



HU000230128B1

(19) **HU**(11) Lajstromszám: **230 128**(13) **B1****MAGYARORSZÁG**
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 03 03103**(22) A bejelentés napja: **2001. 08. 23.**(40) A közzététel napja: **2003. 12. 29.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi Közlöny és Védjegyértesítőben: **2015. 08. 28.**(51) Int. Cl.: **A61K 314/07** (2006.01)**A61P 29/00** (2006.01)**C07D 487/04** (2006.01)

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/US 01/26266

(87) A nemzetközi közzétételi szám:

WO 0217914

(30) Elsőbbségi adatok:

60/227,803	2000. 08. 25.	US
60/278,455	2001. 03. 23.	US
09/935,285	2001. 08. 22.	US

(72) Feltaláló(k):

Gingrich, Diane E., Downingtown, Pennsylvania (US)
Hudkins, Robert L., Chester Springs, Pennsylvania (US)

(73) Jogosult(ak):

Cephalon, Inc., West Chester, Pennsylvania (US)

(74) Képvisező:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft., Budapest

(54)

Kiválasztott kondenzált pirrolokarbazolok

(57) Kivonat

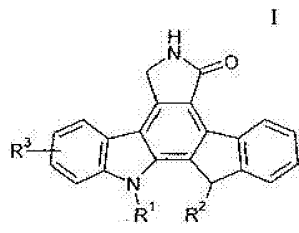
A találmány tárgya (I) általános képletű kondenzált pirrolokarbazol vegyületek alkalmazása prosztata-rendellenességek, angiogén rendellenességek, patológiai rendellenességek, neurodegeneratív betegségek és rendellenességek, Alzheimer-kór, amiotróf laterális szklerózis, Parkinson-kór, stroke, isémia, Huntington-kór AIDS, demencia, epilepszia, szklerózis multiplex, perifériális neuropátia, kemoterápia által indukált perifériális neuropátia, AIDS-el kapcsolatos perifériális neuropátia, az agy vagy a gerincvelő sérülései, myeloma multiplex és leukémiák kezelésére szánt gyógyászati készítmény előállítására,

ahol

R^1 és R^2 egymással azonos vagy egymástól különböző és jelentésük hidrogénatom, hidroxilcsoporttal vagy $-OR^4$ általános képletű csoporttal szubsztituált 1-8 szénatomos alkilcsoport, ahol R^4 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, arilcsoport, vagy a karboxilcsoport hidroxilcsoportjának eltávolításával képzett aminosavmaradék; és

R^3 jelentése $-CH_2OR^7$, ahol R^7 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport.

A találmány kiterjed az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező új (II) általános képletű vegyületekre.



KIVÁLASZTOTT KONDENZÁLT PIRROLOKARBAZOLOK

A találmány általánosságban véve kiválasztott kondenzált pirrolokARBAZOLOKRA, ezeket tartalmazó gyógyászati készítményekre, és a vegyületek gyógyászati készítmények előállítására történő alkalmazására vonatkozik. A találmány továbbá kiterjed ezekenek a kondenzált pirrolokARBAZOLOKNAK az előállításánál használt köztitermékekre és eljárásokra is.

Számos szintetikus kis szerves molekulát állítottak elő, amelyek biológiailag aktívak és általában a szakterületen "kondenzált pirrolokARBAZOLOK"-ként ismertek (lásd 5 475 110, 5 591 855, 5 594 009 és 5 616 724 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi iratok). Ezenkívül az 5 705 511 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi iratban olyan kondenzált pirrolokARBAZOLOLVEGYÜLETEKET ismertetnek, amelyek különféle működésének farmakológiai aktivitással rendelkeznek. A kondenzált pirrolokARBAZOLOKAT különféle módokon történő felhasználásra ismertették, többek között: idegi eredetű sejtek működésének és/vagy túlélésének fokozására, akár önmagukban, akár neurotróf faktorral/faktorokkal és/vagy indolokARBAZOLOKKAL kombinációban; trofikus faktor-indukált aktivitás fokozása; protein kináz C ("PKC") aktivitás gátlása; trk tirozin kináz aktivitás gátlása; prosztatarák sejtvonala proliferációjának gátlása; a gyulladásos folyamatban résztvevő sejtvesztés útvonala gátlása; és pusztulás kockázatának kitett idegsejtek túlélésének fokozása.

A WO 00/47583 ciklusosan szubsztituált kondenzált pirrolokARBAZOL és izoindolon származékokat ismertet, amelyek felhasználhatók a protein kináz szabályozására.

A WO 00/18407 eljárást ismertet szenzoros szőrsejtek és kochleáris neuronok sérülései megelőzésére vagy kezelésére kondenzált pirrolokARBAZOLOK hatékony mennyiségének adagolásával.

Azt találtuk, hogy az 5 705 511 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalomban szereplő általános képletek alá eső, de ott konkrétan nem ismertetett bizonyos kiválasztott kondenzált pirrolokARBAZOLOK, meglepő és váratlan biológiai aktivitással rendelkeznek az 5 705 511 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi iratban ismertetett vegyületekhez képest.

Az alábbiakban röviden összefoglaljuk a találmány szerinti megoldást.

A találmány tárgya tehát (I) általános képletű kondenzált pirrolokarbazol vegyületek alkalmazása prosztata-
-rendellenességek, angiogén rendellenességek, patológiai rendellenességek, neurodegeneratív betegségek és rendellenességek, Alzheimer-kór, amiotróf laterális szklerózis, Parkinson-kór, stroke, isémia, Huntington-kór, AIDS demencia, epilepszia, szklerózis multiplex, perifériális neuropátia, kemoterápia által indukált perifériális neuropátia, AIDS-el kapcsolatos perifériális neuropátia, az agy vagy a gerincvelő sérülései, myeloma multiplex és leukémiák kezelésére szánt gyógyászati készítmény előállítására,

ahol

R^1 és R^2 egymással azonos vagy egymástól különböző és jelentésük hidrogénatom, hidroxilcsoporttal vagy $-OR^4$ általános képletű csoporttal szubsztituált 1-8 szénatomos alkilcsoport, ahol R^4 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, arilcsoport, vagy a karboxilcsoport hidroxilcsoportjának eltávolításával képzett aminosavmaradék; és

R^3 jelentése $-CH_2OR^7$, ahol R^7 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport.

Az (I) általános képlet alkotóelemeit az alábbiakban részletesen ismertetjük.

A találmány tárgya továbbá (II) általános képletű vegyületek az I'. táblázatból megválasztva:

I'. táblázat

vegyület	R^1	R^2	R^3
2.	$CH_2CH_2CH_2OH$	H	CH_2OCH_3
3.	$CH_2CH_2CH_2OH$	H	$CH_2OCH(CH_3)_2$
4.	$CH_2CH_2CH_2OH$	H	$CH_2OCH(CH_3)CH_2CH_3$
5.	$CH_2CH_2CH_2OH$	H	(S) $-CH_2OCH(CH_3)CH_2CH_3$
6.	$CH_2CH_2CH_2OH$	H	(R) $-CH_2OCH(CH_3)CH_2CH_3$
7.	$CH_2CHOHCH_3$	H	$CH_2OCH_2CH_3$
8.	$CH_2CH_2CH_2OH$	H	$CH_2OCH_2CH_2CH_3$

9.	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	H	$\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
14.	H	$\text{CH}_2\text{CHOHCH}_3$	$\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$
17.	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	H	$\text{CH}_2\text{OC}(\text{CH}_3)_3$
18.	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_2\text{NH}_2$	H	$\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$
19.	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}(\text{NH}_2)-$ $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	H	$\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$
20.	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	H	$\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$
21.	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_2\text{CH}_2-$ $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	$\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$
22.	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	$\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$
23.	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	H	$\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$
31.	H	H	$\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$
32.	H	H	$\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$
40.	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	CH_2OH	$\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$

A találmány szerinti kondenzált pirrolokarbazolokat számos területen használhatjuk, többek között: angiogenezis gátlása; daganatellenes szerek; idegi eredetű sejtek működésének és/vagy túlélésének fokozására, akár önmagukban, akár neurotróf faktorral/faktorokkal és/vagy indolokarbazolokkal kombinációban; trofikus faktor-indukált aktivitás fokozása; kinázok gátlása; vaszkuláris endoteliális növekedési faktor receptor (VEGFR) kináz, előnyösen VEGFR2 gátlása; kevert eredetű kináz (MLK) gátlása; trk kináz; lemezkéből származó növekedési faktor receptor (PDGFR) kináz gátlása; NGF-stimulált trk foszforilálás gátlása; protein kináz C ("PKC") aktivitás gátlása; trk tirozin kináz aktivitás gátlása; prosztatarák sejtvonal proliferációjának gátlása; a gyulladáshoz kapcsolódó folyamatban résztvevő sejtes útvonalak gátlása; és pusztulás kockázatának kitett idegsejtek túlélésének fokozása. Ezenkívül a kondenzált pirrolokarbazolok hasznosak lehetnek c-met, c-kit és a membránhoz közeli doménben belső tandem duplikációt tartalmazó mutáns Flt-3 gátlására. E változatos aktivitások miatt az itt ismertetett vegyületek hasznosak különféle esetekben, többek között kutatási és terápiás területen.

A találmány további tárgya gyógyászati készítmény, amely egy találmány szerinti kondenzált pirrolokarbazolt tartalmaz, ahol a készítmény egy gyógyászatiilag elfogadható segédanyagot vagy hor-

dozót és gyógyászatiilag hatásos mennyiségben legalább egy találmány szerinti vegyületet vagy annak gyógyászatiilag elfogadható sóját vagy észterét tartalmazza.

A találmány további tárgya eljárás betegségek vagy rendellenességek kezelésére vagy megelőzésére, melynek értelmében terápiásan vagy megelőzés szempontjából hatásos mennyiségben legalább egy találmány szerinti vegyületet adunk be az arra szoruló egyénnek.

A kondenzált pirrolokARBazoloknak ezeket és más céljait, jellemzőit és előnyeit az alábbi részletes leírásban ismertetjük.

Bizonyos előnyös megvalósítási módokban az (I) általános képletű vegyületek a (II) általános képletű vegyületek, ahol R^1 , R^2 és R^3 jelentése a fentiekben az (I) általános képletnél megadott.

Bizonyos előnyös megvalósítási módokban R^1 jelentése $-OH$ vagy $-OR^4$ általános képletű csoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport, ahol R^4 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, arilcsoport, előnyösen fenil- vagy naftilcsoport vagy a karboxilcsoport hidroxilcsoportjának eltávolításával képzett aminosavmaradék;

R^2 jelentése hidrogénatom és

R^3 jelentése $-CH_2OR^7$, ahol R^7 jelentése a fentiekben az (I) általános képletnél megadott.

Bizonyos más előnyös megvalósítási módokban R^1 jelentése $-CH_2CH_2CH_2OH$ vagy $-CH_2CH_2CH_2OCOCH_2N(CH_3)_2$ képletű csoport, R^2 jelentése hidrogénatom és R^3 jelentése $-CH_2OR^7$ általános képletű csoport, ahol R^7 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport.

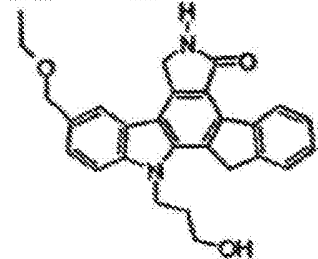
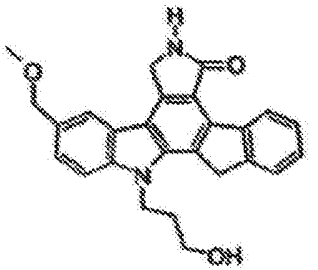
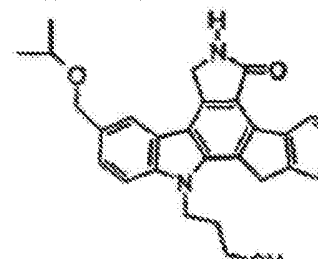
Bizonyos még előnyösebb megvalósítási módokban az (I) általános képletű és (II) általános képletű kondenzált pirrolokARBazolok az I. táblázatban bemutatott vegyületek:

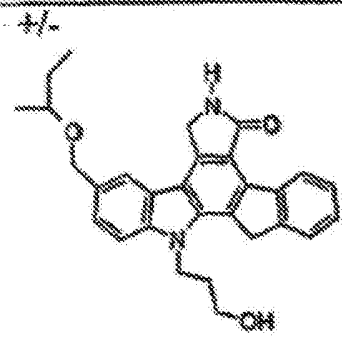
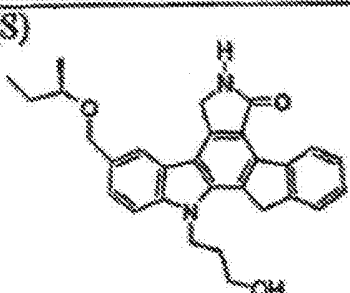
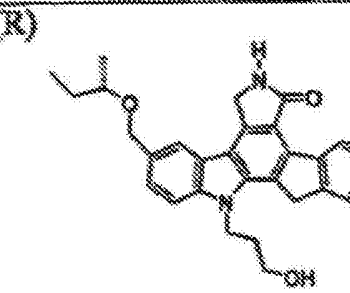
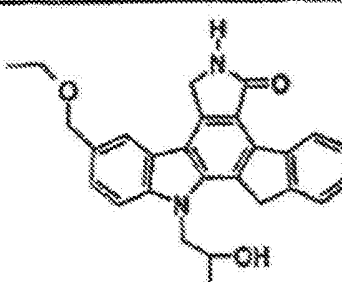
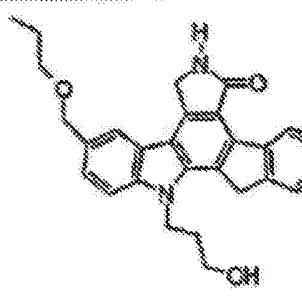
vegyület	R^1	R^2	R^3
1.	$CH_2CH_2CH_2OH$	H	$CH_2OCH_2CH_3$
2.	$CH_2CH_2CH_2OH$	H	CH_2OCH_3

3.	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	H	$\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$
4.	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	H	$\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$
5.	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	H	(S) - $\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$
6.	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	H	(R) - $\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$
7.	$\text{CH}_2\text{CHOHCH}_3$	H	$\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$
8.	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	H	$\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
9.	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	H	$\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
14.	H	$\text{CH}_2\text{CHOHCH}_3$	$\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$
17.	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	H	$\text{CH}_2\text{OC}(\text{CH}_3)_3$
18.	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_2\text{NH}_2$	H	$\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$
19.	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}(\text{NH}_2) -$ $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	H	$\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$
20.	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	H	$\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$
21.	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_2\text{CH}_2 -$ $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	$\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$
22.	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	$\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$
23.	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 -$ $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	H	$\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$
31.	H	H	$\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$
32.	H	H	$\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$
40.	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	CH_2OH	$\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$

Az előnyös (II) általános képletű kondenzált pirrolokarbazolok szerkezetét a II. táblázatban mutatjuk be.

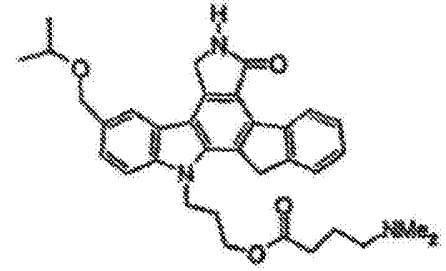
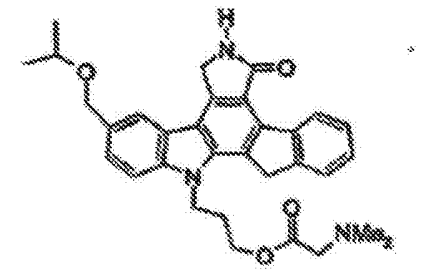
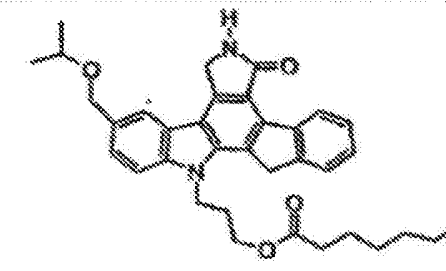
II. táblázat

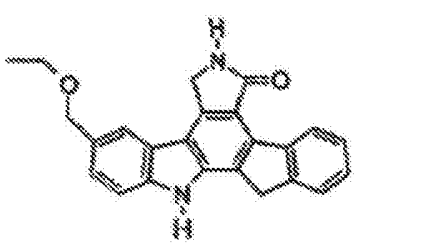
Vegyület	Szerkezet
1	
2	
3	

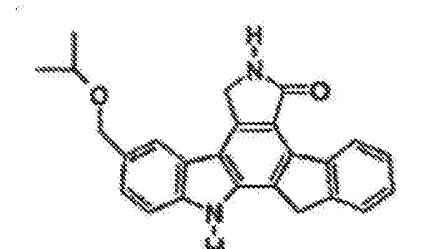
4	
5a	
6	
7	
8	

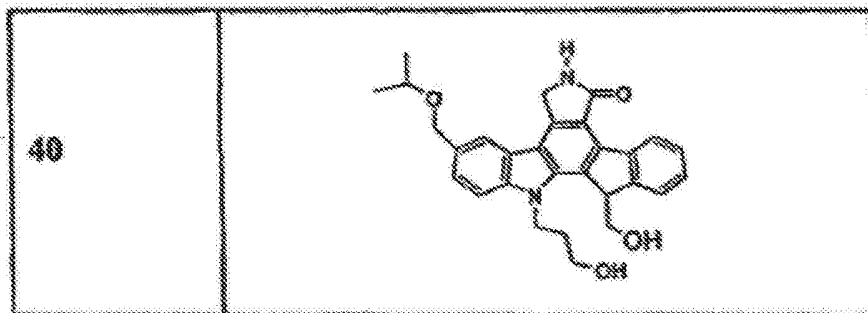
9	
14	

17	
18	
19	
20	

21	
22	
23	

31	
----	--

32	
----	--

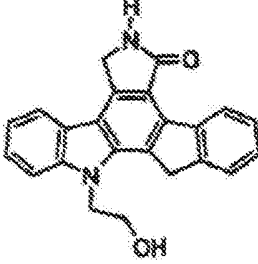
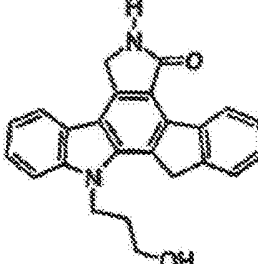
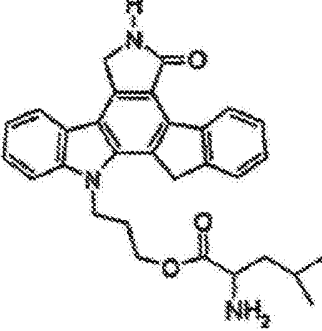
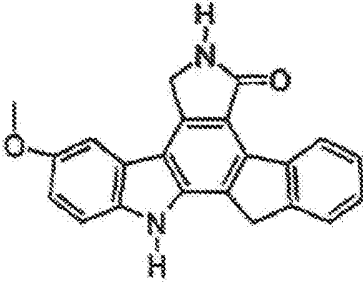


A II. táblázatban szereplő vegyületek közül a különösen előnyös vegyületek közé tartozik az 1., 3., 4., 5., 6., 7. és 22. számú vegyület és a legelőnyösebb a 3. és a 22. számú vegyület.

