

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) **BG**

(11) **65447 B1**

(51) Int. Cl.

ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

A 61 K 31/553 (2006.01)

ЗА

C 07 D 498/22 (2006.01)

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 105028

(22) Заявено на 07.12.2000

(24) Начало на действие
на патента от: 04.06.1999

Приоритетни данни

(31) 60/088,114 (32) 05.06.1998 (33) US
09/325,140 03.06.1999 US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 7 на 31.07.2001

(45) Отпечатано на 29.08.2008

(46) Публикувано в бюлетин № 8
на 29.08.2008

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от заяв. №

(73) Патентоприитежател(и):

CERHALON, INC.

**WEST CHESTER, 145 BRANDYWINE
PARKWAY, PENNSYLVANIA 19380 (US)**

(72) Изобретател(и):

Jasbir Singh

Gilbertsville, Pennsylvania 19525

Robert L. Hudkins

Chester Springs, Pennsylvania 19425

John P. Mallamo

Glenmoore, Pennsylvania 19343

Theodore L. Underiner

Malvern, Pennsylvania 19355

Rabindranath Tripathy

Landenberg, Pennsylvania 19350 (US)

(74) Представител по индустриална собственост:

Красимира Дамянова Цоцова,

1113 София, ул. "Ген. Щерю Атанасов" 5

(86) № и дата на РСТ заявка:

PCT/US1999/012531, 04.06.1999

(87) № и дата на РСТ публикация:

WO1999/062523, 09.12.1999

(54) ИНДЕНОПИРОЛОКАРБАЗОЛИ, СЪДЪРЖАЩИ МОСТОВА ВРЪЗКА

(57) Изобретението се отнася до нови кондензирани арилови и хетероарилови инденопиролокарбазоли, съдържащи мостова връзка, които са ефикасни като терапевтични средства, до методи за получаването им и до тяхното приложение.

36 претенции, 9 фигури

BG 65447 B1

(54) ИНДЕНОПИРОЛОКАРБАЗОЛИ, СЪДЪРЖАЩИ МОСТОВА ВРЪЗКА**Област на техниката**

Настоящото изобретение се отнася до нови кондензирани арилови и хетероарилови инденопиролокарбазоли, съдържащи мостова връзка, наричани тук "инденопиролокарбазоли, съдържащи мостова връзка". Настоящото изобретение се отнася, също така, до методи за получаване и приложение на инденопиролокарбазолите, съдържащи мостова връзка.

Предшестващо състояние на техниката

Полученият от микроби материал, означен тук като "К-252а", е уникално съединение, на което се обръща голямо внимание през последните няколко години, поради функционалните действия, на които е способно. К-252а представлява индокарбазолов алкалоид, който първоначално е изолиран от култура от *Nocardiosis* sp. (Kase, H. et al., 39, J. Antibiotics, 1059, 1986). К-252а е инхибитор на някои ензими, включващи протеинкиназа С (РКС), която играе централна роля при регулиране на клетъчните функции, и *trk* тирозинкиназа. Описаните функционални действия на К-252а и неговите производни са многобройни и разнообразни: инхибиране на тумори (US 4,877,776; US 4,923,986 и US 5,063,330; EP 238,011 под името Nomato); антиинсектицидална активност (US 4,735,939); инхибиране на възпаления (US 4,816,450); лечение на заболявания, свързани с нервните клетки (US 5,461,146; US 5,621,100; US 5,621,101 и WO 1994/002488, публ. 3.02.1994 под името Cephalon, Inc. and Nakko Kogyo Co., Ltd.); и лечение на заболявания на простатата (US 5,516,771 и US 5,654,427). Публикувано е, също така, че К-252а инхибира продуцирането на IL-2 (Grove, D. S. et al., Experimental Cell Research 193: 175-182, 1991).

Публикуваните индокарбазоли имат някои еднакви свойства. В частност, всеки от тях включва три петчленни пръстена, всеки от които включва азотсъдържаща част; ставроспорин (получен от *Streptomyces* sp.) и К-252а включват захарен остатък, свързан през две N-гликозид-

ни връзки. И К-252а, и ставроспоринът са добре изследвани по отношение на тяхното приложение като терапевтични средства. Индокарбазолите обикновено са липофилни, което позволява сравнително лесно да преминават през биологични мембрани и, за разлика от протеиновите вещества, те имат по-дълъг *in vivo* живот.

Въпреки че обикновено К-252а се получава от културна среда посредством процес на ферментация, осъществява се общ синтез на природен (+) изомер и неприроден (-) изомер, при които трите хирални въглеродни атома на захарния остатък имат противоположни конфигурации (Wood et al., J. Am. Chem. Soc. 117: 10413, 1995 и WO 1997/007081). Този синтез, обаче, не е практичен за комерсиална цел.

В допълнение на индокарбазоловите алкалоиди, представени от К-252а и ставроспорин, получени са синтетични малки органични молекули, които са биологично активни и известни като кондензирани пиролокарбазоли (US 5,475,110; US 5,591,855; US 5,594,009; US 5,705,511; US 5,616,724).

Известни са също и кондензирани изоиндолони, които представляват молекули, не съдържащи индол, които могат да бъдат химично синтезирани *de novo* WO 1997/021677).

Публикувани са също някои макроциклически производни на бисиндолилмалеимида (US 5,710,145; US 5,672,618; US 5,552,396; US 5,545,636).

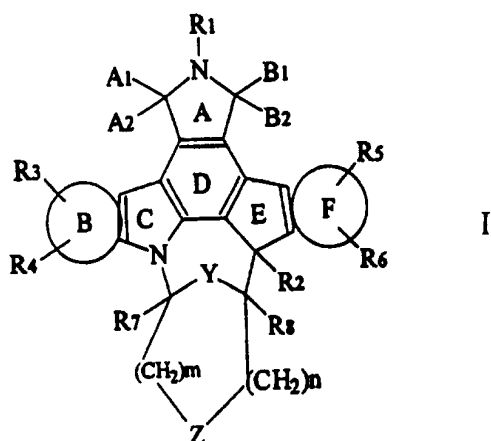
Публикувани са също и някои захарни производни на индокарбазолите (WO 1998/007433).

Остава необходимостта от нови производни на пиролокарбазола, които притежават полезни свойства. Настоящото изобретение се отнася до това, както и до други важни неща.

Техническа същност на изобретението

Настоящото изобретение се отнася до нови кондензирани арилови и хетероарилови инденопиролокарбазоли, съдържащи мостова връзка, наричани тук "инденопиролокарбазоли, съдържащи мостова връзка". Примерните съединения, съгласно настоящото изобретение, имат обща формула I:

Описание на приложените фигури



Дадени са подробно съставните членове и предпочитаните аспекти. Съединенията, сами по себе си, са ефикасни за подобряване на действията, индуцирани от трофичен фактор, на клетките, реагиращи на този фактор, например, холинергични неврони, и, също така, могат да функционират като средства, спомагащи оцеляването на други видове невронални клетки, например, допаминергични и глутаматергични, и, следователно, са полезни фармакологични и терапевтични средства. Съединенията, съгласно настоящото изобретение, са ефикасни също и при лечение на нарушения, свързани с понижена дейност на ChAT или смърт или увреждане на мотоневроните на гръбначния стълб също са полезни при заболявания, свързани със смъртта на апоптотичните клетки на централната и периферна нервна система, имунната система и при възпалителни заболявания.

Някои от описаните в настоящото изобретение инденопиролокарбазоли, съдържащи мостова връзка, могат също да намерят приложение при лечение на болестни състояния, включващи пролиферация на злокачествени клетки, като рак.

Описани са състави, съдържащи гореспоменатите съединения и методи за тяхното използване. Описани са, също така, и методи за получаване на инденопиролокарбазоли, съдържащи мостова връзка, съгласно настоящото изобретение. Други, известни на специалистите методи, са приложени в настоящото изобретение. Тези и други особености на съединенията, съгласно настоящото изобретение, са описани подробно по-долу.

На фигура 1 е представена схема за получаване на инденопиролокарбазоли, съдържащи мостова връзка.

На фигура 2 е представена схема за получаване на инденопиролокарбазоли, съдържащи мостова връзка.

На фигура 3 е представена схема за получаване на инденопиролокарбазоли, свързани със смола.

На фигура 4 е представена схема за получаване на защитени, разтворими инденопиролокарбазоли.

На фигура 5 е представена схема за получаване на междинно съединение V.

На фигура 6 е представена схема за получаване на инденопиролокарбазоли, съдържащи мостова връзка, при използване на метод А.

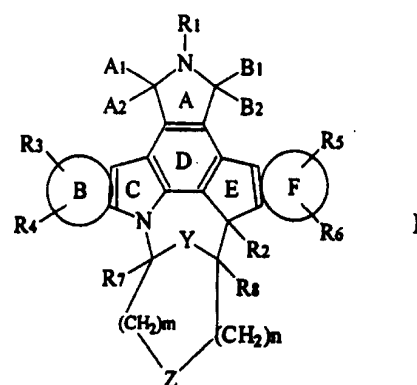
На фигура 7 е представена схема за получаване на инденопиролокарбазоли, съдържащи мостова връзка, при използване на метод В.

На фигура 8 е представена схема за получаване на В заместени в пръстена инденопиролокарбазоли, съдържащи мостова връзка.

На фигура 9 е представена схема за получаване на Е пръстен от инденопиролокарбазоли, съдържащи мостова връзка.

Подробно описание на изобретението

В настоящото изобретение са описани инденопиролокарбазоли, съдържащи мостова връзка, които са представени със следващата формула I:



в която пръстен В и пръстен F, независимо един от друг, и всеки заедно с въглеродните атоми,

към които са закачени, се подбират от групата, състояща се от:

а) ненаситен 6-членен карбоциклен ароматен пръстен, в който от 1 до 3 въглеродни атома могат да бъдат заместени с азотни атоми;

б) ненаситен 5-членен карбоциклен ароматен пръстен; и

в) ненаситен 5-членен карбоциклен ароматен пръстен, в който или

1) един въглероден атом е заместен с кислороден, азотен или серен атом;

2) два въглеродни атома са заместени със серен и азотен атом, кислороден и азотен атом, или два азотни атома; или

3) три въглеродни атома са заместени с три азотни атома; R¹ е избран от групата, състояща се от:

а) водород, заместен или незаместен алкил с от 1 до 4 въглеродни атома, заместен или незаместен арил, заместен или незаместен аралкил, заместен или незаместен хетероарил, или заместен или незаместен хетероарилалкил;

б) -C(=O)R⁹, където R⁹ е избран от групата, състояща се от алкил, арил и хетероарил;

в) -OR¹⁰, където R¹⁰ е избран от групата, състояща се от водород и алкил с от 1 до 4 въглеродни атома;

г) -C(=O)NH₂, -NR¹¹R¹², -(CH₂)_pNR¹¹R¹², -(CH₂)_pOR¹⁰, -O(CH₂)_pOR¹⁰ и -O(CH₂)_pNR¹¹R¹², в които p е от 1 до 4; и, в които или

1) всеки от R¹¹ и R¹², независимо от другия, се избира от групата, състояща се от водород и алкил с от 1 до 4 въглеродни атома; или

2) R¹¹ и R¹² заедно образуват свързваща група с формула -(CH₂)₂-X¹-(CH₂)₂-, където X¹ се избира от групата, състояща се от -O-, -S- и -CH₂-;

R² е избран от групата, състояща се от водород, алкил с от 1 до 4 въглеродни атома, хидроксилна група, алкокси с от 1 до 4 въглеродни атома, -OC(-O)R⁹, -OC(=O)NR¹¹R¹², -O(CH₂)_pNR¹¹R¹², -O(CH₂)_pOR¹⁰, заместен или незаместен аралкил с от 6 до 10 въглеродни атома и заместен или незаместен хетероарилалкил;

R³, R⁴, R⁵ и R⁶ независимо един от друг се подбират от групата, състояща се от:

а) водород, арил, хетероарил, флуор, хлор, бром, йод, -CN, CF₃, -NO₂, -OH, -OR⁹, -

