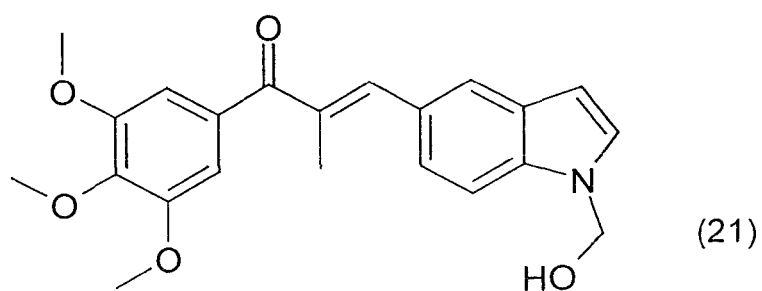
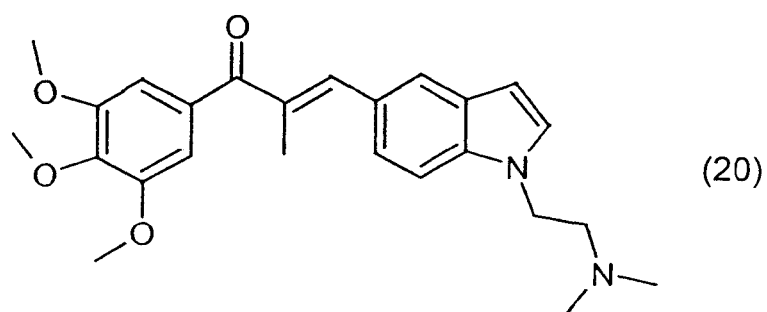
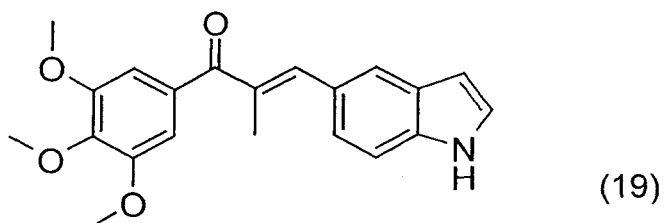
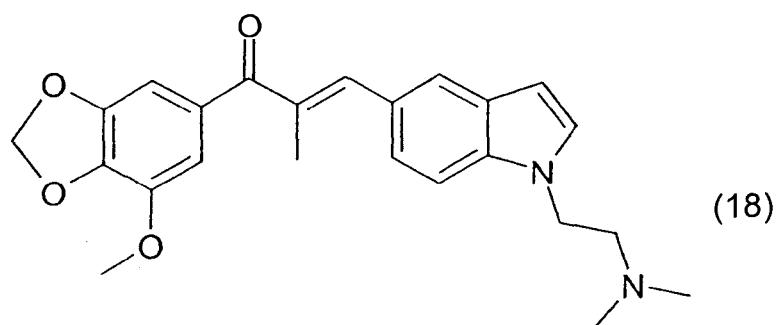
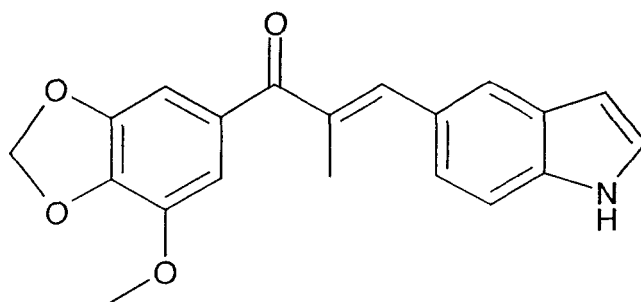
*Rajz: 9 lap*