Az I. és II. táblázatban bemutatott és az (I) és (II) általános képletnek megfelelő vegyületeket a leírásban az alábbi elnevezésekkel illelhetjük: "a vegyületek", "a találmány szerinti vegyület(ek)", "kondenzált pirrolokarbazol(ok)", "találmány szerinti kondenzált pirrolokarbazol(ok)" stb.

Az 5 705 511 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi irat szerinti egyes vegyületeket mutatunk be a Iia táblázatban.

Iia táblázat

Vegyület	Szerkezet
A	
B	
C	
D	

A leírásban az R^1 és R^2 definíciójával kapcsolatban az "aminosav" kifejezés alatt olyan molekulát értünk, amely tartalmaz mind aminocsoportot, mind karboxilcsoportot. Ide tartoznak az " α -aminosavak", amelyek általános értelemben olyan karbonsavak, amelyek aminofunkcionalitást hordoznak a karboxilcsoporttal szomszédos szénatomon. Az α -aminosavak lehetnek természetesek vagy természetben elő nem fordulók. Az aminosavak közé tartoznak "dipeptidek" is, amelyeket egymással peptidkötéssel összekapcsolódó két aminosavként definiálunk. Így a dipeptidek összetevői nem korlátozódnak α -aminosavakra és ez lehet bármely olyan molekula, amely aminocsoportot és karboxilcsoportot egyaránt tartalmaz. Előnyösek az α -aminosavak, a dipeptidek, így például a lizil- β -alanin és a 2-8 szénatomos aminoalkánsavak, például a 3-dimetilaminovajsav.

A találmány szerinti kondenzált pirrolokarbazolok gyógyászatiilag elfogadható sói szintén az itt ismertetett vegyületek körébe tartoznak. A "gyógyászatiilag elfogadható só" kifejezés alatt értünk szerves savval képzett addíciós sót, például hidroklorid, szulfát és foszfátsót vagy szerves savval képzett addíciós sót, így például acetát, maleát, fumarát, tartarát és citrát-sót. A gyógyászatiilag elfogadható fémsókra példaként említhetjük az alkálifémsókat, így például nátriumsót és káliumsót, az alkáliföldfémekkel képzett sókat, így például magnéziumsót és kalciumsót, alumíniumsót és cinksót. A gyógyászatiilag elfogadható ammóniumsókra példaként említhetjük az ammóniumsót és a tetrametilammóniumsót. A gyógyászatiilag elfogadható szerves aminnal képzett addíciós sókra példaként említhetjük a morfolinnal és a piperidinnel képzett sókat. A gyógyászatiilag elfogadható aminosavakkal képzett addíciós sókra példaként említhetjük a lizinnel, glicinnel és a fenilalaninnal képzett sókat.

Az itt ismertetett vegyületeket gyógyászati készítménnyé formulázhatjuk gyógyászatiilag elfogadható nemtoxikus hordozóanyagokkal és/vagy egyéb segédanyagokkal való elegyítéssel. Ahogy a fentiekben megjegyeztük, az ilyen készítményeket előállíthatjuk parenterális beadás céljából, különösen folyékony oldatok vagy szuszpenziók formájában; vagy orális beadásra, különösen tabletták vagy kapszulák formájában; vagy intranazálisan

beadásra, különösen porok, orrcseppek vagy aeroszolok formájában; vagy dermális beadásra, például transzdermális tapaszok útján.

Ennek megfelelően a találmány másrészt gyógyászati készítményekre vonatkozik, amelyek egy találmány szerinti vegyületet tartalmaznak adott esetben egy vagy több gyógyászatiilag elfogadható hordozóanyaggal és/vagy egyéb segédanyaggal elegyítve. Előnyösen a gyógyászati készítmények egy (II) általános képletű vegyületet tartalmaznak. Még előnyösebben a gyógyászati készítmények egy, az I. vagy II. táblázatban szereplő vegyületet tartalmaznak.

Bizonyos előnyös gyógyászati készítményeknél a készítményt trk kináz aktivitás, VEGFR kináz aktivitás, PKC vagy PDGFR aktivitás közül egy vagy több gátlására szánjuk, ahol a készítmény egy (I) általános képletű, (II) általános képletű, I. táblázatban vagy II. táblázatban szereplő vegyületet és adott esetben egy vagy több gyógyászatiilag elfogadható hordozó- és/vagy segédanyagot tartalmaz. Más előnyös gyógyászati készítményeknél a készítményt trofikus faktor vagy gerincvelő ChAT aktivitás fokozására szánjuk, ahol a készítmény egy (I) általános képletű, (II) általános képletű, I. táblázat szerinti vagy II. táblázat szerinti vegyületet és gyógyászatiilag elfogadható hordozót tartalmaz.

Más előnyös gyógyászati készítményeknél a készítményt angiogenezis és angiogenezissel kapcsolatos rendellenességek például szilárd daganatok, endometriózis, retinopátia, diabétikus retinopátia, pszoriázis, hemangioblasztóma, szembetegségek és pigment elváltozások kezelésére vagy megelőzésére szánjuk. Más előnyös gyógyászati készítményeknél a készítményt neoplázia, reumatoid artritisz, tüdőfibrozis, mielofibrózis, rendellenes sebgyógyulás, ateroszklerózis vagy resztenózis kezelésére vagy megelőzésére szánjuk. Más gyógyászati készítményeknél a készítményt neurodegeneratív betegségek és rendellenességek, Alzheimer-kór, amiotróf laterális szklerózis, Parkinson-kór, stroke, isémia, Huntington-kór, AIDS demencia, epilepszia, szklerózis multiplex, perifériális neuropátia, kemoterápia által indukált perifériális neuropátia, AIDS-el kapcsolatos perifériális neuropátia vagy az agy vagy a gerincvelő sérülései kezelésére

vagy megelőzésére szánjuk. Más előnyös gyógyászati készítményeknél a készítményt prosztatarendellenességek, így prosztatarák vagy jóindulatú prosztata hiperplázia kezelésére vagy megelőzésére szánjuk. Ismét más gyógyászati készítménynél a készítményt mieloma multiplex és leukémiák, többek között, de nem kizárólag akut mieloid leukémia, krónikus mieloid leukémia, akut limfotikus leukémia és krónikus limfoid leukémia kezelésére vagy megelőzésére alkalmazzuk.

A készítményeket kényelmesen beadhatjuk egységdózis formában, és előállíthatjuk a gyógyszerészet területén jól ismert módszerek bármelyikével, például ahogyan ezeket a "Remington's Pharmaceutical Sciences" (Mack Pub. Co. Easton, PA, 1980) című könyvben ismertetik. A parenterális beadásra alkalmas készítmények szokásos hordozóanyagként tartalmazhatnak steril vizet vagy nátrium-klorid-oldatot, polialkilén-glikolokat, például polietilén-glikolt, olajokat és növényi eredetű hidrogénezett naftalínokat stb. A biokompatibilis, biológiailag lebontható laktid polimerek, laktid/glikolid kopolimerek vagy polioxietilén-polioxipropilén kopolimerek különösen hasznos segédanyagok a hatóanyag ellenőrzött felszabadítása céljából. A hatóanyagok bejuttatására más potenciálisan hasznos parenterális rendszerek közé tartoznak az etilén-vinil-acetát kopolimer részecskék, az ozmotikus pumpák, a beültetethető infúziós rendszerek és a liposzómák. Az inhalációs beadásra szánt készítmények segédanyagokként tartalmazhatnak például laktózt, vagy lehetnek vizes oldatok, amelyek például polioxietilén-9-lauril-étert, glikokolátot és dezoxikolatot tartalmaznak, vagy lehetnek olajos oldatok, amelyek beadhatók orrcsepp formájában, vagy lehetnek intranazálisan alkalmazható gélek. A parenterális beadásra alkalmas készítmények is tartalmazhatnak glikokolátot bukkális beadásra, szalicilatot rektális beadásra vagy citromsavat vaginális beadásra. A transzdermális készítmények előnyösen lipofil emulziók.

A találmány szerinti vegyületeket alkalmazhatjuk egyetlen hatóanyagként egy gyógyászati készítményben vagy alkalmazhatjuk más hatóanyagokkal kombinációban, például más növekedési faktórokkal, amelyek megkönnyíthetik az idegek túlélését vagy az

axonok regenerációját betegségben vagy rendellenességekben; vagy pedig más angiogenezis vagy antitumor szerekkel kombinációban.

A találmány szerinti vegyületek koncentrációja a terápiás vagy gyógyászati készítményben számos tényezőtől függ többek között a beadandó hatóanyag dózisától, az alkalmazott vegyületek kémiai jellemzőitől (például hidrofóbítás) és a beadás útjától. A találmány szerinti vegyületeket általában vizes fiziológiás pufferoldatban bocsátjuk rendelkezésre, amelyek mintegy 0,1-10 vegyes%-ban tartalmazzák a vegyületet parenterális beadás céljából. A jellemző dózisok mintegy 1 µg/kg és mintegy 1 g/testttömeg kg között vannak naponta; egy előnyös tartomány, mintegy 0,01 mg/kg és 100 mg/testttömeg kg/nap közötti tartomány. A beadandó hatóanyag előnyös dózisa valószínűleg függ olyan változóktól, mint a betegség vagy rendellenesség típusa és előrehaladásának mértéke, az adott beteg általános egészségi állapota, a kiválasztott vegyület relatív biológiai hatékonysága és a vegyület hordozóanyagának formulázása és a beadás módja.

Egy megvalósítási módban a találmány egy eljárást biztosít trk kináz aktivitás gátlására úgy, hogy egy találmány szerinti vegyületet hatékony gátlás eléréshez elegendő mennyiségben adunk be. Egy előnyös megvalósítási módban a találmány szerinti vegyületet gyulladás kezelésére szánjuk, például ideggyulladás és krónikus arthritisztes gyulladás kezelésére. Egy másik előnyös megvalósítási módban a trk kináz receptor trk A.

Más megvalósítási módokban a találmány eljárást biztosít prosztatata-rendellenességek kezelésére vagy megelőzésére úgy, hogy egy ilyen kezelésre vagy megelőzésre szoruló egyénnek terápiásan hatásos mennyiségben egy találmány szerinti vegyületet adunk be. Egy előnyös megvalósítási módban a prosztatata-rendellenesség prosztatatarák vagy egy jóindulatú prosztatata hiperplázia.

Más megvalósítási módokban a találmány eljárást biztosít olyan angiogén rendellenességek kezelésére vagy megelőzésére, amelyekben a VEGF kináz aktivitás hozzájárul a kóros állapothoz, ahol az eljárás értelmében egy találmány szerinti vegyületet adunk be elegendő mennyiségben ahhoz, hogy a vaszkuláris endoteliális növekedési faktor receptor a gátlás tekintetében hatékony mennyiségű vegyülettel kerüljön érintkezésbe. Egy meg-

valósítási módban a találmány eljárást biztosít angiogén rendellenességek kezelésére vagy megelőzésére úgy, hogy egy ilyen kezelésre vagy megelőzésre szoruló egyénnek terápiásan hatásos mennyiségben találmány szerinti vegyületet adunk be. Egy előnyös megvalósítási módban az angiogén rendellenesség szilárd daganat, szembetegség, pigment elváltozás, endometriózis, diabetikus retinopátia, pszoriázis vagy hemangioblasztoma.

Más megvalósítási módokban a találmány eljárást biztosít olyan rendellenességek kezelésére vagy megelőzésére, amelyekben a PDGFR aktivitás hozzájárul a kóros állapothoz, ahol az eljárás értelmében egy találmány szerinti vegyületet adunk be elegendő mennyiségben ahhoz, hogy a lemezképből származó növekedési faktor receptor a gátlás tekintetében hatásos mennyiségű vegyülettel kerüljön érintkezésbe. Egy megvalósítási módban a találmány eljárást biztosít kóros rendellenességek kezelésére vagy megelőzésére, melynek értelmében egy ilyen kezelésre vagy megelőzésre szoruló egyénnek terápiásan hatásos mennyiségben egy találmány szerinti vegyületet adunk be. Előnyös megvalósítási módokban a kóros rendellenesség neoplázia, reumatoid artritisz, krónikus artritisz, tüdőfibrozis, mielofibrózis, rendellenes sebgyógyulás, ateroszklerózis vagy resztenózis.

Más megvalósítási módokban a találmány eljárást biztosít a trofikus faktorra érzékeny sejtek abnormális aktivitásával jellemzett rendellenességek kezelésére, ahol az eljárás értelmében egy (I) általános képletű, (II) általános képletű, I. táblázatban szereplő vagy II. táblázatban szereplő vegyületet hatásos mennyiségben adunk be ahhoz, hogy a trofikus faktor sejtreceptor az indukálás tekintetében hatásos mennyiségű vegyülettel kerüljön érintkezésbe. Előnyös megvalósítási módokban a trofikus faktorra érzékeny sejtek aktivitása ChAT aktivitás. A találmány más megvalósítási módjai eljárást biztosítanak neurodegeneratív betegségek és rendellenességek, Alzheimer-kór, amiotróf laterális szklerózis, Parkinson-kór, stroke, isémia, Huntington-kór, AIDS-demencia, epilepszia, szklerózis multiplex, perifériális neuropátia, kemoterápia által indukált perifériális neuropátia, AIDS-szel kapcsolatos perifériális neuropátia vagy az agy vagy a gerincvelő sérülései kezelésére vagy megelőzésére úgy, hogy egy ilyen kezelésre vagy megelőzésre szoruló egyénnek terápiásan ha-

tásos mennyiségben egy (I) általános képletű, (II) általános képletű, I. táblázatban szereplő vagy II. táblázatban szereplő vegyületet adunk be.

A leírásban a "hatás" kifejezés alatt, ha ezt a "működés" vagy "túlélés" kifejezés módosítására használjuk, pozitív vagy negatív módosulást vagy változást értünk. A pozitív változást a leírásban nevezhetjük "fokozódásnak" vagy "fokozásnak", és a negatív hatást a leírásban nevezhetjük "gátlásnak".

A "fokozás" vagy "fokozódás" kifejezés alatt, ha azt a "működés" vagy "túlélés" kifejezés módosítására használjuk, akkor azt értjük, hogy egy kondenzált pirrolokarbazolvegyület pozitív hatással van egy trofikus faktorra érzékeny sejt működésére és/vagy túlélésére a vegyület hiányában lévő sejthez képest. Például, és nem kizárólag ebben az esetben, például egy kolinerg neuron túlélésével kapcsolatban a vegyület egy pusztulás kockázatának kitett (például sérülés, betegség vagy degeneratív állapot vagy természetes öregedés miatt) kolinerg neuron populáció túlélését fokozza az ilyen vegyülettel érintkezésbe nem hozott kolinerg neuron populációhoz képest, ha a kezelt populáció viszonylag hosszabb funkcionális periódussal rendelkezik, mint a nem kezelt populáció. További példaként, és szintén nem korlátozásképpen, például egy érző neuron működésével kapcsolatban a kondenzált pirrolokarbazol egy érző neuron populáció működésének fokozását (például neurit extenzió) igazolja egy ilyen kondenzált pirrolokarbazollal érintkezésbe nem lépett érző neuron populációhoz képest, ha a kezelt populáció neurit extenziója összehasonlítva nagyobb, mint a nem kezelt populáció neurit extenziója.

A leírásban a "gátlás" kifejezés alatt azt értjük, hogy egy kiválasztott dolog (például enzimaktivitás) egy adott válasza viszonylag csökken kondenzált pirrolokarbazol vegyület jelenlétében.

A leírásban a "neuron", az "idegi eredetű sejt" és az "idegsejt" kifejezések alatt többek között egyetlen vagy többféle transzmitterrel és/vagy egyetlen vagy többféle funkcióval rendelkező idegsejt típusok heterogén populációját értjük; előnyösen ezek kolinerg és érző neuronok. A leírásban a "kolinerg neuron" kifejezés alatt a központi idegrendszer (angolszász rövidi-

téssel: CNS) és a környéki idegrendszer (angolszász rövidítéssel: PNS) neuronjait értjük, amelyek neurotranszmittere az acetilkolin; példaként említhetjük ezekre a bazális előagyú és a gerincvelői neuronokat. Az "érző neuron" kifejezés alatt a környezeti hatásokra (például hőmérséklet, mozgás) érzékeny neuronokat értjük, például a bőrből, izomból és ízületekből; erre példaként említhetjük a hátsó szarvú idegdücből származó neuront.