O(CH₂)_pNR¹¹R¹², -OC(O)R⁹, -OC(=O)NR²R⁷, -OC(=O)NR¹¹R¹², -O(CH₂)_pOR¹⁰, -CH₂OR¹⁰, -NR¹¹R¹², -NR¹⁰S(=O)₂R⁹, -NR¹⁰C(=O)R⁹;

б) -CH₂OR¹⁴, където R¹⁴ е остатък от аминокиселина след отделяне на хидроксилната група от карбоксилната група;

в) -NR¹⁰C(O)NR¹¹R¹², -CO₂R², -C(=O)R², -C(O)NR¹¹R¹², -CH=NOR², -CH=NR², -(CH₂)_pNR¹¹R¹², -(CH₂)_pNHR¹⁴ или -CH=NNR²R^{2A}, където R^{2A} е еднакъв с R²;

г) -S(O)_yR², -(CH₂)_pS(O)_yR⁹, -CH₂S(O)_yR¹⁴, където y е 0, 1 или 2;

д) алкил с от 1 до 8 въглеродни атома, алкенил с от 2 до 8 въглеродни атома и алкинил с от 2 до 8 въглеродни атома, в които

1) всяка алкилова, алкенилова или алкинилова група е незаместена; или

2) всяка алкилова, алкенилова или алкинилова група е заместена с от 1 до 3 групи, избрани от групата, състояща се от арил с от 6 до 10 въглеродни атома, хетероарил, аралалкокси, хетероциклоалкокси, хидроксиалкокси, алкилоксиалкокси, хидроксиалкилтио, алкоксиалкилтио, флуор, хлор, бром, йод, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -X²(CH₂)_pNR¹¹R¹², -X²(CH₂)_pC(=O)NR¹¹R¹², -X²(CH₂)_pOC(=O)NR¹¹R¹², -X²(CH₂)_pCO₂R⁹, -X²(CH₂)_pS(O)_yR⁹, -X²(CH₂)_pNR¹⁰C(=O)NR¹¹R¹², -OC(=O)R⁹, -OCONHR², -O-тетрахиdropиранил, -NR¹¹R¹², -NR¹⁰C(=O)R⁹; -NR¹⁰CO₂R⁹, -NR¹⁰C(=O)NR¹¹R¹², -NHC(=NH)NH₂, -NR¹⁰S(=O)₂R⁹, -S(O)_yR⁹, -CO₂R², -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)R², -CH₂OR¹⁰, -CH=NNR²R^{2A}, -CH=NOR², -CH=NR⁹, -CH=NNHCH(N=NH)NH₂, -S(O)₂NR^{2A}, -P(=O)(OR¹⁰)₂, -OR¹⁴, и монозахарид с от 5 до 7

въглеродни атома, където всяка хидроксилна група на монозахарида, независимо от другите, е или незаместена, или заменена водород, алкил с от 1 до 4 въглеродни атома, алкилкарбонилкокси с от 2 до 5 въглеродни атома, или алкокси с от 1 до 4 въглеродни атома;

X² е кислород, сяра или NR¹⁰;

R⁷ и R⁸ независимо един от друг се подбират от групата, състояща се от водород, алкил с от 1 до 4 въглеродни атома, алкокси с от 1 до 4 въглеродни атома, заместен или незаместен аралалкил с от 6 до 10 въглеродни атома, заместен или незаместен хетероарилалкил, -(CH₂)_pOR¹⁰, -(CH₂)_pOC(=O)NR¹¹R¹² и -(CH₂)_pNR¹¹R¹²; или R⁷ и R⁸ заедно образуват свързваща група с формула -CH₂-X³-CH₂-, в която X³ е X² или връзка;

m и n независимо един от друг са 0, 1 или 2;

Y е избран от групата, състояща се от -O-, -S-, -N(R¹⁰)-, -N⁺(O⁻)(R¹⁰)-, -N(OR¹⁰)- и -CH₂-;

Z е избран от групата, състояща се от -O-, -CH=CH-, -S-, -C(=O)-, -CH₂(OR¹⁰), -N(R¹⁰)-, -N(OR¹⁰)-, -CH(NR¹¹R¹²)-, -C(=O)N(R¹⁷)-, -N(R¹⁷)C(=O)-, -N(S(O)_yR⁹)-, -N(S(O)_yNR¹¹R¹²)-, -N(C(=O)(R¹⁷)-, -C(R¹⁵R¹⁶)-, -N⁺(O⁻)(R¹⁰)-, -CH(OH)-CH(OH)- и -CH(O(C=O)R⁹)CH(OC(=O)R^{9A})-, където R^{9A} е същия като R⁹;

R¹⁵ и R¹⁶ независимо един от друг се избират от групата, състояща се от водород, -OH, -C(=O)R¹⁰, -O(C=O)R⁹, хидроксиалкил и -CO₂R¹⁰;

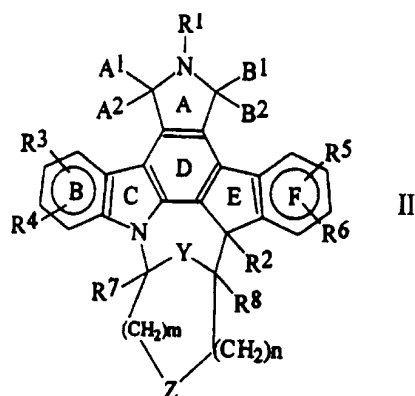
R¹⁷ се избира от групата, състояща се от водород, алкил, арил и хетероарил;

A¹ и A² се избират от групата, състояща се от водород, водород; водород, OR²; водород, -SR²; водород, -N(R²)₂; и група, в която A¹ и A² заедно образуват част, избрана от групата, състояща се от =O, =S и =NR²; B¹ и B² се избират от групата, състояща се от водород, водород; водород, OR²; водород, -SR²; водород, -N(R²)₂; и група, в която B¹ и B² заедно образуват част,

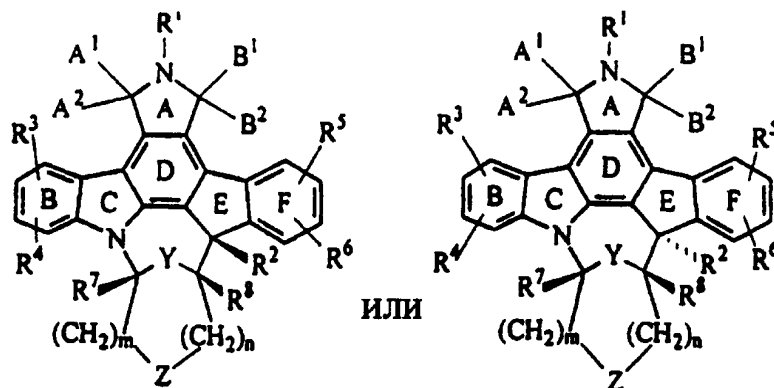
избрана от групата, състояща се от =O, =S и =NR²; при условие, че поне една двойка, A¹ и A² или B¹ и B² образуват =O.

Съединенията, съгласно настоящото изобретение, включват всички диастереомери и енантиомери около въглеродните атоми, към които са закачени заместителите R², R⁷ и R⁸.

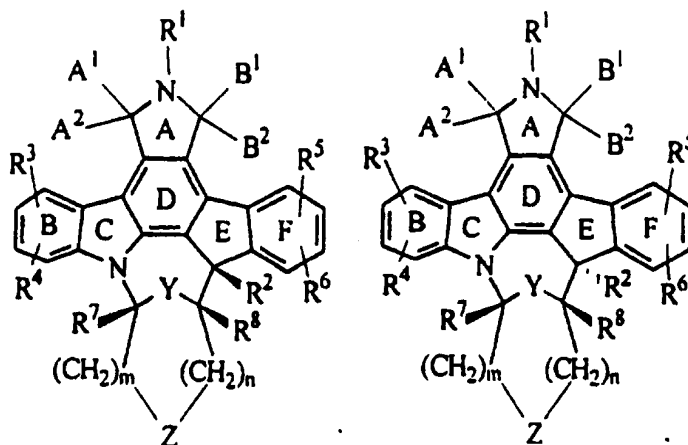
Предпочитаните инденопиролокарбазоли, съдържащи мостова връзка, са представени със следната формула II:

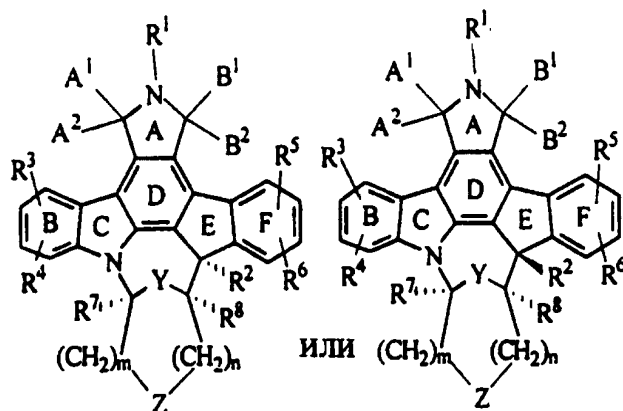


В някои предпочитани аспекти на съединенията с формула II, съединенията имат диастереомери с формула:



В други предпочитани аспекти на съединенията с формула II, съединенията имат енантиомери с формула:





В някои предпочитани аспекти на съединенията с формула I и II, R¹ е водород. В други предпочитани аспекти, R² е водород, хидроксил или заместен или незаместен алкил.

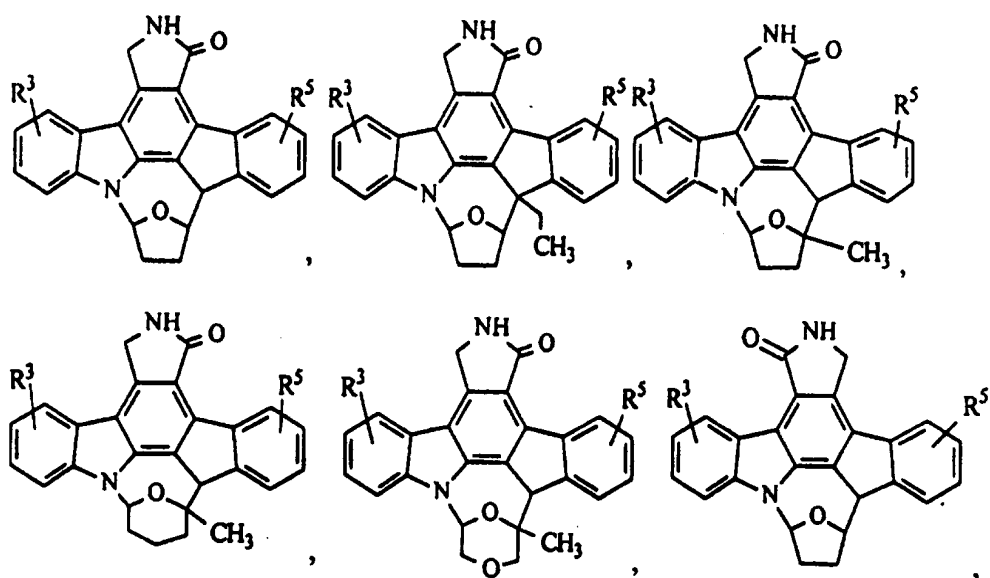
В други предпочитани аспекти, R³, R⁴, R⁵ и R⁶ независимо един от друг са водород, заместен или незаместен алкил, халоген, заместен или незаместен алкокси, заместен или незаместен amino, или заместен или незаместен арил.

