

**Antiangiogén hatású triciklusos indol-származékok és ezeket
tartalmazó gyógyszerkészítmények**

KIVONAT KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

5

A találmány az (I) általános képletű vegyületekre, az ezeket tartalmazó, tumoros betegségek és rendellenes angiogenezis által okozott betegségek kezelésére alkalmas gyógyszerkészítményekre, valamint az (I) általános képletű vegyületeket más ismert rákellenes szerekkel kombinációban tartalmazó készítményekre is.

10

Az (I) általános képletben

X jelentése metilidincsoport vagy nitrogénatom,

X₁ jelentése oxigén-, kén- vagy nitrogénatom vagy metilidincsoport,

R és R₁ jelentése azonosan vagy különbözően hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy -OR₅ általános képletű csoport, ahol R₅ jelentése alkil- vagy benzilcsoport,

15

amikor két -OR₅ általános képletű csoport szomszédosan helyezkedik el, R₅ jelentése metilencsoport, vagy

R és R₁ jelentése egymástól függetlenül nitrocsoporthoz, adott esetben alkilcsoporttal mono- vagy diszubsztituált aminocsoport, karboxilcsoport vagy alkoxi-karbonil-csoport, vagy

20

R és R₁ együtt 5 vagy 6 atomos alifás vagy aromás gyűrűs csoportot képezhet, amikor X₁ jelentése nitrogénatom vagy metilidincsoport, akkor

R₂ jelentése hidrogénatom, fenil-, benzil-, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport,

n értéke 0 és 4 közötti egész szám,

25

R₃ jelentése R₄ jelentésével azonosan vagy attól eltérően hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy -OR₆ általános képletű csoport, ahol R₆ jelentése egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, vagy

amikor R₃ és R₄ jelentése azonosan szomszédosan elhelyezkedő -OR₆ általános képletű csoport, R₆ jelentése izopropilidencsoport,

30

A jelentése (a) általános képletű csoport és

A₁ jelentése hidrogénatom vagy

- 5 A_1 jelentése (a1) általános képletű csoport és A jelentése hidrogénatom vagy R_7 helyettesítő, ahol R_7 jelentése egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy két helyettesítőt, mégpedig hidroxilcsoportot vagy $-OR_6$ általános képletű csoportot tartalmaz, abban az esetben, ha két $-OR_6$ általános képletű csoport szomszédosan helyezkedik el, R_6 jelentése izopropilidércsoport, vagy
- R_7 jelentése formilcsoport ($-CHO$) vagy oximcsoport ($-CH=NOH$).

12

Jellemző ábra (I) als. képlet

Antiangiogén hatású triciklusos indol-származékok *és ezeket*
tartalmazó gyógyszerkészítmények
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány az (I) általános képletű vegyületekre, mégpedig 1) tetrahidrociklopent[b]indol típusú, 2) tetrahidrokarbazol típusú és 3) eszahidrocikloopt[b]indol típusú triciklusos szerkezetű vegyületekre, továbbá ezek előállítására és az ezeket tartalmazó, tumoros betegségek és rendellenes angiogenezissel összefüggő betegségek kezelésére alkalmas gyógyszerkészítményekre vonatkozik.

A találmányunk szerinti vegyületek az (I) általános képlettel írhatók le, a képletben

- 10 X jelentése metilidincsoport vagy nitrogénatom,
X₁ jelentése oxigén-, kén- vagy nitrogénatom vagy metilidincsoport,
R és R₁ jelentése azonosan vagy különbözően hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy -OR₅ általános képletű csoport, ahol R₅ jelentése 1-4 szénatomos alkil- vagy benzilcsoport, amikor két -OR₅ általános képletű csoport szomszédosan helyezkedik el, R₅ jelentése metilencsoport, vagy
15 R és R₁ jelentése egymástól függetlenül nitrocsoport, adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal mono- vagy diszubsztituált aminocsoport, karboxilcsoport vagy (1-4 szénatomos alkoxi)karbonil-csoport, vagy
R és R₁ együtt 5 vagy 6 atomos alifás vagy aromás gyűrűs csoportot képezhet,
20 amikor X₁ jelentése nitrogénatom vagy metilidincsoport, akkor
R₂ jelentése hidrogénatom, fenil-, benzil-, egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport,
n értéke 0 és 4 közötti egész szám,
R₃ jelentése R₄ jelentésével azonosan vagy attól eltérően hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy -OR₆ általános képletű csoport, ahol R₆ jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy
25 amikor R₃ és R₄ jelentése azonosan szomszédosan elhelyezkedő -OR₆ általános képletű csoport, R₆ jelentése izopropilidencsoport,
A jelentése (a) általános képletű csoport és
30 A₁ jelentése hidrogénatom vagy

A₁ jelentése (a₁) általános képletű csoport és A jelentése hidrogénatom vagy R₇ helyettesítő, ahol R₇ jelentése 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy két helyettesítőt, mégpedig hidroxilcsoportot vagy -OR₆ általános képletű csoportot tartalmaz, abban az esetben, ha két -OR₆ általános képletű csoport szomszédosan helyezkedik el, R₆ jelentése izopropilidércsoport, vagy

R₇ jelentése formilcsoport (-CHO) vagy oximcsoport (-CH=NOH).

A találmány kiterjed a fenti általános képletű vegyületek összes izomereire, sztereoizomereire és ezek keverékeire, metabolitjaira és ezek metabolikus prekursoraira vagy biológiai prekursoraira (az úgynevezett prodrugokra).

A humán terápiában alkalmazott antineoplasztikus hatóanyagok számos jelentős toxikus hatást és mellékhatást okoznak, ami a beadandó hatóanyag mennyiségének csökkentéséhez és bizonyos esetben a terápia megszakításához vezet. A beadandó hatóanyag mennyiségének csökkentése vagy a terápia megszakítása a primer tumoros növekedés fokozódását és/vagy tumor metasztázisok megjelenését váltja ki.

Egy primer tumor növekedését elősegíti a tumoros szövet megfelelő erezettsége (angiogenezise). A megfelelő oxigén- és tápanyagellátás elősegíti a tumor gyors növekedését. Kimutatták, hogy az angiogenezis mértéke rendkívül negatív faktor lehet a neoplazmák prognózisában.

Az angiogenezis a felnőttekben normálisan nyugvóponton van, de jelentkezése normális működést jelent gyógyuló sebeken vagy a női reprodukciós ciklusban az endometrium rekonstrukciója során.

Az angiogén válasz fiziológiásan stimulálódik, amikor az érműködés csökken és a szövet perfúzió nem megfelelő.

Általánosabban szólva kijelenthető, hogy fiziológias körülmények között az angiogenezis a nem megfelelő perfúzió vagy a csökkent oxigén- és tápanyagellátás válszaként jelentkező pozitív visszacsatolás, amely például szövettömeg növekedés esetében bekövetkező artériaelzáródásnál (például izomszövetképződést kísérő újraeresedés) és megnövekedett oxigén- és tápanyagigénnyel kapcsolatos megnövekedett munkaterhelésnél fordul elő.

Helyi isémia esetén egy artéria részleges vagy teljes elzáródása következtében párhuzamos véredények kifejlődésére van szükség a perfúzió fenntartásához.

Ahogy fentebb említettük, kimutatták, hogy az angiogenezis mértéke rendkívül negatív faktor lehet a daganatképződés előrejelzésében [van Hinsbergh, V. W., Collen, A., Koolwijk, P.: *Ann. Oncol.*, 10 Suppl., 4:60-3, (1999); Buolamwini, J.K.: *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 3(4):500-9, (1999 aug.)].

Az is ismert a daganatképződés területén, hogy a tumoros sejtek biológiájában alapvető jelentősége van a metasztázist kialakító képesség jelentkezésének.

A metasztázisra hajlamos tumoros sejtek elveszíthetik a környező szerkezethez való tapadóképeségüket, behatolnak a vérbe és a nyirokedényekbe és más távolabbi szövetekben megtelepednek, ahol folytatni tudják a reprodukálódást.

A metasztázisképződés olyan szempontból is kritikus esemény a betegség kórtörténetében, hogy a rákos halálesetek fő okozója. Közeli kapcsolatban van a tumor helyén vagy a szomszédos területeken lévő érrendszeri szövetek jelenlétével, és azok elősegítik fejlődését.

A tumoros sejteknek a környező szöveteken keresztül végbemenő migrációja lehetővé teszi, hogy a sejtek elérjék a tumoron belüli véredényeket, akár előzőleg jelen voltak, akár neoangiogenezissel képződtek, és így elérik a véráramot [Ray, J.M., Stetler-Stevenson, W. G.: *Eur. Respir. J.*, 7(11):2062-72 (1994); Stetler-Stevenson, W. G., Liotta, L. A., Kleiner, D. E. Jr.: *FASEB J.*, 7(15):1434-41 (1993 december)].

A tumor érrendszerében lévő nyirok- és véredények közötti kommunikáció lehetővé teszi a daganatképző sejtek mozgását mindkét érrendszerben.

A legutóbbi kutatások közvetlen összefüggést mutattak ki az angiogenezis és az arthritisz betegségek között [Koch, A. E.: *Arthritis and Rheumatism*, 41:951-962 (1998)]. Kimutatták, hogy az ízületi porcok újraeresedése döntő szerepet játszik a pannusz képződésben és az artritisz súlyosbodásában. A normális porc nem tartalmaz véredényeket, ezzel szemben az arthritisz betegek szinoviális folyadéka az endotélium sejtek által termelt angiogenezist stimuláló faktort (EASF) tartalmaz.

Ezen faktor jelenléte kapcsolatban áll a porc eresedésével és degradálódásával.

Más betegségek is összefüggésben vannak abnormális angiogenezissel.

Kimutatták, hogy az érintett szövetek újraeresedése elősegítő faktorként hat a diabéti-
kus retinopátiában [Histol. Histopathol. 14(4):1287-94 (1999 október)], a
pszoriázisban [Br. J. Dermatol. 141(6):1054-60 (1999 december)], a krónikus gyulladásos
betegségekben és az arterioszklerózisban [Planta Med. 64(8):686-95 (1998 decem-
ber)].

Az elmúlt 30 évben cikloalkanoindol szerkezetű vegyületeket szintetizáltak és ta-
nulmányozták ezek lehetséges terápiás hatását.

Az ezen vegyületekkel szemben támasztott alapvető követelmény - a 3-as helyzet-
ben helyettesített indolgyűrű - a természetes termékekkel, például a melatoninnal vagy a
triptofánnal közös tulajdonság.

A 70-es években cikloalkanoindol-származékok gyulladásgátló tulajdonságait [J.
Med. Chem. 19(6):787-92 (1976)] és antidepresszáns tulajdonságait [J. Med. Chem.,
19(6):792-7 (1976)] vizsgálták.

Ezeket a vizsgálatokat egyéb (számos aminotetrahidrokarbazolon végzett) vizs-
gálat követte, amelyek a vegyületek CNS-re gyakorolt hatására vonatkozott [J. Med.
Chem. 20(4):487-92 (1977)], amennyiben ezek triptaminszerű szerkezetet tartalmaztak.

A 80-as években számos tetrahidrokarbazol szerkezetű származékról kimutatták,
hogy antibakteriális tulajdonságot mutatnak, nevezetesen tenyészetben gátolják a
Trypanosoma cruzi szaporodását [Rev. Argent. Microbiol. 19(3):121-4 (1987)].

A 90-es években megvizsgálták a cikloalkanoindol szerkezet lehetséges fájdalom-
csillapító hatását [Xenobiotica 18(9):991-1002 (1989)], szerotonin receptorokra gyako-
rolt hatásukkal [J. Med. Chem. 36(13): 1918-9 (1993)] és melatonin receptorokra gyako-
rolt hatásukkal [Eur. J. Pharmacol. 287(3):239-43 (1995)] kapcsolatban.

Az utóbbi néhány évben megvizsgálták a tetrahidrokarbazol-származékok
proliferációellenes hatását [Farmaco 53(6):431-7 (1998)], különösen az N-piridínium-
-származékok hatnak a topoizomeráz II gátlását magában foglaló mechanizmus útján.

Az 5 017 593 számú amerikai szabadalmi leírásban leukotrién antagonistá hatású
cikohept[b]indol-alkánsav-származékokat ismertettek.

A 0 496 237 szám európai szabadalmi leírásban a tromboxán antagonistá (TXA-2)
hatású tetrahidrokarbazol és ciklohept[b]indolok N-imidazolil-származékait hatásosan
alkalmazták szívérrendszeri rendellenességek (miokardiális infarktus és angina), agyér-

Mások (1) jelű tetrahidrociklopent[b]indol szerkezetű, (2) jelű tetrahidrokarbazol szerkezetű és (3) jelű hexahidrociklohept[b]indol szerkezetű vegyületeket használtak melatonin receptorokkal végzett vizsgálatokban, ahol az (1), (2) és (3) jelű vegyületek olyan (A) általános képletű vegyületeknek felelnek meg, amelyek képletében n értéke rendre 0 (tetrahidrociklopent[b]indol), 1 (tetrahidrokarbazol) vagy 2 (hexahidrociklohept[b]indol) [J. Med. Chem. 41, 451-67 (1998)].

20 A fent idézett publikációkban ismertetett vegyületek eltérnek a találmányunk szerinti vegyületektől.

Valójában még mindig nagy igény mutatkozik új, tumoros betegségek és rendellenes angiogenezissel összefüggő betegségek blokkolására és befolyásolására alkalmas vegyületek iránt. Ahogy fentebb említettük, ezek a betegségek például tumorok, tumormetasztázisok, artritiszes megbetegedések, diabetikus retinopátia, pszoriázis, krónikus gyulladás és arterioszklerózis.



Azt találtuk, hogy az olyan, két aromás bázis (indol és származékai) jelenlétével jellemezhető (I) általános képletű vegyületek, ahol az egyik aromás bázis a tetrahidrokarbazol típusú telített gyűrű 2-3 helyzetében kondenzált és a második aromás bázis a telített gyűrű benzil-helyzetében helyettesítőként a 3-as helyzethez kötve van jelen, váratlan tumorelles és antiangiogén tulajdonságokat mutatnak.

Tehát találmányunk tárgyát az (I) általános képletű vegyületek képezik.

Találmányunk kiterjed továbbá az (I) általános képletű vegyületek gyógyászat területén történő alkalmazására.

Találmányunk kiterjed továbbá az (I) általános képletű vegyületek előállítására.

10 Találmányunk kiterjed továbbá a hatóanyagként egy (I) általános képletű vegyületet és legalább gyógyászatilag elfogadható hordozó és/vagy segédanyagot tartalmazó gyógyszerkészítményre is.