A leírásban a "trofikus faktor" egy olyan molekulát jelent, amely közvetlenül vagy közvetve befolyásolja egy trofikus faktorra érzékeny sejt túlélését vagy működését. A trofikus faktorokra példaként említhetjük meg többek között a csillószerű neurotrofikus faktort (angolszász rövidítéssel: CNTF), a bázikus fibroblaszt növekedési faktort (angolszász rövidítéssel: bFGF), az inzulin és az inzulinszerű növekedési faktorokat (például IGF-I, IGF-II, IGF-III), az interferonokat, az interleukineket, a citokineket és a neurotrofinokat, többek között az idegi növekedési faktort (angolszász rövidítéssel NGF), a neurotrofin-3-at (NT-3), neurotrofin-4/5-öt (NT-4/5) és az agyból származó neurotrofikus faktort (BDNF).

A "trofikus faktorra érzékeny sejtek" kifejezés alatt olyan sejtet értünk, amelynek van egy olyan receptora, amelyhez specifikusan trofikus faktor kötődhet; példaként említhetjük a neuronokat (például kolinerg és érző neuronokat), és a nem neuronális típusú sejteket (például monocitákat és neopláziás sejteket).

A leírásban a "trofikus faktor aktivitás" és a "trofikus faktor által indukált aktivitás" kifejezés alatt értünk bármilyen választ, amely közvetlenül vagy közvetve egy trofikus faktornak (például NGF) egy trofikus faktor receptort tartalmazó sejthez (például egy *trk*-t tartalmazó neuron) való kötődéséből ered. Például egy NGF és egy *trk* kötődése esetében példaképpen egy válasz magában foglalhatja *trk* tirozín maradékok autofoszforilizését, amely megnövekedett ChAT aktivitáshoz vezet, amely fokozott ideg túlélést és/vagy működést eredményez.

A leírásban a "trofikus faktor aktivitás" és "trofikus faktor által indukált aktivitás" kifejezésekben a "trofikus faktor" kifejezés magában foglal mind endogén mind exogén trofikus faktorokat, ahol az "endogén" egy szokásosan jelenlévő trofikus

faktorra utal és az "exogén" egy rendszerhez hozzáadott trofikus faktorra utal. A "trofikus faktor által indukált aktivitás" definíciója magában foglal (1) endogén trofikus faktorok; (2) exogén trofikus faktorok; és (3) endogén és exogén trofikus faktorok kombinációja által indukált aktivitást.

A leírásban a "trk" kifejezés nagyaffinitású neurotrofin receptorok családját jelenti, amely jelenleg trk A, trk B és trk C, valamint más membránasszociált proteinekből áll, amelyekhez neurotrofin kötődhet.

A leírásban a "hiperproliferatív állapot" kifejezés a "sejtek" kifejezéssel kapcsolatban olyan sejteket jelent, amelyek nem szabályozott és/vagy rendellenes növekedése nem kívánt állapot, például rákos állapot vagy pszoriázisos állapot kifejlődéséhez vezethet.

A leírásban a "rák" és "rákos" kifejezés alatt a sejtek bármilyen rosszindulatú burjánzását értjük emlősökben. Példaként említhetjük a prosztatata-, a jóindulatú prosztatata-hiperpláziát, petefészek-, emlő-, és más ismert rákokat. A leírásban a "pszoriázis" és a "pszoriázisos állapot" kifejezések olyan rendellenességekre vonatkoznak, amelyek keratinocita hiperproliferációval, gyulladással, sejt beszűréssel és citokin elváltozással járnak.

A leírásban a "pusztulás kockázatának kitett" kifejezés egy biológiai anyaggal, például egy sejttel, így például neuronnal összefüggésben olyan helyzetet vagy állapotot jelent, amely negatívan befolyásolja a biológiai anyagot úgy, hogy megnövekszik annak a valószínűsége, hogy az anyag egy ilyen állapot vagy helyzet miatt elpusztul. Az itt ismertetett vegyületek például a motoneuronokat "megmenthetik" vagy túlélésüket fokozhatják, mely motoneuronok természetesen a pusztulás kockázatának vannak kitéve a programozott sejthalál egy *in ovo* modelljében. Hasonlóan például egy neuron a pusztulás kockázatának lehet kivéte a természetes öregedés folyamata miatt, amely a neuron pusztulását okozza, vagy sérülés miatt, így például fejsérülés miatt, amely olyan lehet, hogy például az ilyen traumával érintett neuronok és/vagy gliák a pusztulás kockázatának lehetnek kitéve. További példaként egy neuron a pusztulás kockázatának lehet kitéve egy betegség vagy állapot miatt, mint például az ALS betegség miatt

pusztulás kockázatának kitett neuronok esetén. Így egy találmány szerinti vegyület alkalmazásával egy pusztulás kockázatának kitett sejt túlélésének fokozásán azt értjük, hogy az ilyen vegyület csökkenti vagy megelőzi a sejt pusztulásának kockázatát.

A leírásban az "érintkezésbe hozunk" kifejezés alatt azt értjük, hogy részeket közvetlenül vagy közvetve egymáshoz helyezzünk úgy, hogy a részek közvetlenül vagy közvetve fizikai kapcsolathoz lépjenek egymással, ami által a kívánt eredményt elérjük. Így a leírásban "érintkezésbe hoz"-hatunk egy célsejtet egy itt ismertetett vegyülettel, annak ellenére, hogy a vegyület és a sejt nem szükségképpen kapcsolódik össze fizikailag (mint például abban az esetben, amikor egy ligandum és egy receptor fizikailag összekapcsolódik) feltéve, hogy a kívánt eredményt elérjük, például a sejt túlélésének fokozását. Az érintkezésbe hozás tehát magában foglal olyan cselekedeteket, mint részek összetevése egy tartályban (például egy itt ismertetett vegyület hozzáadása egy sejteket tartalmazó tartályhoz *in vivo* vizsgálatokhoz, valamint egy vegyület hozzáadását a célszövetekhez (például egy itt ismertetett vegyület injektálása egy kísérleti állatba *in vivo* vizsgálathoz, vagy emberbe terápiás vagy kezelési célból).

A leírásban a "prodrug" kifejezés alatt értjük az olyan kovalensen kötött hordozókat, amelyek *in vivo* képesek az aktív anyavegyületet vagy a találmány szerinti más vegyületet felszabadítani, ha a prodrugot emlős alánynak beadjuk. Mivel a prodrugok ismerten fokozzák a hatóanyagok számos előnyös tulajdonságát (például oldódás, biológiai elérhetőség, feldolgozhatóság, stb.), a találmány szerinti vegyületeket beadhatjuk prodrug formájában. Így a találmány oltalmi körébe tartozónak értjük az igényelt vegyületek prodrugjait, az ezeket tartalmazó készítményeket, és ezek alkalmazását gyógyászati készítmények előállítására. A találmány szerinti vegyületek, például az (I) általános képletű vegyületek prodrugjait előállíthatjuk a vegyületben jelen lévő funkciós csoportok módosításával olyan módon, hogy ezek a módosulások akár szokásos műveletekkel akár *in vivo* lehasíthatók az anyavegyület felszabadításával. Ennek megfelelően a prodrugok közé tartoznak például az olyan találmány szerinti vegyületek, amelyekben egy hidroxil-, aminos- vagy karboxilcsoportot kötünk bármely olyan csoporthoz, amely a prodrug emlős

alanynak történő beadásakor lehasad szabad hidroxilcsoport, szabad aminocsoport illetve szabad karbonsav képzésével. Példaként említhetjük többek között, de nem kizárólag az alkohol és amin funkciócsoportok acetát, formiát és benzoát származékait; és az alkil-, karbociklusos-, aril- és aralkil-észtereket, így metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-, ciklopropil-, fenil-, benzil- és fenetil-észtereket, stb.

A találmány szerinti kondenzált pirrolokarbazolok fontos funkcionális farmakológiai aktivitást mutatnak, amelyek alapján hasznosak számos esetben, többek között kutatási és terápiás területeken. A bemutatás megkönnyítése kedvéért és azért, hogy ne korlátozzuk azokat a felhasználási területeket, amelyeknél ezeket a vegyületeket jellemezhetjük, a kondenzált pirrolokarbazolok aktivitását általánosan ismertetjük az alábbiak szerint.

6. enzimatiszus aktivitás gátlása

6. trofikus faktorra érzékeny sejtek működésére és/vagy túlélésére gyakorolt hatás

6. gyulladással kapcsolatos válaszok gátlása

6. hiperproliferatív állapotokkal kapcsolatos sejtnövekedés gátlása

6. fejlődéssel járó programozott motoneuron halál gátlása

Az enzimatiszus aktivitás gátlását meghatározhatjuk például VEGFR gátlás (például VEGFR2 gátlás), MLK gátlás (például MLK1, MLK2 vagy MLK3 gátlás), PDGFR kináz gátlás, NGF-stimulált trk foszforizáció, PKC gátlás vagy trk tirozín kináz gátlási vizsgálatok alkalmazásával. A trofikus faktorra érzékeny sejtek működésére és/vagy túlélésére gyakorolt hatást meghatározhatjuk az alábbi vizsgálatok valamelyikének alkalmazásával: (1) tenyésztett gerincvelő kolin acetiltranszferáz ("NcAT") vizsgálat; (2) tenyésztett hátsószarvi ganglion ("DRG") neurit extenziós vizsgálat; (3) tenyésztett bazális előagyi neuron ("BFN") ChAT aktivitási vizsgálat. A gyulladással kapcsolatos válasz gátlását meghatározhatjuk egy indolamin 2,3-dioxigenáz ("IDO") mRNS vizsgálat alkalmazásával. A hiperproliferatív állapotokkal kapcsolatos sejtnövekedés gátlását meghatározhatjuk a pontos sejtvonalak, így például prosztatarák esetén AT2 sejtvonal növekedésének

meghatározásával. A fejlődéssel járó programozott motoneuron halál gátlását meghatározhatjuk *in ovo* csirke embrió szomatikus motoneuronok alkalmazásával, mely sejtek természetesen bekövetkező halált szenvednek az embrió állapot 6. és 10. napja között, és az ilyen természetesen bekövetkező sejthalál itt ismertetett vegyületek által mediált gátlásának elemzésével.

A találmány szerinti kondenzált pirrolokarbazol vegyületek enzimatisz aktivitásának gátlását meghatározhatjuk például az alábbi vizsgálatokkal:

VEGFR gátlási vizsgálat

MLK gátlási vizsgálat

FKC aktivitás gátlásának vizsgálata

trkA tirozin kináz aktivitás gátlási vizsgálat

NGF-stimulált trk foszforilálás gátlása teljes sejt preparátumban

lemezkeéből származó növekedési faktor receptor (FDGFR) gátlási vizsgálat.

Közelebbről a vaszkuláris endoteliális növekedési faktor receptor (VEGFR) gátlása maga után vonja a felhasználhatóságát például olyan betegségekben, amelyekben az angiogenezis fontos szerepet játszik, például szilárd daganatok, endometriózis, diabétiusz retinopátia, pszoriázis, hemangioblasztóma, valamint más szembetegségek és rákok esetén. Az MLK gátlása alkalmazhatóságot von maga után például neurológiai betegségekben. A trk gátlása alkalmazhatóságot von maga után például prosztatata betegségekben, így például prosztatatarákban és jóindulatú prosztatata hiperpláziában, valamint gyulladászos fájdalom kezelésében. A lemezkeéből származó növekedési faktor receptor (FDGFR) gátlása felhasználhatóságot von maga után például neoplázia különböző formái, reumatoid artritisz, tüdő fibrózis, mielofibrózis, rendellenes sebgyógyulás, kardiovaszkuláris végződéssel járó betegségek, így például ateroszklerózis, reszteniózis, angioplasztika utáni reszteniózis stb. esetén.

A kondenzált pirrolokarbazolok aktivitása pozitív hatással lehet a trofikusz faktorra érzékeny sejtek működésére és túlélésére azáltal, hogy elősegíti a neuronok túlélését. A kolínerg neuron túlélésével kapcsolatban például a vegyület megőrizheti a pusztulás rizikójának (például sérülés, betegség, degeneratív

állapot vagy természetes előregedés miatt) kitett kolinerg neuron populáció túlélését, a vegyületnek ki nem tett kolinerg neuron populációhoz képest, ha a kezelt populáció viszonylag hosszabb működési periódussal rendelkezik, mint a nem kezelt populáció.

Számos neurológiai rendellenességet jellemez az idegsejtek pusztulása, sérülése, működési hiányossága, axonális degenerációja és a pusztulás kockázata stb. Ezek közé a rendellenességek közé tartoznak többek között például az Alzheimer-kór, a motoros neuron rendellenességek (például amiotróf laterális szklerózis); Parkinson-kór, agy- és érrendszeri rendellenességek (például stroke, ischémia), Huntington-kór, AIDS demencia, epilepszia, szklerózis multiplex, perifériális neuropátiák (például a kemoterápiával kapcsolatos perifériális neuropátiákban a DRG neuronokat támadó neuropátiák), ideértve a diabetikus neuropátiát és az AIDS-szel kapcsolatos perifériális neuropátiát; a serkentő aminosavak által indukált rendellenességek; és az agy vagy a gerincvelő rázkódásával vagy beható sérülésével kapcsolatos rendellenességek.

A vegyületek többek között nem csak a trofikus faktorokra érzékeny sejtek, például kolinerg neuronok trofikus faktor-indukált aktivitásának fokozására hasznosak, hanem működhetnek más idegsejt típusok, például dopaminerg vagy glutaminerg sejtek túlélését elősegítő szerként is. A növekedési faktor regulálhatja a neuronok túlélését a kis GTP kötő proteinek, a ras, rac és cdc42 utáni jelátvivő kaszkádok útján. [Denhardt, D.T. *Biochem. J.*, **318**, 729 (1996)]. Pontosabban, a ras aktiválása az extracelluláris receptor-aktivált kináz (ERK) foszforilezéséhez és aktiválásához vezet, amit kapcsolatba hoztak a biológiai növekedés és differenciálódás folyamataival.

A rac/CDC42 stimulálása a JNK és a p38 aktiválásának növekedését eredményezi, mely válaszok kapcsolatosak stresszel, apoptózissal és gyulladással. Bár a növekedési faktor válaszok elsődlegesen az ERK útvonalon keresztül hatnak, ez utóbbi folyamatok befolyásolása a neuronális túlélés alternatív mechanizmusaihoz vezethet, amely utánozhatja a növekedési faktor fokozó túlélési tulajdonságokat [Xia és munkatársai: *Science*, **270**, 1326 (1995)]. A vegyületek működhetnek idegi és nem idegi sejtek túl-

élését fokozó szerekként is, a növekedési faktor által mediált túléléssel kapcsolatos, vagy attól különböző mechanizmusok útján, például a JNK és a p38 MAPK útvonalak gátlása útján, amely az apoptózisos sejthalál folyamatának gátlása révén vezet túléléshez.

A vegyületek hasznosak továbbá csökkent ChAT aktivitással kapcsolatos, vagy a gerincvelő motoneuronjainak pusztulásával vagy sérülésével kapcsolatos rendellenességek kezelésére is, továbbá felhasználhatók a központi és környéki idegrendszer, vagy az immunrendszer apoptózisos sejthalálával kapcsolatos betegségekben, valamint gyulladásos betegségekben. A ChAT katalizálja a neurotranszmitter acetilkolin szintézisét, és a funkcionális kolinerg neuronok enzim markerének tartják. Egy funkcionális neuron is képes túlélésre. A neuron-túlélést egy festék (például kalcein AM) élő neuronok általi specifikus felvételének és enzimetikus átalakulásának mennyiségi meghatározásával vizsgálják. Az itt ismertetett vegyületek hasznosak rosszindulatú sejtburjánzással járó betegségek, így sokféle rák kezelésére is.

Sokféle felhasználhatóságuk révén az izomer kondenzált pirrolokarbazolok és izoindolonok tulajdonságai kihasználhatók más célokra, például kutatás céljára. A vegyületeket felhasználhatjuk például idegsejt túlélés, funkció, azonosítás *in vitro* modelljének kifejlesztésére, vagy más szintetikus vegyületek szkrinelésére, amelyek hasonló tulajdonságokkal rendelkeznek, mint az izomer kondenzált pirrolokarbazol és izoindolon vegyületek. A találmány szerinti vegyületek tehát hasznosak standardként vagy referenciavegyületként valamely gyógyászati kutatási programban egy hatóanyag aktivitásának meghatározására irányuló tesztekben vagy vizsgálatokban.

A találmány szerinti vegyületek felhasználhatók funkcionális válaszokkal kapcsolatos molekuláris célpontok vizsgálatára, behatárolására és meghatározására is. Egy specifikus sejtfuncióval (például mitogenezis) asszociált izomer kondenzált pirrolokarbazol vagy izoindolon vegyület radioaktív jelzésével például beazonosítható, izolálható és jellemzés céljából tisztítható az a célegység, amelyhez a származék kötődik. További illusztráció kedvéért megemlítjük, hogy a vegyületeket használhatjuk vizsgálati modellek kifejlesztéséhez abból a célból, hogy

jobban megértsük, hogy a szerin/treonin vagy tirozin protein kináz (például PKC, trk tirozin kináz) gátlása milyen szerepet játszik a kapcsolódó rendellenességek és betegségek mechanizmus-beli jellemzőiben. Így a találmány szerinti vegyületek hasznosak diagnosztikai reagensként diagnosztikai vizsgálatokban, így például az itt ismertetett diagnosztikai vizsgálatokban.