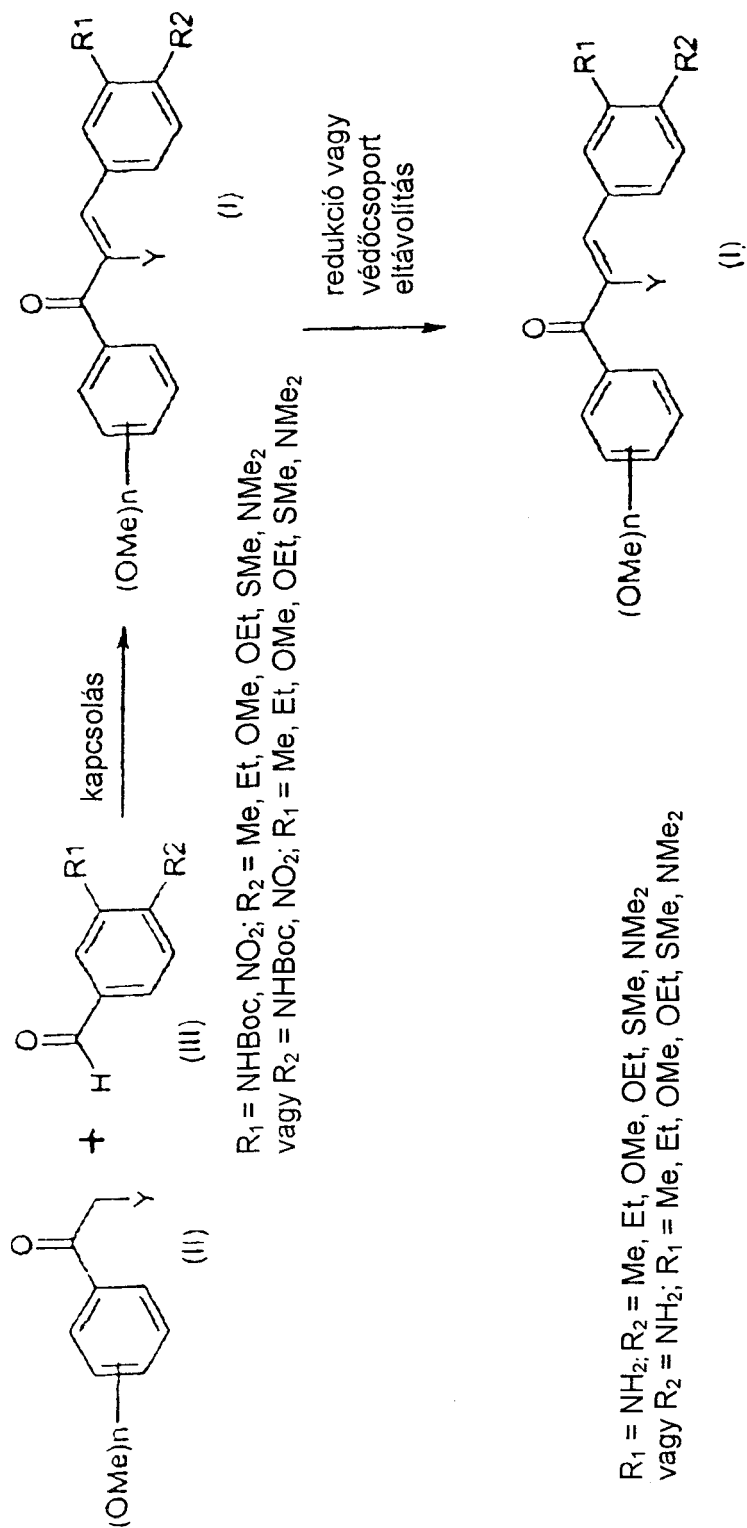
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