15 Találmányunk kiterjed továbbá a hatóanyagként egy (I) általános képletű vegyületet tartalmazó gyógyszerkészítményre, amely tumoros betegségek kezelésre alkalmas, ahol a tumor szarkóma, karcinóma, karcinoid, csonttumor, neuroendokrin tumor, limfoid leukémia, akut promielocitás leukémia, mieloid leukémia, monocitás leukémia, megakarioblasztikus leukémia vagy Hodgkin betegség.

Találmányunk kiterjed továbbá az (I) általános képletű vegyületek antiangiogén hatású gyógyszerkészítmény előállítására történő alkalmazására.

20 Találmányunk kiterjed továbbá az (I) általános képletű vegyületek tumoros metasztázis kialakulásának megelőzésére történő alkalmazására.

Találmányunk kiterjed továbbá az (I) általános képletű vegyületek artritiszes megbetegedés kezelésre történő alkalmazására.

25 Találmányunk kiterjed továbbá az (I) általános képletű vegyületek diabetikus retinopátia kezelésre történő alkalmazására.

Találmányunk kiterjed továbbá az (I) általános képletű vegyületek pszorizázis kezelésre történő alkalmazására.

Találmányunk kiterjed továbbá az (I) általános képletű vegyületek krónikus gyulladásos megbetegedések kezelésre történő alkalmazására.

30 Találmányunk kiterjed továbbá az (I) általános képletű vegyületek arterioszklerózis kezelésre történő alkalmazására.

Ahogy fentebb említettük, a primer tumornövekedést elősegíti a tumoros szövet megfelelő erezettsége és az újraeresedés mértéke nagymértékben hátrányos faktor lehet a daganatképződés előrejelzésében. A tumor helyén a megfelelő oxigén- és tápanyag-ellátás a tumor gyors növekedését segíti elő.

- 5 Jól ismert, hogy az orvosok számára a tumor kezelésére rendelkezésre álló terápiás megoldások jelenleg még nem alkalmasak sok ilyen betegségben szenvedő beteg halálának megakadályozására. Az is jól ismert, hogy a legtöbb onkológián kezelt beteget nem egyetlen rákellenes hatóanyaggal, hanem sok rákellenes hatóanyag kombinációjával kezelik. A rákellenes hatóanyagok kombinált beadásának szükségessége arra a tényre
10 vezethető vissza, hogy bizonyos esetekben különböző metabolikus szinten hatnak, és így a tumor teljes visszafejlődésének kedveznek, míg más hatóanyagok meghosszabbítják a beteg életét és/vagy javítják a kezelt beteg életminőségét.

Jelenleg még mindig nagy igény mutatkozik olyan új vegyületek iránt, amelyek az ismert vegyületekkel kombinálva rák leküzdésére használhatók.

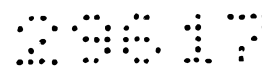
- 15 A találmányunk szerinti vegyületek egy vagy több rákellenes szerrel kombináltan alkalmazhatók.

Találmányunk kiterjed az (I) általános képletű vegyületek egy vagy több ismert rákellenes szerrel alkotott kombinációjára.

- Találmányunk kiterjed az (I) általános képletű vegyületek egy vagy több ismert
20 rákellenes szerrel és egy vagy több gyógyászatilag elfogadható hordozó és/vagy segédanyaggal alkotott kombinációját tartalmazó gyógyszerkészítményekre.

- Találmányunk kiterjed az (I) általános képletű vegyületek egy vagy több ismert rákellenes szerrel és egy vagy több gyógyászatilag elfogadható hordozó és/vagy segédanyaggal alkotott kombinációját tartalmazó gyógyszerkészítményekre, ahol a tumor-
25 ellenes vegyületek alkilezőszerek, topoizomer inhibitorok, antitubulinok, interkalálódó vegyületek, antimetabolitok, természetes termékek, mint a vinka-alkaloidok, az epipodofillotoxinok, az antibiotikumok, az enzimek, a taxánok vagy a citodifferenciáló vegyületek.

- Találmányunk kiterjed továbbá egy (I) általános képletű vegyületet és egy rákellenes vegyületet tartalmazó kombináció alkalmazására tumor kezelésére alkalmas gyógy-
30



szerkesztmény előállítására, amelyben az (I) általános képletű vegyület a rákellenes vegyület koadjuvánsaként van jelen.

Találmányunkat az alábbi példákkal szemléltetjük.

A gyűrűs termékek szintézise két lépésből áll: az 1. lépés egy hidroxialdehid-
 5 -származék két aromás bázissal geminális helyzetben végbemenő kondenzációját foglalja magában, a 2. lépés egy DAST-tal (dietil-amino-kén-trifluorid) végbemenő gyűrűzárásos reakciót foglal magában, ahogy ez az 1. reakcióvázlatban látható. Ez a szintetikus sorrend a kivételek ellenére az összes itt ismertetett származék előállítására alkalmas szintézisút mutatja be. Az ismertetés egyszerűsége kedvéért a szemléltetés olyan
 10 (I) általános képletű vegyületek esetére vonatkozik, amelyek képletében X jelentése metilidincsoport, X_1 jelentése iminocsoport és R_3 és R_4 jelentése hidrogénatom. Nyilvánvaló, hogy a szakterületen járatos kutató az (I) általános képletű vegyületeket könnyen előállíthatja a megfelelő kiindulási anyagok alkalmazásával és a megfelelő reagensek megválasztásával általános ismeretei alapján a szokásosan hozzáférhető kézi-
 15 könyvek segítségével.

A szakterületen járatos személy számára természetes, hogy a szintézis 1. lépése a biszindol szerkezetű köztitermékek előállítására vonatkozik.

Ezek előállítása különböző eljárások alkalmazásával végezhető.

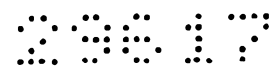
A) Eljárás: Mannofuranóz-származékok előállítása (2. reakcióvázlat)

20 (megjegyzés: a reakcióvázlatban az aldehid R''' CHO általános képletű vegyület is lehet)

Reakció [Tetrahedron Asymmetry 8(17), 2905-12 (1997)]:

1 mmól indolt vagy indol-származékot oldunk 50 ml vízmentes dietil-éterben. Lassan 0,33 ml (1 mmól) 3 mol/l koncentrációjú etil-magnézium-bromid éteres oldatát
 25 adjuk hozzá. A kapott oldatot vízmentes körülmények között néhány percig keverjük, így állítjuk elő a fehér magnéziumsót. Az étert elpárologtatjuk, a visszamaradó fehér anyagot vízmentes diklórmetánban oldjuk. Az oldatot szobahőmérsékleten 12 órán át állni hagyjuk, majd visszafolyató hűtő alatt 36 órán át forraljuk.

Feldolgozás: Az oldatot telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldat/10 %-os ammó-
 30 nium-klorid-oldat hozzáadásával kicsapjuk. A szerves fázist elválasztjuk, nátrium-



szulfát fölött vízmentesítjük és bepároljuk. A kapott terméket gyorskromatográfiával tisztítjuk (hexán/aceton).

B) Eljárás: Hidroxialdehyd-származékok előállítása (3. reakcióvázlat)

Reakció: 2 mmól indolt vagy indol-származékot 1 mmól aldehiddel (5-hidroxi-
5 -pentanál vagy 2-etoxitetrahydrofurano) oldunk 15 ml 2/1 arányú metanol/víz elegyben.
Végül diszprózium-triflátot adunk hozzá, és a keveréket szobahőmérsékleten/80 °C-on
6/36 órán át reagáltatjuk.

Feldolgozás: A reakciót 10 %-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldat alkalmazásával
leállítjuk, a reakcióelegyet diklórmétánnal extraháljuk. Az extraktumot nátrium-szulfát
10 fátón vízmentesítjük és bepároljuk. A visszamaradó nyersanyagot preparatív HPLC eljárás-
szal tisztítjuk, így 2 régióizomert, az X és Y izomereket izoláljuk.

**C) Eljárás: Mannofuranóz-származékok gyűrűzárási reakciója (4. reakció-
vázlat)**

Reakció: 476 mg (1 mmól) bisz-indolil-származékot oldunk 80 ml diklórmétán-
15 ban. Az oldathoz szobahőmérsékleten 400 µl (3 mmól) dietil-amino-kén-trifluoridot
(DAST) adunk. Gyors reakció játszódik le.

Feldolgozás: 60 perc elteltével 10 %-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk
hozzá, és az oldatot diklórmétánnal extraháljuk. A szerves extraktumot nátrium-szulfát
felett vízmentesítjük és bepároljuk. Ezen nyers reakciótermékben lévő reakcióterméke-
20 ket preparatív vékonyrétegekromatográfiával vagy méginkább RP-18 preparatív HPLC
eljárással izoláljuk.

**D) Eljárás: Hidroxialdehyd-származékok gyűrűzárási reakciója (5. reakció-
vázlat)**

Reakció: 1 mmól (1) képletű szimmetrikus származékot vagy (2) képletű aszim-
25 metrikus származékot oldunk 20 ml diklórmétánban. Az oldathoz 200 µl (1,5 mmól)
DAST-ot adunk 0 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten. Gyors reakció megy
végbe. 15-20 perc eltelt a kiindulási anyag majdnem teljesen elreagál.

Feldolgozás: 30 perc eltelt 10 %-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk
hozzá, és a kapott oldatot diklórmétánnal extraháljuk. A szerves extraktumokat nátrium-
30 -szulfát felett vízmentesítjük és bepároljuk. Az ezen nyers reakciótermékben lévő reak-

ciótermékeket preapratív vékonyrétegkromatográfiával vagy méginkább RP-18 preparatív HPLC eljárással izoláljuk.

A szimmetrikus és a nem szimmetrikus termékből kiindulva képződik a (3) általános képletű származék, amelynek második indolilcsoportja lefelé áll a képletben, kitermelése 30-60 %, mind a (4) általános képletű származék, amelynek indolilcsoportja felfelé áll a képletben, utóbbi vegyület a másakra vonatkoztatva 10-25 %-ban van jelen.

E) Eljárás: Debenzilezési reakció (6. reakcióvázlat)

Reakció: 1 mmól benzilezett származékot oldunk 50 ml metanolban. Az oldathoz szobahőmérsékleten 30 mg 10 % palládium-szén katalizátort adunk. A kapott oldatot 60 psi hidrogénnyomáson állni hagyjuk. 16 óra elteltével a kiindulási anyag teljesen elreagál.

Feldolgozás: a katalizátort kiszűrjük. A szerves fázist bepároljuk. A terméket a védőcsoport eltávolítása után gyorskromatográfiával tisztítjuk. Kitermelése 85 %.

F) Eljárás: Védőcsoport eltávolítási reakció (7. reakcióvázlat)

1 mmól védett terméket oldunk 50 ml tetrahydrofuranban (THF). Az oldathoz 1N sósavoldatot adunk. Az így kapott oldatot 1 órán át állni hagyjuk 20 °C és 40 °C közötti hőmérsékleten. Így a kiindulási anyag teljesen elreagál. A védőcsoport eltávolítása után a főtermék a kívánt termék.

A védőcsoport eltávolítása után kapott termék csak az ezociklusos maradékban van, a védőcsoport eltávolítását alacsony hőmérsékleten savas hidrolízissel végezhetjük (1N HCl, alacsony hőmérséklet, 30-60 perc).

Feldolgozás: A kapott terméket telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal összerázzuk. A tetrahydrofuránt elpárologtatjuk, majd a terméket etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist bepároljuk, és a védőcsoport eltávolítása után kapott terméket gyorskromatográfiával tisztítjuk. Kitermelés 85 %.

G) Eljárás: Oxidálási reakció (8. reakcióvázlat)

Reakció: 1 mmól aldehidet oldunk 20 ml metanolban. Az oldathoz 1 mmól nátrium-perjodádot adunk 2 ml vízben oldva.

A kapott oldatot szobahőmérsékleten 4 órán át állni hagyjuk.

Feldolgozás:

1. Lépés: vizes nátrium-tioszulfát-oldatot adunk hozzá. A szerves oldószert elpárologtatjuk és a visszamaradó anyagot etil-acetáttal extraháljuk.
2. Lépés: A védett köztitermék védőcsoportját az 5. reakcióvázlatban ismertetett módon eltávolítjuk.

5 1. Példa

ST 1345

(R,S)-5-Hidroxi-1,1-(indol-2-il, indol-3-il)-pentán [(II) képletű vegyület]

Vékonyrétegkromatográfia (hexán/izopropanol=97,5/2,5): 0,5

10 HPLC RP-18 Waters, 250 mm x 4,6 mm, (70 % H₂O, 30 % H₃CN, áramlási sebesség 1 ml/perc): 6,16

NMR 300 MHz (H-1, CDCl₃): H₁ (4,30 t, 1H) - H₅ (3,5 t, 2H) - H₂₋₄ (1,4-1,5-2,1 m, 6H) - H_{1'-b} - H_{1'-a} (7,8-8,0 s, 2H) - H_{4'-b} (7,5 m, 1H) - H_{7'-a} (7,4 d, 1H) - H_{7'-b} (7,22 d, 1H) - H_{4'-a-5'-a-5'-b-6'-a-6'-b} (6,9-7,2 m, 5H) - H_{2'-a} (6,96 d, 1H) - H_{3'-b} (6-4 d, 1H)

Ion Spray (M⁺): 317

15 Elemanalízis.

számított: C%=79,21, H%=6,96, N%=8,79.

talált: C%=78,64, H%=7,15, N%=8,45.

2. Példa

ST 1346

5-Hidroxi-1,1-di(indol-3-il)-pentán [(III) képletű vegyület]

Vékonyrétegkromatográfia (hexán/iPrOH==97,5/2,5): 0,43

20 HPLC RP-18 Waters 250 mm x 4,6 mm (40 % H₂O, 60 % CH₃CN, áramlási sebesség 1 ml/perc): 5,36

25 NMR 300 MHz (H-1, CDCl₃): H₁ (4,7 t, 1H) - H₅ (3,8 t, 2H) - H₄ (2,3 m, 2H) - H₃ (1,7 m, 2H) - H₂ (1,8 m, 2H) - H_{2'} (7,2 s, 2H) - H_{5'} (7,15 t, 2H) - H_{6'} (7,4 t, 2H) - H_{4'} (7,5 d, 2H) - H_{7'} (7,8 d, 2H) - H_{1'} (8,15 br, s, 2H)

NMR 300 MHz (C-13, CDCl₃): C₁ (34,2) - C₂ (33,0) - C₃ (24,6) - C₄ (35,7) - C₅ (63,2) - C₇ (111,2) - C₆ (119,2) - C_{4'} (119,8) - C_{3'} (120,4) - C_{5'} (121,6) - C_{2'} (122) - C_{3'}bisz (127,2) - C_{7'}bisz (136,7)

30 Ion Spray (M⁺): 317

Elemanalízis:

számított: C%=79,21, H%=6,96, N%=8,79.

talált: C%=78,70, H%=7,29, N%=8,39.