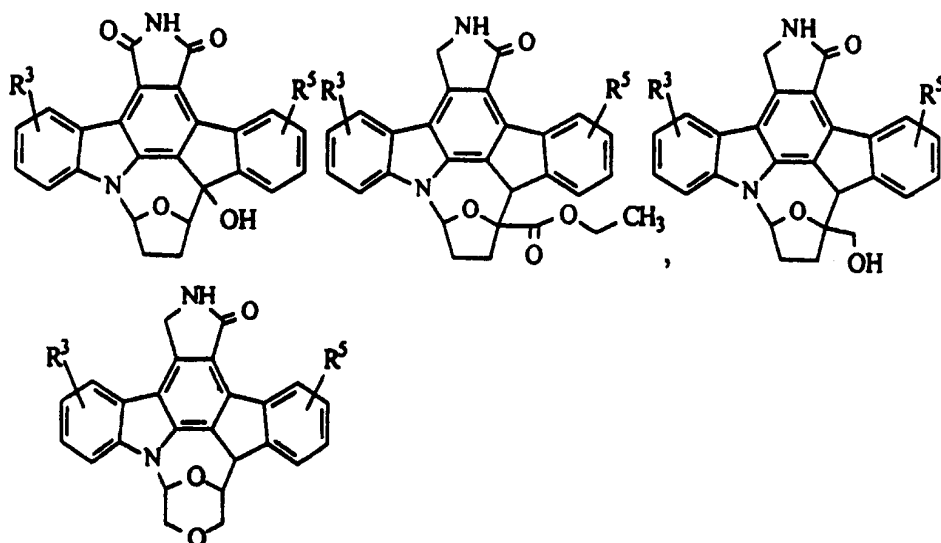
В някои предпочитани аспекти, Y е кислород. В други предпочитани аспекти, Z е връзка, кислород, сяра или заместен или неза-

местен азот. В други предпочитани аспекти, тип независимо един от друг са 1 или 2. В някои особено предпочитани аспекти, Y е кислород, Z е връзка или кислород и m и n независимо един от друг са 1 или 2. В други предпочитани аспекти, A¹A² и B¹B² независимо един от друг са =O или H, H.

В някои особено предпочитани аспекти, всеки от R¹, R⁴, R⁶ и R⁷ е водород, Y е =O, n е 1, A¹A² и B¹B² са =O или H, H, R² е водород, хидроксил или нисш алкил, R³ е водород или заместен алкил, всеки от R⁵ и R⁸ е водород или алкокси, като за предпочитане е метокси, Z е връзка или кислород и m е 1 или 2.

В други предпочитани аспекти, съединенията с формула II имат формули





В по-предпочитаните аспекти, всеки от R^3 и R^5 независимо един от друг е подбран от групата, състояща се от:

а) водород, хетероарил, флуор, бром, $-CN$, CF_3 , $-NO_2$, $-OH$, $-OR^9$, $-O(CH_2)_pNR^{11}R^{12}$, $-OC(=O)R^9$, $-OC(=O)NR^2R^7$, $-OC(=O)NR^{11}R^{12}$, $-O(CH_2)_pOR^{10}$, $-CH_2OR^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-NR^{10}C(=O)R^9$;

б) $-NR^{10}C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-CO_2R^2$, $-C(=O)R^2$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-CH=NOR^2$, $-CH=NR^2$, $-(CH_2)_pNR^{11}R^{12}$, $-(CH_2)_pNHR^{14}$;

в) $-S(O)_yR^2$, $-(CH_2)_pS(O)_yR^9$, $-CH_2S(O)_yR^{14}$, където y е 0, 1 или 2; и

г) алкил с от 1 до 8 въглеродни атома, алкенил с от 2 до 8 въглеродни атома и алкинил с от 2 до 8 въглеродни атома, в които

1) всяка алкилова, алкенилова или алкинилова група е незаместена; или

2) всяка алкилова, алкенилова или алкинилова група е заместена с от 1 до 3 групи, подбрани от групата, състояща се от арил с от 6 до 10 въглеродни атома, хетероарил, арилалкокси, хетероциклоалкокси, хидроксиалкокси, алкилоксиалкокси, хидроксиалкилтио, алкоксиалкилтио, флуор, хлор, бром, йод, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^9$, $-X^2(CH_2)_pNR^{11}R^{12}$, $-X^2(CH_2)_pC(=O)NR^{11}R^{12}$, $-X^2(CH_2)_pOC(=O)NR^{11}R^{12}$, $-X^2(CH_2)_pCO_2R^9$, $-X^2(CH_2)_pS(O)_yR^9$, $-X^2(CH_2)_pNR^{10}C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-OC(=O)R^9$, $-OCONHR^2$, $-O$ -тетрахиdropиранил, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}C(=O)R^9$, $-NR^{10}CO_2R^9$, $-NR^{10}C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-NR^{10}S(O)_2R^9$, $-S(O)_yR^9$, $-CO_2R^2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)R^2$, $-CH_2OR^{10}$, $-CH=NR^9$, $-S(=O)_2NR^2R^{2A}$, $-OR^{14}$ и монозахарид с от 5 до 7 въглеродни атома, където всяка хидроксилна група на монозахарида, независимо от другите, е или незаместена, или заменена с

водород, алкил с от 1 до 4 въглеродни атома, алкилкарбонилокси с от 2 до 5 въглеродни атома, или алкокси с от 1 до 4 въглеродни атома.

В още по-предпочитаните аспекти, R^5 се подбира от групата, състояща се от водород, $-OR^9$, $-O(CH_2)_pNR^{11}R^{12}$, $-OC(=O)R^9$, $-OC(O)NR^2R^7$, $-OC(=O)NR^{11}R^{12}$, $-O(CH_2)_pOR^{10}$, $-CH_2OR^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-NR^{10}C(=O)R^9$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-(CH_2)_pNR^{11}R^{12}$, $-S(O)_yR^2$, $-(CH_2)_pS(O)_yR^9$, $-CH_2S(O)_yR^{14}$, където y е 0, 1 или 2.

Някои особено предпочитани аспекти на съединенията с формула II са съединенията II-1, II-1, II-2, II-3, II-4a, II-4b, II-5, II-6, II-7a, II-7b, II-8, II-9, II-10, II-11, II-12, II-13, II-14a, II-14b, II-15, II-16a и II-16b, структурите на които са дадени в Таблица 8, *infra*. Някои предпочитани хирално специфични аспекти на съединенията с формула II са дадени в Таблица 8, по-долу.

В други аспекти, настоящото изобретение се отнася до фармацевтични състави, включващи съединение с формула I или II и фармацевтично приемлив носител.

При някои предпочитани фармацевтични състави, съставът е предназначен за инхибиране на активността на една или повече *trk* киназа, активността на VEGFR киназа или активността на PDGFR, при което съставът включва съединение с формула I и фармацевтично приемлив носител. При други предпочитани фармацевтични състави, съставът е предназначен за подобряване на тропичния фактор или ChAT активността на гръбначния стълб, при което съставът включва съединение с формула I и фармацевтично приемлив носител.

При други предпочитани фармацевтични

състави, съставът е предназначен за лечение или профилактика на нарушения на простатата, като рак на простатата или доброкачествена хиперплазия на простатата. При други предпочитани фармацевтични състави, съставът е предназначен за лечение или профилактика на ангиогенни нарушения, като рак на твърдите тумори, ендометриоза, диабетична ретинопатия, псориазис, хемангиобластома, очни болести или макуларна дегенерация. При други предпочитани фармацевтични състави, съставът е предназначен за лечение или профилактика на неоплазия, ревматоиден артрит, белодробна фиброза, миелофиброза, неправилно лечение на рани, атеросклероза или рестеноза. При други предпочитани фармацевтични състави, съставът е предназначен за лечение или профилактика на болестта на Alzheimer, амиотрофна лателарна склероза, болестта на Parkinson, мозъчен удар, исхемия, болестта на Huntington, AIDS деменция, епилепсия, множествена склероза, периферна невропатия или увреждания на мозъка или гръбначния стълб.

В други аспекти, настоящото изобретение се отнася до метод за инхибиране на активността на *trk* киназата, характеризиращ се с това, че включва съединение с формула I в количество, такова, че да предизвиква ефикасно инхибиране. В един предпочитан аспект, съединението с формула I се предлага за лечение на възпаления. В друг предпочитан аспект, рецепторът на *trk* киназата е *trk A*.

В други аспекти, настоящото изобретение се отнася до метод за лечение или профилактика на нарушения на простатата, характеризиращ се с това, че включва администриране на приемника, който има нужда от такова лечение или профилактика, на терапевтично ефективно количество съединение с формула I. В един предпочитан аспект, нарушението на простатата е като рак на простатата или доброкачествена хиперплазия на простатата.

В други аспекти, настоящото изобретение се отнася до метод за лечение или профилактика на ангиогенни нарушения, при които активността на VEGFR киназата предизвиква паталогични състояния, характеризиращ се с това, че включва прилагане на съединението с формула I в количество, достатъчно да предизвика в рецептора на васкуларния ендотелиален растежен

фактор свиване с помощта на ефективно инхибиторно количество от съединението. В друг аспект, настоящото изобретение се отнася до метод за лечение или профилактика на ангиогенни нарушения, характеризиращ се с това, че включва администриране на приемника, който има нужда от такова лечение или профилактика, на терапевтично ефективно количество съединение с формула I. В един предпочитан аспект, ангиогенното нарушение е рак на твърдите тумори, ендометриоза, диабетична ретинопатия, псориазис, хемангиобластома, очни болести или макуларна дегенерация.

В други аспекти, настоящото изобретение се отнася до метод за лечение или профилактика на нарушения, при които активността на PDGFR предизвиква паталогични състояния, характеризиращ се с това, че включва прилагане на съединението с формула I в количество, достатъчно да предизвика в рецептора на растежния фактор, получен от тромбоцити, свиване с помощта на ефективно инхибиторно количество от съединението. В друг аспект, настоящото изобретение се отнася до метод за лечение или профилактика на паталогични състояния, характеризиращ се с това, че включва администриране на приемника, който има нужда от такова лечение или профилактика, на терапевтично ефективно количество съединение с формула I. В предпочитаните аспекти, паталогичното състояние е неоплазия, ревматоиден артрит, белодробна фиброза, миелофиброза, неправилно лечение на рани, атеросклероза или рестеноза.

В други аспекти, настоящото изобретение се отнася до метод за лечение на нарушения, характеризиращи се с ненормална активност на трофичния клетъчен фактор, характеризиращ се с това, че включва прилагане на съединението с формула I в количество, достатъчно да предизвика в клетъчния рецептор на трофичния фактор свиване с ефективна активност, включваща количество от съединението. В предпочитаните аспекти, активността на трофичния фактор е ChAT активност. В друг аспект, настоящото изобретение се отнася до метод за лечение или профилактика на болестта на Alzheimer, амиотрофна лателарна склероза, болестта на Parkinson, мозъчен удар, исхемия, болестта на Huntington, AIDS деменция, епилепсия, множествена склероза, периферна невропатия или увреждания на мозъка

или гръбначния стълб, характеризиращ се с това, че включва администриране на приемника, който има нужда от такова лечение или профилактика, на терапевтично ефективно количество съединение с формула I.

Съединенията, съгласно настоящото изобретение включват всички диастереомери и енантиомери. Съединенията с формула I се означават като Съединение I.

Използваният в настоящото изобретение термин "карбоциклен" се отнася до циклични групи, в които пръстенът е съставен само от въглеродни атоми. Термините "хетероцикло" и "хетероциклен" се отнася до циклични групи, в които пръстенът включва поне един хетероатом, като кислород, азот или сяра.

Използваният в настоящото изобретение термин "алкил" означава алкилова група, която може да бъде с права верига, циклична или разклонена и, която има от 1 до 8 въглеродни атома, като метил, етил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, сек-бутил, терт-бутил, пентил, изоамил, неопентил, 1-етилпропил, хексил, октил, циклопропил и циклопентил. Алкиловата част на алкилсъдържащите групи, като алкокси, алкоксикарбонил и алкиламинокарбонил има същото значение като алкила, дефиниран по-горе. Нисшите алкилови групи, които са предпочитани, са алкилови групи с дефинираното по-горе значение, които съдържат от 1 до 4 въглеродни атома. Терминът "алкенил" включва прави или разклонени въглеводородни вериги, имащи поне една въглерод-въглеродна двойна връзка. Примерите за алкенилови групи включват етенилови и пропенилови групи. Използваният в настоящото изобретение термин "алкинил" означава прави или разклонени въглеводородни вериги, имащи поне една въглерод-въглеродна тройна връзка. Примерите за алкинилови групи включват етинилови и пропилинови групи.