A VEGFR és MLK vizsgálatokban kapott eredményeket az alábbiakban ismertetjük. Más vizsgálatokat is részletesebben ismertetünk. Ezeket nem a kitanítás körének korlátozására szánjuk és nem is szabad így értelmezni. Az eredmények ismertetésénél használt bizonyos rövidítések jelentése az alábbi:

" μg " jelentése mikrogramm, "mg" jelentése milligramm, "g" jelentése gramm, " μl " jelentése mikroliter, "ml" jelentése milliliter, "nM" jelentése nanomoláris, " μM " jelentése mikromoláris, mM jelentése millimoláris; M jelentése moláris és "nm" jelentése nanométer.

A találmány tárgya továbbá eljárás a találmány szerinti kondenzált pirrolokarbazolok előállítására.

A találmány szerinti vegyületeket előállíthatjuk a szakember számára jól ismert számos módon. A vegyületeket előállíthatjuk például az alábbiakban ismertetett eljárásokkal, vagy ezek szakember számára elfogadott változataival. A megfelelő módosítások és helyettesítések nyilvánvalóak és jól ismertek vagy könnyen hozzáférhetőek szakember számára a tudományos szakirodalomból. A találmánnyal összefüggésben ismertetett minden eljárást úgy tekintünk, hogy bármely léptékben végrehajtható, többek között milligrammos, grammos, több grammos, kilogrammos, több kilogrammos léptékben vagy ipari méreteken.

Magától értetődőnek tartjuk, hogy a találmány szerinti vegyületek egy vagy több aszimmetrikusan szubsztituált szénatomot tartalmazhatnak, és optikailag aktív vagy racém formákban izolálhatók. Így egy szerkezet alatt annak összes királis, diasztereomer, racém formáját és minden geometriai izomer formáját értjük, hacsak kimondottan nem jelzünk egy adott sztereokémiai vagy izomer formát. A szakterületen jól ismert az, hogy hogyan kell előállítani és izolálni az ilyen optikailag aktív formákat. Sztereoiszomerek elegyét például el lehet választani szokásos eljárásokkal, többek között, de nem kizárólag racém formák

rezolúciójával, normál fázisú, fordított fázisú és királis kromatográfiás eljárással, preferenciális sóképzéssel, átkristályosítással stb., vagy királis szintézissel, akár királis kiindulási anyagokból, vagy a célzott királis centrumok szándékos előállításával.

Ahogy az nyilvánvaló, az (I) általános képletű vegyületeken levő funkciós csoportok tartalmazhatnak védőcsoportokat az előállítási eljárás során. Például a vegyületek aminosav oldallánc szubsztituensei szubsztituáltak lehetnek védőcsoportokkal, így benziloxikarbonil- vagy t-butoxikarbonil-csoporttal. A védőcsoportok önmagukban ismertek olyan kémiai funkciós csoportokként, amelyeket szelektíven rávihetünk funkciós csoportokra, majd eltávolíthatjuk funkciós csoportokról, például hidroxilcsoportokról és karboxilcsoportokról. Ezek a csoportok a kémiai vegyületben azért vannak jelen, hogy a funkciós csoportot közömbössé tegyék az olyan kémiai reakciókörülményekkel szemben, amelyeknek a vegyületet kitesszük. A védőcsoportok bármely választékát alkalmazhatjuk a találmányban. Az előnyös védőcsoportok közé tartozik a benziloxikarbonil-csoport (Cbz; 2) és a terc-butoxikarbonil-csoport (Boc). A találmány szerint alkalmazható más előnyös védőcsoportokat megtalálhatjuk a Greene, T. W. és Wuts, P. G., M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2. kiadás, Ed., Wiley & Sons (1991) szakirodalmi helyen.

Az előállítási eljárás ismertetése

Az A és B vegyületeket az (Ia) képletű indol alkilezésével állítottuk elő 2-brómetil-benzil-éterrel (A), illetve 3-brómpropil-benzil-éterrel (B) nátrium-hidrid alkalmazásával DMF-ben, majd ezt követően debenzilezést végeztünk [Pd(OH)₂/H₂] az 5 705 511 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi iratban ismertetettek szerint. A C referenciavegyületet úgy állítottuk elő, hogy a B vegyületet Boc-leucinnal kapcsoljuk, majd ezt követően a Boc védőcsoportot eltávolítottuk a szerves szintézis területén jártas szakember számára ismert szokásos eljárás alkalmazásával. A B vegyületet előállíthatjuk a (IV) képletű észter redukálásával is, redukálószerrel, így például LiBH₄ alkalmazásával, majd ezt követően a benzhidrol védőcsoport eltávolításával. A benzil-éterek és tiol-éterek előállítási útvonalait a reakcióvázlatokon mutatjuk be. Két eljárást használunk a (28)-

-(30), (33)-(35) képletű 3-hidroximetil köztitermékek előállítására. Az 1. reakcióvázlaton (A eljárás) egy karbonilezési utat mutatunk be, míg a 2. reakcióvázlaton (B eljárás) egy formilezési módot használunk. Az 1. reakcióvázlaton az (Ia) képletű vegyület etil-akriláttal és egy bázissal, így például DBU-val végzett Michael-reakciójával (II) képletű vegyületet kapunk, és ezt követően a laktám nitrogént dimetoxibenzhidrollal védjük, így (III) képletű vegyületet kapunk. Az etil-észter redukálásával redukálószerrel, így például lítium-bórhidrid alkalmazásával, majd pedig N-bróm-szukcinimiddal végzett bromozással jó hozammal kapjuk az (V) általános képletű köztiterméket. A (V) általános képletű köztitermék palládium-katalizált karbonilezésével metoxietanolban (VI) általános képletű metoxietoxi-észtert kapunk. A védőcsoport eltávolításával végzett, (VII) képletű vegyületté történő átalakítás után az észtert redukálhatjuk redukálószerrel, például diizobutilaluminium-hidrid (DIBAL-H) alkalmazásával, így a (29) képletű diolt kapjuk. A hidroximetil-vegyületté történő formilezési eljárásban (B eljárás, 2. reakcióvázlat) például HMTA-t használunk TFA-ban vagy α,α -diklórmetil-metil-étert és egy Lewis savat. Az aldehideket hidroximetil vegyületekké redukálhatjuk redukálószerrel, így például nátrium-bórhidrid vagy diizobutil-aluminium-hidrid alkalmazásával. A metil-éter vagy tioéter típusú példa szerinti vegyületeket előállíthatjuk a 4. reakcióvázlaton bemutatott általános eljárás alkalmazásával. Az egyik megközelítésben például a (29) képletű diolt átalakíthatjuk egy trifluoracetát köztiterméké difluorecetsavanhidriddel és egy bázissal, így például tristil-amminal, majd ezt követően a kapott köztiterméket egy megfelelő alkil-alkohollal vagy alkil-tiollal kezeljük, így közvetlenül a benzil-étert [(1)-(25), (27), (31), (32), (36)-(40) képletű vegyületek] kapjuk. Bizonyos esetekben a primer alkohol trifluoracetát-észterét izolálhatjuk. Ezekben a példákban az alkoholt izolálhatjuk úgy, hogy a trifluoracetátot bázissal, így például lítium-hidroxiddal kezeljük. Egy másik megközelítésben az étereket és tio-étereket előállíthatjuk egy diol, például (28) vagy (29) képletű vegyület és egy alkohol, valamint egy savkatalizátor, így például p-toluolszulfonsav vagy kámforszul-

fonsav reagáltatásával egy oldószerben, például metilén-kloridban, toluolban vagy 1,2-diklóretánban.

A (33)-(35). képletű alkoholokat a 10-13., 15., 16. és 36. példa szerinti éterek előállítására használtuk. A 33-35. példák szerinti vegyületeket a (XI) és (XII) képletű ketonokból állítottuk elő a 3. reakcióvázlaton bemutatott módon. Az étereket és tioétereket a korábban ismertetett és a 4. reakcióvázlaton bemutatott eljárások alkalmazásával állítottuk elő.

A 7. példa szerinti vegyületet az 5. reakcióvázlaton bemutatott módon állítottuk elő. A 31. példa szerinti vegyületet mezil-glicidollal alkileztük, így a (XIII) képletű vegyületet kaptuk. Trietil-bórhidriddel THF-ben végzett redukálással a 7. példa szerinti szekunder alkoholt kaptuk. A 14. példa szerinti vegyületet a (XIV) képletű vegyület cézium-karbonáttal és acet-aldehiddel való kezelésével állítottuk elő metilén-klorid/metanol elegyben (lásd 6. reakcióvázlat). A 40. példa szerinti vegyületet a 7. reakcióvázlaton bemutatott módon állítottuk elő. A Di-TBS-védett (XVIII) képletű vegyületet paraformaldehiddel alkileztük triton B/piridin alkalmazásával, majd ezt követően védőcsoport-eltávolítást hajtottunk végre TMSCl alkalmazásával, így a 40. példa szerinti vegyületet kaptuk. A 18-23. példák szerinti aminosav-észtereket a 3. példa szerinti vegyületből és a megfelelő karbonsavból állítottuk elő a szerves szintézisek területén jártas szakember számára ismert szokásos kapcsolási reakció alkalmazásával.

A találmány más jellemzői az alábbi példaszerű megvalósítási módok ismertetéséből nyilvánvalóvá válnak. Ezeket a példákat a találmány szemléltetésére adjuk, nem pedig az oltalmi kör korlátozására.

Példák

A leírásban az alábbi rövidítéseket használjuk: „°C” jelentése Celsius fok, „d” jelentése dublett, „dd” jelentése a dublett dublettje, „t” jelentése triplett, „m” jelentése multiplett, „eq” jelentése ekvimoláris mennyiség, „g” jelentése gramm vagy grammok, „mg” jelentése milligramm vagy milligrammok, „ml” jelentése milliliter vagy milliliterok, „H” jelentése hidrogénatom vagy hidrogénatomok, „hr” jelentése óra vagy órák, „m” jelentése multipllett, „M” jelentése moláris, „min” jelentése perc

vagy percek, „MHz“ jelentése megahertz, „MS“ jelentése tömegspektroszkópia, „nmr“ vagy „NMR“ jelentése mágneses magrezonancia spektroszkópia.

(IIa) képletű vegyület előállítása

8,0 g (0,258 mol) (Ia) képletű vegyület 300 ml acetónitrilrel készült szuszpenziójához szobahőmérsékleten nitrogénatmoszféra alatt hozzáadtunk 4,19 ml (0,387 mol) etil-akrilátot, majd ezt követően 1,93 (0,013 mol) 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-ént (DBU). A DBU hozzáadása után a reakcióelegy színe narancssárgáról zöldre változott. A reakcióelegyet egy éjszakán át visszafolyatós hűtő alkalmazásával melegítettük. A reakcióelegy heterogén maradt a reakció során és a színe sötét lett. 18 óra elteltével egy kis alikvot részt eltávolítottunk és a szilárd anyagot szűréssel összegyűjtöttük. A minta ¹H-NMR elemzése azt mutatta, hogy már nem maradt kiindulási anyag. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtöttük és a szilárd anyagot szűréssel összegyűjtöttük. A szilárd anyagot többször mostuk hideg acetónitrilrel és vákuumban 55 °C hőmérsékleten szárítottuk, így 5,4 g halványsárga szilárd anyagot kaptunk (hozam: 78%).

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9,72 (t, 3H, J=6,8), 2,87 (m, 2H), 3,89 (q, 2H, J=6,8), 4,49 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,92 (m, 2H), 7,29-7,48 (m, 3H), 7,50-7,73 (m, 3H), 7,96 (d, 1H, J=7,33), 8,56 (s, 1H), 9,47 (d, 1H, J=7,33).

(III) képletű vegyület előállítása

5,62 g (0,0137 mol) (II) képletű vegyület 300 ml benzollal és 60 ml N-metilpirrolidinnel (NMP) készült szuszpenziójához szobahőmérsékleten nitrogénatmoszféra alatt hozzáadtunk 2,48 g (0,013 mol) p-toluolszulfonsavmonohidrátot és 3,19 g (0,013 mol) 4,4'-dimetoxibenzhidrolt. A lombik tartalmát 8 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazásával forraltuk. 45 perc elteltével a kezdetben heterogén reakcióelegy homogénné vált. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtöttük, 300 ml etil-acetáttal hígítottuk és telített nátrium-hidrogén-arbonát oldattal, vízzel és nátrium-klorid oldattal mostuk. A szerves fázist magnézium-szulfát fellett szárítottuk, szűrtük és vákuumban bepárooltuk, így 8,31 g narancssárga szilárd anyagot kaptunk (a hozam: 95%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,18 (t, 3H, $J=7,1$), 2,84 (m, 2H), 3,80 (6H, s), 4,12 (q, 2H, $J=7,1$), 4,38 (s, 2H), 4,72 (2H, s), 4,94 (m, 2H), 6,90 (d, 4H, $J=8,5$), 6,955 (s, 1H), 7,26 (d, 4H, $J=8,5$), 7,34-7,49 (m, 5H), 7,61 (d, 1H, $J=7,4$), 7,69 (d, 1H, $J=7,7$), 9,65 (d, 1H, $J=7,8$).

(IV) képletű vegyület előállítása

7,8 g (0,0122 mol) (III) képletű vegyület 480 ml THF-el és 93 ml metanollal készült oldatához keverés közben cseppenként hozzáadtunk 18,9 ml 2,0 M litium-bórhidrid oldatot (0,0379 mol). A reakcióelegy kezdetben homogén volt, azonban a reakció előrehaladásával az elegy heterogénné vált. Amikor az összes kiindulási anyag elfogyott, a reakcióelegyet jeges fürdőn hűtöttük és 60 ml 2M HCl-lel óvatosan kvencseltük. A reakcióelegy homogénné vált és a színe halványnarancssárga lett. Az elegyhez hozzáadtunk 750 ml vizet és egy tejfehér csapadék képződött. A csapadékot szűréssel összegyűjtöttük és vákuumban szárítottuk, így 7,2 g pelyhes fehér szilárd anyagot kaptunk (a hozam: 99%).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 1,93 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,71 (s, 6H), 4,55 (s, 2H), 4,73 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,93 (d, 4H, $J=8,44$), 7,22 (d, 4H, $J=8,4$), 7,26 (m, 1H), 7,34-7,46 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,65 (d, 1H, $J=7,01$), 7,70 (d, 1H, $J=8,26$), 7,86 (d, 1H, $J=7,82$), 9,49 (d, 1H, $J=7,49$).

(V) képletű vegyület előállítása

2,02 g (0,0034 mol) (IV) képletű vegyület 131 ml THF-el készült szuszpenziójához szobahőmérsékleten nitrogénatmoszféra alatt egy részletben hozzáadtunk 0,63 g (0,0036 mol) N-brómszukcinimidet. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át kevertük. A reakcióelegy oldószerét vákuumban eltávolítottuk, így halványsárga szilárd anyagot kaptunk. A szilárd anyagot hideg metanollal eldörzsöltük és szűréssel összegyűjtöttük. A szilárd anyagot vákuumban szárítottuk, így 1,98 g halványsárga szilárd anyagot kaptunk (a hozam: 87%).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 1,91 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,72 (s, 6H), 4,53 (s, 2H), 4,74 (m, 2H), 4,87 (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,93 (d, 4H, $J=8,14$), 7,25 (d, 4H, $J=8,1$), 7,37 (m, 2H), 7,59-7,69 (m, 3H), 8,08 (s, 1H), 9,50 (d, 1H, $J=7,01$).

(VI) képletű vegyület előállítása

Egy Schlenk-csőbe bemértünk 0,79 g (0,0017 mol) (V) képletű vegyületet 25 ml metoxietanolban, majd ezt követően 0,57 g (0,00702 mol) nátrium-acetátot és 0,082 g (0,000117 mol) diklór-bisz(trifenilfoszfin)palládium(II)-ot. A csövet légtelenítettük és szénmonoxiddal töltöttük. A reakcióelegyet a lezárt csőben 155 °C hőmérsékleten melegítettük egy olajfürdőn 3 órán át. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtöttük és további szénmonoxidot adtunk hozzá. Az elegyet ismét 150 °C hőmérsékletre melegítettük további 3 órára. További szénmonoxidot és $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ -t adtunk hozzá és az elegyet 4 órán át kevertük. A reakcióelegyet metilén-kloriddal hígítottuk és egy celit dugón keresztül áramoltattuk. A szűrletet vákuumban bepároltuk és a kapott maradékot etil-acetátban oldottuk és vízzel mostuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük és vákuumban szilárd anyaggá pároltuk be, amelyet etil-éterrel eldörzsöltünk és szűréssel összegyűjtöttünk, így 0,7 g halványnarancssárga szilárd anyagot kaptunk (a hozam: 85%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 2,14 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,67-3,78 (m, 4H), 3,81 (s, 6H), 4,44 (s, 2H), 4,51 (m, 2H), 4,81 (m, 4H), 6,91 (d, 4H, $J=8,53$), 6,98 (s, 1H), 7,28 (d, 4H, 8,6), 7,34-7,7,61 (m, 4H), 8,21 (d, 1H, $J=8,32$), 8,42 (s, 1H), 9,67 (d, 1H, $J=7,61$).

(VII) képletű vegyület előállítás

0,96 g (0,00138 mol) (VI) képletű vegyület 30 ml CH_2Cl_2 -vel készült oldatához 0 °C hőmérsékleten nitrogénatmoszféra alatt hozzáadtunk 3,2 ml (0,110 mol) ticianizolt, majd ezt követően 8,5 ml (0,0276 mol) trifluorecetsavat (TFA). A TFA hozzáadása után a reakcióelegy piros színű lett. Az elegyet 0 °C hőmérsékleten 1 órán át kevertük és szobahőmérsékletre melegítettük egy éjszakára. A reakció oldószerét vákuumban eltávolítottuk, így sötétvörös olajat kaptunk. Az olajhoz etil-étert adtunk és a reakcióelegy sárga színű lett és rozsdabarna szilárd anyag csapódott ki az oldatból. A szilárd anyagot szűréssel elkülönítettük, így 0,6 g vegyületet kaptunk (a hozam: 92%).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 2,29 (m, 2H), 3,3 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 4,45 (m, 2H), 4,54 (m, 3H), 4,82 (m, 2H), 4,99 (s, 2H),

7,40 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 9,49 (d, 1H).