Olvadáspont: 190°C (dec)

3. Példa

5 ST 1422

5-Hidroxi-1,1-di(5,6-metiléndioxi-indol-3-il)-pentán [(IV) képletű vegyület]

Vékonyrétegekromatográfia (hexán/iPrOH= 97,5/2,5): 0,55

HPLC RP-18 (50 % H₂O, 50 % CH₃CN, áramlási sebesség 1 ml/perc): 6,7

10 NMR 300 MHz (H-1, CD₃CN): H₁ (4,2 t, 1H) - H₂ (2,2 m, 2H) - H₃-H₄ (1,4-1,5 m, 2H) - H₅ (3,4 q, 2H) - H₈ (5,8 s, 4H) - H_{4'}-H_{7'} (6,8 s, 4H) - H_{2'} (7,0 s, 2H) - H_{1'} (8,9 brs, 2H)

Ion Spray (M⁺): 407

Elemanalízis:

számított: C%=67,97, H%=5,46, N%=6,89.

15 talált: a kapott érték megegyezik az elméletileg számítottal

Olvadáspont: 200°C (dec)

4. Példa

ST 1423

20 **(R,S)-5-Hidroxi-1,1-di(5',6'-metiléndioxi-indol-2-il,5'',6''-metiléndioxi-indol-3-il)-pentán [(V) képletű vegyület]**

Vékonyrétegekromatográfia (hexán/iPrOH= 97,5/2,5): 0,63

HPLC RP-18 (50 % H₂O, 50 % CH₃CN, áramlási sebesség 1 ml/perc): 8,2

25 NMR 300 MHz (H-1, CD₃CN): H₁ (4,3 t, 1H) - H₂ (2,2 m, 2H) - H₃-H₄ (1,4-1,6 m, 4H) - H₅ (3,5 m, 2H) - H_{8'a}-H_{8'b} (5,9 s, 4H) - H_{3'b} (6,3 s, 1H) - H_{4'a}-H_{7'a} (6,8-6,9 d, 2H) - H_{4'b}-H_{7'b} (7,0 d, 2H) - H_{2'a} (7,2 s, 1H) - H_{1'a}-H_{1'b} (8,9-9,1 brs-brs, 2H)

NMR 300 MHz (C-13, CD₃CN): 25,1 - 33,4 - 34,9 - 37,2 - 62,5 - 92,6 - 93,0 - 98,4 - 99,2 - 99,7 - 101,3 - 101,5 - 121,7

Ion Spray (M⁺): 407

Elemanalízis:

30 számított: C%=67,97, H%=5,46, N%=6,89.

talált: a kapott érték megegyezik az elméletileg számítottal

Olvadáspont: 220°C (dec)

5. Példa

ST 1730

4-Hidroxi-1,1-di(5',6'-metiléndioxi-indol-3-il)-bután [(VI) képletű vegyület]

5 Vékonyrétegkromatográfia (hexán/iPrOH- 75/25): 0,44

HPLC RP-18 (60 % H₂O, 40 % CH₃CN, áramlási sebesség 1 ml/perc): 17,5

NMR 300 MHz (H-1, CD₃CN): H₁(4,3 t, 1H) - H₂(2,3 m, 2H) - H₃(1,6 m, 2H) - H₄(3,6 q, 2H) - H_{8'}(6,0 s, 4H) - H_{4'}-H_{7'} (6,9 s, 4H) - H_{2'} (7,2 s, 2H) - Hr (9,0 brs, 2H)

Ion Spray (M⁺): 393

10 Elemanalízis:

számított: C%=67,34, H%=5,14, N%=7,14.

talált: a kapott érték megegyezik az elméletileg számítottal

Olvadáspont: 240°C (dec,)

6. Példa

15 ST 1731

(R,S)-4-Hidroxi-1,1-di(5',6'-metiléndioxi-indol-3-il, 5'',6''-metiléndioxiindol-3-il)-bután [(VII) képletű vegyület]

Vékonyrétegkromatográfia (hexán/iPrOH= 75/25): 0,41

HPLC RP-18 (60 % H₂O, 40 % CH₃CN, áramlási sebesség 1 ml/perc): 23,4

20 NMR 300 MHz (H-1, CD₃CN): H₁(4,3 t, 1H) - H₂(2,2 m, 2H) - H₃(1,6 m, 4H) - H₄(3,7 m, 2H) - H_{8'a-8'b} (6,0 s, 4H) - H_{3'b}(6,4 s, 1H) - H_{4'a-H7'a} (6,8-6,9 d, 2H) - H_{4'b-H7'b} (7,0 d, 2H) - H_{2'a}(7,2 s, 1H) - H_{1'a--1'b}(8,9-9,1 brs-brs, 2H)

25 NMR 300 MHz (C-13, CD₃CN): 29,8 - 30,4 - 35,5 -60,8 - 90,9 - 91,4-96,7-97,5-98,1-99,6-99,9- 116,6- 116,9- 119,9- 121,6 - 130,0 - 130,9 -141,3 -141,5 - 141,6 - 142,9 - 143,8.

Ion Spray (M⁺): 391

Elemanalízis:

számított: C%=67,34, H%=5,14, N%=7,14.

talált: a kapott érték megegyezik az elméletileg számítottal.

30 Olvadáspont: 205°C (dec,)



7. Példa

ST 1707

1,1-Di(indol-3-il)-4-hidroxi-bután [(VIII) képletű vegyület]

Vékonyrétegekromatográfia (Hexán/AcOEt = 1/1): 0,26

5 HPLC RP-18 (50 % H₂O, 50 % CH₃CN, áramlási sebesség 1 ml/perc): 8,3

NMR 300 MHz (H-1, CD₃CN): H₁(4,3 t, 1H) - H₂(2,2 m, 2H) - H₃(1,4 m, 2H) - H₄(3,4 t, 2H) - H₂'(7,2 s, 2H) - H₅'(6,8 t, 2H) - H₆'(6,9 t, 2H) - H₄'(7,2 d, 2H) - H₇'(7,5 d, 2H) - H₁'(10,7 br, s, 2H)

10 NMR 300 MHz (C-13, CD₃CN): C₁(61,5) - C₂₋₃(32,2) - C₄(34) - C₇'(112) - C₆'(118,5) - C₃'-C₄'(119,5-119,7) - C₅'(121,2) - C₂'(121,6) - C₃'bisz(127,4) - C₇'bisz(137,1)

Ion Spray (M⁺): 303

Elemanalízis:

számított: C%=78,92, H%=6,62, N%=9,20.

talált: a kapott érték megegyezik az elméletileg számítottal.

15 Olvadáspont: 110-115°C

8. Példa

ST 1750

4-Hidroxi-1,1-di(5',6'-metiléndioxi-indol-2-il)-bután [(IX) képletű vegyület]

Vékonyrétegekromatográfia (hexán/iPrOH= 75/25): 0,60

20 HPLC RP-18 (60 % H₂O, 40 % CH₃CN, áramlási sebesség 1 ml/perc): 19,9

NMR 300 MHz (H-1, CD₃CN): H₁(4,3 t, 1H) - H₂(2,3 m, 2H) - H₃(1,6 m, 2H) - H₄(3,6 q, 2H) - H₈'(6,0 s, 4H) - H₄'-H₇' (6,9 - 7,0 2s, 4H) - H₃' (6,4 s, 2H) - H₁' (9,1 brs, 2H).

Ion Spray (M⁺): 391

25 Elemanalízis:

számított: C%=67,34, H%=5,14, N%=7,14.

talált: a kapott érték megegyezik az elméletileg számítottal.

Olvadáspont: 250°C (dec,)

9. Példa

30 ST 1866

1,1-Di(7'-aza-indol-3-il)-4-butanol [(X) képletű vegyület]

Vékonyrétegkromatográfia (Hexán/AcOEt = 75/25): 0,18

HPLC RP-18 (60 % H₂O, 40 % CH₃CN, áramlási sebesség 1 ml/perc): 4,4

NMR 300 MHz (H-1, CD₃OD): H₁(4,4 t, 1H) - H₂(2,3 m, 2H) - H₃(1,6 m, 2H) - H₄(3,6 t, 2H) - H₂(7,3 s, 2H) - H₅(6,9 m, 2H) - H₄(8,1 t, 2H) - H₆(7,8 d, 2H).

5 NMR 300 MHz (C-13, CD₃CN): 30,3 -30,7 - 33,6 - 61,0 - 114,0 - 117,2 -119,4 - 121,9 - 127,5 -140,9 -147,7.

Ion Spray (M⁺): 305

Elemanalízis:

számított: C%=70,57, H%=5,92, N%=18,29.

10 talált: a kapott érték megegyezik az elméletileg számítottal.

Olvadáspont: 221°C (dec,)

10. Példa

ST 1372

1-(Indol-3-il)-2,3-O-izopropilidén-4-(2,3-O-izopropilidén-etil)-tetrahidrokar-

15 **bazol [(XI) képletű vegyület]**

Vékonyrétegkromatográfia (hexán/aceton=8/2): 0,75

HPLC RP-18 Waters 300mm x 3,3mm (40 % H₂O, 60 % CH₃CN, Flow 1 ml/perc): 12,8

Racém keverék

20 NMR 300MHz (H-1, CH₃CN): H₁ + H₃ (4,52 m, 2H) - H₂(4,64 m, 1H) H₄(3,66 m, 1H) - H₅ (4,67 m, 1H) - H₆(3,97 / 3,69 m, 2H) - H₈(1,42 s, 3H) - H₉(1,32 s, 3H) - H₁₁(1,46 s, 3H) - H₁₂(1,38 s, 3H) - H_{2'a}(6,94 s, 1H) - H_{4'a}(7,51 d, 1H) - H_{4'b}(7,69 d, 1H) - H_{6'a} (7,16 m, 1H) - H_{6'b}(7,09 m, 1H) - H_{7'a}(7,47 d, 1H) - H_{7'b}(7,26 d, 1H) - H_{1'a}(9,0 s, 1H) -H_{1'b}(8,3s, 1H).

25 NMR 300 MHz (C-13, CH₃CN): C₁(38,15), C₂(80,77), C₃(75,9), C₄(40,77), C₅(78,,0), C₆(68,33), C₈(25,5), C₉(26,8), C₁₁(25,9), C₁₂(28,3), C_{2'a}(124,5), C_{2'b}(135,7), C_{3'a}(115,9), C_{3'b}(107,6), C_{6'a}(122,7), C_{6'b}(121,9), C_{7'a}(H2,5), C_{7'b}(111,9), C_{8'a}(127,5), C_{8'b}(128,2), C_{9'b}(137,7), C_{9'a}(137,9).

Ion Spray (M⁺) 459

30 Elemanalízis:

számított: C%=73,34, H%=6,59, N%=6,11.

talált: C%=73,11, H%=6,63, N%=5,55.

Olvadáspont: 204-206°C (dec,)

11. Példa

ST 1381

5 1-(Indol-3-il)-indo[2,3a]-cikloheptán [(XII) képletű vegyület]

Vékonyrétegekromatográfia (hexán/iPrOH=95/5): 0,22

HPLC RP-18 Waters 300 mm x 3,3 mm (40 % H₂O, 60 % CH₃CN₃ áramlási sebesség 1 ml/perc): 22,1

Racém keverék

10 NMR 300 MHz (H-1, DMSO-d₆): H₁(4,65 br,s,1H) - H₂(1,95 e 2,4 mm, 2H) - H₃(1,7 m, 2H) - H₄(1,6 e 1,9 mm, 2H) - H₅(2,75 e 3,0 mm, 2H) - H_{2'a}(6,68 s, 1H) - H_{5'a} - H_{5'b}(6,95 m, 2H) - H_{6'a}(7,07 t, 1H) - H_{4'b}(7,45 m, 1H) - H_{7'b}(7,2 m, 1H) - H_{7'a}(7,37 d, 1H) - H_{4'a}(7,52 d, 1H) - H_{1'a} (10,8 s, 1H) - H_{1'b}(10,4 s, 1H).

15 NMR 300MHZ (C-13, DMSO-d₆): C₁(36,3), C₂(33,2), C₃(26,5), C₄(28,6), C₅(24,0), C_{7'b}(110,5), C_{7'a}(111,4), C_{3'a}(115,6), C_{4'b}(117,2), C_{5'b}(117,7), C_{5'a}(118,2), C_{4'a}(118,5), C_{6'b}(119,7), C_{6'a}(120,7), C_{2'a}(123,5), C_{8'a}(125,9), C_{8'b}(128,6), C_{9'b}(134,2), C_{9'a}(136,6), C_{2'b}(139,7).

Ion Spray (M⁺): 299

Elemanalízis:

20 számított: C%=83,96, H%=6,71, N%=9,33.

talált: C%=81,19, H%=6,50, N%=9,03.

Olvadáspont: 206-208°C

12. Példa

ST 1621

25 5-(Indol-3-il)-indo[2-3a]-cikloheptán [(XIII) képletű vegyület]

Vékonyrétegekromatográfia (hexán/iPrOH=95/5): 0,15

HPLC RP-18 (40 % H₂O, 60 % CH₃CN, áramlási sebesség 1 ml/perc): 16,6

Racém keverék

30 NMR 300MHZ (H-1, DMSO-d₆): H₅(4,8 br,s,1H) - H₄(1,9 és 2,4 mm, 2H) - H₃(1,5 és 1,7 mm, 2H) - H₂(1,5 és 1,9 mm, 2H) - H₁(2,9 br,s, 2H) - H_{2'a}(6,5 s, 1H) -

H_{5'b}(6,8 t, 1H) - H_{6'b}(6,92 t, 1H) - H_{5'a}(6,97 t, 1H) - H_{6'a}(7,07 t, 1H) - H_{4'b}(7,13 d, 1H) - H_{7'b}(7,24 d, 1H) - H_{7'a}(7,3 d, 1H) - H_{4'a}(7,62 d, 1H) - H_{1'a}(10,6 s, 1H) - H_{1'b}(10,7 s, 1H).