Ациловата част на ацилсъдържащите групи включват алканоилова група с права или разклонена верига, имащи от 1 до 6 въглеродни атома, като формил, ацетил, пропаноил, бутирил, валерил, пивалоил или хексаноил.

Използваният в настоящото изобретение термин "арил" означава група, съдържаща от 6 до 12 въглеродни атома като фенил, бифенил и нафтил. Предпочитаните арилови групи включват незаместени или заместени фенилови и наф-

тилови групи. Използваният в настоящото изобретение термин "хетероарил" означава арилова група, в която един или повече пръстенни въглеродни атоми са заменени с хетеро (т.е. не въглероден) атом като кислород, азот или сяра. Предпочитаните хетероарилови групи включват пиридил, пиримидил, пиролил, фурил, тиенил, имидазолил, триазолил, тетразолил, хинолил, изохинолил, бензоимидазолил, тиазолил, пирозолил и бензотиазолил.

Терминът "аралкил" (или "арилалкил") означава група, съдържаща от 7 до 15 въглеродни атома, състояща се от алкилова група, от която произлиза арилова група. Примерите за аралкилови групи включват бензил, фенетил, бензхидрил и нафтилметил. Алкиловите групи и алкиловите части, включени в заместващите групи като аралкил, алкокси, арилалкокси, хидроксиалкокси, алкокси-алкокси, хидрокси-алкилтио, алкокси-алкилтио, алкилкарбонилкокси, хидроксиалкил и ацилокси, могат да бъдат заместени и незаместени. Заместената алкилова група има от 1 до 3 подбрани независимо един от друг заместителя, за предпочитане, хидрокси, нисш алкокси, нисш алкокси-алкокси, заместен или незаместен арилалкокси-нисш алкокси, заместен или незаместен хетероарилалкокси-нисш алкокси, заместен или незаместен арилалкокси, заместен или незаместен хетероциклоалкокси, халоген, карбоксил, нисш алкоксикарбонил, нитро, amino, моно- или ди-нисш алкиламино, диоксолан, диоксан, дитиолан, дитион, фуран, лактон или лактам.

Всеки от заместения арил, заместения хетероарил и заместения аралкил, има от 1 до 3 подбрани независимо един от друг заместителя, за предпочитане, нисш алкил, хидрокси, нисш алкокси, карбокси, нисш алкоксикарбонил, нитро, amino, моно- или ди-нисш алкиламино и халоген.

Хетероциклените групи, съдържащи азотен атом, включват пиролидинил, пиперидинил, пиперидино, морфолинил, морфолино, тиоморфолино, N-метилпиперазинил, индолил, изоиндолил, имидазол, имидазолин, оксазолин, оксазол, триазол, тиазолин, тиазол, пиразол, пиразолон и триазол. Хетероциклените групи, съдържащи кислороден атом, включват фуран, тетраhydroфуран, пиран и тетраhydroпиран.

"Хидроксиалкиловите" групи представля-

ват алкилови групи с прикачена хидроксилна група. Халогените включват флуор, хлор, бром и йод.

Използваният в настоящото изобретение термин "хетероарилалкил" означава арилалкилова група, съдържаща хетероатом. Терминът "окси" означава присъствие на кислороден атом. Следователно, "алкокси" групите представляват алкилови групи, които са свързани през кислороден атом и "карбонилокси" означава карбонилови групи, които са закачени през кислороден атом.

Терминът "хетероциклоалкокси" означава алкокси група, която притежава хетероциклена група, свързана с нейна алкилова част и терминът "арилалкокси" означава алкокси група, която притежава арилова група, свързана към нейна алкилова част. Терминът "алкилкарбонилокси" означава група с формула $-O-C(=O)-$ алкил.

Използваният в настоящото изобретение термин "алкилокси-алкокси" означава алкокси-група, която съдържа алкилокси заместител, свързан към нейна алкилова част. Терминът "алкокси-алкилтио" означава алкилтиогрупа (т.е. група с формула $-S-$ алкил), която съдържа алкокси заместител, свързан към нейна алкилова част. Терминът "хидрокси-алкилтио" означава алкилтиогрупа (т.е. група с формула $-S-$ алкил),

която съдържа хидрокси заместител, свързан към нейна алкилова част.

Използваният в настоящото изобретение термин "монозахарид" има значение на обикновена захар.

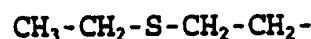
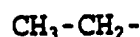
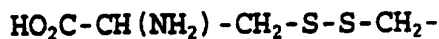
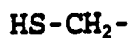
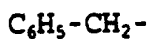
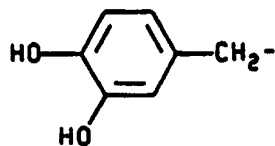
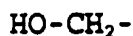
Използваният в настоящото изобретение термин "аминокиселина" означава молекула, включваща както аминогрупа, така и карбоксилна група. Разновидност на аминокиселините са алфа-аминокиселините; т.е. карбонови киселини с обща формула $HOOC-CH(NH_2)-$ (странична верига).

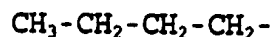
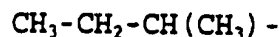
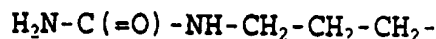
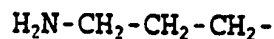
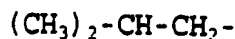
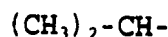
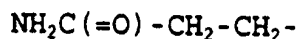
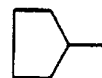
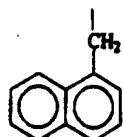
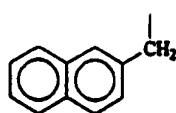
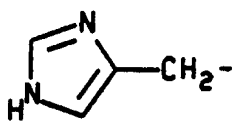
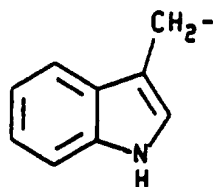
Страничните вериги на аминокиселините включват природни и неприродни части. Несъществуващите в природата странични вериги на аминокиселините представляват части, които се използват вместо съществуващите в природата странични вериги на аминокиселините в, например, аналозите на аминокиселините. Виж, например, Lehninger, Biochemistry, Second Edition, Worth Publishers, Inc, 1975, pages 73-75, дадено за сравнение.

Предпочитаните алфа-аминокиселини включват глицин, аланин, глутаминова киселина и лизин с D-конфигурация, L-конфигурация или като рацемат.

Странични вериги на някои избрани алфа-аминокиселини са показани в Таблица 1 по-долу.

Таблица 1





В някои предпочитани аспекти, заместващата група в съединенията с формули I и II включва аминокиселинен остатък след отделяне на хидроксилната част на карбоксилната група; т.е. групи с формула $\text{-C(=O)-CH(NH}_2\text{)}$ -(странична верига).

Функционалните групи в съединенията с формула I могат да съдържат и защитавщи групи. Например, заместителите в страничната верига на аминокиселините на съединенията с формула I могат да бъдат заместени със защитавщи групи като бензилоксикарбонил или *t*-бутоксикарбонил. Защитавщите групи са известни като химични функционални групи, които могат селективно да се закачат и да се отделят от функционалностите, като хидроксилни групи и карбоксилни групи. Тези групи присъстват в химичното съединение като остават инертни спрямо условията на химичните реакции, на които е подложено съединението. Някои от защитавщите групи са в обхвата на настоящото изобретение. Една такава защитавща група е бензилоксикарбонилната (Cbz, Z) група. Други предпочитани защитавщи групи, съгласно настоящото изобретение, са описани в Greene, T. W., Wuts, P. G. M., "Protective Groups in Organic Synthesis" 2d Ed., Wiley & Sons, 1991.

Инденопиролокарбазолите, съдържащи мостова връзка, са с доказана важна функционална фармакологична активност, която намиращо широко приложение, включващо както изследователска, така и терапевтична област. Тези производни са ефикасни като терапевтични средства. Активността на съединенията показва положителни ефекти върху функцията и/или оцеляването на клетките под действие на трофичния фактор, например, на клетките с нервен произход, и е демонстрирана посредством следните анализи: (1) анализ на холин ацетилтрансфераза на култивирани клетки от гръбначен мозък ("ChAT"); или (2) анализ на активността на холин ацетилтрансфераза на култивиран основен неврон от преден мозък.

Използваният в настоящото изобретение термин "ефект", когато се използва във връзка с термините "действие" и "оцеляване", означава положителна или отрицателна промяна. Положителният ефект в настоящото изобретение се отнася като "подобряване" или "повишаване", а отрицателният ефект в настоящото изобретение се отнася като "инхибиране" или "потискане".

Използваните в настоящото изобретение термини "подобряване" или "повишаване", когато се използват във връзка с термините "дейст-

вие” и “оцеляване”, означават, че присъствието на инденопиролокарбазол, съдържащ мостова връзка, има положителен ефект върху действието и/или оцеляването на клетките под действие на трофичния фактор, в сравнение с клетките при отсъствие на съединението. Например, но без да е ограничение, по отношение на оцеляването на, например, холинергичен неврон, съединението повишава оцеляването на холинергичната невронална популация с риск от умиране (дължащ се, например, на увреждане, болестно състояние, дегенеративно състояние или естествена професия), в сравнение с холинергичната невронална популация без присъствие на такова съединение, ако третиранията популация има сравнително по-голям период на действие, отколкото нетретиранията популация.

Използваният в настоящото изобретение термин “инхибиране” означава, че специфичната реакция на маркиран материал (например ензимна активност) се потиска в присъствие на инденопиролокарбазол, съдържащ мостова връзка.

Използваният в настоящото изобретение термин “trk” се отнася до семейство невротрофинови рецептори с висок афинитет, включващи trk A, trk B и trk C и други, свързани с мембраната, протеини, с които невротрофинът може да се свърже.

Използваното в настоящото изобретение инхибиране на VEGFR включва приложение при, например, болести, в които ангиогенезата играе важна роля, като рак на твърдите тумори, ендометриоза, диабетична ретинопатия, псориазис, хемангиобластома, както и други очни болести и ракови заболявания.

Потискането на trk се използва при, например, при заболявания на простатата, като рак на простатата и доброкачествена хиперплазия на простатата и при лечение на възпаления.

Потискането на рецептора на растежния фактор, произлизаш от тромбоцитите (PDGFR), намира приложение при, например, различни форми на неоплазия, ревматоиден артрит, белодробна фиброза, миелофиброза, неправилно лечение на рани, болести с кардиоваскуларен край като атеросклероза, рестеноза, рестеноза вследствие ангиопластика и т.н.

Използваните в настоящото изобретение термини “рак” и “раков” се отнасят до злокачес-

твена пролиферация на клетките при бозайници. Примерите включват рак на простатата, доброкачествена хиперплазия на простатата, на яйчниците, гърдата, мозъка, белия дроб, панкреаса, дебелото черво, червата, стомаха, твърдите тумори, главата и врата, невробластома, ренален клетъчен карцином, лимфома, левкемия, други злокачествени смущения на хематопоеичната система и други ракови заболявания.

Използваните в настоящото изобретение термини “неврон”, “клетка с невронен произход” и “нервна клетка” включват, но без да е ограничение, хетерогенна популация от нервни видове с единични или мултиплетни трансмитери и/или единични или мултиплетни функции; предпочита се, те да бъдат холинергични и сензорни неврони. Използваната в настоящото изобретение фраза “холинергичен неврон” означава неврони от централната нервна система (CNS) и от периферната нервна система (PNS), чиито невротрансмитер е ацетилхолин; примерни са невроните на предния мозък, на гънките и на гръбначния мозък. Използваната в настоящото изобретение фраза “сензорен неврон” включва неврони, чувствителни на околната среда (например, температура, движение) от, например, кожа, мускули и стави, например неврон от дорсален ганглий.

Използваният в настоящото изобретение термин “клетка под въздействие на трофичен фактор” означава клетка, включваща рецептор, към който специфично може да се свърже трофичен фактор; примерите включват неврони (например, холинергични и сензорни неврони) и не-нервни клетки (например, моноцити и неопластични клетки).