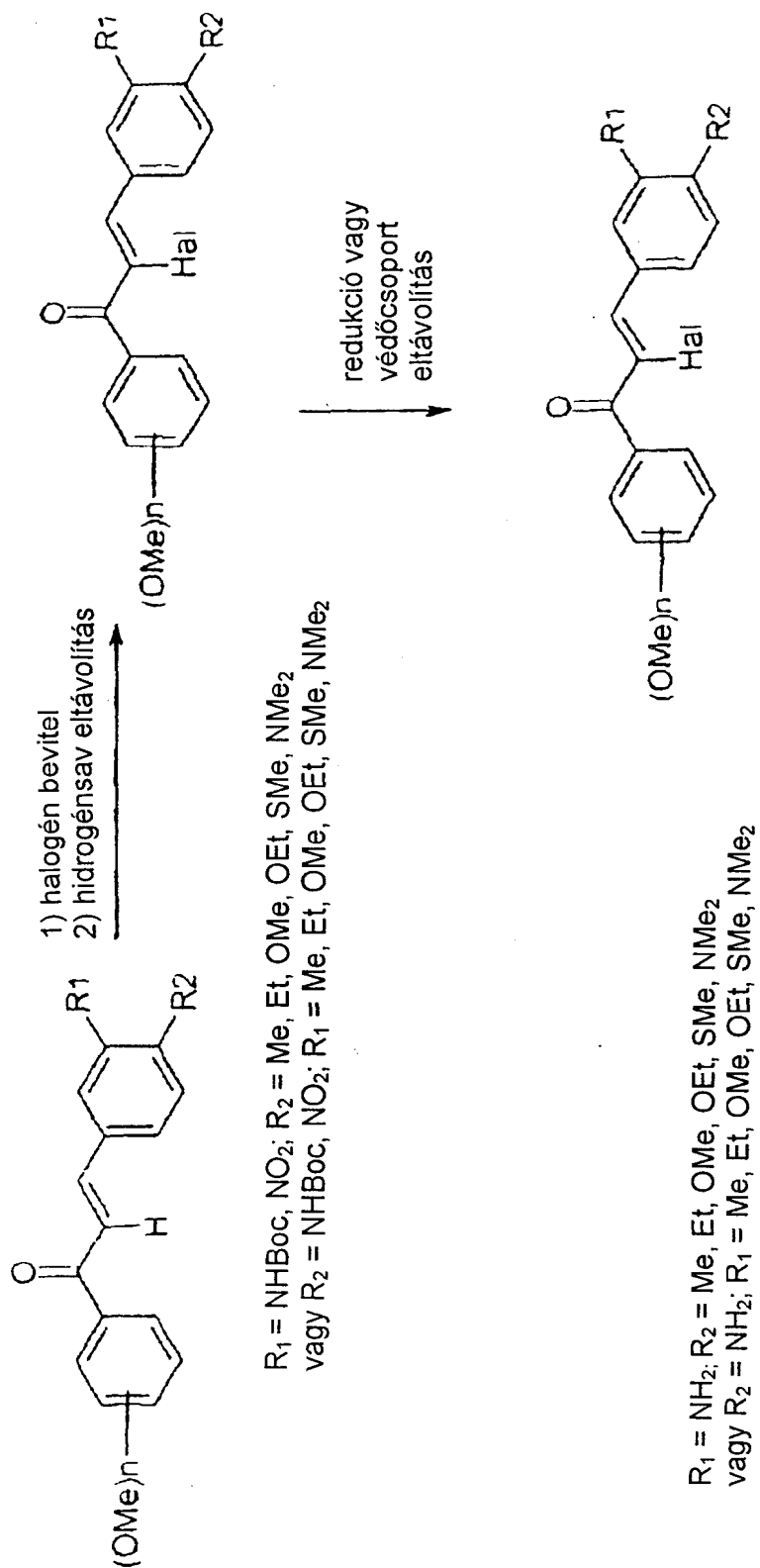


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

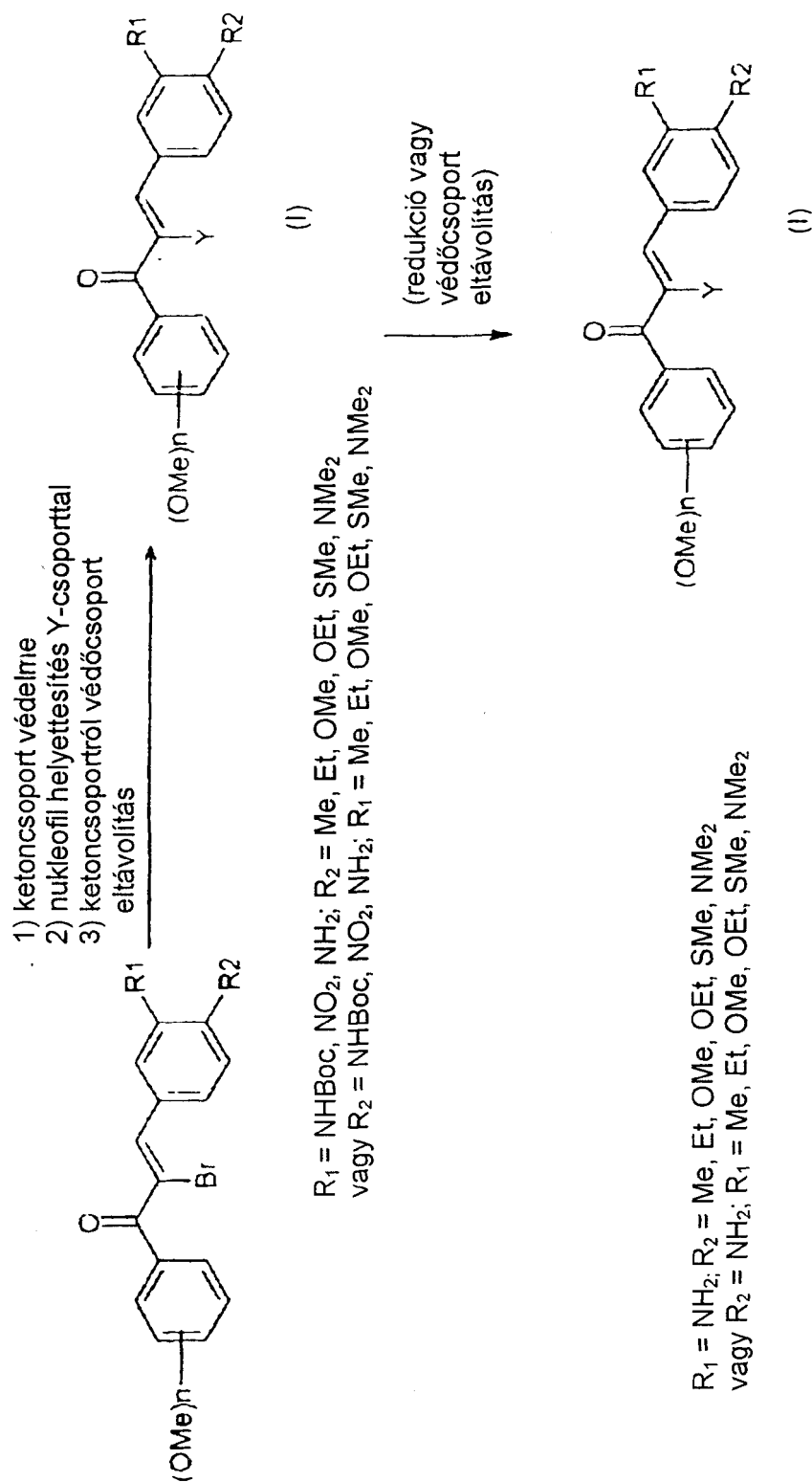
A) reakcióvázzlat



## B) reakcióvázlat

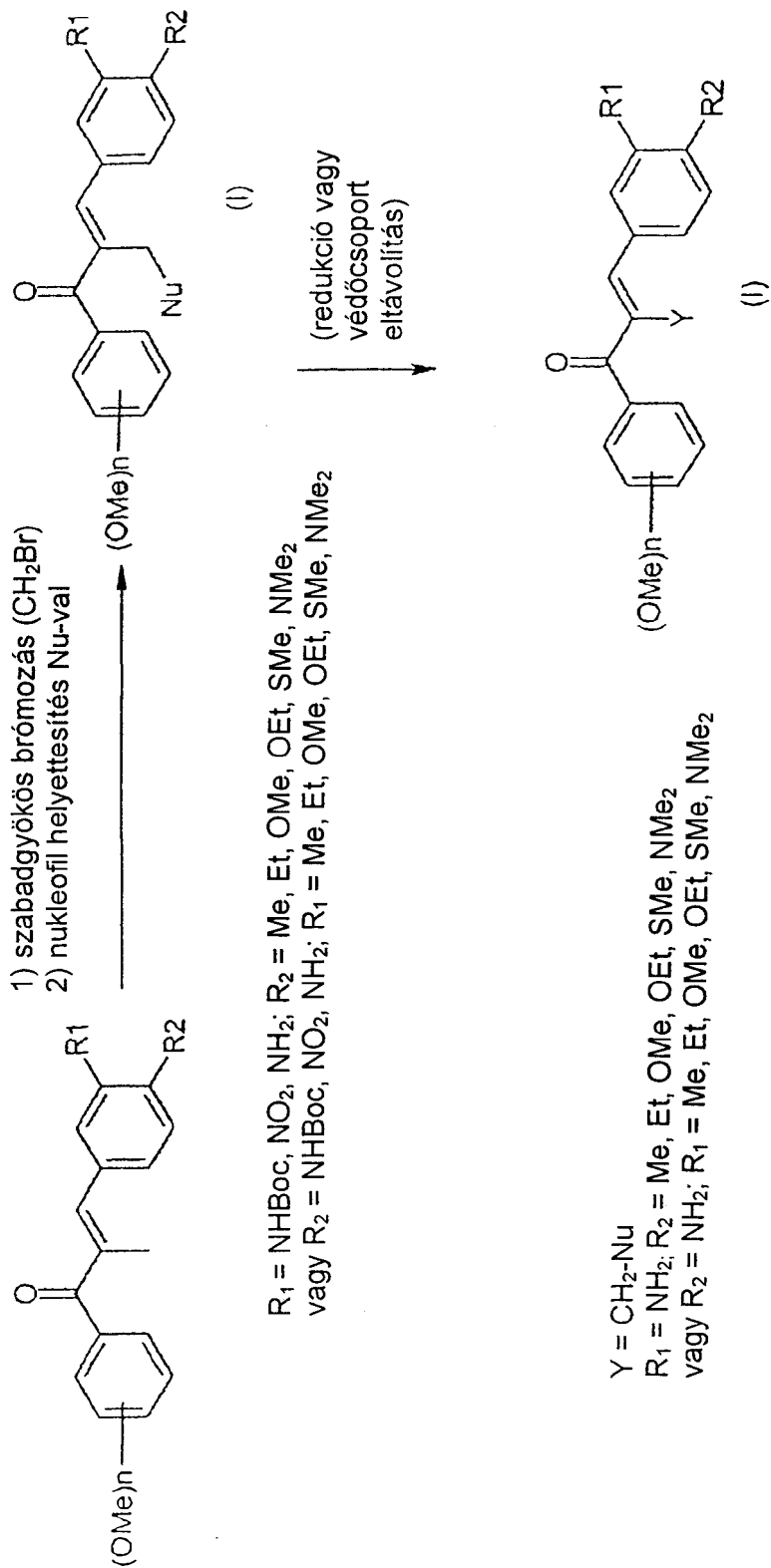


## C) reakcióvázat

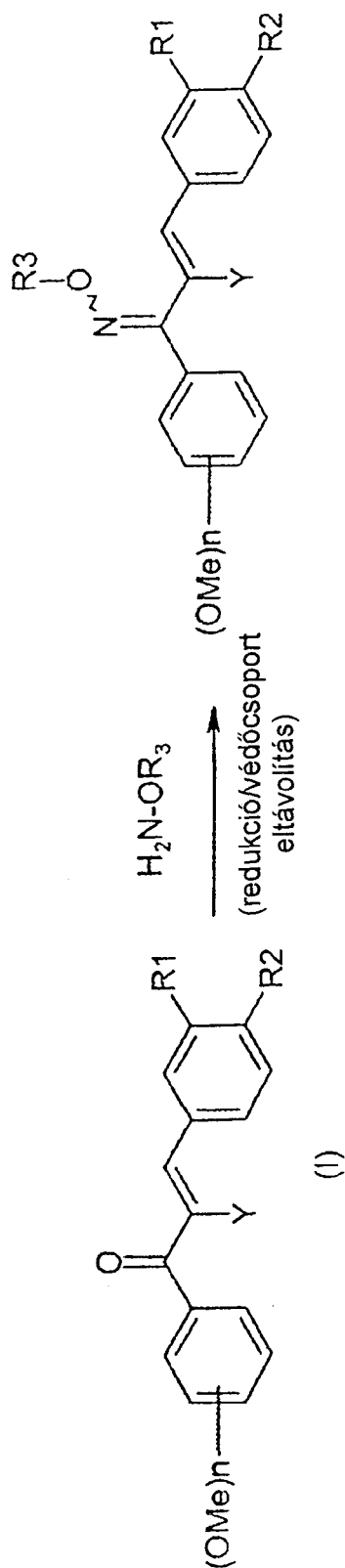