NMR 300 MHz (C-13, DMSO-d₆): C₃(25,2) - C₂(27,3) - C₁(28,3) - C₅(31,8) - C₄(33,7) - C_{7'b}(110,2) - C_{7'a}(111,3) - C_{3'b}(114,5) - C_{4'b}(117,1) - C_{3'a}(117,4) - C_{5'b}(117,7) - C_{5'a}(117,9) - C_{4'a}(118,6) - C_{6'b}(119,6) - C_{6'a}(120,5) - C_{2'a}(123,5) - C_{8'a}(126,2) - C_{8'b}(128,5) - C_{9'b}(134,3) - C_{9'a}(136,6) - C_{2'b}(137,4).

Ion Spray (M⁺): 299

Elemanalízis:

számított: C%=83,96, H%=6,71, N%=9,33.

talált: a kapott érték megegyezik az elméletileg számítottal.

Olvadáspont: 170°C

13. Példa

ST 1728

1-(1H-Indol-3-il)-tetrahydro-1H-karbazol [(XIV) képletű vegyület]

Vékonyrétegekromatográfia (hexán/iPrOH-9/1): 0,66

HPLC RP-18 (40 % H₂O, 60 % CH₃CN, áramlási sebesség 1 ml/perc): 18,4

Racém keverék

NMR 300 MHz (H-1, CD₃CN): H₁(4,46 t, 1H) - H₂(2,1 és 2,3 mm, 2H) - H₃(1,9 és 2,1 mm, 2H) - H₄(2,81 t, 2H) - H_{2'a}(6,98 s, 1H) - H_{5'a}(6,92 t, 1H) H_{5'b} - H_{6'b} (7,0 m, 2H) - H_{6'a}(7,09 m, 1H) H_{7'b}(7,15 m, 1H) - H_{4'a}(7,29 d, 1H) - H_{7'a}(7,4 dt, 1H) - H_{4'b}(7,46 d, 1H) - H_{1'a}(9,1 br,s, 1H) - H_{1'b}(8,6 br,s, 1H).

NMR 300 MHz (C-13, , CD₃CN): C₄(21,8) - C₃(23,1) - C₂(33,0)-C₁(33,2) - C_{3'b}(110,6) - C_{7'b}(111,4) - C_{7'a}(112,3) - C_{4'b}(118,5) - C_{3'a}(118,7) - C_{5'b}(119,4) - C_{5'a}(119,7) - C_{4'a}(119,8) - C_{6'b}(121,5) - C_{6'a}(122,4) - C_{2'a}(123,9) - C_{8'a}(127,5) - C_{8'b}(128,6) - C_{9'b}(137,0) - C_{9'a}(137,8) - C_{2'b}(137,9).

Ion Spray (M⁺): 287

Elemanalízis:

számított: C%=83,30, H%=6,99, N%=9,71.

talált: a kapott érték megegyezik az elméletileg számítottal.

Olvadáspont: 207 °C

14. Példa**ST 1729****4-(1H-indol-3-il)-tetrahidro-1H-karbanzol [(XV) képletű vegyület]**

Vékonyrétegekromatográfia (hexán/iPrOH=9/1): 0,55

5 HPLC RP-18 (40 % H₂O, 60 % CH₃CN, áramlási sebesség 1 ml/perc): 12,4

Racém keverék

NMR 300 MHz (H-1, CD₃CN): H₁(2,83 m, 1H) - H₂(1,95 és 1,84 mm, 2H) - H₃(2,17 és 2,04 mm, 2H) - H₄(4,49 t, 1H) - H_{2'a}(6,77 d, 1H) - H_{4a}(7,43 d, 1H) - H_{6'a}(7,06 t, 1H) - H_{7'a}(7,36 d, 1H) - H_{5'a}(6,92 m, 1H) H_{7'b}(7,27 d, 1H) H_{4'b}(6,83 d, 1H)
 10 H_{5'a}(6,71 t, 1H) - H_{6'b}(6,94 m, 1H)- H_{1'a}(8,96 br, 1H) - H_{1'b}(8,94 br, 1H).

NMR 300MHz (C-13, CD₃CN): C₂(22,0) - C₁(24,0) - C₄(31,0) - C₃(33,0) C_{7'b}(111,3) - C_{7'a}(112,3) - C_{3'b}(112,5) - C_{4'a}(119,3) - C_{3'a}(120,9) C_{6'b}(121,2) - C_{6'a}(122,1) - C_{2'a}(123,7) C_{8'a}(127,7) - C_{8'b}(128,5) - C_{2'b}(136,2) - C_{9'b}(137,0) - C_{9'a}(137,8).

15 Ion Spray (M⁺): 287

Elemanalízis:

számított: C%=83,30, H%=6,99, N%=9,71.

Olvadáspont: 182 °C

15. Példa**20 ST 1749****1-(5'',6''-Metiléndioxi-indol-3-il)-5',6'-metiléndioxi-indo[2,3-a]-cikloeptán****[(XVI) képletű vegyület]**

Vékonyrétegekromatográfia (heáxn/AcOEt=8/2): 0,23

HPLC RP-18 (40 % H₂O, 60 % CH₃CN, áramlási sebesség 1 ml/perc): 15,4

25 Racém keverék

NMR 300 MHz (H-1, CD₃CN): H₁(4,45 m, 1H) - H₂(2,05 és 2,25 mm, 2H) - H₃-H₄ (1,8 m, 4H) - H₅(2,85 m, 2H) - H_{10'b}(5,85 d, 1H) - H_{10'a}(5,90 s, 2H) - H_{7'b}(6,66 s, 1H) - H_{2'a}(6,8 d, 1H) - H_{4'b}(8,3 s, 1H) - H_{4'a}(6,9 s, 1H) - H_{7'a}(6,94 s, 1H) - H_{1'b}(8,4 s, 1H) - H_{1'a}(9,0 s, 1H).

30 NMR 300 MHz (C-13, CD₃CN): C₅(25,4), C₃-C₄(29,5), C₂(35,3), C₁(38,1), C_{7'b}(92,4), C_{7'a}(93,0), C_{4'a}(97,3), C_{4'b}(98,4), C_{10'b}(101,1), C_{10'a}(101,5), C_{3'b}(113,4),



$C_{3'a}(118,2)$, $C_{8'a}(121,3)$, $C_{2'a}(121,7)$, $C_{8'b}(124,0)$, $C_{9'b}(129,8)$, $C_{9'a}(132,7)$, $C_{2'b}(139,3)$, $C_{6'b}(142,9)$, $C_{6'a}(143,3)$, $C_{5'b}(144,3)$, $C_{5'a}(145,5)$.

Ion Spray (M^+): 389

Elemanalízis:

5 számított: $C=71,12\%$, $H\%=5,19\%$, $N\%=7,21\%$.

talált: a kapott érték megegyezik az elméletileg számítottal

Olvadáspont: 184°C (dec,)

16. Példa

ST 1751

10 **1-(5',6'-Metiléndioxi-1H-indol-3-il)-6,7-metiléndioxi-tetrahidro-1H-karbazol [(XVII) képletű vegyület]**

Vékonyrétegekromatográfia (hexán/iPrOH=9/1): 0,31

HPLC RP-18 (40 % H_2O , 60 % CH_3CN , áramlási sebesség 1 ml/perc): 11,5

Racém keverék

15 NMR 300 MHz ($H-1$, CD_3CN): $H_1(4,32\text{ t}, 1H)$ - $H_2(2,2\text{ és }2,0\text{ mm}, 2H)$ - $H_3(2,03\text{ és }1,83\text{ mm}, 2H)$ - $H_4(4,3\text{ t}, 2H)$ - $H_{10'a}-H_{10'b}(5,8-5,9\text{ dd}, 4H)$ - $H_{4'a}(6,65\text{ s}, 1H)$ - $H_{7'b}(6,72\text{ s}, 1H)$ - $H_{2'a}(6,88\text{ d}, 1H)$ - $H_{7'a}$ - $H_{4'b}(6,90\text{ s}, 1H)$ - $H_{1'b}(8,4\text{ s}, 1H)$ - $H_{1'a}(9,0\text{ s}, 1H)$.

20 NMR 300MHz ($C-13$, CD_3CN): $C_4(21,8)$ - $C_3(23,2)$ - $C_2(33,0)$ - $C_1(33,3)$ - $C_{7'b}(92,8)$ - $C_{7'a}(93,0)$ - $C_{4'b}\{97,6\}$ - $C_{4'a}(98,2)$ - $C_{10'a}(101,2)$ - $C_{10'b}(101,5)$ - $C_{3'b}(110,8)$ - $C_{3'a}(119,1)$ - $C_{8'a}(121,4)$ - $C_{2'a}-C_{8'b}(122,4)$ - $C_{9'b}(131,6)$ - $C_{9'a}(132,6)$ - $C_{2'b}(136,6)$ - $C_{6'b}(142,9)$ - $C_{6'a}(143,2)$ - $C_{5'b}(144,6)$ - $C_{5'a}(145,4)$.

Ion Spray (M^+): 375

Elemanalízis:

25 számított $C\%=70,58$, $H\%=4,85$, $N\%=7,48$.

talált: a kapott érték megegyezik az elméletileg számítottal.

Olvadáspont: 200°C

17. Példa

ST 1765

30 **1-(5''-Benziloxi-indol-3-il)-5'-benziloxi-indo[2,3a]-cikloheptán [(XVIII) képletű vegyület]**

Vékonyrétegekromatográfia (hexán/iPrOH = 9/1): 0,62

HPLC RP-18 (40 % H₂O, 60 % CH₃CN, áramlási sebesség 1 ml/perc): 27,1

Racém keverék

NMR 300MHz (H-1, CD₃CN): H₁(4,54 d, 1H) - H₂(2,32 és 2,08 mm, 2H) H₃(1,83
 5 m, 2H) - H₄(1,83 m, 2H) H₅(2,88 m, 2H) H_{10'a}(4,99 s, 2H) - H_{10'b}(5,13 s, 2H) - H_{5'a} -
 H_{5'b}(6,95 m, 2H) - H_{6'b}(6,74 q, 1H) - H_{6'a}(6,87 q, 1H) - H_{2'a}(6,90 d, 1H) - H_{4'a}(6,93 d,
 1H) - H_{7'b}(7,07 d, 1H) - H_{4'b}(7,09 d, 1H) - H_{14'a} - H_{14'b} (7,31-7,27 m, 2H) - H_{7'a}(7,34 m,
 1H) - H_{13'a}(7,33 m, 1H) - H_{13'b}(7,38 m, 1H) - H_{12'a}(7,39 d, 1H) - H_{12'b}(7,47 d, 1H) -
 H_{7'b}(8,47 s, 1H) - H_{1'a}(9,0 s, 1H).

10 NMR 300MHz (C-13, CD₃CN): C₁(38,01), C₂(35,1), C₃(29,5), C₄(29,4), C₅(25,3),
 C_{10'a} (71,3) C_{10'b}(71,4), C_{4'b}(102,5), C_{4'a}(103,7), C_{6'b}(111,7), C_{7'b}(112,0), C_{7'a}(113,1);
 C_{3'b}-C_{6'a} (113,2), C_{3'a}(117,4), C_{2'a}(125,0), C_{8'a}(127,9), C_{12'b}(128,5), C_{12'a}(128,6),
 C_{13'a}(129,3), C_{13'b}(129,4), C_{8'b}(130,5), C_{9'b}(130,7), C_{9'a}(133,2), C_{11'a}(139,0),
 C_{11'b}(139,3), C_{2'b}(141,7), C_{7'a}(113,0), C_{6'a}-C_{3'a} (113,2), C_{14'a}-C_{14'b}-C_{12'b}
 15 (128,5), C_{12'a}(128,6).

Ion Spray (M⁺): 513

Elemenálízis:

számított: C%=82,00, H%=6,29, N%=5,46.

talált: a kapott érték megegyezik az elméletileg számítottal.

20 Olvadáspont: 286°C (dec.)

18. Példa

ST 1777

4-(5',6'-Metiléndioxi-1H-indol-3-il)-6,7-metiléndioxi-tetrahidro-1H-karbazol

[(XIX) képletű vegyület]

25 Vékonyrétegekromatográfia (hexán/iPrOH=9/1): 0,20

HPLC RP-18 (40 % H₂O, 60 % CH₃CN, áramlási sebesség 1 ml/perc): 7,9

Racém keverék

NMR 300 MHz (H-1, CD₃CN): H₁(2,80, 1H) - H₂(1,96 és 1,84 mm, 2H) - H₃(2,13
 és 1, mm, 2H) - H₄(4,31 t, 1H) - H_{10'b}(5,76 d, 2H) - H_{10'a}(5,86 d, 2H) - H_{4'b}(6,22 s, 1H) -
 30 H_{4'a}(6,74 s, 1H) - H_{2'a}(6,75 d, 1H) H_{7'b}(6,82 s, 1H) - H_{7'a}(6,88 s, 1H) - H_{1'b}(8,83 s, 1H),
 H_{1'a}(8,86 s, 1H).

NMR 300 MHz (C-13, CD₃CN): C₂(22,3) - C₁(23,9) - C₄(31,7) - C₃(33,1) - C_{7'b}(92,7)- C_{7'a}(93,0) - C_{4'b}(98,3) - C_{4'a}(98,5) - C_{10'b}(101,1) - C_{10'a}(101,4) - C_{3'b}(112,8) - C_{3'a}(120,9) - C_{8'a}(121,5) - C_{8'b}-C_{2'b}(122,,3) - C_{9'b}(131,6) C_{9'a}(132,6) - C_{2'b}(134,7) - C_{6'b}(142,4) - C_{6'a}(142,9) C_{5'b}(144,2) - C_{5'a}(145,2).

5 Ion Spray (M⁺Z): 373

Elemanalízis:

számított: C%=70,20, H%=5,36, N%=7,44.

talált: a kapott érték megegyezik az elméletileg számítottal.

Olvadáspont: 228°C (dec,)

10 19. Példa

ST 1778

5-(5''-Benziloxi-indol-3-il)-5'-benziloxi-indo[2,3a]-cikloheptán [(XX) képletű vegyület]

Vékonyrétegkromatográfia (hexán/iPrOH=9/1): 0,4

15 HPLC RP-18 (40 % H₂O, 60 % CH₃CN, áramlási sebesség 1 ml/perc): 18,1

Racém keverék

NMR 300MHz (H-1, CD₃CN): H₁(2,89 m, 1H) - H₄(2,49 m, 2H) - H₃(1,6 és 1,8 mm, 2H) - H₂(1,6 m, 2H) - H₅(4,72 t, 1H) - H_{10'b}(4,89 d, 2H) - H_{10'a}(5,08 s, 2H) - H_{2'}(6,54 d, 1H) H_{6'b}(6,68 q, 1H) - H_{4'b}(6,75 d, 1H) - H_{6'a}(6,83 q, 1H) - H_{7'b}(7,16 d, 1H) - H_{4'a}(7,16 d, 1H) - H_{7'a}(7,28 d, 1H) H_{13'b}(7,29 m, 1H) - H_{12'b}(7,34 m, 1H) - H_{13'a}(7,37 m, 1H) - H_{12'a}(7,47 d, 1H) - H_{1'a}(8,90 s, 1H) - H_{7'b}(8,93 s, 1H).