Описаните в настоящото изобретение инденопиролокарбазоли, съдържащи мостова връзка, намират приложение при изследователска дейност и при терапевтично назначение при, например, потискане на ензимната активност. Например, при изследователска дейност, съединението може да се използва при разработване на анализи и модели за по-нататъшно повишаване на ролята при потискане на серин/треонин или тирозин протеин киназата (например, PKC, trk тирозин киназа) при болестни състояния и болести. При терапевтично назначение, съединението, което потиска тези ензимни активности, може да се използва за понижаване

на вредните последици от тези ензими по отношение на нарушения, като рак.

Както е показано в примерите по-долу, потискането на ензимната активност при използване на инденопиролокарбазоли, съдържащи мостова връзка, може да бъде определено при използване на следните анализи:

1. Анализ на потискането на активността на trk A тирозин киназата.

2. Инхибиране на стимулираното от NGF trk фосфорилиране при получаване на цялата клетка;

3. Анализ на потискането на рецептора на васкуларния ендотелиален растежен фактор (VEGFR);

4. Анализ на потискането на активността на PKC; и

5. Анализ на инхибирането на PDGFR.

Описаните инденопиролокарбазоли, съдържащи мостова връзка, могат да бъдат използвани за подобряване на функцията и/или оцеляването на клетки от невронен произход при бозайници, например, при човека. В този контекст, съединенията могат да се използват самостоятелно или с други кондензирани пиролокарбазоли и/или индолокарбазоли, или в комбинация с други полезни молекули, които също са доказали, че притежават способност да въздействат върху функцията и/или оцеляването на посочените клетки.

Редица неврологични нарушения се характеризират с невронални клетки, които умират увредени, функционално изложени на риск, претърпяващи аксонална дегенерация и т.н. Тези увреждания включват, но без да е ограничение, болестта на Alzheimer, моторни неврогенни нарушения (например, амиотрофна лателарна склероза), болестта на Parkinson, цереброваскуларни нарушения (например, мозъчен удар, исхемия), болестта на Huntington, AIDS деменция, епилепсия, множествена склероза, периферна невропатия (например, такава, засягаща DRG невроните при периферна невропатия, свързана с химиотерапия), включваща диабетична невропатия, нарушения, предизвикани от стимулиращи аминокиселини и увреждания, свързани със сътресения или пенетрационни увреждания на мозъка или гръбначния мозък.

ChAT катализира синтеза на невротрансмитера ацетилхолин и се счита за ензимен мар-

кер за функционален холинергичен неврон. Функционалният неврон също е способен да оцелява. Оцеляването на неврона се анализира посредством количествено определяне на специфичното отделяне и ензимното превръщане на багрилото (например, калцеин АМ) от живите неврони.

Въпреки разнообразното им приложение, инденопиролокарбазолите, съдържащи мостова връзка, описани в настоящото изобретение, се използват в редица назначения. Съединенията могат да се използват при разработване на *in vitro* модели на оцеляването, функцията, идентифицирането на невроналните клетки или при анализиране на редица синтетични съединения, които действат подобно на инденопиролокарбазолите, съдържащи мостова връзка. Съединенията могат да се използват за изследователска дейност за изучаване, дефиниране и определяне на молекулните обекти, свързани с функционални реакции. Например, посредством радиационно маркиране, инденопиролокарбазолите, съдържащи мостова връзка, свързани със специфична клетъчна функция (например, митогенеза) и обекта, към който съединението се свързва, могат да бъдат идентифицирани, изолирани и пречистени за охарактеризиране.

Самите съединения са полезни не само за повишаване на индуцираната от трофичен фактор активност на клетките в отговор на трофичния фактор, например, холинергични неврони, но също могат да функционират като средства, осигуряващи оцеляване на други видове нервни клетки, например, допаминергични или глутаматергични. Растежният фактор може да регулира оцеляването на невроните посредством сигнализационни насочени надолу каскади на малките GTP свързващи протеини *ras*, *rac* и *cdc42* (Denhardt, D. T., *Biochem. J.*, 1996, 318, 729). По-специално, активирането на *ras* води до фосфорилиране и активиране на извънклетъчната рецепторно активирана киназа (ERK), която е свързана с процесите на биологичен растеж и диференциация. Стимулирането на *rac* и *cdc42* води до повишаване на активирането на JNK и p38, свързани със стрес, апоптоза и възпаление. Въпреки че реакциите на растежния фактор най-напред се проявяват през ERK пътеката, действателно на посочените процеси, може да доведе до алтернативни механизми на невронно

оцеляване, което може да маскира растежния фактор, подобрявайки свойствата на оцеляване (Xia et al., Science, 1995, 20, 1326). Съединенията могат да функционират също като средства, улесняващи оцеляването на невроналните и не-невронални клетки посредством механизми, свързани, но без да е ограничение, с оцеляването, регулирано от растежния фактор, например, инхибиране на JNK и p38 пътеките, което може да доведе до оцеляване посредством потискане на процеса на умиране на апоптотичните клетки.

Съединенията, съгласно настоящото изобретение, са ефикасни при лечение на нарушения, свързани с понижена ChAT активност или смърт, увреждане на невроните на гръбначния мозък и имат приложение, също така, при заболявания, свързани с умиране на апоптотични клетки на централната и периферна нервна система, имунната система и възпаления.

Описаните в настоящото изобретение инденопиролокарбазоли, съдържащи мостова връзка, намират приложение, също така, при лечение на болестни състояния, включващи пролиферация на злокачествени клетки, като ракови заболявания.

Фармацевтично приемливите соли на съединенията (I) включват фармацевтично приемливи киселинни присъединителни соли, метални соли, амониєви соли, присъединителни соли на органични амини и присъединителни соли на аминокиселини. Примерите за киселинни присъединителни соли включват неорганични киселинни присъединителни соли като хидрохлорид, сулфат и фосфат, и органични киселинни присъединителни соли като ацетат, малеат, фумарат, тартарат, цитрат и лактат; примерите за метални соли включват соли на алкални метали като литиева сол, натриева сол и калиева сол, соли на алкалоземни метали като магнезиева сол и калциева сол, алуминиева сол и цинкова сол; примерите за амониєви соли включват амониєва сол и тетраметиламониєва сол; примерите за присъединителни соли на органични амини включват соли с морфолин и пиперидин; и примерите за присъединителни соли на аминокиселини включват соли с глицин, фенилаланин, глутаминова киселина и лизин.

Съединенията, съгласно настоящото изобретение могат да бъдат включени във фармацев-

тични състави посредством смесване с фармацевтично приемливи нетоксични ексципиенти и носители. Такива състави могат да бъдат получени за парентерално администриране, по-специално, под формата на течни разтвори или суспензии; или за орално администриране, по-специално, под формата на таблетки или капсули; или за администриране през носа, по-специално, под формата на прахове, капки за нос или аерозоли; или за дермално администриране, по-специално, по трансдермален начин.

Обикновено съставите се администрират в единична дозична форма и могат да бъдат получени по метод, известен на специалистите в областта, например, както е описано в Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Pub. Co., Easton, PA, 1980). Съставите за парентерално администриране могат да съдържат обичайните ексципиенти като стерилна вода или салин, полиалкиленгликоли като полиетиленгликол, масла и растителни мазнини, хидрирани нафталини и др. В частност, за контролиране на освобождаването на активните съединения, биосъвместим, биоразградим лактиден полимер, лактид/гликолиден съполимер или полиоксетилен-полиоксипропиленови съполимери могат да бъдат ефективни ексципиенти. Други потенциално полезни системи за парентерално администриране включват частици от етиленвинилацетатен съполимер, осмотични помпи, имплантируеми системи за инфузия и липозоми. Съставите за инхалации съдържат като ексципиенти, например, лактоза, или те могат да бъдат водни разтвори, съдържащи, например, полиоксетилен-9-лаурилов етер, гликохолат и деоксихолат, или маслени разтвори за администриране под формата на капки за нос, или като гел, който се прилага през носа. Съставите за парентерално администриране могат също да включват гликохолат за букално администриране, салицилат за ректално администриране, или лимонена киселина за вагинално администриране. Съставите за трансдермални лепенки, за предпочитане, представляват липофилни емулсии.

Съединенията, съгласно настоящото изобретение, могат да се прилагат като самостоятелен активен агент или във фармацевтичен състав. Или пък, те могат да бъдат използвани в комбинация с други активни ingrediente, например, други растежни фактори, които улес-

няват невроналното оцеляване или аксоналното регенериране при болести и нарушения.

Съединението с формула I и неговите фармацевтично приемливи соли могат да бъдат администрирани орално или не орално, например, йод формата на мехлем или инжекция. Концентрацията на съединенията, съгласно настоящото изобретение, в терапевтичните състави може да се изменя. Концентрацията зависи от фактори като общата доза на лекарството, което ще се администрира, химичните характеристики (например, хидрофобност) на прилаганото съединение, начина на администриране, възрастта, телесното тегло и симптомите на пациента и т.н. Съединенията, съгласно настоящото изобретение, могат да бъдат под формата на воден физиологичен буферен разтвор, съдържащ от около 0.1 до 10% тегл./об. съединение за парентерално администриране. Обикновено дозата се прилага в граници от около 1 microg/kg до около 1 g/kg телесно тегло дневно; предпочитаните граници на дозата са от около 0.01 до около 100 mg/kg телесно тегло дневно; и, най-вече от около 0.1 до около 20 mg/kg телесно тегло от един до четири пъти дневно. Предпочитаната доза на лекарството, което ще се администрира вероятно зависи от различния вид и степен на развитие на болестта или нарушението, общото здравословно състояние на отделния пациент, относителната биологична ефикасност на избраното съединение и ексципиента и начина на администриране.

Съединението с формула I и неговите фармацевтично приемливи соли могат да бъдат администрирани самостоятелно или под формата на различни фармацевтични състави, според фармакологичната активност и целта на администриране. Фармацевтичните състави, съгласно настоящото изобретение, могат да бъдат приготвени посредством хомогенно смесване на ефективно количество от съединение с формула I или негова фармацевтично приемлива сол, като активен ингредиент, с фармацевтично приемлив носител. Носителят може да бъде под различна форма в зависимост от формата на състава, подходяща за администриране. Желателно е, такива фармацевтични състави да се приготвят в единични дозични форми, подходящи за орално или не орално администриране. Формите за не орално администриране включ-

ват мехлем и инжекция.

Таблетки се приготвят при използване на ексципиенти като лактоза, глюкоза, сукроза, манитол и метилцелулоза; дезинтегриращи средства като нишесте, натриев алгинат, калциева карбоксиметилцелулоза и кристална целулоза; лубриканти като магнезиев стеарат и талк; свързващи вещества като желатин, поливинилов алкохол, поливинилпирилон, хидроксипропилцелулоза и метилцелулоза; повърхностноактивни вещества като естер на сукроза и мастна киселина и естер на сорбитол и мастна киселина и други по конвенционален начин. Предпочита се, всяка таблетка да съдържа 15-300 mg активен ингредиент.

Гранули се приготвят при използване на ексципиенти като лактоза и сукроза; дезинтегриращи средства като нишесте; свързващи вещества като желатин, и други по конвенционален начин. Прахове се приготвят при използване на ексципиенти като лактоза и манитол и други по конвенционален начин. Капсули се приготвят при използване на желатин, вода, сукроза, гума арабика, сорбитол, глицерин, кристална целулоза, магнезиев стеарат, талк и други по конвенционален начин. Предпочита се, всяка капсула да съдържа 15-300 mg активен ингредиент.

Съставите под формата на сироп се приготвят при използване на захари, като сукроза, вода, етанол, и други по конвенционален начин.

Мехлеми се приготвят при използване на мехлемни бази като вазелин, течен парафин, ланолин и макрогол; емулгатори като натриев лауриллактат, бензалкониев хлорид, естер на сорбитан и мономастна киселина, натриева карбоксиметилцелулоза и гума арабика и други по конвенционален начин.