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

# D) reakcióvázlat

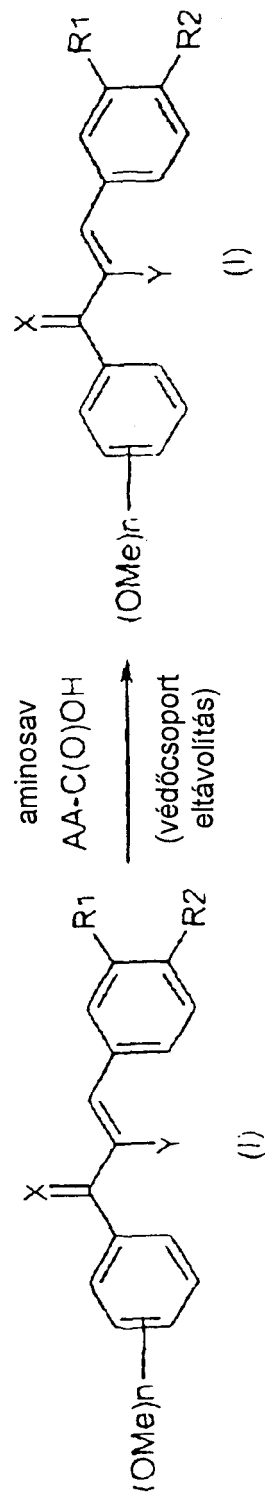


### E) reakcióvázlat



$R_1 = \text{NHBoc}, \text{NO}_2, \text{NH}_2; R_2 = \text{Me}, \text{Et}, \text{OMe}, \text{OEt}, \text{SMe}, \text{NMe}_2$   
 vagy  $R_2 = \text{NHBoc}, \text{NO}_2, \text{NH}_2; R_1 = \text{Me}, \text{Et}, \text{OMe}, \text{OEt}, \text{SMe}, \text{NMe}_2$

### F) reakcióvázlat



$R_1 = \text{NH}_2; R_2 = \text{Me}, \text{Et}, \text{OMe}, \text{OEt}, \text{SMe}, \text{NMe}_2$   
 vagy  $R_2 = \text{NH}_2; R_1 = \text{Me}, \text{Et}, \text{OMe}, \text{OEt}, \text{SMe}, \text{NMe}_2$

$R_1 = \text{NH-C(O)-AA}; R_2 = \text{Me}, \text{Et}, \text{OMe}, \text{OEt}, \text{SMe}, \text{NMe}_2$   
 vagy  $R_2 = \text{NH-C(O)AA}; R_1 = \text{Me}, \text{Et}, \text{OMe}, \text{OEt}, \text{SMe}, \text{NMe}_2$