NMR 300 MHz (C-13, CD₃CN): C₃(26,6) C₂(28,5) - C₁(29,7) - C₅(33,4) - C₄(34,7) - C_{10'b}(71,2) - C_{10'a}(71,4) - C_{4'b}(112,5) - C_{4'a}(104,0) - C_{6'b}(111,6) C_{6'a}(111,8) - C_{7'b}(112,9) C_{7'a}(112,9) C_{3'b}(116,1) - C_{3'a}(119,2) - C_{2'a}(125,3) - C_{8'a}(128,1) - C_{14'b}(128,5) - C_{14'a}(128,6) C_{12'b}(128,6) - C_{12'a}(128,7) - C_{13'a}(129,2) - C_{13'b}(129,3) - C_{8'b}(130,5) - C_{9'b}(131,0) - C_{9'a}(133,3) - C_{11'a}-C_{11'b}(139,1) - C_{2'b}(139,7) - C_{5'a}(153,3) - C_{5'b}(153,5).

Ion Spray (M⁺Z): 511

Elemanalízis:

számított: C%=82,00, H%=6,29, N%=5,46.

30 talált: a kapott érték megegyezik az elméletileg számítottal.

Olvadáspont: 237°C (bomlik)

20. Példa**ST 1783**

1-(5''-Hidroxi-1H-indol-3-il)-5'-hidroxi-indo[2,3a]-cicloheptán [(XXI) képletű vegyület]

5 Vékonyrétegkromatográfia (hexán/iPrOH = 9/1): 0,35

HPLC RP-18 Waters 300 mm x 3,3 mm (45 % H₂O, 55 % CH₃CN, áramlási sebesség 1 ml/perc): 4,2

Racém keverék

10 NMR 300 MHz (H-1, CD₃CN): H₁(4,61 d, 1H) - H₂(2,3 és 2,0 mm, 2H) - H₃(1,9 m, 2H) H₄(1,8 m, 2H) H₅(2,97 m, 2H) - OH (6,45 br, d, 2H) - H_{7'b}(6,67 d, 1H) - H_{7'a}(6,83 d, 1H) - H_{4'a} H_{4'b}(6,95 s, 2H) - H_{2'a}(7,0 s, 1H) - H_{6'b}(7,1 d, 1H) - H_{6'a}(6,4 d, 1H) - H_{7'b}(8,44 s, 1H) - H_{1'a}(9,01 s, 1H).

15 NMR 300 MHz (C-13, CD₃CN): C₁(36,6), C₂(33,6), C₃(28,1), C₄(28,0), C₅(23,8), C_{4'b}(101,1), C_{4'a}(102,4), C_{6'b}(109,1), C_{7'b}(110,1), C_{7'a}(110,7), C_{3'b}-C_{6'a}(111,0), C_{3'a}(115,3), C_{2'a}(126,5), C_{8'a}(128,4), C_{8'b}(128,6), C_{9'b}(129,2), C_{9'a}(131,0), C_{2'b}(140,1), C_{5'a}-C_{5'b}(149,3).

Ion Spray (M⁺): 333

Elemanalízis:

számított: C%=75,88, H%=6,06, N%=8,43.

20 talált: a kapott érték megegyezik az elméletileg számítottal.

21. Példa

Hasonló módon állítjuk elő a (XXII), (XXIII), (XIV), (XXV) és (XXVI) általános képletű vegyületeket is.

Vegyület	Eljárás	Megjegyzés
ST1866	A	bisz-7-azaindolil magnézium-bromiddal
ST1345	B	bisz-indolil savas katalízissel
ST1346	B	“
ST1422	B	“
ST1423	B	“
ST1707	B	“

ST1750	B	“
ST1372	C	cukorrész gyűrűzárása
ST1381	D	nem-cukorrész gyűrűzárása
ST1621	D	“
ST1728	D	“
ST1729	D	“
ST1749	D	“
ST1751	D	“
ST1765	D	“
ST1777	D	“
ST1778	D	“
ST1783	E	debenzilezés
ST1900	F	védőcsoport eltávolítása
ST1901	F	“
ST (mindegyik)	G	oxidálás

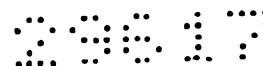
Farmakológia

Az ST rövidítés és az utána szereplő szám azt jelenti, hogy a példában feltüntetett vegyületek farmakológiai vizsgálatát ismertetjük.

- 5 Az antiangiogén aktivitásra vonatkozóan kemotaktikus vizsgálatot végzünk Boyden kamrában [Werner, F.: Goodwin, R. H. és Leonard, E. J.: Journal of Immunological Methods, 33, 239-247 (1980)], amelyhez marhaaorta endotélium sejtenyészeteket (BAEC) és marhavelő endotélium sejtenyészeteket (BMEC) használunk. A vizsgálatot az IC₀ értéknél (a legnagyobb nem toxikus koncentrációnál) végezzük, és az
- 10 eredményeket egy porózus szűrőn keresztül történő migráció %-os gátlásában fejezzük ki a kemotaktikus stimulálás válaszaként (1 % marha szérum DMEM tenyésztő közegben). Ezt az eredményt optikiai mikroszkóp alatt végzett közvetlen sejtszámlálással kapjuk, és a %-os migrálás gátlását az alábbi képlettel számítjuk ki:

$$(T-C/C) \times 100,$$

- 15 ahol T jelentése a mintában lévő migráló sejtek közepes száma és C jelentése a kontrollban levő migráló sejtek közepes száma.



A szérum felé migráló sejtekből álló kontrollt nem kezeljük a vizsgálat szerinti molekulákkal, és minden kemotaxis vizsgálatba bevesszük. Az adatok 5 mikroszkópos terület/mérőhely leolvasására vonatkoznak, mintánként 4 független kemotaxis mérőhelyen. A kapott eredményeket a 4. táblázatban mutatjuk be.

5 A citotoxikus hatásra vonatkozóan proliferációs szkrínelő vizsgálatot végzünk különböző tumorvonalakon, mint az MCF-7 (humán emlőkarcinóma), a LoVo (humán vastagbélkarcinóma), a MES-SA (humán méhszarkóma) és a K-562 (humán krónikus mieloid leukémia).

10 Szulforodamin B vizsgálatot végzünk a rákellenes termékek szkrínelésére a Nemzeti Ráktudományi és Egészségügyi Központban (National Cancer Institute, Skehan, 1990). A molekulákat 500 $\mu\text{mol/l}$ és 0,97 $\mu\text{mol/l}$ közötti skaláris koncentráció-tartományban inkubáljuk különböző humán sejtvonallal párhuzamosan 24 órán át. A termékek eltávolítása után a sejttúlélést további 48 óra elteltével NCI teszttel vizsgáljuk. A vegyületek antiproliferációs kapacitását az $\text{IC}_{50} \pm \text{SD}$ értéknél számszerűsítjük (az a molekulakonzentráció, amely a
15 sejttúlélést 50 %-ban gátolja), a kapott adatokat görbe illesztő program alkalmazásával dolgozzuk fel [De Lean és munkatársai (1978)]. A kapott eredményeket az 1. és 2. táblázatban mutatjuk be.

A sejtciklust és az apoptózis analízist tumorvonalon végezzük oly módon, hogy a terméket 24 órán át az IC_{50} értékekkel körülbelül azonos koncentrációban inkubáljuk
20 MCF-7 sejtekkel. A molekulákat eltávolítjuk és különböző időpontokban megvizsgáljuk a sejtciklust és az apoptózist (0 óra, 24 óra, 48 óra). A sejteket propídium-jodiddal megfestjük és citofluoriméterrel (FACS) analizáljuk (Beckman Dickinson fluoreszcencia aktivált sejtszótályozó) 488 nm gerjesztésre beállított argonion lézer alkalmazásával. A ciklus különböző szakaszaiban a sejtek %-os mennyiségének vizsgálatához lineáris
25 DNS hisztogramokat analizálunk a berendezés gyártója által forgalmazott sejtillesztő programmal. Az apoptózis analíziséhez a területet beillesztjük a G0/G1 kontroll populációs csúcs alá, és az adatokat a vállalat által biztosított szoftverrel analizáljuk (Lysis II-C32). A kapott eredményeket a 3. táblázatban mutatjuk be.

30 A molekulák kémiai érzékenyítő aktivitással szemben rezisztens tumorvonalakra gyakorolt citotoxikus hatását különböző tumoros sejtvonalakon vizsgáljuk, amelyek P-glikoproteint túlexpresszálnak és doxorubicinnel szemben rezisztensek (100-szoros)

továbbá daunorubicinnel, aktinomicin D-vel, mitoxantronnal, vinkrisztinnel, vinblasztinnal, taxollal, kolchicinnel és etoposziddal szemben keresztrezisztenciát mutatnak. A termékek citotoxicitását az érzékeny tumoros sejtekre alkalmazott ugyanazon teszt használatával vizsgáljuk.

- 5 Később a termékeket a sejt túlélés 10 %-os gátlásával azonos vagy annál kisebb koncentrációban vizsgáljuk. Ennél a koncentrációnál a molekulákat a doxorubicinnal párhuzamosan, annak távollétében és jelenlétében vizsgáljuk. Az IC_{50} értékek MDR arányait kiszámítjuk a termék által indukált doxorubicin citotoxikus aktivitás potenciálási fokának meghatározására (MDR arány) [De Lean és munkatársai: A. J. Physiol. 235, E97-102 (1978); Skehan és munkatársai: J. Natl. Cancer Inst. 82, 1107-1112 (1990)].

1. Táblázat

Érzékeny sejtekkel szemben meghatározott antiproliferatív hatás

Sorozatok	Vegyület	MEC		
		IC_{50} (μM)	IC_0 (μM)	Migráció %-os gátlása IC_0 D.S. értéknél
Ezahidrocikloopt[b]indolok	ST1381	>100	30	-61,7+/-6,3
"	ST1621	10	0,1	-43+/-4
"	ST1749	> 200	100	-40+/-3
"	ST1778	50	25	-40+/-4
"	ST1783	60	10	-46
"	ST1729	80	25	-40+/-3

2. Táblázat

Rezisztens sejtekkel szemben mutatott antiproliferatív hatás

Sorozatok	Vegyület	IC ₅₀ +/- SD (μM)	
		MCF-7/DX	LoVo/DX
Tetrahidro-karbazolok	ST1372	26,9+/-1,6	26,3+/-3,7
"	ST1751	58,6+/-9	
Ezahidrociklo-ept[b]indolok	ST1381	28,4+/-3	25,2+/-4,2
"	ST1621	68,3+/-4,6	23,8+/-3,7
"	ST1765	24,8+/-3,8	17,03+/-0,91
"	ST1778	71+/-0,4	65,1+/-8,1
"	ST1783	39+/-0.03	

3. Táblázat

Sejtciklus és apoptózis MCF-7 sejteken

Vegyület	G0/G1 (%)	S(%)	G2+M (%)	Apoptózis 48h (%)
ST1372	C=43,7 40μM=57,8 20μM=54,4	C=47,6 40μM=36,8 20μM=34,2	C=8,6 40μM=5,4 20μM=11,4	C=3,3 40μM=16
ST1381	C=43,8 30μM=57,7	C=47,6 30μM=32,2	C=8,6 30μM=10,1	C=3,3 30μM=3,3

Az ST1372 40 $\mu\text{mol/l}$ koncentrációban fokozza és gátolja a sejtek G0/G1 32 %-át, továbbá 20 $\mu\text{mol/l}$ koncentrációban fokozza és gátolja a sejtek G0/G1 23 %-át.

Az ST1372 11 $\mu\text{mol/l}$ koncentrációban 3,5-szörösére fokozza a doxorubicin aktivitását mind MCF-7/Dx vonalon, mind LoVo/Dx sejtvonalon.

Az ST1381 30 $\mu\text{mol/l}$ koncentrációban fokozza és gátolja a sejtvonal G0/G1 32 %-át, az endotélium sejttel szemben nem citotoxikus ($\text{IC} > 100 \mu\text{mol/l}$) és a kemotaxisra nézve aktív.

4. Táblázat

10 Citotoxicitás és kemotaxis BMEC-n

Sorozatok	Vegyület	IC ₅₀ +/- SD (μM)	
		MCF-7	LoVo
Tetrahidrokarbazolok	ST1372	21,1+/-0,3	21,7+/-4,3
"	ST1728	22+/-2,8	22,8+/-2,9
"	ST1729	35+/-6,1	50,5+/-4,8
"	ST1777	0,96+/-0,19	0,64+/-0,003
Ezahidrociklo- ept[b]indolok	ST1381	28,5+/-1,8	22,5+/-2,6
"	ST1621	22,5+/-1,3	34,8+/-4,3
"	ST1765	11,5+/-1,1	10,5+/-0,07
"	ST1778	28,5+/-1,4	54,5+/-7,4
"	ST1783	27+/-4	29+/-0,06

Habár az ST1381 bizonyult a legjobb antikemotaktikus vegyületnek, fontos megjegyezni, hogy az ezen csoportba tartozó összes vegyület csökkenti az endotélium sejtek kemotaxisát.

5 A találmányunk szerinti készítmény hatóanyagként legalább egy (I) általános képletű vegyületet tartalmaz önmagában vagy más, a találmány tárgyának ismertetésénél feltüntetett betegségek kezelésére alkalmazható hatóanyaggal kombinálva, külön dózisok formájában vagy kombinált terápiára alkalmas formában. A találmányunk szerinti hatóanyag a gyógyszerészetben szokásosan alkalmazott megfelelő hordozó és/vagy segédanyagokkal van összekeverve, ilyeneket ismertetnek például a Remington's
10 Pharmaceutical Sciences Handbook utolsó kiadásában. A találmányunk szerinti készítmények a hatóanyag terápiásan hatásos mennyiségét tartalmazzák. A dózisokat a szakterületen járatos személy, például a kezelő orvos vagy az elsősegélyt végző orvos határozza meg a kezelendő betegség típusa és a beteg állapota alapján vagy más hatóanyagok beadásával egyidejűleg.