29. példa (A eljárás) [(29) képletű vegyület]

4,4 g (0,00935 mol) (VII) képletű vegyület 220 ml CHCl_2 -vel készült szuszpenziójához 0 °C hőmérsékleten nitrogénatmoszféra alatt keverés közben lassan, cseppenként DIBAL-H-t adtunk. A reakcióelegy fokozatosan homogénné vált. A narancssárga színű reakcióelegyet 0 °C hőmérsékleten 1 órán át kevertük, majd szobahőmérsékletre melegítettük és 6 órán át kevertük. Az elegyet 0 °C hőmérsékletre hűtöttük egy jeges fürdőn és hozzáadtunk 50 ml vizet kezdetben nagyon lassan. Erőteljes gázfejlődést figyeltünk meg. Hozzáadtunk 300 ml 1M vizes nátrium-hidroxid oldatot és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán át kevertük. Csapadék képződött és ezt szűréssel elkülönítettük, így 3,6 g rozsdabarna szilárd anyagot kaptunk (a hozam: 96%).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 1,92 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,71 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 7,32-7,39 (m, 2H), 7,47 (d, 1H, $J=8,34$), 7,65 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,46 (d, 1H, $J=7,44$).

(X) képletű vegyület előállítás

2,77 g (6,75 mmol) (II) képletű vegyület 30 ml metilén-klorid és 10 ml toluol elegyével készült, kevert oldatához 15 ekvivaláris mennyiségben vett ón-kloridot és 20 ekvivaláris mennyiségben vett α,α -diklórmetil-metil-étert adtunk. Az elegy színe narancssárgáról sötétzöldre változott. A reakcióelegyben HPLC alkalmazásával figyeltük a kiindulási anyag eltűnését. Az elegyet 0 °C hőmérsékletre hűtöttük és vizes sósavoldattal kvencseltük. Az anyagot egy gömblobbikba vittük át és vákuumban zöldes-barna olajjá töményítettük. További sósavat és etil-acetátot adtunk hozzá és az anyagot ismét bepároltuk vákuumban. Barnásrózsaszín szilárd anyag csapódott ki az oldatból. A szilárd anyagot hexánnal eldörzsöltük és az oldatot dekantáltuk. Ezt az eljárást ötször megismételtük. A szilárd anyagot szűréssel összegyűjtöttük és szárítottuk, így 2,65 g halvány rózsaszínesbarna szilárd anyagot kaptunk (a hozam: 90%).

MS (ESI): m/e 439 (M+H) $^+$, ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 1,00 (t, 3H), 2,94 (m, 2H), 3,93 (q, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,97 (m, 4H),

7,37 (m, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 9,48 (d, 1H), 10,49 (s, 1H).

29. példa (B) eljárás [(29) képletű vegyület]

2,37 g (0,005 mol) (X) képletű vegyület 50 ml THF-el készült szuszpenziójához 0 °C hőmérsékleten nitrogénatmoszféra alatt hozzáadtunk 10 ekvimoláris mennyiségben vett lítium-bórhidridet. A halványbarna elegyet szobahőmérsékleten 3,5 órán át kevertük, amikor is a HPLC már nem jelzett kiindulási anyagot. Az elegyet 0 °C hőmérsékletre hűtöttük és metanolt adtunk hozzá nagyon lassan, amíg már nem láttunk gázfejlődést. Az elegy homogénné vált, majd csapadék kezdett képződni. Az elegyet vákuumban halványsárga szilárd anyaggá pároltuk be, amelyet vízben eldörzsöltünk és szűréssel elkülönítettünk, így 2,0 g terméket kaptunk (a hozam: 96%).

(VIII) képletű vegyület előállítása

1,13 mmol (1 ekvimoláris mennyiség) (29) képletű vegyület 30 ml metilén-kloriddal készült szuszpenziójához 0 °C hőmérsékleten nitrogénatmoszféra alatt hozzáadtunk 3 ekvimoláris mennyiségben vett trifluorecetsavanhidridet, majd 3 ekvimoláris mennyiségben vett trietil-amint. A reakcióelegy fokozatosan homogénné vált és 0 °C hőmérsékleten 1 órán át, majd szobahőmérsékleten egy éjszakan át kevertük. Az elegyet metilén-kloriddal hígítottuk, és vízzel és nátrium-klorid oldattal mostuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük és vákuumban szilárd anyaggá pároltuk be. Ezt az anyagot tisztítás nélkül vittük tovább.

Általános eljárás az éterképzésre [(IX) általános képlet]

A (VIII) képletű vegyületet feloldottuk a megfelelő alkoholban (0,025 M) és 80 °C hőmérsékletre melegítettük egy olajfürdőben. A reakcióelegyben figyeltük a kiindulási anyag eltűnését. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtöttük és az oldószert vákuumban eltávolítottuk, így szilárd anyagot kaptunk. A kapott szilárd anyagot éterrel eldörzsöltük és szűréssel összegyűjtöttük. Bizonyos esetekben a terméket tovább tisztítottuk kromatográfiás eljárások alkalmazásával.

Az alábbi vegyületeket a fenti általános eljárás szerint állítottuk elő.

1. példa

$R^5=Oet$, 18% hozam a tisztítás után; MS (m/z): 427 (M+1);

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,148 (t, 3H), 1,94 (m, 2H), 3,46-3,52 (m, 4H), 4,53 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,73 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 7,36 (m, 3H), 7,48 (d, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,47 (d, 1H).

2. példa

$R^5=Ome$, 95% hozam; MS (m/z): 413 (M+1), 435 (M+Na);

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,99 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,54 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,79 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 7,40-7,49 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,65-7,84 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,51 (d, 1H).

3. példa

$R^5=OiPr$, 31% hozam; MS (m/z): 441 (M+1);

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,15 (d, 6H), 1,92 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,73 (m, 2H), 4,89 (s, 2H), 7,3-7,39 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,62-7,69 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,47 (d, 1H).

4. példa

$R^5=OCH(CH_3)CH_2CH_3$, 25% hozam; MS (m/z): 455 (M+1);

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0,98 (t, 3H), 1,26 (d, 3H), 1,65 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 4,095 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,57 (m, 2H), 4,70 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,12 (s, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,42-7,58 (m, 4H), 7,75 (s, 1H), 9,48 (d, 1H).

5. példa

$R^5=(R)-OCH(CH_3)CH_2CH_3$, 61% hozam; MS (m/z): 455 (M+1); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0,98 (t, 3H), 1,26 (d, 3H), 1,65 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 4,095 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,57 (m, 2H), 4,70 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,12 (s, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,42-7,58 (m, 4H), 7,75 (s, 1H), 9,48 (d, 1H).

6. példa

$R^5=(S)-OCH(CH_3)CH_2CH_3$, 93% hozam; MS (m/z): 455 (M+1);

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0,98 (t, 3H), 1,26 (d, 3H), 1,65 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 4,095 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,57 (m, 2H), 4,70 (m, 3H), 4,71 (s, 2H), 6,12 (s, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,42-7,58 (m, 4H), 7,75 (s, 1H), 9,48 (d, 1H).

8. példa

$R^5=O-nPr$, 62% hozam; MS (m/z): 441 (M+1), 462 (M+Na);

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0,88 (t, 3H), 1,55 (m, 2H), 1,933 (m, 2H), 3,36-3,58 (m, 4H), 4,53 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,73 (m, 3H), 4,90 (s, 2H), 7,33-7,39 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,62-7,70 (m, 2H), 8,54 (s, 1H), 9,47 (d, 1H).

9. példa

$R^5=O-nBu$, 92% hozam; MS (m/z): 455 (M+1);

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0,854 (t, 3H), 1,34 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,73 (m, 3H), 4,89 (s, 2H), 7,30-7,42 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,62-7,70 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,47 (d, 1H).

17. példa

$R^5=O-tBu$, 35% hozam; MS (m/z): 455 (M+1), 477 (M+Na);

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,28 (s, 9H), 1,97 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,77 (m, 3H), 4,94 (s, 2H), 7,35-7,72 (m, 3H), 7,72 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,8,57 (s, 1H), 9,50 (d, 1H).

25. példa

$R^6=Set$, 96% hozam; MS (m/z): 443 (M+1);

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,17 (t, 3H), 1,93 (m, 2H), 2,42 (q, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,72 (m, 3H), 4,89 (s, 2H), 7,33-7,49 (m, 3H), 7,65 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,46 (d, 1H).

26. példa

$R^6=SOCH(CH_3)_2$, MS (m/z): 494 (M+Na);

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,21 (dd, 6H), 1,93 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 4,12 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 2,52 (s, 2H), 4,75 (m, 3H), 4,88 (s, 2H), 7,33-7,45 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,47 (d, 1H).

27. példa

$R^6=SCH(CH_3)_2$, MS (m/z): 457 (M+1), 479 (M+Na);

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,31 (d, 6H), 2,34 (m, 2H), 2,86 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,74 (m,

2H), 4,92 (s, 2H), 6,07 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 9,53 (d, 1H).

37. példa

R⁶=nPrS (Trifluoracetát), 66% hozam;

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 0,92 (t, 3H), 1,58 (q, 2H), 2,29 (m, 2H), 2,44 (t, 2H), 3,95 (s, 2H), 4,53 (m, 4H), 4,82 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,51 (d, 1H).

38. példa

R⁶=S(C₆H₅N), 51% hozam; MS (ESI): m/e 514 (M+Na),

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 1,014 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,72 (m, 3H), 4,85 (s, 2H), 7,11 (m, 1H), 7,30-7,41 (m, 3H), 7,54-7,67 (m, 4H), 8,02 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J=3,97), 8,55 (s, 1H), 9,46 (d, 1H, J=7,36).

39. példa

R=S(C₆H₅N₂), 52% hozam; MS (m/z): 493 (M+H);

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,93 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 4,51 (s, 3H), 4,60 (s, 2H), 4,72 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 7,22 (t, 1H), 7,32-7,68 (m, 6H), 8,05 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 9,46 (d, 1H).

30. példa

R⁶=H, 44% hozam; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 4,13 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 7,28-7,42 (m, 3H), 7,53 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 9,34 (d, 1H), 11,83 (s, 1H).

31. példa

R⁶=Oet, 83% hozam; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,18 (t, 3H), 3,55 (q, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 7,34-7,46 (m, 3H), 7,58 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,39 (d, 1H), 11,91 (s, 1H).

32. példa

R⁶=OiPr, 41% hozam a tisztítás után; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,15 (d, 6H), 3,68 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 7,28-7,42 (m, 3H), 7,54 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 9,35 (d, 1H), 11,87 (s, 1H).

(XI) képletű vegyület előállítása

3 ekvimoláris mennyiségben vett alumínium-klorid 1,2-diklór-etán és metilén-klorid 1:1 arányú elegyéből 8 ml-rel készült szuszpenziójához nitrogénatmoszféra alatt hozzáadtunk 3 ekvimoláris mennyiségben vett acetyl-kloridot. A reakcióelegy homogénné vált és 0 °C hőmérsékletre hűtöttük jeges fürdőben. 0,84 mmol (1 ekvimoláris mennyiség) B vegyület 3 ml metilén-kloriddal készült szuszpenzióját cseppenként hozzáadtuk, és a reakcióelegy barna színű lett. A jeges fürdőt eltávolítottuk és a reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegítettük. Az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával forraltuk 2 órán át, majd szobahőmérsékletre hűtöttük. A HPLC már nem mutatott jelenlévő kiindulási anyagot. Az elegyet jeges vízre öntöttük és hozzáadtunk 5 ml tömény sósavat. Csapadék képződött, amelyet szűréssel összegyűjtöttünk és szárítottunk.

380 mg (a hozam 89%)

MS (m/z): 453 (M^+1); 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2,02 (s, 3H), 2,18 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 4,12 (m, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,83 (m, 2H), 5,05 (s, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,72 (1H), 9,53 (d, 1H).

33. példa

0,18 mmol (1 ekvimoláris mennyiség) (XI) képletű vegyület 6 ml THF-el készült szuszpenziójához nitrogénatmoszféra alatt 0 °C hőmérsékleten hozzáadtunk 10 ekvimoláris mennyiségben vett lítium-bórhidridet. A reakcióelegyet 0 °C hőmérsékleten 1 órán át kevertük, majd szobahőmérsékletre melegítettük 4 órára. Az elegyet 0 °C hőmérsékletre hűtöttük, és lassan, cseppenként metanolt adtunk hozzá. Erőteljes gázfejlődést figyeltünk meg a bórhidrid feleslegének kvencselése során. Az elegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át kevertük. A reakcióelegyet etil-acetáttal hígítottuk és vízzel és nátrium-klorid oldattal mostuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük és vákuumban bepároltuk, így 69 mg fehér színű szilárd anyagot kaptunk (a hozam: 90%).

MS (m/z): 413 (M^+1), 435 (M^+Na); 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,41 (d, 3H), 1,92 (m, 2 H), 3,46 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,71 (m, 3H), 4,89 (s, 3H), 5,18 (s, 1H), 7,32-7,39 (m,

2H), 7,50 (d, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,46 (d, 1H).

Az alábbi vegyületeket az éterképzésre ismertetett általános eljárás szerint állítottuk elő a trifluor-acetát köztitermékek alkalmazásával.

10. példa

R=Oet, 68% hozam; MS (m/z): 441 (M+1), 395 (M+-OCH₂CH₃); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,08 (t, 3H), 1,41 (d, 3H), 1,93 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,60 (m, 1H), 4,73 (m, 2H), 4,90 (m, 2H), 7,33-7,39 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,47 (d, 1H).

A 10. példa szerinti termék fordított fázisú HPLC alkalmazásával végzett elválasztásával a 11. és 12. példa szerinti izomereket kaptuk.

11. példa (királis)

R³=Oet, MS (m/z): 441 (M⁺+1), 395 (M+-OCH₂CH₃).

12. példa (királis)

R³=Oet, MS (m/z) 441 (M⁺+1), 395 (M+-OCH₂CH₃).

13. példa

R=Ome, 76% hozam; MS (m/z): 427 (M+1); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,45 (d, 3H), 1,98 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 4,58 (m, 3H), 7,75 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,49 (d, 1H).

15. példa

R=Obu, 73% hozam; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0,81 (t, 3H), 1,27-1,43 (m, 7H), 1,93 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,58 (m, 1H), 4,73 (m, 4H), 4,92 (m, 2H), 7,33-7,39 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,47 (d, 1H).

16. példa

R=OiPr, 63% hozam; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,01 (d, 3H), 1,10 (d, 3H), 1,38 (d, 3H), 1,95 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,98 (q, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,74 (m, 3H), 4,90 (m, 2H), 7,33-7,39 (m, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,62-7,69 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,47 (d, 1H).

35. példa

$R^3=H$, 98% hozam; MS (m/z): 455 (M^+1), 337 (M^+-H_2O); 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,45 (d, 3H), 4,25 (m, 3H), 4,86 (s, 2H), 5,16 (d, 1H), 7,28-7,39 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 9,35 (d, 1H), 11,78 (s, 1H).

36. példa

$R^3=Ome$, 50% hozam; MS (m/z): 369 (M^+1); 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,43 (d, 3H), 3,16 (s, 3H), 4,15 (m, 2H), 4,49 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 7,32-7,40 (m, 3H), 7,58 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 9,44 (d, 1H), 11,87 (s, 1H).

34. példa

$R^3=H$, (77% hozam a két lépésre); MS (m/z): 427 (M^+1), 409 (M^+-H_2O);

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0,848 (t, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,61 (m, 1H), 4,72 (m, 3H), 4,89 (s, 2H), 5,14 (s, 1H), 7,29-7,39 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,46 (d, 1H).

Általános eljárás a 3. példa szerinti észterképzésre

Egy szárítószekrényben szárított 3 literes, háromnyakú, mechanikus keverővel, egy argonpalackhoz csatlakoztatott háromutas üvegcsappal és egy bemerülő hőmérővel felszerelt gömblombikba bemértünk 148,6 mmol 3. példa szerinti vegyületet, majd 654 ml vízmentes N,N-dimetilacetamidot. 35 °C hőmérsékleten egymás után 0,5 ekvimoláris mennyiségben vett 4-(dimetilamino)piridint (DMAP), 2,5 ekvimoláris mennyiségben vett aminosavat és 2,5 ekvimoláris mennyiségben vett 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilkarbodiimid-hidrokloridot adtunk hozzá az átlátszó piros színű oldathoz. A reakció szuszpenziót 42-45 °C hőmérsékletre melegítettük 2 órára és további 0,08 ekvimoláris mennyiségben vett DMAP-t, 0,5 ekvimoláris mennyiségben vett aminosavat és 0,5 ekvimoláris mennyiségben vett 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilkarbodiimid-hidrokloridot adtunk hozzá egymás után. Másfél óra elteltével a reakcióelegyet 0-5 °C hőmérsékletre hűtöttük és vízzel kvencseltük. A hűtőfürdőt eltávolítottuk és a kapott halvány sárga szuszpenziót szobahőmérsékleten 1 órán át kevertük. A szuszpenziót szűrtük, vízzel mostuk 8-as pH-értékig és egy éjszakán át vákuum alkalmazásával szárítottuk. A halvány sárga szü-

lárd anyagot nem szárítottuk meg teljesen és metilén-kloridban oldottuk és a vizes fázist elválasztottuk. A szerves fázist nátrium-klorid oldattal mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, celiten keresztül szűrtük és forgó bepárlókészülék alkalmazásával bepároltuk, így a nyers szilárd anyagot kaptuk. A nyers anyagot ismét metilén-kloridban oldottuk és átvittük egy 3 literes háromnyakú, mechanikus keverővel felszerelt gömblombikba. Szobahőmérsékleten cseppenként 1 l etil-acetátot adtunk az átlátszó pír színű oldathoz 70 perc leforgása alatt állandó keverés közben. 15 ml etil-acetát hozzáadása után csapadék képződött. A sűrű szuszpenziót 2,5 órán át kevertük, majd a szilárd anyagot szűréssel elkülönítettük. A csapadékot egymás után etil-acetáttal, etil-acetát és metil-terc-butil-éter 3:2 arányú elegyével és metil-terc-butil-éterrel mostuk és szárítottuk, így törtfehér szilárd anyagot kaptunk. A hozam: 78%.