Съставите под формата на инжекции се приготвят при използване на разтворители като вода, физиологичен салин, растителни масла (например, маслиново масло и фъстъчено масло), етилолеат и пропиленгликол; солубилизатори като натриев бензоат, натриев салицилат и уретан; изотонични средства като натриев хлорид и глюкоза; консерванти като фенол, крезол, p-хидроксибензоен естер и хлорбутанол; антиоксиданти като аскорбинова киселина и натриев пиросулфит и други по конвенционален начин.

Примери за изпълнение на изобретението

Настоящото изобретение е илюстрирано посредством следващите примери, които внасят яснота в настоящото изобретение. Тези примери само илюстрират настоящото изобретение, без да ограничават неговия обхват.

Пример 1

Инхибиране на активността *trk A* тирозин киназата

Избрани инденопиролокарбазоли, съдържащи мостова връзка, се тестват за определяне на тяхната способност да инхибират активността на киназата на *trk A* цитоплазмен домен на проявен при човека бакуловирус, посредством анализ на база ELISA, описан в Angeles et al.. Anal. Biochem. 236: 49-55. 1996. Накратко, микротитърна плочка с 96 гнезда се покрива с разтвор на субстрат (рекомбинантна човешка фосфолипаза С-гамма1/глутатион S-трансфераза протеин

(Rotin et al., EMBO J., 11: 559-567. 1992). Изследванията за инхибиране се провеждат в смеси за анализ от 100 microl, съдържащи 50 mM Hepes, pH 7.4, 40 microM ATP, 10 mM манганов дихлорид, 0.1% BSA, 2% диметилсулфоксид и различни концентрации инхибитор. Реакцията се иницира чрез прибавяне на *trk* киназа и се оставя да протича в продължение на 15 min при 37°C. След това се прибавя анти тяло на фосфотирозин (UBI), последвано от вторично свързано с ензим анти тяло, маркирана с козя антимиша IgG (Bio-Rad) алкална фосфатаза. Активността на свързания ензим се измерва с усилена детекционна система (Gibco-BRL). Данните от инхибирането са анализирани посредством сигмоидално уравнение, зависещо от дозата (изменение на наклона) в GraphPad Prism. Концентрацията, която води до 50% инхибиране на активността на киназата, се означава като "IC₅₀". Резултатите са представени в Таблица 2.

Таблица 2

Инхибиторен ефект на инденопиролокарбазоли, съдържащи мостова връзка, върху активността на *trk* киназата

Съединение No.	<i>trk A</i> (%инх.@300 nM) IC ₅₀ . nM
II-1	13
II-2	(20)
II-3	9
II-4a	76
II-4b	16
II-5	72
II-6	6
II-7a	11
II-7b	5
II-8	254
II-9	(34)
II-10	(17)
II-11	121
II-12	17
II-14a	14
II-14b	242

Пример 2

Инхибиране на стимулираното от NGF trk фосфорилиране при получаване на цяла клетка

Инхибирането на стимулираното от NGF фосфорилиране на trk от избрани инденопиролокарбазоли, съдържащи мостова връзка, се осъществява посредством модифициран метод, както е описан по-долу, на описания в US 5,516,771). NIH3T3 клетки, заразени с trk A растат в съдчета от 100 nm. Субслетите клетки се оставят гладни откъм серум посредством заместване на средата с безсерумен 0.05% BSA-DMEM, съдържащ съединение (100 nM и 1 microM) или диметилсулфоксид (добавен към контролите) в продължение на 1 h при 37°C. След това към клетките се прибавя NGF (Harlan/Bioproducs for Science) в концентрация 10 ng/ml в продължение на 5 min. Клетките се разтварят в буфер, съдържащ детергент или инхибитори на протеазата. Избистрените клетъчни разтвори се нормализират до протеин посредством BCA метод и се иму-

нопресичат с ати-trk антитяло. Поликлонално анти-trk антитяло се получава спрямо пептид, съответстващ на 14 аминокиселини на карбоксилната група на trk (Martin-Zanca et al., Mol. Cell. Biol., 9, 24-33, 1989). Имунокомплексите се събират върху зърна от протеин А сефароза (Sigma Chem. Co., St. Lois, MO), разделят се посредством SDS полиакриламид гелова електрофореза (SDS-PAGE) и се пренасят на мембрана от поливинилидендифлуорид (PVDF). Мембраната се пролива с антифосфотирозин антитяло (UBI), последвано от инкубиране с пероксидаза от хрян, свързана с кози антимиши IgG (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA). Фосфорилираните протеини се визуализират с помощта на EGL (Amersham Lite Science, Inc., Arlington Heights, IL). Областта на trk протеиновата ивица се измерва и се сравнява с контролата, стимулирана с NGF. Използваната точкова система за инхибиране на база на процентно понижаване на ивицата на trk протеина е следната: 0 = няма понижаване; 1 = 1-25%; 2 = 26-49%; 3 = 50-75%; 4 = 76-100%. Резултатите са показани в таблица 3.

Таблица 3

Ефект на инденопиролокарбазолите, съдържащи мостова връзка, върху стимулираното от NGF trk A фосфорилиране в NIH3T3 клетки

Точки на инхибиране

Съединение No.	при 100 nm	при 1000 nM
II-1	3	4
II-3	1	4
II-4b	0	2
II-6	4	4
II-7a	3	4
II-7b	3	4

Пример 3

Инхибиране на активността на рецепторната киназа на васкуларния, ендотелиален растежен фактор

Инденопиролокарбазолите, съдържащи мостова връзка, се изследват за инхибиторен ефект върху активността на киназата на VEGF рецепторната киназа на бакуловирус (човешки flk-1, KDR, VEGFR2) при използване на горепосредствения метод при ELISA анализа на trk A киназата. Реакционната смес на киназата, състояща се от 50 mM Hepes, pH 7.4, 40 microM ATP, 10 mM манганов дихлорид, 0.1% BSA, 2% диметилсулфоксид и различни концентрации

инхибитор, се пренася в покрити с PLC-гама/GST плочки. Прибавя се VEGFR киназа и се оставя реакцията да протече 15 min при 37°C. Откриването на фосфорилирания продукт се извършва посредством прибавяне на антитяло на фосфотирозин (UBI). Получава се вторично свързано с ензим антитяло, което разрушава антитяло-фосфорилирания PLC-гама/GST комплекс. Активността на свързания ензим се измерва с усилен детекционен систем (Gibco-BRL). Данните от инхибирането са анализирани посредством сигмоидно уравнение, зависещо от дозата (изменение на наклона) в GraphPad Prism. Резултатите са представени в Таблица 4.

Инхибиторен ефект на инденопиролакарбазоли, съдържащи мостова връзка, върху активността на VEGF рецепторна киназа

Съединение No.	VEGFR киназа (%инх.@300 nM) IC ₅₀ , nm
II-1	30
II-1b	67
II-2	>10,000
II-3	71
II-4a	17
II-4b	184
II-5	398
II-6	9
II-7a	87
II-7b	260
II-8	26
II-9	318
II-10	601
II-11	205
II-12	20
II-13	8
II-14a	32
II-14b	538
II-15	25
II-16a	43
II-16b	57

Пример 4

Инхибиране на активността на протеин киназа С

Активността на протеин киназа С се оценява с помощта на Millipore Multiscreen TCA "in plate" анализ, описан от Pitt, A. M. and Lee, C.. J. *Biomol.Screening*, 1: 47-51, 1996. Анализът се провежда на Multiscreen-DP плочки с 96 гнезда (Millipore). Всяка смес за анализ от 40 ml съдържа 20 mM Hepes, pH 7.4, 10 mM магнезиев дихлорид, 2.5 mM EGTA, 2.5 mM калциев дихлорид, 80 mg/ml фосфатидилсерин, 3.2 mg/ml диолеин, 200 mg/ml хистон H-1 (Fluka), 5 mM [Y-³²P]ATP, 1.5 ng протеин киназа С (UBI; смесени изозими на a, b, g), 0.1% BSA, 2% диме-

тилсулфоксид и изследваните инденопиролакарбазоли, съдържащи мостова връзка. Оставя се реакцията да протече 10 min при 37°C, след което се фиксира чрез прибавяне на ледено студена 50% трихлороцетна киселина. Плочките се оставят в продължение на 30 min при 4°C, след което се промиват с ледено студена 25% трихлороцетна киселина. Към плочките се прибавя сцинтилационен коктейл и се определя радиоактивността с помощта на Wallac MicroBeta 1450 PLUS сцинтилационен брояч. Стойностите на IC₅₀ се изчисляват посредством сигмоидално уравнение, зависещо от дозата (изменение на наклона) в GraphPad Prism. Резултатите са представени в Таблица 5.

Инхибиторен ефект на инденопиролокарбазоли, съдържащи мостова връзка, върху активността на протеин киназа C

Съединение No.	PKC (%инх.@300 nM) IC ₅₀ , nm
II-1	1300
II-2	(-9)
II-3	(23)
II-4a	(18)
II-4b	(28)
II-5	(37)
II-6	221
II-7a	696
II-7b	568
II-8	1078
II-9	(5)
II-10	(5)
II-11	(19)
II-12	518
II-13	576
II-14a	126
II-14b	1239
II-15	(02)
II-16a	46

Пример 5

Инхибиране на активността на получената от тромбоцити рецепторна киназа на растежния фактор

Инденопиролокарбазолите, съдържащи мостова връзка, се изследват за инхибиторен ефект върху активността на киназата на PDGFβ рецепторната киназа на бакуловирус при използване на гореописания метод при ELISA анализа на trk A киназата. Анализът се провежда в покрити със субстрат (PLC-γ/GST) микротитърни плочки с 96 гнезда. Всяка реакционна смес от 100 μl съдържа 50 mM Hepes, pH 7.4, 20 μM ATP, 10 mM манганов дихлорид, 0.1% BSA, 2% диметилсулфоксид и различни концентрации инхибитор. Реакцията се инициира чрез прибавяне на предварително фосфорилиран рекомбинантен човешки ензим (10 ng/ml PDGFβ) и се оставя да протече 15 min при

37°C. Предварително фосфорилираният ензим се приготвя преди употреба чрез инкубиране на киназата в буфер, съдържащ 20 μM ATP и 10 mM манганов дихлорид в продължение на 1 h при 4°C. Откриването на фосфорилиран продукт се извършва чрез прибавяне на пероксидаза от хрян (HRP), свързана с антифосфотирозин антитяло (UBI). Разтворът на HRP субстрата, съдържащ 3,3'-5,5'-тетраметилбензидин и водороден пероксид се прибавя по-късно и плочките се инкубират в продължение на 10 min при стайна температура. Реакцията се спира с киселина и полученото поглъщане се отчита при 450 nm посредством Microplate Bio-kinetics Reader (Bio-Tek Instrument EL 312e). Данните от инхибирането се анализират посредством сигмоидно уравнение, зависещо от дозата (изменение на наклона) в GraphPad Prism. Резултатите са представени в Таблица 6.

PDGFR инхибиторен ефект на инденопиролокарбазоли, съдържащи мостова връзка

Съединение No.	PDGFR (%инх.@300 nM) IC ₅₀ , nm
II-1	1383
II-2	(7)
II-3	(28)
II-4a	(0)
II-4b	(17)
II-5	1076
II-6	96
II-7a	(36)
II-7b	(34)
II-8	(15)
II-9	(24)
II-10	(23)
II-11	(15)
II-12	125
II-13	1229
II-14a	81
II-14b	1406

Пример 6

Повишаване на активността на ChAT в 30 гръбначен мозък

Както беше показано по-горе, ChAT пред- 35 ставлява специфичен биохимичен маркер за функционални холинергични неврони. Холинергичните неврони имат основен принос във формирането на хипокампуса, обонятелните ядра, интерпедункуларните ядра, мозъчната кора, сливиците и части от таламуса. В гръбначния мозък, моторните неврони са холинергични неврони, които съдържат ChAT (Phelps et al., J. Comp. Neurol., 40 273: 459-472, 1988). Активността на ChAT се из-

ползва за изучаване на ефектите на невротрофините (например, NGF или NT-3) върху оцеляването и/или функциите на холинергичните неврони. ChAT анализът служи също като индикация за регулирането на нивата на ChAT в холинергичните неврони. Инденопиролокарбазолите, съдържащи мостова връзка, повишават активността на ChAT при анализ на ембрионалния гръбначен мозък на плъхове (Таблица 7). Например, при тези анализи, съединението директно се прибавя към култура от гръбначен мозък. Съединенията, които повишават активността на ChAT поне със 120% от контролната активност, се считат за активни.