15 A gyógyszerkészítmények beadhatók orálisan vagy parenterálisan, intravénásan, intramuszkulárisan, szubkután vagy transzdermálisan. A célra megfelelő gyógyszerkészítmények tabletták, szilárd vagy lágy kapszulák, porok, oldatok, szuszpenziók, szirupok vagy felhasználás előtt előállított folyadékkészítmények. A parenterális beadásra alkalmas készítmények például intramuszkuláris, intravénás vagy szubkután injektálható
20 formák, oldatok, szuszpenziók vagy emulziók formájában lehetnek. Szintén érdemes megemlíteni a liposzóma készítményeket. A megfelelő készítmények például a hatóanyag lassú felszabadításán alapuló formák is, amelyek lehetnek orálisan beadható formákban, mint a megfelelő rétegekkel bevont tabletták, a mikrokapszulázott porok, a ciklodextrin komplexek vagy depot formában, amelyek például szubkután úton bead-
25 hatók, mint a depot injekciók vagy az implantátumok.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyület, a képletben

X jelentése metilidincsoport vagy nitrogénatom,

5 X₁ jelentése oxigén-, kén- vagy nitrogénatom vagy metilidincsoport,

R és R₁ jelentése azonosan vagy különbözően hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy -OR₅ általános képletű csoport, ahol R₅ jelentése 1-4 szénatomos alkil- vagy benzilcsoport, amikor két -OR₅ általános képletű csoport szomszédosan helyezkedik el, R₅ jelentése metilencsoport, vagy

10 R és R₁ jelentése egymástól függetlenül nitrocsoport, adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal mono- vagy diszubsztituált aminocsoport, karboxilcsoport vagy (1-4 szénatomos alkoxi)karbonil-csoport, vagy

R és R₁ együtt 5 vagy 6 atomos alifás vagy aromás gyűrűs csoportot képezhet, amikor X₁ jelentése nitrogénatom vagy metilidincsoport, akkor

15 R₂ jelentése hidrogénatom, fenil-, benzil-, egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport,

n értéke 0 és 4 közötti egész szám,

R₃ jelentése R₄ jelentésével azonosan vagy attól eltérően hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy -OR₆ általános képletű csoport, ahol R₆ jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy

20 amikor R₃ és R₄ jelentése azonosan szomszédosan elhelyezkedő -OR₆ általános képletű csoport, R₆ jelentése izopropilidencsoport,

A jelentése (a) általános képletű csoport és

A₁ jelentése hidrogénatom vagy

25 A₁ jelentése (a₁) általános képletű csoport és A jelentése hidrogénatom vagy R₇ helyettesítő, ahol R₇ jelentése 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy két helyettesítőt, mégpedig hidroxilcsoportot vagy -OR₆ általános képletű csoportot tartalmaz, abban az esetben, ha két -OR₆ általános képletű csoport szomszédosan helyezkedik el,

30 R₆ jelentése izopropilidencsoport, vagy

R₇ jelentése formilcsoport (-CHO) vagy oximcsoport (-CH=NOH),

továbbá a fenti vegyületek izomerei és ezek keverékei, metabolitjai és ezek metabolikus prekursorai vagy biológiai prekursorai.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyület mint gyógyszer.

3. Gyógyszerkészítmény, amely hatóanyagként egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet és legalább egy gyógyászatilag elfogadható hordozó és/vagy segédanyagot tartalmaz.

4. A 3. igénypont szerinti készítmény tumoros betegség kezelésére, ahol a tumor szarkóma, karcinóma, karcinoid, csonttumor, neuroendokrin tumor, limfoid leukémia, akut promielocitás leukémia, mieloid leukémia, monocitás leukémia, megakarioblasztikus leukémia vagy Hodgkin betegség.

5. A 3. igénypont szerinti készítmény rendellenes angiogenezis által okozott betegségek kezelésére.

6. Az 5. igénypont szerinti készítmény, amelyben a rendellenes angiogenezis által okozott betegség tumor metasztázis, artritiszes betegség, diabeteszes retinopátia, pszoriázis, krónikus gyulladásos betegség, vagy arterioszklerózis.

7. Kombináció, amely egy (I) általános képletű vegyületet tartalmaz egy vagy több ismert rákellenes hatóanyaggal együtt, ahol az ismert rákellenes hatóanyagok alkilezőszerek, topoizomeráz inhibitorok, antitubulin anyagok, interkalálódó vegyületek, antimetabolitok, természetes termékek, mint a vinka-alkaloidok, az epipodofillotoxinok, az antibiotikumok, az enzimek, a taxánok, a citodifferenciáló vegyületek vagy az antiangiogén hatású vegyületek.

8. Gyógyszerkészítmény, amely hatóanyagként egy 7. igénypont szerinti kombinációt és egy vagy több gyógyászatilag elfogadható hordozó- és/vagy segédanyagot tartalmaz.

9. A 8. igénypont szerinti készítmény, ahol az (I) általános képletű vegyület a rákellenes vegyület koadjuvánsaként van jelen.

10. A 8. igénypont szerinti készítmény, ahol az (I) általános képletű vegyület és az ismert rákellenes hatóanyag egyidejűleg vagy egymást követően kerül beadásra.

11. A 3. vagy 8. igénypont szerinti készítmény orálisan, parenterálisan vagy rektálisan beadható tabletta, kapszula, por, oldat, szuszpenzió, ampulla, szirup, kúp, beöntés, hab vagy liposzóma készítmény formájában.

5

13. Az 1. igénypont szerinti vegyület alkalmazása rendellenes angiogenezis által okozott betegségek kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

10

15. Az 1. igénypont szerinti vegyület alkalmazása egy vagy több ismert rákellenes hatóanyaggal kombinálva tumorellenes hatású gyógyszerkészítmény előállítására.

15

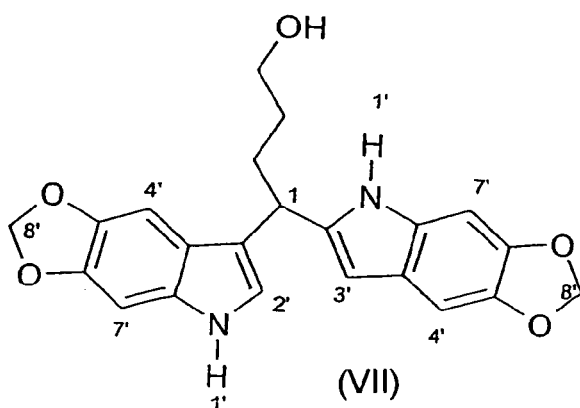
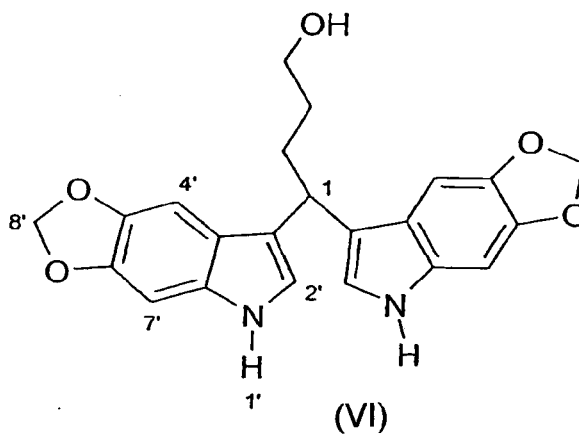
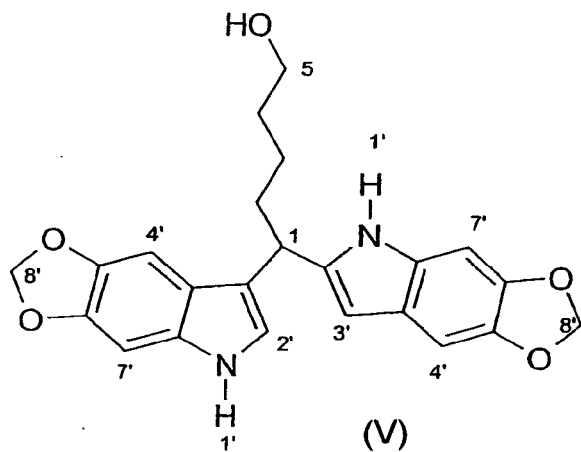
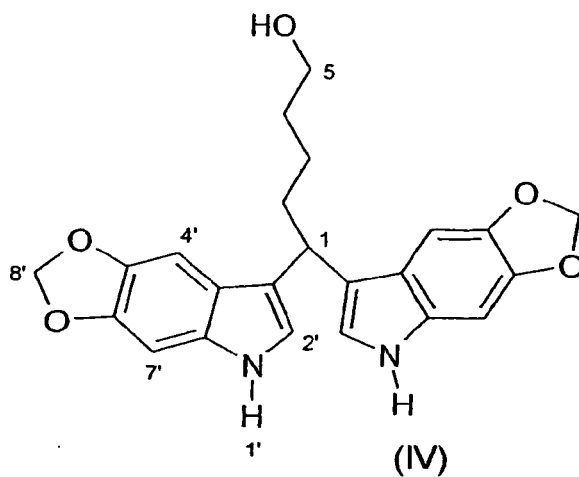
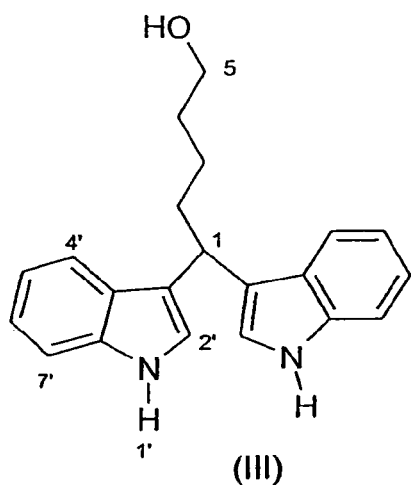
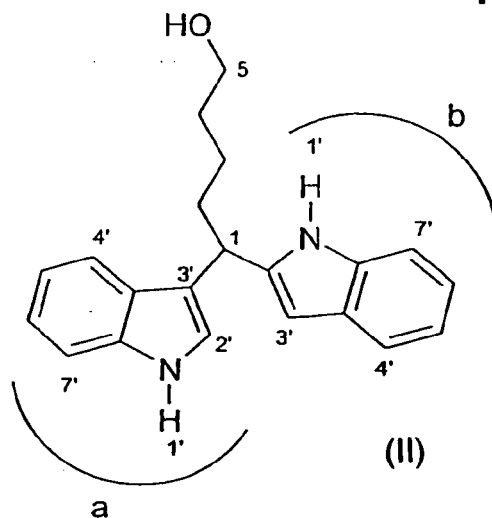
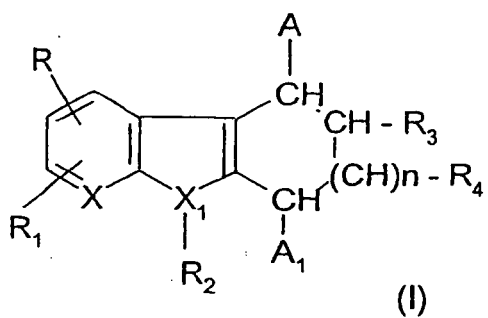
20

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
47.

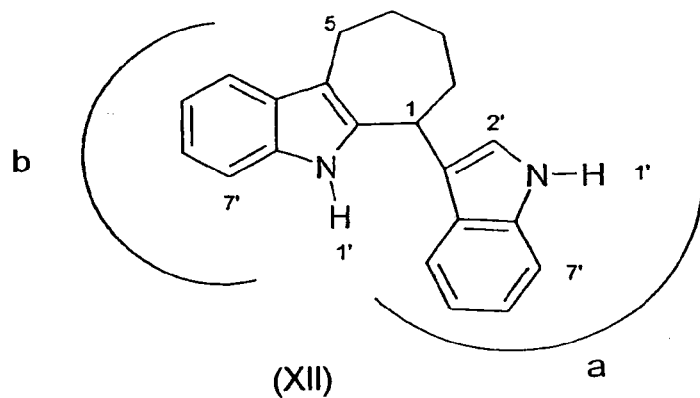
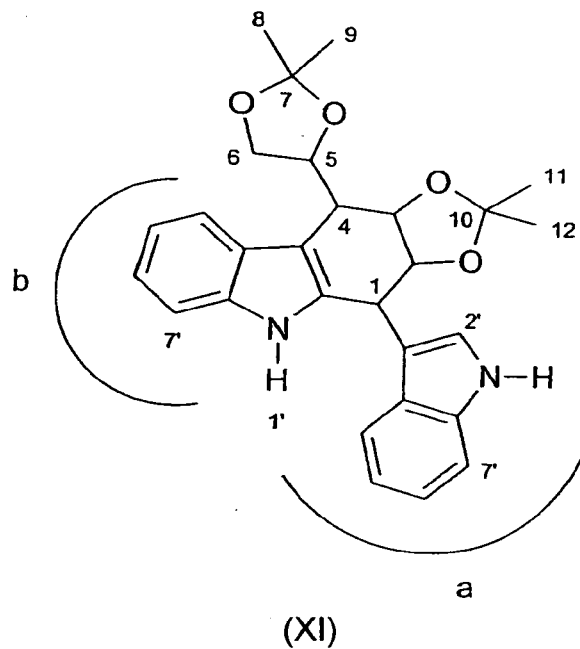
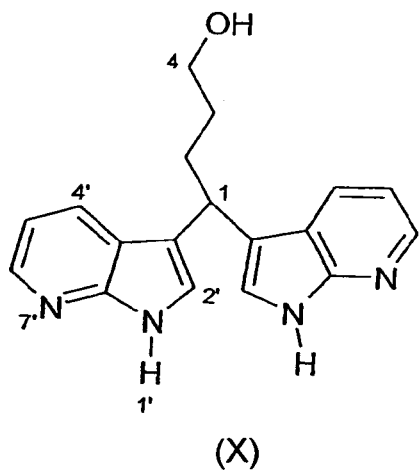
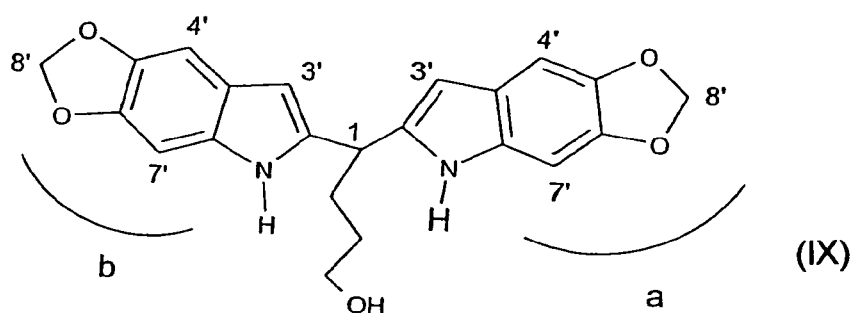
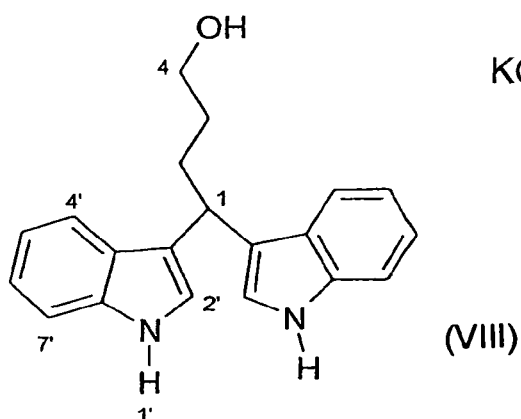
25