18. példa MS (m/z): 498 (M^+1)

19. példa MS (m/z): 566 (M^+1)

20. példa MS (m/z): 569 (M^+1)

21. példa MS (m/z): 512 (M^+1)

22. példa MS (m/z): 554 (M^+1)

23. példa MS (m/z): 526 (M^+1)

24. példa MS (m/z): 554 (M^+1)

(XIII) képletű vegyület előállítása

0,33 mol 31. példa szerinti vegyületet feloldottunk 10 ml DMF-ben és desztillációval a térfogat felét eltávolítottuk. A lombikot szobahőmérsékletre hűtöttük és hozzáadtunk 1 ekvimoláris mennyiségben vett nátrium-hidridet, és az elegyet 1 órán át kevertük. Hozzáadtunk 1,5 ekvimoláris mennyiségben vett mezil-glicidolt és az elegyet 50 °C hőmérsékleten melegítettük 24 órán át, majd szobahőmérsékletre hűtöttük. Az elegyet szűrtük és az oldószert vákuumban eltávolítottuk. A reakcióelegyet oszlop-kromatográfiás eljárással tisztítottuk szilikagélen, így a (XIII) képletű vegyületet kaptuk 73% hozammal.

1,19 (t, 3H), 2,78 (t, 1H), 3,53 (m, 4H), 4,53 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,78 (dd, 1H), 4,96 (s, 2H), 5,20 (d, 1H), 7,35-7,47 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,55 (d, 1H).

7. példa

100 mg (XIII) képletű vegyületet feloldottunk 10 ml THF-ben és cseppenként hozzáadtunk 2 ml trietil-bórhidridet. A reakcióelegyet 70 °C hőmérsékleten melegítettük 4 órán át. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtöttük és 1M sósavoldatot adtunk hozzá. Az oldószert vákuumban eltávolítottuk és az anyagot metanol és víz elegyében felvettük. A kapott csapadékot szűrővel elkülönítettük és szárítottuk.

1,19 (t, 3H), 1,25 (d, 3H), 3,55 (q, 2H), 4,13 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 2H), 4,93 (s, 2H), 4,97 (t, 1H), 7,34-7,45 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,69 (t, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 9,50 (d, 1H).

14. példa

0,75 mmol (XIV) képletű vegyület 4 ml metilén-klorid, 2 ml metanol és 1 ml HMPA elegyével készült szuszpenziójához hozzáadtunk 4,0 ekvimoláris mennyiségben vett cézium-karbonátot. A reakcióelegyet 30 percig kevertük, majd acetaldehidet adtunk hozzá. További acetaldehidet adtunk hozzá és TLC-vel kis változást figyeltünk meg. Az elegyet metilén-kloriddal hígítottuk és vízzel és nátrium-klorid oldattal mostuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és vákuumban bepárooltuk. A (XV) képletű nyers terméket oszlopkromatográfiás eljárással izoláltuk (a hozam 33%). 0,3 mmol (XV) képletű vegyületet metilén-kloridban oldottunk és 0 °C hőmérsékletre hűtöttük. Az oldathoz hozzáadtunk 2 csepp etándiolt és 1 csepp trifluoecetsavat (TFA), és az elegyet 0 °C hőmérsékleten 1 órán át kevertük. Az elegyet szobahőmérsékletre melegítettük és 1 órán át kevertük. További 2 csepp TFA-t adtunk hozzá és a reakcióelegyet és 30 perc elteltével a reakció teljes volt. A terméket oszlopkromatográfiás eljárással tisztítottuk szilikagélen metilén-klorid és etil-acetát alkalmazásával. Egyetlen diasztereomert izoláltunk 65 mg mennyiségben (hozam: 53%).

0,52 (d, 3H), 1,21 (t, 3H), 2,47 (q, 2H), 3,96 (s, 2H), 4,49 (s, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 6,18 (s, 1H), 7,35-7,45 (m, 3H), 7,64 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 9,41 (d, 1H), 10,99 (s, 1H).

(XVII) képletű vegyület előállítása

1,6 g (11,4 mmol) hexametiléntetraamin TFA-val készült oldathoz 60-65 °C hőmérsékleten hozzáadtunk 2,0 g (4,6 mmol) (XVI)

képletű vegyületet. 2 órán át kevertük, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtöttük és cseppenként hozzáadtuk 2N H₂SO₄ és aceton 2:1 arányú elegyéből 150 ml-hez. A szilárd anyagot összegyűjtöttük, 150 ml dioxolánban szuszpendáltuk és 30 percig visszafolyatós hűtő alkalmazásával forraltuk. A fel nem oldott anyagot szűrővel elkülönítettük, és az oldószert mintegy 25 ml térfogatra töményítettük. 50 ml metanolt adtunk hozzá a termék kicsapása céljából, amelyet összegyűjtöttünk és szárítottunk, így 700 mg piszkossárga szilárd anyagot kaptunk. MS ES⁺ 467 (M+1).

28. példa

500 mg (1,1 mmol) (XVII) képletű vegyület CHCl₃ és metanol 5:1 arányú elegyéből 60 ml-rel készült szuszpenziójához hozzáadtunk 200 mg szilárd NaBH₄-et. Az oldatot szobahőmérsékleten 4 órán át kevertük. A kloroformot csökkentett nyomáson eltávolítottuk, majd 2 M HCl-t adtunk hozzá. Az oldatot 2 órán át kevertük, majd összegyűjtöttük és szárítottuk, így 420 mg mennyiségben törtfehér szilárd anyagot kaptunk [MS (ES⁺) 469 (M+1)]. A nyers alkoholt 25 ml CHCl₃ és 10 ml MeOH elegyével szuszpendáltunk és hozzáadtunk 0,7 ml 1 M NaOMe-t, majd 12 órán át szobahőmérsékleten kevertük. Az oldószert bepároltuk és a szilárd anyagot metanollal eldörzsöltük és a terméket összegyűjtöttük, így 420 mg diólt kapunk. (A hozam: 84%).

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 3,8 (m, 2 H), 4,55 (s, 2H), 4,63 (d, 2H), 4,75 (m, 2H), 4,97 (s, 2H), 5,0 (m, 1H), 5,23 (m, 1H), 7,34-7,51 (m, 4H), 7,68 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 9,51 (d, 1H), MS (ES) 385 (M+1).

24. példa

50 mg (0,13 mmol) 28. példa szerinti vegyület kloroformmal készült szuszpenziójához hozzáadtunk 30 mg (0,26 mmol) kámforszulfonsavat és 0,39 mmol etántiolt, majd 12 órán át nitrogénatmoszféra alatt kevertük. Feleslegben vett kloroformot adtunk hozzá, majd az oldatot 2M Na₂CO₃ oldattal, vízzel, nátrium-klorid oldattal mostuk és magnézium-szulfáton szárítottuk. Az oldószert elpárologtattuk, és a terméket metanollal való eldörzsöléssel összegyűjtöttük.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 1,1, 2,3 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 4,0 (s, 2H), 5,5 (s, 2H), 4,8 (m, 2H), 4,9 (s, 2H), 5,0 (t, 1H),

7,35-7,5 (m, 4H), 7,7 (m, 2H), 8,6 (s, 1H), 9,5 (d, 1H), (m, 3H), MS (ES+) 429, 451 (M+1, +23).

40. példa [(40) képletű vegyület]

210 mg (0,48 mmol) 3. példa szerinti vegyület 10 ml DMF-fel készült oldatához hozzáadtunk 1 mg DMAP-t, 267 μ l (1,92 mmol) Et₃N-t és 220 mg (1,47 mmol) tBDMSCl-t. 20 órán át kevertük, majd az elegyet etil-acetátban felvettük és egymás után vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, vízzel és nátrium-klorid oldattal mostuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és bepároltuk, így egy maradékot kaptunk, amelyet oszlopkromatográfiás eljárással tisztítottunk szilikagélen 10% etil-acetátot tartalmazó hexánnal, így 225,1 mg mennyiségben a (XVIII) köztiterméket kaptuk (a hozam: 70%).

68,1 mg (0,10 mmol) (XVIII) képletű vegyület és 63,1 mg (2,1 mmol) paraformaldehid 4 ml piridinnel készült elegyét 100 μ l, piridinnel készült 0,25 M Triton B oldattal (0,025 mmol) kezeltük. 2 órán át kevertük, majd további 150 μ l (0,038 mmol) Triton B-t adtunk hozzá piridínben. 1 óra elteltével az elegyet etil-acetátban felvettük és vizes CuSO₄ oldattal bőségesen mostuk. Vízzel, vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és nátrium-klorid oldattal végzett mosás után a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és bepároltuk, így egy maradékot kaptunk, amelyet oszlopkromatográfiás eljárással tisztítottunk szilikagélen, 22% etil-acetátot tartalmazó hexánnal, így 45,2 mg mennyiségben (XIX) képletű vegyületet kaptunk (hozam: 64%), amely az alábbi spektrális tulajdonságokkal rendelkezik.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9,42 (d, 1H, J=7,7), 7,97 (s, 1H), 7,75-7,72 (m, 2H), 7,52 (d, 1H, J=8,5), 7,44 (dd, 1H, J=7,7, 7,5), 7,36 (dd, 1H, J=7,7, 7,5), 5,13 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,77 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,76 (sep, 1H, J=6,1), 3,54 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,31 (m, 3H), 1,79 (m, 2H), 1,22 (m, 6H), 1,07 (s, 9H), 0,85 (s, 9H), 0,52 (s, 6H), 0,00 (s, 3H), -0,03 (s, 3H);

MS m/z 699 (M+H).

22,5 mg (0,032 mmol) (XXI) képletű vegyület 10 ml izopropanollal készült oldatához hozzáadtunk 100 μ l TMSCl-t, majd az elegyet 2,5 órán át kevertük. Az oldószert elpárologtat-

tuk és a maradékot háromszor 1 ml éterrel eldörzsöltük és szárítottuk, így 10,8 mg 40. példa szerinti vegyületet kaptunk (hozam: 72%), amely az alábbi spektrális tulajdonságokkal rendelkezik.

¹H NMR (DMSO-d₆) 9,49 (d, 1H, J=7,7), 8,59 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,80 (d, 1H, J=7,3), 7,77 (d, 1H, J=8,5), 7,55 (d, 1H, J=7,3), 7,45 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 4,98 (m, 3H), 4,78 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,20-4,16 (m, 2H), 3,76 (sep, 1H, J=6,1), 3,38 (m, 1H), 3,36-3,25 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 1,23 (d, 6H, J=6,1);

MS m/z 471 (M+H).

Vaszkuláris endoteliális növekedési faktor receptor kináz aktivitás gátlása

Gyűrűs pirrolokarbazol vegyületeket vizsgáltunk baculovírus által expresszált VEGF receptor (humán flk-1, KDR, VEGFR2) kináz domén kináz aktivitásának gátlása szempontjából a fenti trkA kináz ELISA vizsgálat alkalmazásával. A kináz reakcióelegyet, amely 50 mM pH = 7,4 Hepes-t, 40 μM ATP-t, 10 mM MnCl₂-t, 0,1% BSA-t, 2% DMSO-t és különböző koncentrációkban inhibitorot tartalmazott, FLC-γ/GST-vel bevont tálcákra vittük át. VEGFR kinázt adtunk hozzá, és a reakciót 37 °C hőmérsékleten 15 percig hagytuk folyni. A foszforilezett termék detektálását anti-foszfortirozin antitest (UBI) hozzáadásával hajtottuk végre. Egy szekunder enzim-konjugált antitestet adtunk hozzá az antitest-foszforilezett FLC-γ/GST komplex befogása céljából. A kötött enzim aktivitását amplifikált detektálási rendszerrel (Gibco-BRL) háttárcsáztuk meg. A gátlási adatokat szigmoid dózis-válasz (változó meredekség) egyenlet alkalmazásával elemeztük "GraphPad Prism" rendszerben. Az eredményeket az III. táblázatban foglaljuk össze.

III. táblázat

vegyület	VEGFR2 (IC ₅₀ vagy %-os gátlás 300 nM-nál)
A	107
B	48
C	17%
D	200
1.	4
2.	17

3.	7
4.	12
5.	12
6.	19
7.	25
8.	13
9.	18
14.	72
17.	11
18.	23
19.	60%
20.	31
21.	48%
22.	18
23.	57%
31.	77
32.	33%
40.	16

Kevert eredetű kináz-1 (MLK1) aktivitás gátlása

Az MLK1 kináz aktivitását Millipore Multiscreen TCA "in-plate" vizsgálati módszer alkalmazásával végeztük, ahogyan ezt a protein kináz C-re ismertetjük [Pitt & Lee, *J. Biomol. Screening*, 1, 47-51 (1996)]. Minden egyes 50 µl-es vizsgálati elegy 20 mM pH=7,0 HEPES-t, 5 mM EGTA-t, 15 mM MgCl₂-t, 25 mM β-glicerofoszfátot, 60 µM ATP-t, 9,25·10³ Bq (0,25 µCi) [γ-³²P]ATP-t, 0,1% BSA-t, 500 µg/ml mielin bázikus proteint (UEI # 13-104), 2% DMSO-t, 1 µM vizsgálandó vegyületet és 1 µg/ml baculovírusos GST-MLK1₉₀-t tartalmazott. A mintákat 37°C-on 15 percig inkubáltuk. A reakciót jéghideg 50%-os TCA hozzáadásával leállítottuk, és a fehérjéket 4°C-on 30 percig hagytuk kicsapódni. A tálcákat ezután jéghideg 25%-os TCA-val mostuk. A tálcákhoz Supermix szcintillációs koktélt adtunk, és 1-2 órán át hagytuk egyensúlyba jutni, majd a radioaktivitást Wallac MicroBeta 1450 PLUS szcintillációs számláló alkalmazásával határoztuk meg.

Kevert eredetű kináz-2 (MLK2) aktivitás gátlása

A vizsgálati eljárásokat az MLK1-re ismertetett "Millipore Multiscreen plate" vizsgálati eljárás alkalmazásával hajtottuk végre. Minden egyes 50 µl-es vizsgálati elegy 20 mM pH=7,2 HEPES-t, 5 mM EGTA-t, 15 mM MgCl₂-t, 25 mM β-glicerofoszfátot, 100 µM ATP-t, 9,25·10³ Bq (0,25 µCi) [γ-³²P]ATP-t, 0,1% BSA-t, 500 µg/ml mielin bázikus proteint (UBI # 13-104), 2% DMSO-t, különböző koncentrációjú vizsgálandó vegyületet és 3 µg/ml baculovirusos GST-MLK2_{emb}-t tartalmazott. A mintákat 37°C-on 15 percig inkubáltuk. A reakciót jéghideg 50%-os TCA hozzáadásával leállítottuk, és a fehérjéket 4°C-on 30 percig hagytuk kicsapódni. A tálcákat ezután jéghideg 25%-os TCA-val mostuk. A tálcákhoz Supermix szcintillációs koktélt adtunk, és 1-2 órán át hagytuk egyensúlyba jutni a számlálás előtt.

Kevert eredetű kináz-3 (MLK3) aktivitás gátlása

A vizsgálati eljárásokat az MLK1-re ismertetett Millipore plate vizsgálati eljárás alkalmazásával hajtottuk végre. Minden egyes 50 µl-es vizsgálati elegy 20 mM pH=7,2 HEPES-t, 5 mM EGTA-t, 15 mM MgCl₂-t, 25 mM β-glicerofoszfátot, 100 µM ATP-t, 9,25·10³ Bq (0,25 µCi) [γ-³²P]ATP-t, 0,1% BSA-t, 500 µg/ml mielin bázikus proteint (UBI # 13-104), 2% DMSO-t, különböző koncentrációjú vizsgálandó vegyületet és 2 µg/ml baculovirusos GST-MLK3_{emb}-t tartalmazott. A mintákat 37°C-on 15 percig inkubáltuk. A reakciót jéghideg 50%-os TCA hozzáadásával leállítottuk, és a fehérjéket 4°C-on 30 percig hagytuk kicsapódni. A tálcákat ezután jéghideg 25%-os TCA-val mostuk. A tálcákhoz Supermix szcintillációs koktélt adtunk, és 1-2 órán át hagytuk egyensúlyba jutni a számlálás előtt.