Таблица 7

Повишаване на активността на ChAT в гръбначен мозък от инденопиролокарбазоли, съдържащи мостова връзка

ChAT в гръбначен мозък		
% контрол		
Съединение No.	Активност при 30 nm	Максимална активност
II-1	114	139 @ 300 nm

Методи: Ембрионални клетки от гръбначен мозък на плъх се разтварят и експериментът се провежда, както е описано в Smith et al., *J. Cell. Biology*, 101:1608-1621 (1985); Glicksman et al., *J. Neurochem.*, 61: 210-221 (1993). Разтворените клетки се получават от гръбначни мозъци на плъхове (14-15 ембрионален ден) посредством стандартен метод на разтваряне в трипсин (Smith et al., *supra*). Клетките се поставят 6×10^5 клетки/cm² върху гнезда от пластична тъкан, покрита с поли-L-орнитин в N2 среда без серум, в която е добавен 0.05% албумин от

волски серум (BSA) (Bottenstein et al., *PNAS USA* 76: 514-517, 1979). Културите се инкубират при 37°C във влажна атмосфера на 5 % въглероден диоксид/95 % въздух в продължение на 48 h. ChAT активността се измерва след 2 дни *in vitro* посредством модифициран метод на Fonnum (Fonnum, *J. Neurochem.*, 24: 407-409, 1975), съгласно McManaman et al. и Glicksman et al. (McManaman et al., *Developmental Biology*, 125: 311-320 (1988); Glicksman et al., *J. Neurochem.*, *supra*).

Съединенията с формула II, описани в примерите, са показани в Таблица 8. R¹, R⁴, R⁶ и R⁷ са водород; Y е кислород; и n е 1.

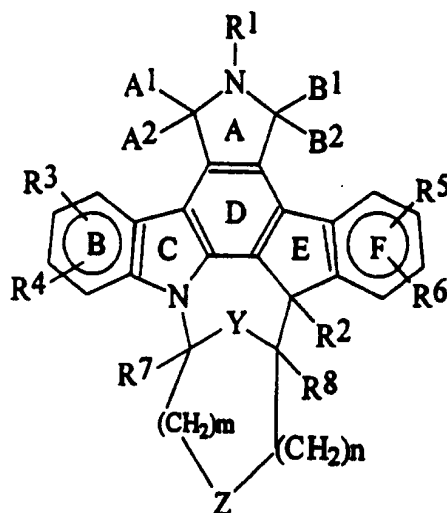


Таблица 8

Compound No.	A ₁ A ₂	B ₁ B ₂	R ₂	R ₃	R ₅	R ₆	Z	m
II-1	H, H	O	H	H	H	H	bond	1
II-1b	H, H	O	H	H	H	H	bond	1
II-2	H, H	O	Et	H	H	H	bond	1
II-3	H, H	O	H	H	H	Me	bond	1
II-4a	H, H	O	H	H	H	Me	bond	2
II-4b	H, H	O	H	H	H	Me	bond	2
II-5	H, H	O	H	3-Br	H	Me	bond	1
II-6	H, H	O	H	H	10-OMe	H	bond	1
II-7a	H, H	O	H	H	H	Me	O	1
II-7b	H, H	O	H	H	H	Me	O	1
II-8	O	H, H	H	H	H	H	bond	1
II-9	H, H	O	H	3-(3'-NH ₂ -Ph)	H	H	bond	1

II-10	O	O	OH	H	H	H	bond	1
II-11	H, H	O	H	H	H	CO ₂ -Et	bond	1
II-12	H, H	O	H	H	H	CH ₂ -OH	bond	1
II-13	H, H	O	H	H	9-OMe	H	bond	1
II-14a	H, H	O	H	H	H	H	bond	1
II-14b	H, H	O	H	H	H	H	bond	1
II-15	H, H	O	H	3-CH ₂ O-CH ₂ OEt	H	H	bond	1
II-16a	H, H	O	H	H	H	H	O	1
II-16b	H, H	O	H	H	H	H	O	1

Общо описание на синтетичните методи и примерите

Общият синтетичен начин, използван за получаване на инденопиролокарбазолите, съдържащи мостова връзка, съгласно настоящото изобретение е показан на фигури 1 и 2. Общите методи за синтез на инденопиролокарбазоли (III)/(VII) се осъществяват, както е описано в US 5,705,511, съдържанието на който е дадено за сравнение. Когато R¹ е водород, лактамовият азот на инденопиролокарбазоли (III)/(VIII) е защитен с подходяща защитаваща група, която води до получаване на (IV)/(IX). Защитените съединения се третира с подходяща база в безводен органичен разтворител(и), при което се получава тъмночервен разтвор, който представлява карбанион. Взаимодействието на карбаниона с бифункционално вещество (V) води до осъществяване на електрофилно присъединяване към C=Y връзката на (V), при което се получава междинно съединение (VI)/(X). При третирането на междинните съединения (VI)/(X) и/или (VII)/(XI) или със сулфонова киселина, или с Люисова киселина, например, бортрифлуорид етерат, се получават инденопиролокарбазоли, съдържащи мостова връзка, (I)/(II).

Защитата на лактамния азот (показана на фигури 3 и 4) може да се осъществи по катализиран или с киселина или с основа метод. Катализираната от киселина реакция може да протече със свързан със смола реактив, позволяващ имобилизиране на инденопиролокарбазол (III)/(VIII) на полимерен супорт, като такъв, на база полистирен. киселинна смола на Rink (XII)

(фигура 3), при което се получава (XIII). Или пък, катализираната от киселина реакция може да протече с разтворим реактив до получаване на съединение (XIV) (фигура 4). Защитено съединение (XV) се получава при катализиране с база (фигура 4).

На фигура 5 са описани някои методи за получаване на междинно съединение (V). Метод (а) се състои в трансформиране на различни ацетали (XVI) до (XVII, Z = връзка). Например, естер-ацеталкетал (XVI, D = COOR) напълно се редуцира до съответния алкохол и след това се окислява (например, окисляване на Swern или Dess-Martin) до алдехид-ацетал/кетал (XVII, R⁸ = водород). Или пък, естер-ацетал/кетал (XVI, D = COOR) частично се редуцира с DIBAL до директно получаване на алдехид (XVII, R⁸ = водород). По същия начин, при редуцията на нитрил-ацетал (XVI, D = CN) с DIBAL се получава алдехид (XVII, R⁸ = водород). Кето-ацетали/кетал се получават при прибавяне на реактиви на Grignard към Weinreb amid-ацетал кетал (XVI, D = CON(OMe)Me).

Междинното съединение (XVII, Z = връзка) може също да бъде получено по двуетапен метод, наречен Метод (б). При прибавянето на органометалин реактив (XIX) към ацетал/кетал (XVIII) се получава алкен (XX), който при озонлиза, последвана от редукция, дава кетоацетал кетал (XVII). Получаването на междинно съединение (XVII, Z = хетероатом) по двуетапен метод, е означено като Метод (в). При свързване на ацетал (XXII) с алкен (XXI), последвано от озонлиза (и редукция) на полученния алкен се получава кето-ацетал/кетал (XVII).

Или пък, междинно съединение (XVII, Z = хетероатом) се получава по двуетапен метод, наречен Метод (г). При взаимодействие на съединение (XXIV) с ацетал/кетал (XVIII) се получава (XXV), който се трансформира в кето-ацетал/кетал (XVII) по метода, описан в Метод (а). При кондензиране на кето-ацетал/кетал (XVII) с хидроксиламини, хидразини, N-алкил-N-алкоксиамины и амини, се получава междинно съединение (XXVI) с електрофилна C=N функционалност.

Свързаният със смола инденопиролокарбазол (XIII) (Фигура 6, Метод А) се третира с излишък от реактив на Grignard, като база, което води до получаване на тъмночервен разтвор на карбанион. При следващо взаимодействие с (V) се получават продукти, получени при електрофилно присъединяване към C=Y групата. След водна обработка и отцепване на продукта(ите) с разрежена киселина (1% трифлуороцетна киселина в метиленхлорид) от смолата, се изолира съединение(я) (XXVII) и/или (XXVIII). При третиране на междинните съединения (XXVII) и/или (XXVIII) или със сулфонова киселина, или с Люисова киселина, например, бортрифлуорид етерат, се получават инденопиролокарбазоли, съдържащи мостова връзка, (II).

Подобен начин се прилага при взаимодействие на разтворимо междинно съединение със защитен лактам, например, (XV) (Фигура 7, Метод Б). В този случай, обаче, междинното съединение (XV) се третира с Triton B в пиридин като база, вместо реактив на Grignard. Междинните съединения (XXIX) и/или (XXX) могат да бъдат изолирани със защитаваша лактама група, която подлежи на хроматографско пречистване. Както при Метод А, (Фигура 6), при третирането с Люисова киселина, например, бортрифлуорид етерат, се получават инденопиролокарбазоли, съдържащи мостова връзка, (II), в които R¹ е водород.

Въвеждането на групите R³, R⁴, R⁵ и R⁶ може да се извърши, както е описано в US 5,705,511 и US 4,923,986, съдържанието на които е дадено за сравнение. Заместителят R³ може да бъде введен и след получаване на инденопиролокарбазолите, съдържащи мостова връзка, както е показано на Фигура 8. Третата позиция на пръстена В е бромана с NBS, при което се получава съединение (XXXI). След това се въвежда въглероден фрагмент при катализирани с палатий реакции на Stille, Suzuki, Heck, Kumada или Castro-Stephens до получаване на съединения

(XXXII), (XXXIII) и т.н. В допълнение, от съединение (XXXI) лесно се получават съединения, в които бромът е заместен с хетероатом, например, група на база амин по катализирана с палатий реакция на аминирање на Buchwald.

При инденовия въглероден атом на пръстена Е, чрез окисление, може да бъде въведена свързана с кислород група, както е показано на Фигура 9, съединение (XXXIV). Това води, също така, до окисление на метиленовата група на лактама (пръстен А) като се получава, както е показано, имидно производно.

Пример 7

Получаване на Rink свързани със смола междинни съединения: (XIII-A), (XIII-B), (XIII-C), (Фигура 3)

Пример 7-A

В тригърлена облодънна колба, снабдена с механична бъркалка и сифон на Dean-Stark, последователно се поставят Rink киселинна смола XII (10.00 g, 0.64 mmol/g), 1-метил-2-пирролидинон (80 ml), бензен (350 ml), VIII-A [A¹, A² = H₂, B¹, B² = O, R³ = R⁴ = R⁵ = R⁶ = H] (3.00 g) и р-толуенсулфонова киселина (1.00 g). Реакционната смес се загрява при кипене в продължение на 20 h и след това се филтрува. Смолата се промива с тетраhydroфуран (5 x 175 ml) и филтратът се отделя. След това смолата последователно се промива с диметилсулфоксид (4 x 100 ml), 2% воден разтвор на натриев бикарбонат (4 x 100 ml), вода (4 x 100 ml), диметилсулфоксид (2 x 200 ml), тетраhydroфуран (4 x 100 ml) и етилацетат (4 x 100 ml). Смолата се суши под вакуум (24 h) до получаване на 11.70 (0.47 mmol/g), свързано със смола VIII-A (XIII-A).

Тетраhydroфурановите промивни води се изпаряват, остатъкът се разрежда с вода (750 ml), получената утайка се филтрува и последователно се промива с вода, 2% воден разтвор на натриев бикарбонат (4 x 100 ml) и вода (4 x 100 ml). След сушене под вакуум се получава VIII-A (1.28 g).