Neidai sayool

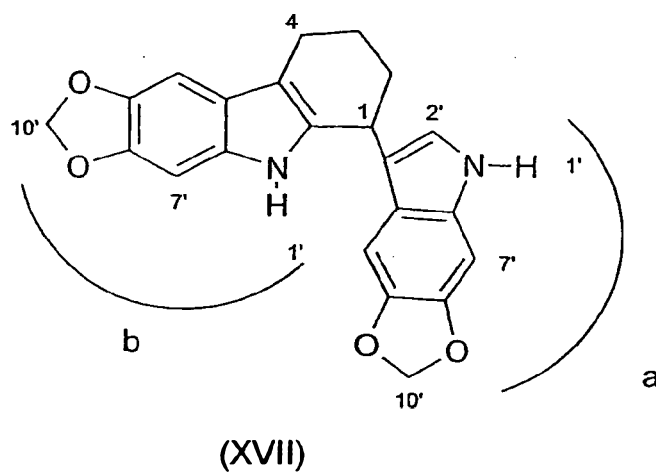
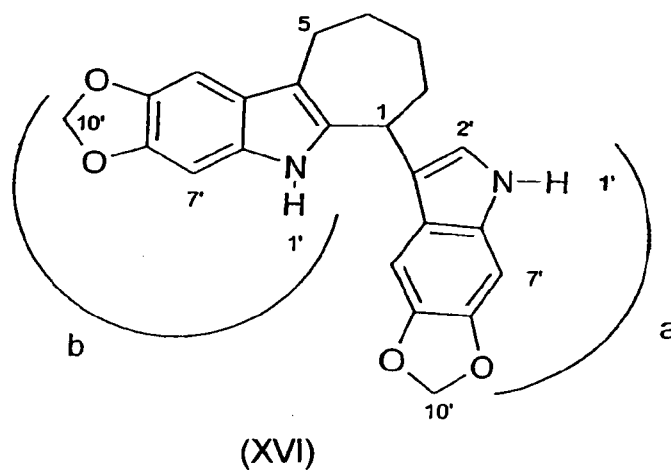
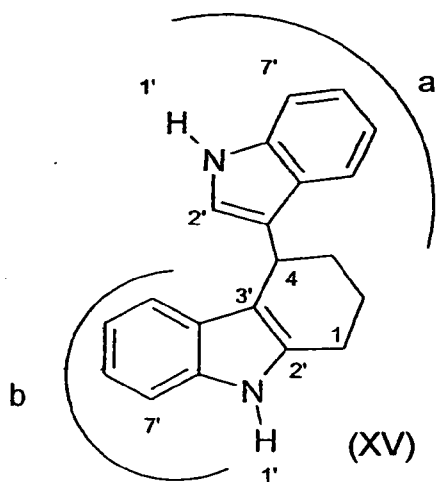
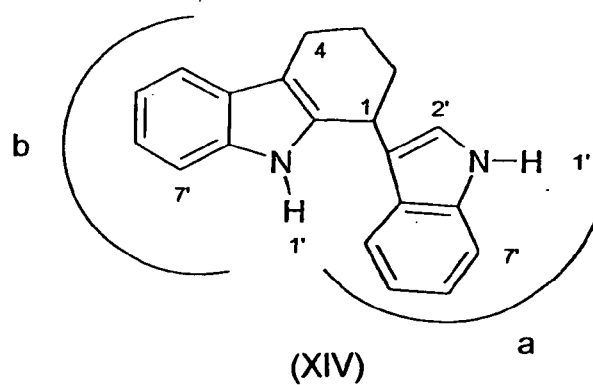
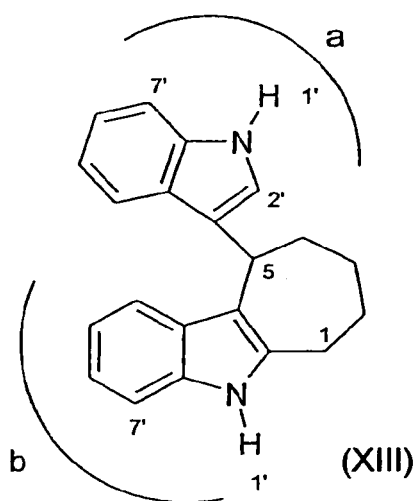
LOCK 03 29 

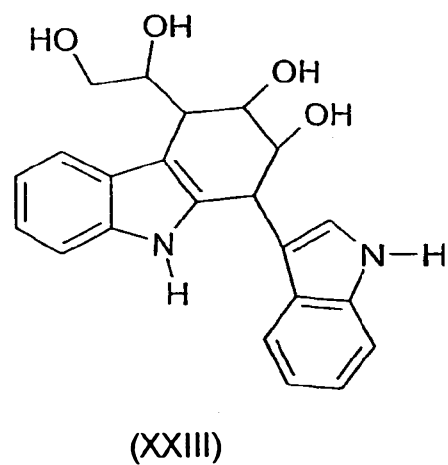
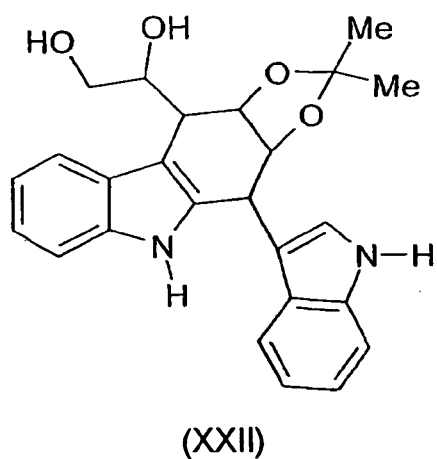
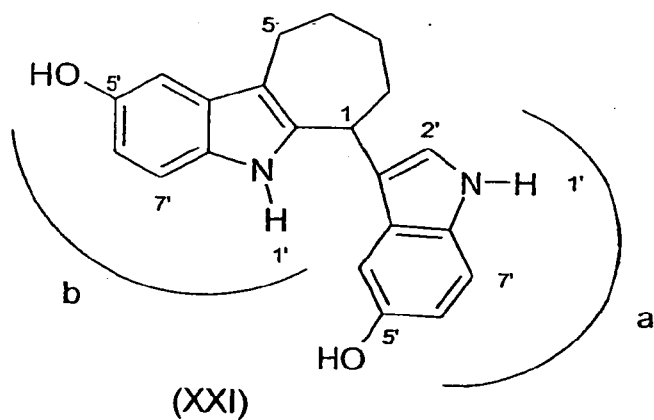
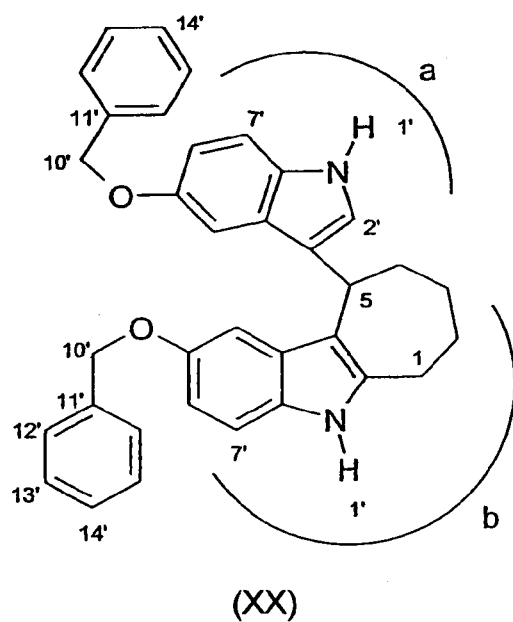
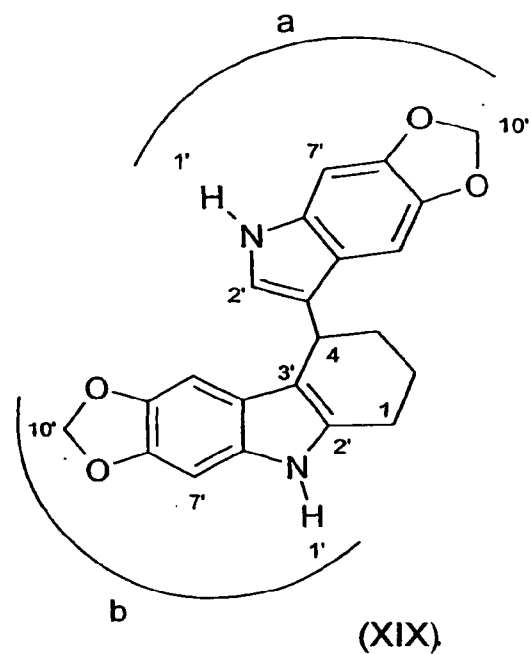
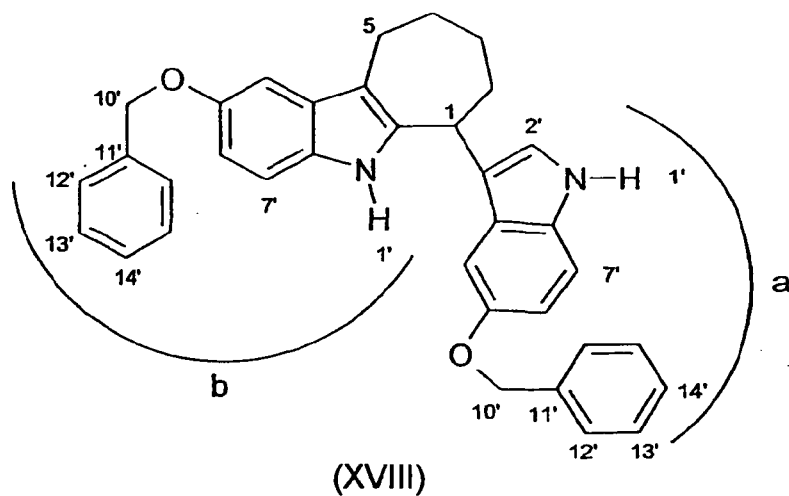


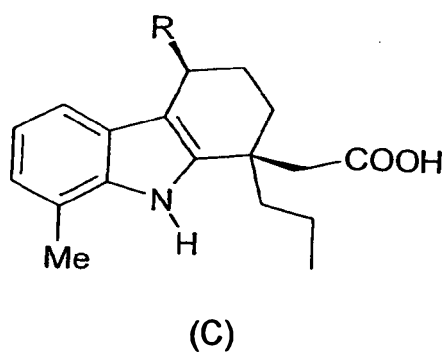
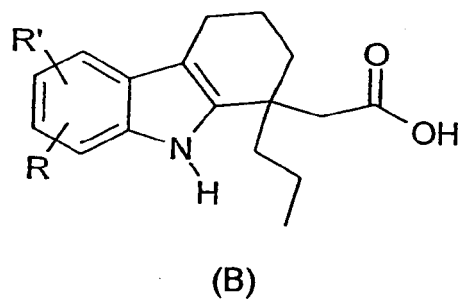
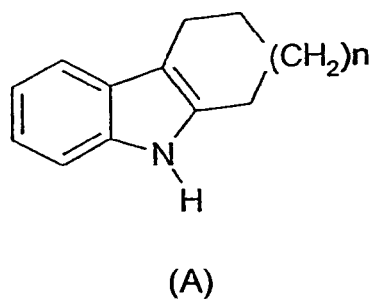
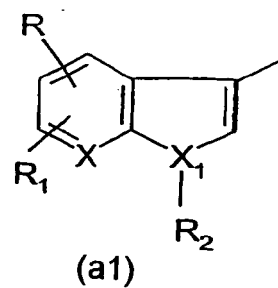
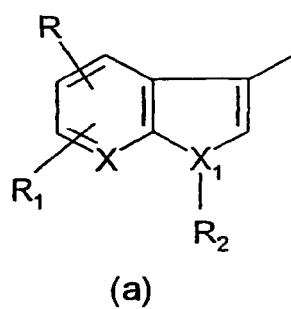
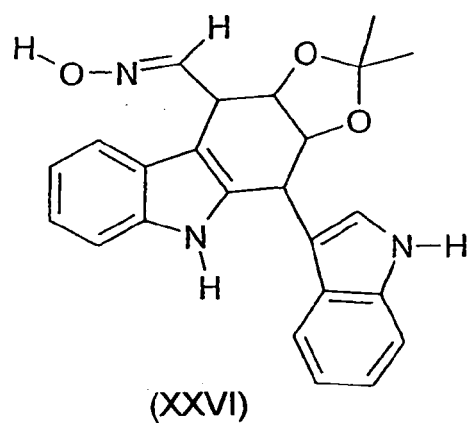
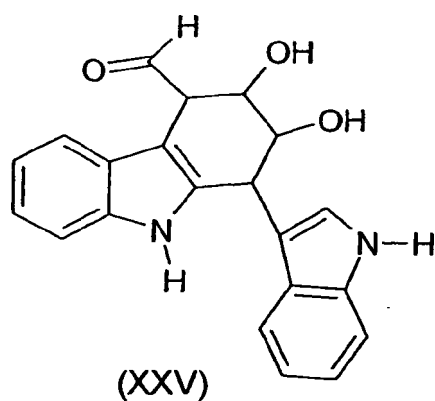
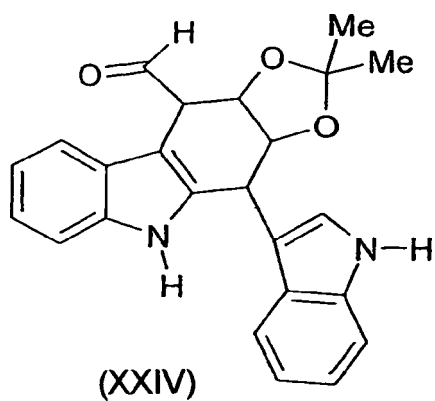
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