IV. táblázat

MLK gátlás, IC₅₀ (nM) vagy % gátlás 100 nM-nél

vegyület	MLK1	MLK2	MLK3
A	22	39%	8
B	31	46%	17
C	8%	0%	30%
D	45		43%
1.	21		4
2.	15		8
3.	17		9
4.	15		4
5.	27	45%	16
6.	38	51%	19
7.	85%		30
8.	19	76%	13
9.	26		15
14.	93%		9
17.	35	50%	
18.	47		23
19.	44%	28%	
20.	42	22%	32
21.	40%		
22.	74	170	28
23.	31%		
31.	46		29
32.	24		19
40.	21	86	

trkA tirozin kináz aktivitás gátlása

A választott izomer kondenzált pirrolokarbazol vegyületeket a korábban ismertetett [Angeles és munkatársai: *Anal. Biochem.*, **236**, 49-55 (1996)] ELISA-alapú vizsgálati módszerrel vizsgáltuk baculovirus által expresszált humán trkA citoplazmás domén kináz aktivitását gátló képességük szempontjából. 96-lyukú mikrotiter tálcákat szubsztrát oldattal borítottunk (rekombináns humán foszfolipáz C-yl/glutathion S-transzferáz fúziós protein [Rotin és munkatársai: *EMBO J.*, **11**, 559-567 (1992)]). A gátlási vizsgálatokat 50 μM pH = 7,4 Hepes-t, 40 μM ATP-t, 10 μM MnCl_2 -t, 0,1% BSA-t, 2% DMSO-t és különböző koncentrációban inhibitorot tartalmazó 100 μl térfogatú vizsgálati elegyekkel végeztük. A reakciót trkA kináz hozzáadásával indítottuk meg, és 37 °C hőmérsékleten 15 percig hagytuk előrehaladni. Ezután egy foszfortirozin antitestet (UBI), majd egy másodlagos enzim-konjugált antitestet, bázisos foszfatázzal jelzett kecske anti-egér IgG-t (Bio-Rad) adtunk hozzá. A kötött enzim aktivitását amplifikált detektálási rendszerrel mértük (Gibco-BRL). A gátlási adatokat szigmoid dózis-válasz (változó meredekség) egyenlet alkalmazásával elemeztük "GraphPad Prism" rendszerben. A kináz aktivitást 50%-ban gátló koncentrációt "IC₅₀"-ként jelöljük.

NGF-stimulált trk foszforilálás gátlása teljes sejt preparátumban

Az NGF-stimulált trk foszforilálásnak a találmány szerinti vegyületek általi gátlását egy korábban ismertetett módszer (lásd 5 516 771 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás) alábbiakban ismertetett módosított változatával hajtottuk végre. NIH3T3 sejteket transzfektáltunk trkA-val és 100 mm-es edényekben tenyésztettük. A szubkonfluens sejteket a szérumtól megfosztottuk úgy, hogy a közeget szérumentes 0,05% BSA-DMEM közeggel helyettesítettük, amely tartalmazta a vegyületet (100 nM és 1 μM koncentrációban), vagy DMSO-t (kontrollként) 1 órára 37 °C-on. Ezután a sejtekhez 5 percre 10 ng/ml koncentrációban NGF-et (Harlan/Bioproduct for Science) adtunk. A sejteket detergenst és proteáz inhibitorokat tartalmazó pufferben lizáltuk. A tisztított sejt lizátumot proteinre normalizáltuk BCA módszer alkalmazásával, és anti-trk antitesttel

immunoprecipitáltuk. Poliklonális anti-*trk* antitestet állítottunk elő a *trk* karboxiterminálisán lévő 14 aminosavnak megfelelő peptid ellen [Martin-Zanca és munkatársai: *Mol. Cell. Biol.*, **9**, 24-33 (1989)].

Az immunkomplexekeket Protein A Sepharose gyöngyökön (Sigma Chem. Co., St. Lois, MO) gyűjtöttük, és SDS poliakrilamid gélelektroforézissel (SDS-PAGE) választottuk el, és polivinilidén-difluorid (PVDF) membránra vittük át. A membránokat immunblottolásnak vetettük alá anti-foszfotirozin antitest (UBI) alkalmazásával, és ezt követően torma peroxidáz-kapcsolt kecske anti-egér IgG-vel (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA) való inkubálással. A foszforilezett proteineket ECL (Amersham Life Science, Inc., Arlington Heights, IL) alkalmazásával hívtuk elő. Megmértük a *trk* protein sáv területét, és összehasonlítottuk az NGF-stimulált kontrollal. A gátlást az alábbi, a *trk* protein sáv százalékos csökkenésén alapuló pontrendszerrel jellemeztük: 0 = nincs csökkenés; 1 = 1-25%; 2 = 26-49%; 3 = 50-75%; 4 = 76-100% csökkenés.

Lemezkből származó növekedési faktor receptor kináz aktivitás gátlása

Izomer kondenzált pirrolokarbazol és izoindolon vegyületeket vizsgáltunk baculovirus által expresszált PDGFR β receptor kináz domén kináz aktivitásának gátlása szempontjából a fenti *trkA* kináz ELISA vizsgálat alkalmazásával. A vizsgálatokat szubsztráttal (PLC- γ /GST) borított 96-lyukű mikrotiter tálcákon végeztük. Minden 100 μ l reakcióelegy 50 mM pH=7,4 HEPES-t, 20 μ M ATP-t, 10 mM MnCl₂-t, 0,1% BSA-t, 2% DMSO-t és különböző koncentrációban inhibitorot tartalmazott. A reakciót prefoszforilezett rekombináns humán enzim (10 ng/ml PDGFR β) hozzáadásával indítottuk meg, és 37°C hőmérsékleten 15 percig hagytuk zajlani. A prefoszforilezett enzimet a felhasználás előtt állítottuk elő úgy, hogy a kinázt 20 μ M ATP-t és 10 mM MnCl₂-t tartalmazó pufferben inkubáltuk 4°C hőmérsékleten 1 órán át. A foszforilezett termék detektálását tormaperoxidáz (HRP)-konjugált anti-foszfotirozin antitest (UBI) hozzáadásával végeztük. A 3,3'-5,5'-tetrametilbenzidint és hidrogén-peroxidot tartalmazó HRP szubsztrát oldatot később hozzáadtuk, és a tálcákat szobahőmér-

sékleten 10 percig inkubáltuk. A reakciót sav hozzáadásával leállítottuk, és 450 nm-en leolvastuk az abszorbanciát Microplate Bio-kinetics Reader (Bio-Tek Instrument EL 312e) leolvasó alkalmazásával. A gátlási adatokat szigmoid dózis-válasz (változó meredekség) egyenlet alkalmazásával elemeztük "GraphPad Prism" rendszerben.

Bár a találmányt eléggé részletesen ismertettük, szakember számára nyilvánvaló, hogy a találmány megvalósítási módjai és előnyös megvalósítási módjai számos módon változtathatók és módosíthatók. Nyilvánvalóan minden ilyen variációt a találmány igénypontok által meghatározott oltalmi körébe tartozónak tekintünk.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű kondenzált pirrolokarbazol vegyületek alkalmazása prosztata-rendellenességek, angiogén rendellenességek, patológiai rendellenességek, neurodegeneratív betegségek és rendellenességek, Alzheimer-kór, amiotróf laterális szklerózis, Parkinson-kór, stroke, isémia, Huntington-kór, AIDS demencia, epilepszia, szklerózis multiplex, periferiális neuropátia, kemoterápia által indukált periferiális neuropátia, AID-vel kapcsolatos periferiális neuropátia, az agy vagy a gerincvelő sérülései, myeloma multiplex és leukémiák kezelésére szánt gyógyászati készítmény előállítására,

ahol

R^1 és R^2 egymással azonos vagy egymástól különböző és jelentésük hidrogénatom, hidroxilcsoporttal vagy $-OR^4$ általános képletű csoporttal szubsztituált 1-8 szénatomos alkilcsoport, ahol R^4 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, arilcsoport, vagy a karboxilcsoport hidroxilcsoportjának eltávolításával képzett aminosavmaradék; és

R^3 jelentése $-CH_2OR^7$, ahol R^7 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport.

2. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a vegyület az 1. táblázatból megválasztott.

1. táblázat

vegyület	R ¹	R ²	R ³
1.	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	CH ₂ OCH ₂ CH ₃
2.	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	CH ₂ OCH ₃
3.	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	CH ₂ OCH(CH ₃) ₂
4.	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	CH ₂ OCH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
5.	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	(S) -CH ₂ OCH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
6.	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	(R) -CH ₂ OCH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
7.	CH ₂ CHOHCH ₃	H	CH ₂ OCH ₂ CH ₃
8.	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CH ₃
9.	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
14.	H	CH ₂ CHOHCH ₃	CH ₂ OCH ₂ CH ₃
17.	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	CH ₂ OC(CH ₃) ₃
18.	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCOCH ₂ NH ₂	H	CH ₂ OCH(CH ₃) ₂
19.	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCOCH(NH ₂)- CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	CH ₂ OCH(CH ₃) ₂
20.	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCOCH ₂ CH ₂ NH ₂	H	CH ₂ OCH(CH ₃) ₂
21.	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCOCH ₂ CH ₂ - CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	CH ₂ OCH(CH ₃) ₂
22.	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCOCH ₂ N(CH ₃) ₂	H	CH ₂ OCH(CH ₃) ₂
23.	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCOCH ₂ CH ₂ CH ₂ - CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	CH ₂ OCH(CH ₃) ₂
31.	H	H	CH ₂ OCH ₂ CH ₃
32.	H	H	CH ₂ OCH(CH ₃) ₂
40.	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ OH	CH ₂ OCH(CH ₃) ₂

3. (II) általános képletű vegyületek az I'. táblázatból megválasztva:

I'. táblázat

vegyület	R ¹	R ²	R ³
2.	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	CH ₂ OCH ₃
3.	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	CH ₂ OCH(CH ₃) ₂
4.	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	CH ₂ OCH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
5.	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	(S)-CH ₂ OCH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
6.	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	(R)-CH ₂ OCH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
7.	CH ₂ CHOHCH ₃	H	CH ₂ OCH ₂ CH ₃
8.	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CH ₃
9.	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
14.	H	CH ₂ CHOHCH ₃	CH ₂ OCH ₂ CH ₃
17.	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	CH ₂ OC(CH ₃) ₃
18.	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCOCH ₂ NH ₂	H	CH ₂ OCH(CH ₃) ₂
19.	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCOCH(NH ₂)- CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	CH ₂ OCH(CH ₃) ₂
20.	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCOCH ₂ CH ₂ NH ₂	H	CH ₂ OCH(CH ₃) ₂
21.	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCOCH ₂ CH ₂ - CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	CH ₂ OCH(CH ₃) ₂
22.	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCOCH ₂ N(CH ₃) ₂	H	CH ₂ OCH(CH ₃) ₂
23.	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCOCH ₂ CH ₂ CH ₂ - CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	CH ₂ OCH(CH ₃) ₂
31.	H	H	CH ₂ OCH ₂ CH ₃
32.	H	H	CH ₂ OCH(CH ₃) ₂
40.	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ OH	CH ₂ OCH(CH ₃) ₂

4. Gyógyászati készítmény, amely tartalmazza 3. igénypont szerinti (II) általános képletű vegyületet.

5. A 3. igénypont szerinti (II) általános képletű kondenzált pirrolokarbazol vegyületek alkalmazása prosztata-rendellenességek, angiogén rendellenességek, patológiai rendellenességek, neurodegeneratív betegségek és rendellenességek, Alzheimer-kór, amiotróf laterális szklerózis, Parkinson-kór, stroke, isémia, Huntington-kór, AIDS demencia, epilepszia, szklerózis multiplex, perifériális neuropátia, kemoterápia által indukált perifériális

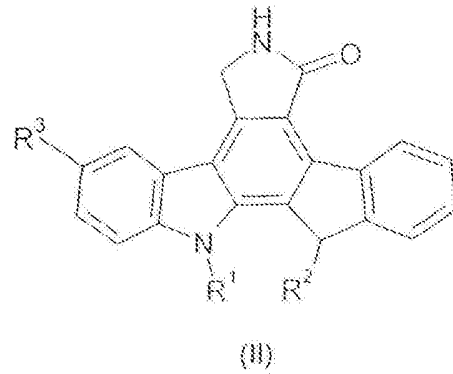
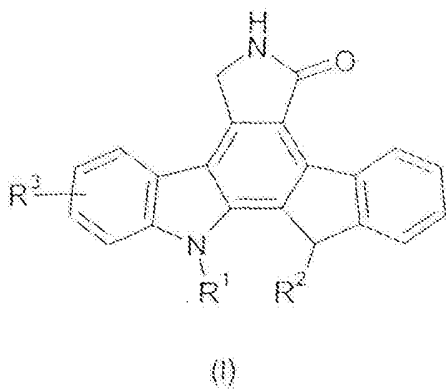
neuropátia, AID-vel kapcsolatos perifériális neuropátia, az agy vagy a gerincvelő sérülései, myeloma multiplex és leukémiák kezelésére szánt gyógyászati készítmény előállítására.

6. Az 1., 2. vagy 5. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a prosztata-rendellenesség prosztatarák vagy jóindulatú prosztata hiperplázia.

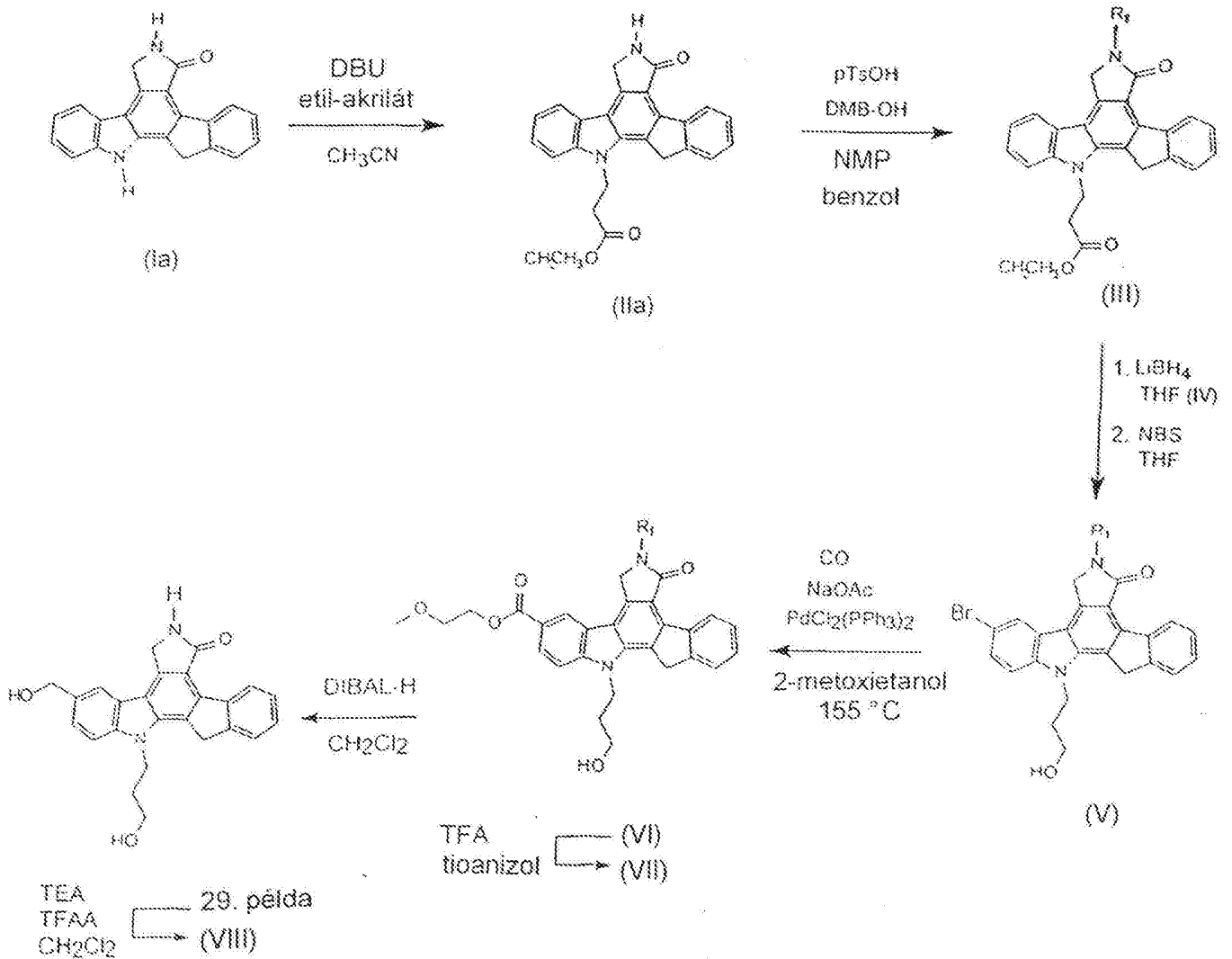
7. Az 1., 2. vagy 5. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az angiogén rendellenesség szolid daganat, szembetegségek, makula degeneráció, endometriózis, diabetikus retinopátia, pszoriázis vagy hemangioblasztóma.

8. Az 1., 2. vagy 5. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a patológiai rendellenesség neoplázia, reumatoid artritisz, krónikus artritisz, tüdőfibrózis, mielofibrózis, rendellenes sebgyógyulás, ateroszklerózis vagy resztenózis.

9. Az 1., 2. vagy 5. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a leukémia akut mieloid leukémia, krónikus mieloid leukémia, akut limfoid leukémia vagy krónikus limfoid leukémia.

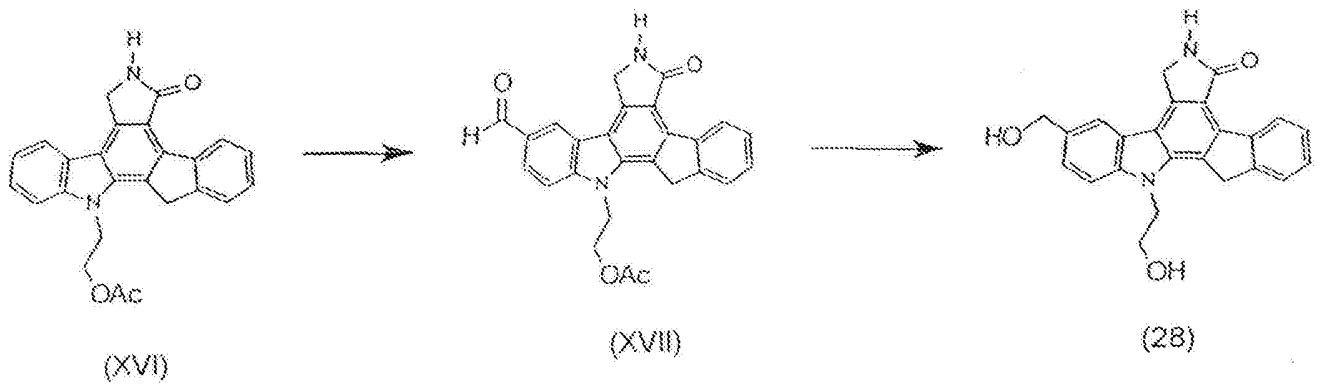
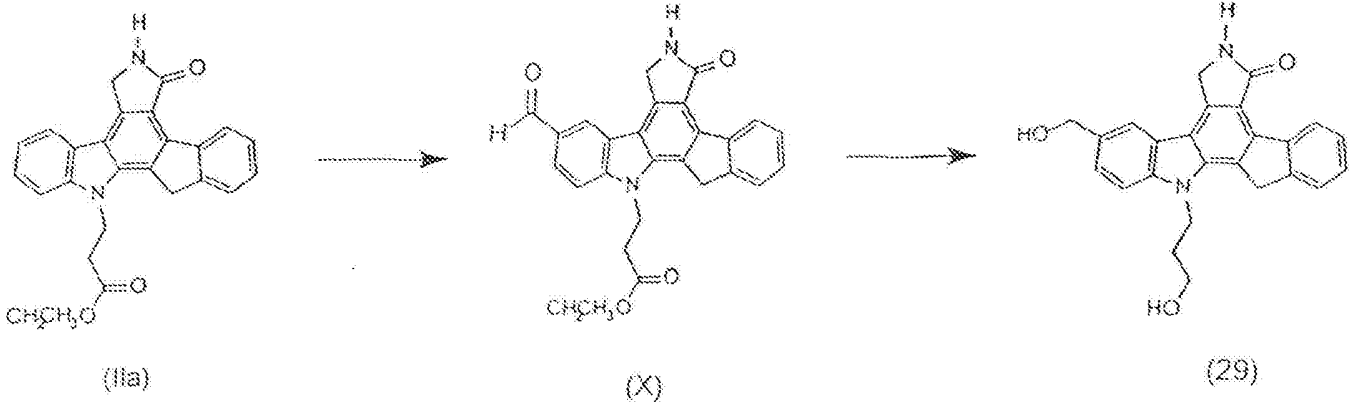


1. reakcióvázlat

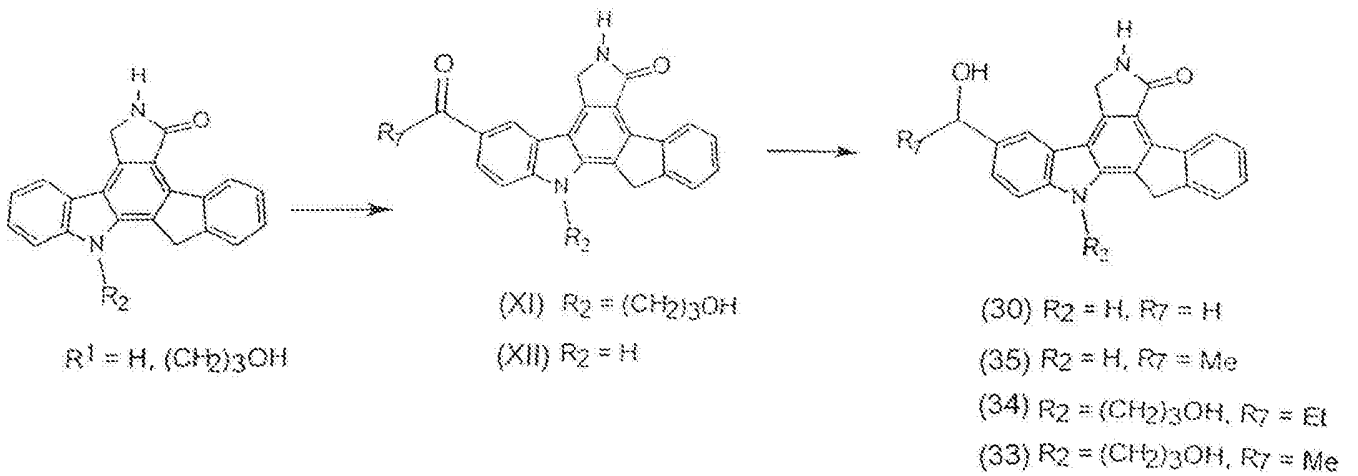


2. reakcióvázlat

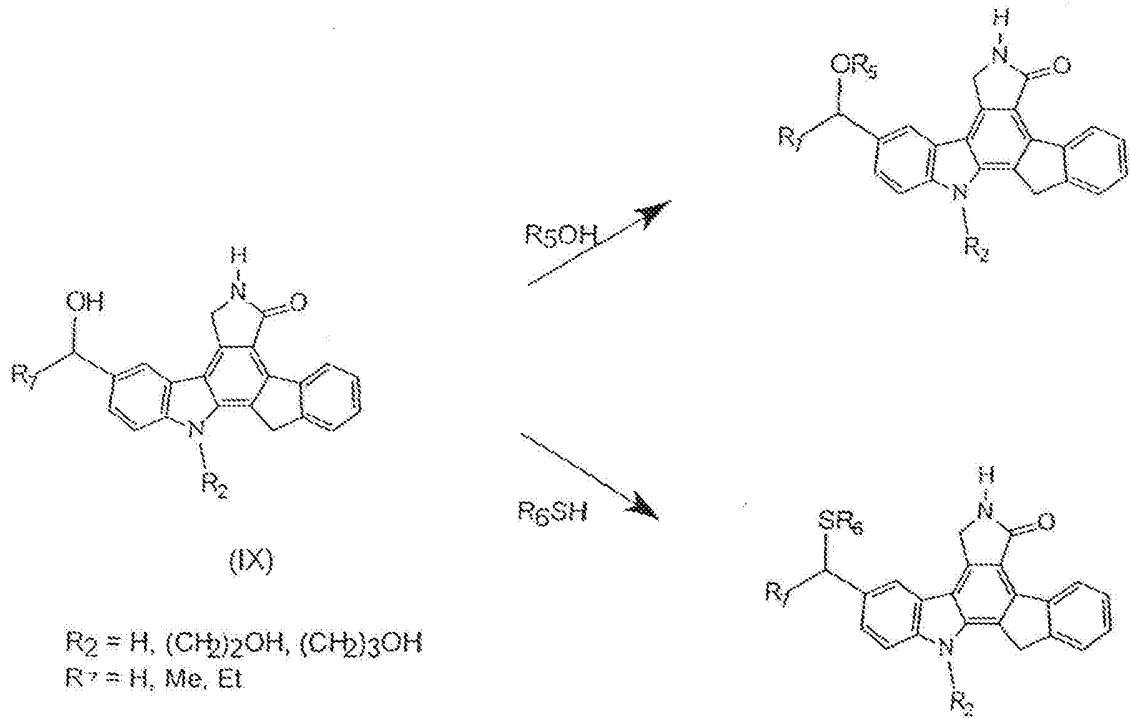
2/5



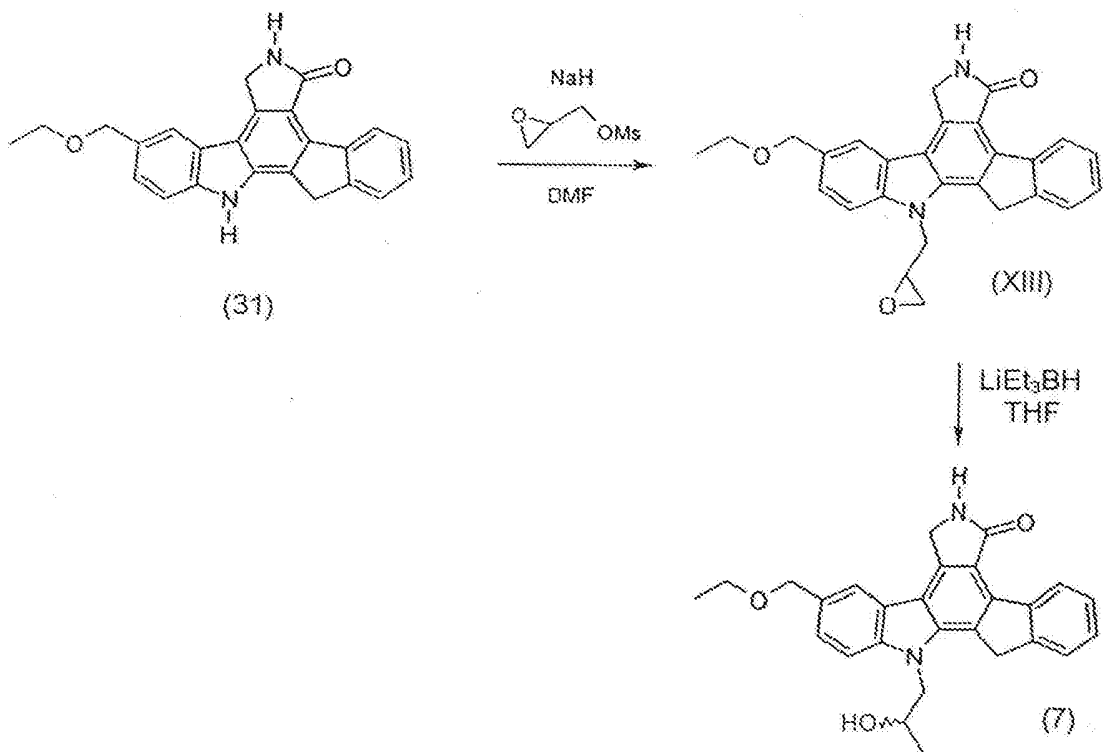
3. reakcióvázlat



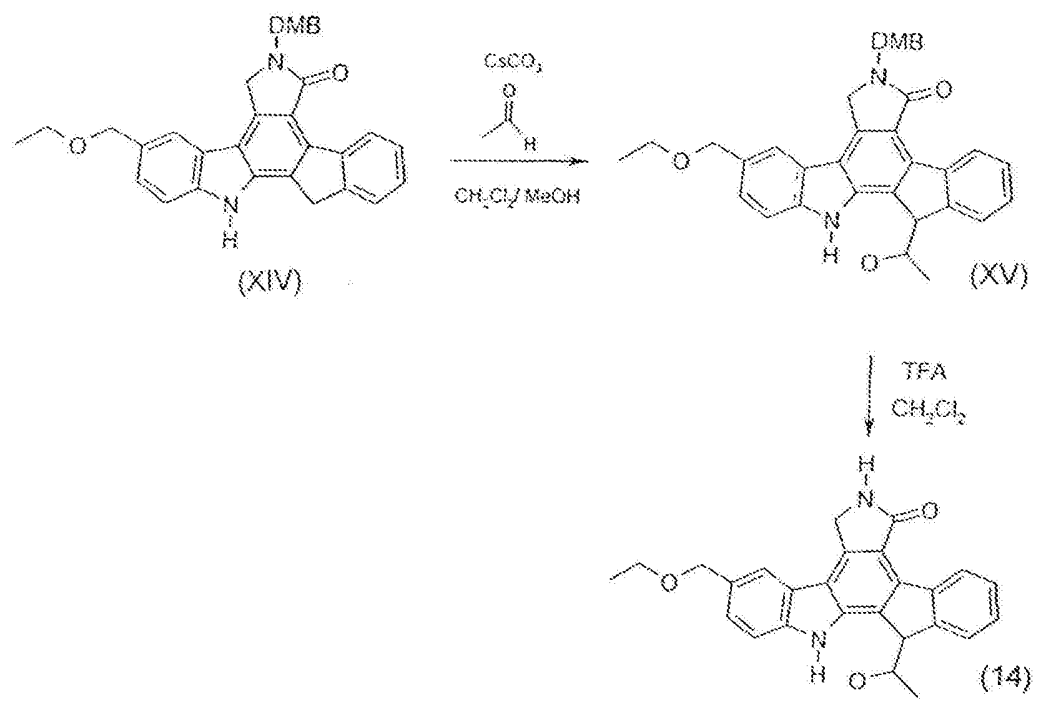
4. reakcióvázlat



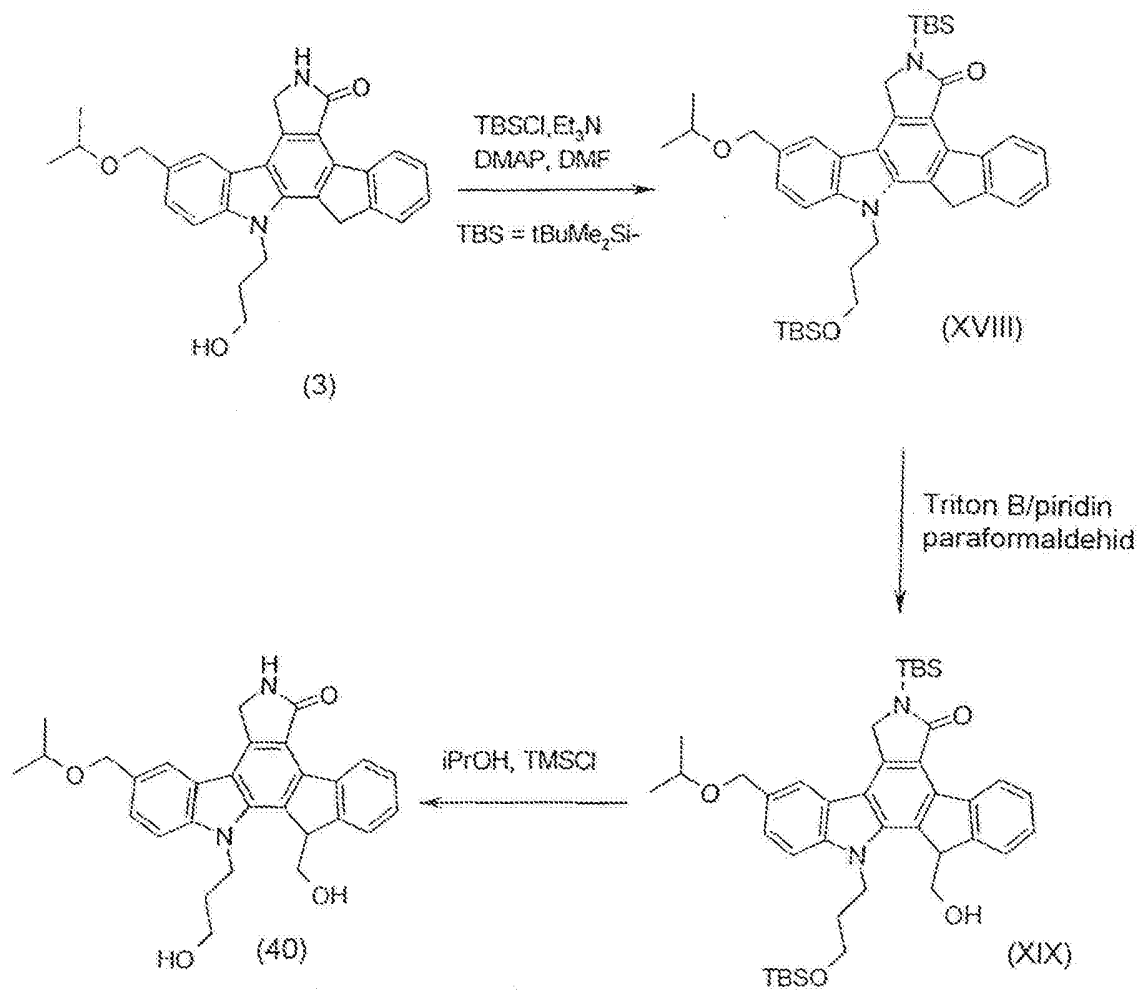
5. reakcióvázlat



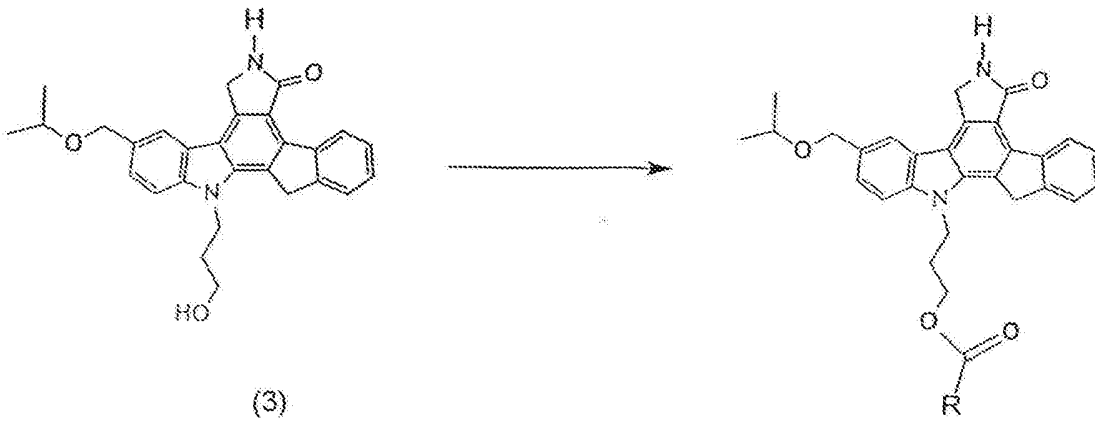
6. reakcióvázlat



7. reakcióvázlat



8. reakcióvázlat



- (18) R = CH₂NH₂
(19) R = CH(NH₂)(CH₂)₄NH₂
(20) R = (CH₂)₂NH₂
(21) R = (CH₂)₃N(CH₃)₂
(22) R = CH₂N(CH₃)₂
(23) R = (CH₂)₅NH₂