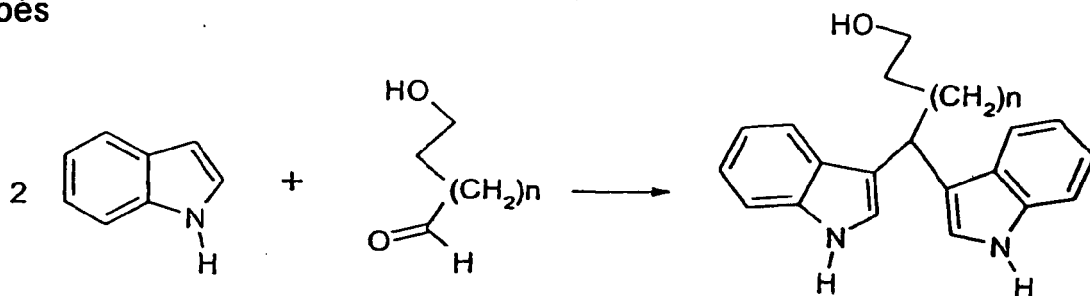




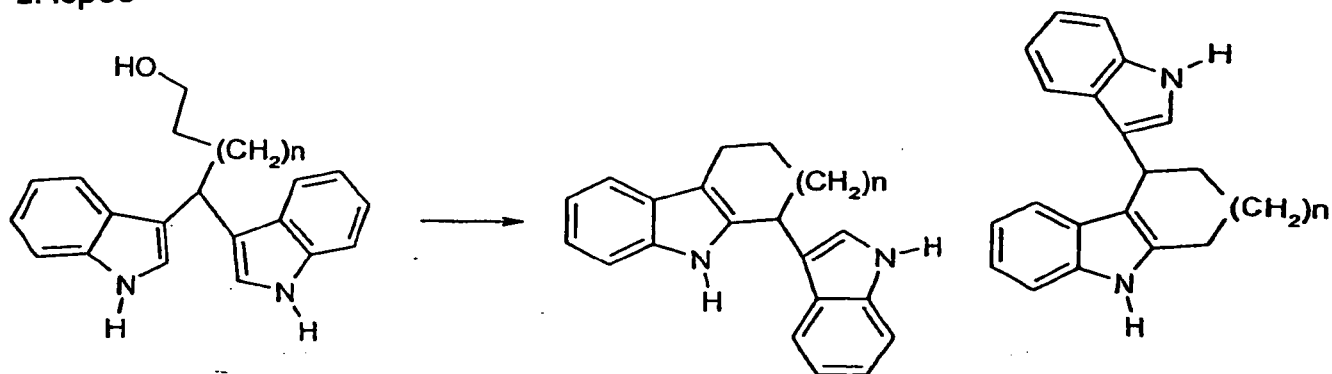


1. reakcióvázlat KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

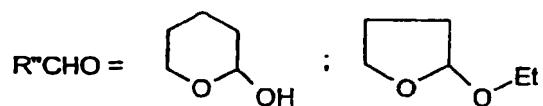
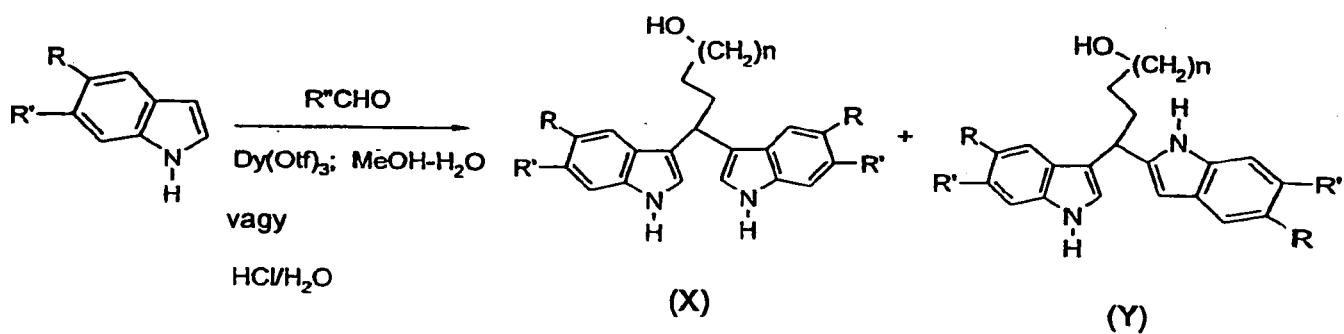
1. lépés



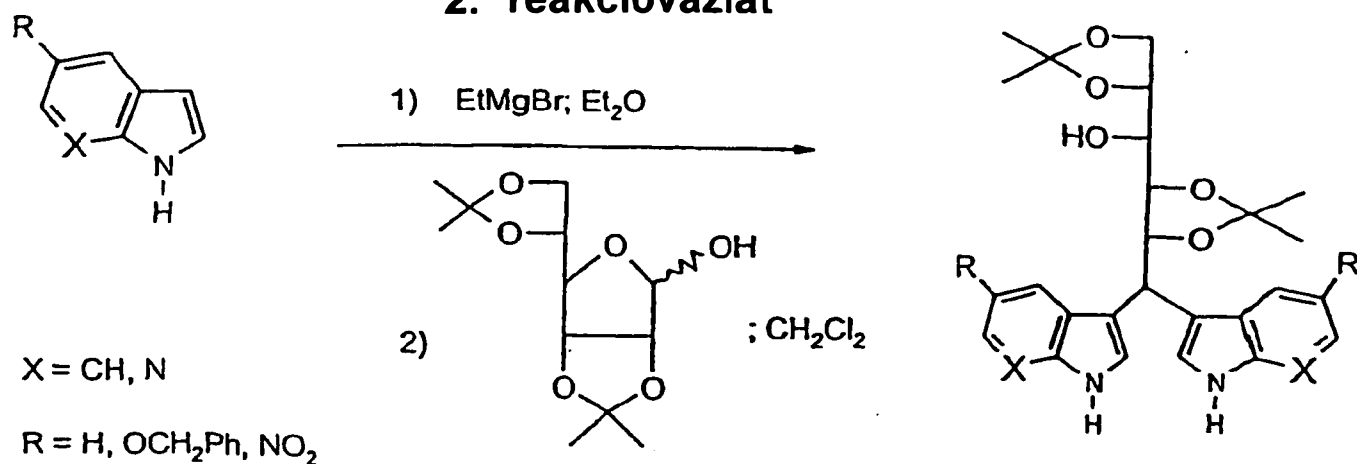
2. lépés



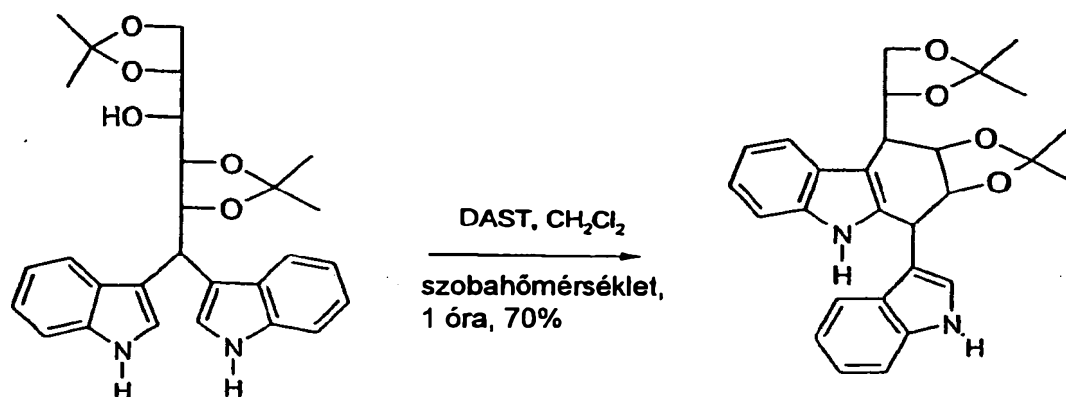
3. reakcióvázlat

 $n = 0, 1, 2$ $R = R' = H$ $R = H, O-Bn, NO_2; R' = H$ $R - R' = O-CH_2-O$

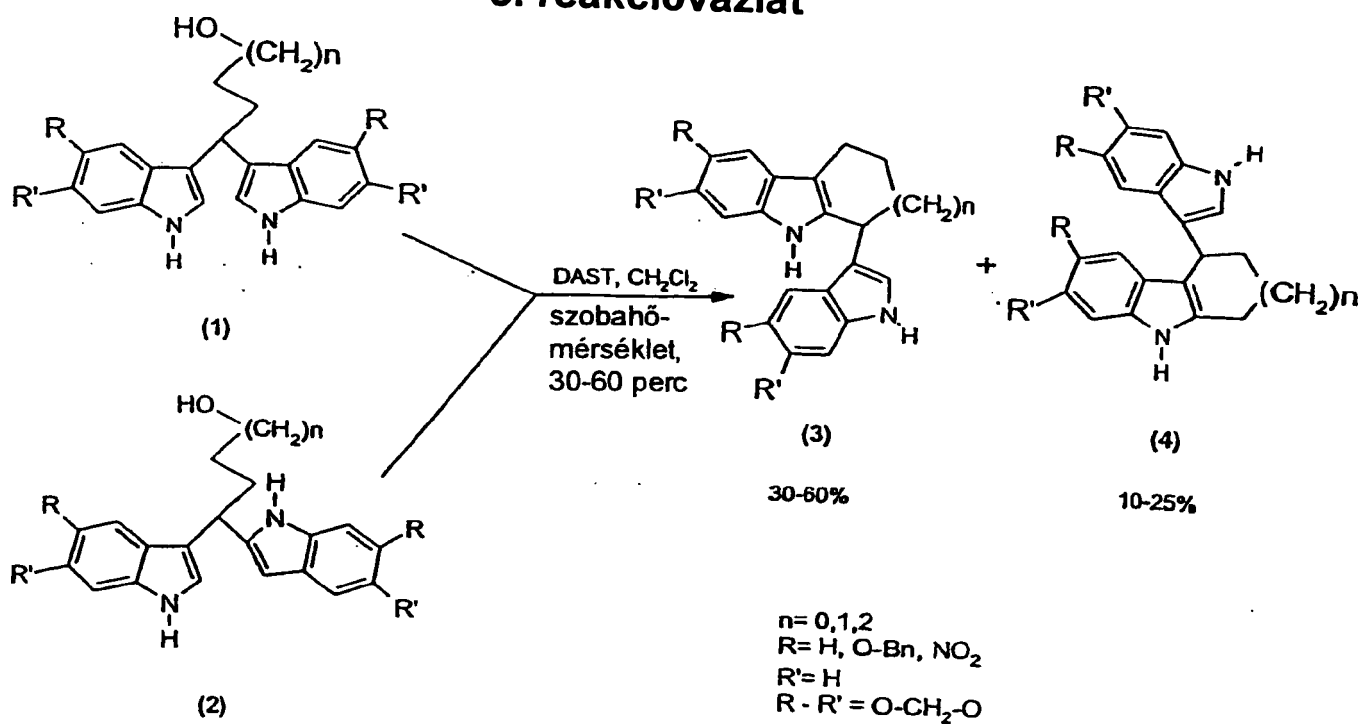
2. reakcióvázlat



4. reakcióvázlat

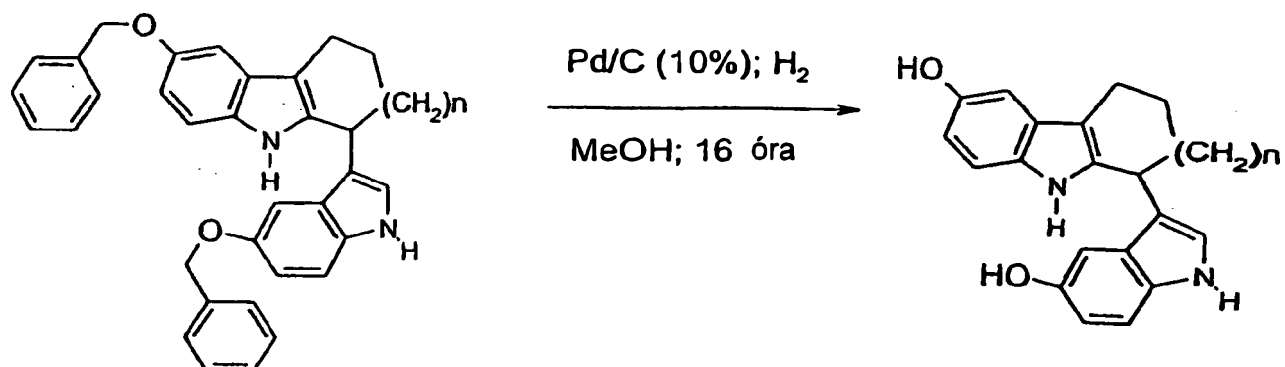


5. reakcióvázlat

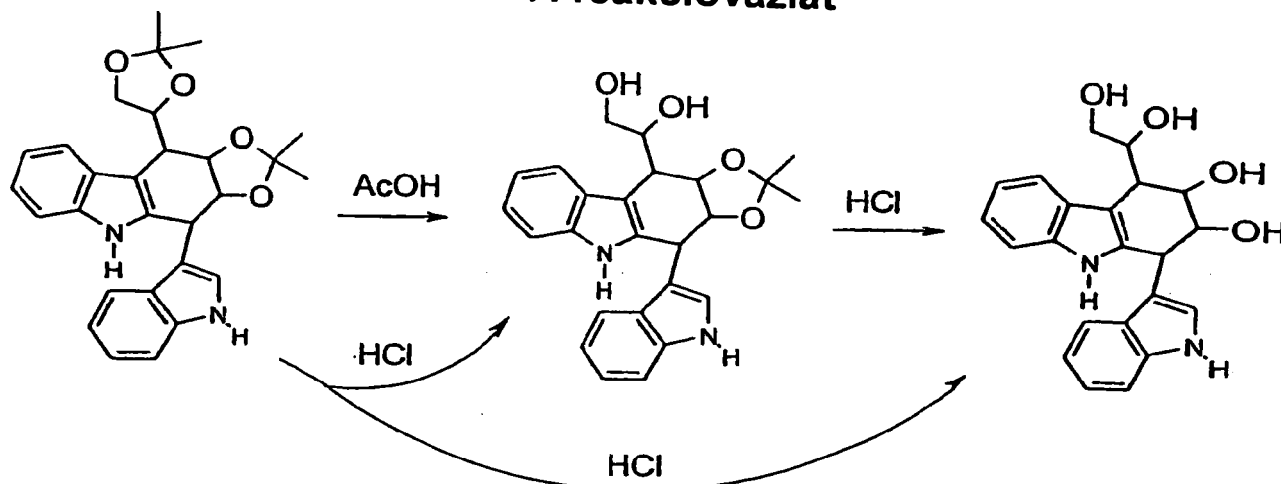


6. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



7. reakcióvázlat



8. reakcióvázlat