Пример 7-B

По същия начин, VIII-B [A¹, A² = O, B¹, B² = H₂, R³ = R⁴ = R⁵ = R⁶ = H] (0.5 g) се свързва с Rink киселинна смола XII (1.52 g) до получаване на 1.58 g свързано със смола VIII-B, (XIII-B).

Пример 7-C

По същия начин, VIII-C [A¹, A² = H₂, B¹, B² = O, R³ = R⁴ = R⁵ = H, R⁶ = 10-OMe] (1.02 g) се свързва с Rink киселинна смола XII (3.12 g) до получаване на 3.70 g (0.46 mmol/g) свързано със смола VIII-C, (XIII-C) и допълнително получе-

но съединение VIII-C (0.44 g).

Пример 8

Получаване на съединение (II-1), съединение (II-2), съединение (II-3), съединение (II-4), съединение (II-4b), съединение (II-6) и съединение (II-8) (Метод А, Фигура 6)

Пример 8-А

Към суспензия на (XIII-A) (1.25 g) в тетраhydroфуран (24 ml) се прибавя 1.0 M разтвор на EtMgBr (6.25 ml в тетраhydroфуран) и реакционната смес се разбърква в продължение на 1 h преди прибавянето на HMPA (5.0 ml). След разбъркване в продължение на 10 min, се прибавя диетоксибутиралдехид (3.0 g), (който се получава съгласно метод, описан в литературата от Paquette, L. A., Backhaus, D., Braum, R., Underiner, T. L. и Fuchs, K., J. Am. Chem. Soc., 1997, 119, 9662-71) и реакционната смес се разбърква в продължение на 20 h. Реакцията се спира чрез прибавяне на 10% воден разтвор на амониев хлорид (5 ml) и се филтрува. Смолата се промива с 10% воден разтвор на амониев хлорид (3 x 10 ml), вода (3 x 10 ml), тетраhydroфуран (3 x 10 ml), диметилформамид (3 x 10 ml), вода (3 x 10 ml), тетраhydroфуран (3 x 10 ml) и етер (3 x 10 ml). Смолата се суши под вакуум, поставя се в метиленхлорид (15 ml) и се третира с трифлуороцетна киселина (0.15 ml). След разбъркване в продължение на 1 h, реакционната смес се филтрува и филтратът се изпарява. Полученият остатък се поставя в метиленхлорид (15 ml) и се третира с пиридинтосилат (50 mg) и полученият разтвор се разбърква в продължение на 4 h. Тогава реакционната смес се промива с воден разтвор на натриев бикарбонат и разсол и се суши над магнезиев сулфат. След филтруване и изпарение на разтворителя, остатъкът се пречиства посредством високоефективна течна хроматография (Zorbax RX-8, 4 x 25 cm, елуиране с 60% метилцианид/вода тегл./ 0.1% трифлуор-оцетна киселина). Желаните фракции се неутрализират с натриев бикарбонат и се екстрахират с метиленхлорид (3 x 50 ml) и се сушат над магнезиев сулфат. След филтруване и изпарение на разтворителя се получават 70.2 mg от съединение II-1 под формата на бял прах със следните характеристики: ^{13}C NMR (DMSO- d_6) делта 171.8, 143.3, 142.4, 141.4, 140.1, 140.0, 136.6, 129.2, 127.9, 127.4, 127.1, 126.8, 124.1 (2C), 122.7, 121.6, 121.5, 118.3, 112.1, 88.1, 79.2, 56.6, 45.6, 33.4, 24.8;

^1H NMR (DMSO- d_6) делта 9.21 (d, J = 7.5, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.98 (d, J = 7.7, 1H), 7.86 (d, J =

8.3, 1H), 7.71 (d, J = 7.3, 1H), 7.49 (dd, J = 7.9, 7.4, 1H), 7.41 (dd, J = 7.5, 7.4 1H), 7.36-7.27 (m, 2H), 6.86 (d, J = 6.0, 1H), 5.63-5.58 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.53 (d, J = 3.3, 1H), 2.23-2.14 (m, 1H), 1.96-1.92 (m, 1H), 0.96-0.88 (m, 1H), 0.60-0.57 (m, 1H); MS m/z (M+H) изчислено 379, наблюдавано 379.

Също така, посредством препаративна високоефективна течна хроматография, от тази реакционна смес на продукти се изолира съединение II-2 (0.5 mg) със следните характеристики: ^1H NMR (DMSO- d_6) делта 9.17 (d, J = 1.8, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.98 (d, J = 7.0, 1H), 7.85 (d, J = 6.8, 1H), 7.57 (d, J = 6.8, 1H), 7.49 (dd, J = 7.9, 7.4, 1H), 7.44-7.26 (m, 3H), 6.81 (d, J = 6.0, 1H), 5.43-5.33 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 2.23-2.14 (m, 1H), 1.96-1.92 (m, 1H), 1.45-1.55 (m, 2H), 0.96-0.88 (m, 1H), 0.60-0.57 (m, 1H), 0.29 (t, J = 7.0, 3H); MS m/z (M+H) изчислено 407, наблюдавано 407.

Пример 8-Б

По същия начин, описан по-горе за съединение II-1, смола (XIII-A) (70.3 mg) се третира с 1,1-диетокси-2-пентанон (0.75 ml) (получен съгласно метод, описан в литературата от Sworin, M., Neuman, W. L., J. Org. Chem., 1988, 53, 4894-6) до получаване на съединение II-3 (3.5 mg), което се изолира посредством препаративна тънкослойна хроматография (силикагел, елуиране с 50% етилацетат/толуен), със следните характеристики: ^1H NMR (DMSO- d_6) делта 9.42 (d, J = 8.2, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.4, 1H), 7.79 (d, J = 8.3, 1H), 7.71 (d, J = 7.1), 7.50-7.20 (m, 4H), 6.81 (d, J = 5.9, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.46 (s, 1H), 2.35-2.20 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.75-1.60 (m, 1H), 1.25-1.00 (m, 1H), 0.35-0.15 (m, 1H); MS m/z (M+H) изчислено 393, наблюдавано 393.

Пример 8-В

По същия начин, (XIII-A) (74.3 mg) се третира с 1,1-диетокси-2-хексанон (получен съгласно метод, описан в литературата от Brenner, J. E., J. Org. Chem., 1961, 26, 22-7) до получаване на съединение II-4a (1.06 mg), което се изолира посредством препаративна високоефективна течна хроматография (Zorbax RX-8, 4 x 25 cm, елуиране с 65% метилцианид вода тегл./0.1 % трифлуороцетна киселина). Съединение II-4a е със следните характеристики: ^1H NMR (DMSO- d_6) делта 9.30 (d, J = 8.3, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.2, 1H), 7.65 (d, J = 8.5, 1H), 7.59 (d, J = 7.5), 7.48 (dd, J = 7.8, 7.2, 1H), 7.39-7.15 (m, 3H), 6.31 (dd, J = 5.9, 5.5, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.88

(s, 2H), 0.88 (s, 3H), другите алифатни сигнали се припокриват с пиковите на разтворителя; MS m/z (M+H) изчислено 407, наблюдавано 407. Съединение II-4b е със следните характеристики: $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) делта 9.43 (d, $J = 8.1$, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 7.3$, 1H). 7.75-7.65 (m, 2H), 7.49 (dd, $J = 7.0$, 6.4, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.2$, 8.1, 1H), 7.36-7.25 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.50 (s, 1H), 1.95 (s, 3H), другите алифатни сигнали се припокриват с пиковите на разтворителя; MS m/z (M+H) изчислено 407, наблюдавано 407.

Пример 8-Г

По същия начин, (XIII-C) (1.00 g) се третира с диетоксибутиралдехид (3.65 g) до получаване на съединение II-6 (87.8 mg), което се изолира посредством препаративна високоефективна течна хроматография (Zorbax RX-8, 2.5 x 25 cm, 65% метилцианид/вода тегл. 0.1 % трифлуороцетна киселина) и има следните характеристики: $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) делта 9.09 (d, $J = 8.6$, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 7.4$, 1H). 7.84 (d, $J = 8.3$, 1H). 7.47 (dd, $J = 7.2$, 7.0, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (dd, $J = 7.0$, 7.0, 1H), 6.98 (dd, $J = 8.6$, 1.9, 1H), 6.83 (d, $J = 6.0$, 1H), 5.65-5.55 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.48 (d, $J = 3.9$, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.25-2.10 (m, 1H), 2.08-1.85 (m, 1H), 0.96-0.75 (m, 1H), 0.65-0.50 (m, 1H); MS m/z (M+Na) изчислено 431, наблюдавано 431.

Пример 8-Д

По същия начин, (XIII-B) (153.2 mg) се третира с диетоксибутиралдехид (1.5 ml) до получаване на съединение II-8 (3.6 mg), което се изолира посредством препаративна високоефективна течна хроматография (Zorbax RX-8, 2.5 x 25 cm, 65% метилцианид/вода тегл./ 0.1% трифлуороцетна киселина) и има следните характеристики: $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) делта 9.09 (d, $J = 7.9$, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.81-7.73 (m, 3H), 7.48-7.35 (m, 3H), 7.24 (dd, $J = 7.6$, 7.5, 1H), 6.85 (d, $J = 6.2$, 1H), 5.63-5.59 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.61 (d, $J = 3.6$, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.21-2.13 (m, 1H), 1.96-1.90 (m, 1H), 0.87-0.79 (m, 1H), 0.61-0.56 (m, 1H); MS m/z (M+H) изчислено 379, наблюдавано 379.

Пример 9

Получаване на съединение II-7a и съединение 7b (Метод А, Фигура 6)

Пример 9-А

Получаване на (1,1-диетоксиетокси)ацетон Към студена (0°C) суспензия на натриев хидрид (2.68 g, 60%) в тетраhydroфуран (150 ml) се прибавя 1,1-диетоксиетанол (получен съглас-

но метод, описан в литературата от Zirkle, C. L. et al., J. Org. Chem., 1961, 26, 395-407) (9 g) в тетраhydroфуран (20 ml) и реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 1 h преди прибавяне на металилхлорид (8.0 ml). Реакционната смес се нагрява мри кипене една нощ, охлажда се и се филтрува през слой целит. Разтворителят се отделя при изпарение при въртене и остатъкът се пречиства посредством колонна хроматография (силициев двуокис, 20% етер хексан) до получаване на 1,1-диетоксиетилметалилов етер (11.5, 90%). Озонолизата на замръзнал (-30°C) разтвор на този етер (6.00 g) в етилацетат (80 ml) се провежда, докато престане да се открива изходно вещество по данни от тънкослойна хроматография (1 h). Тогава реакционната смес се продухва с кислород, третира се с палатиев хидроокис (150 mg) и се разбърква в атмосфера на водород една нощ. Катализаторът се отфилтрува и филтратът се концентрира в ротационен изпарител. Полученият остатък се пречиства посредством колонна хроматография (силициев двуокис, 20% етер/хексан) до получаване на съединението от заглавието (4.53 g, 82%).

Пример 9-Б

Съгласно Метод А (Фигура 6), смола (XIII-A) (230.2 mg) се третира с EtMgBr (1.25 ml), последвано от (1,1-диетоксиетокси)ацетон (Пример 8-А) (1.2 ml). След обработване и отцепване от смолата, порция от суровата смес на реакционния продукт (10.5 mg) се поставя в метиленхлорид (20 ml) и се третира с бортрифлуоридетерат (20 ul). След разбъркване в продължение на 2.5 h, разтворът се промива с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат и разсол преди сушенето над магнезиев сулфат. След филтруване и отделяне на разтворителя, полученият остатък се пречиства посредством препаративна високоефективна течна хроматография (Zorbax RX-8, 4 x 25 cm, 65% метилцианид/вода тегл./ 0.1 % трифлуороцетна киселина) до получаване на съединение II-7a (2.34 mg) и съединение II-7b (1.34 mg). Съединение II-7a има следните характеристики: $^1\text{H NMR}$ (CDCl $_3$) делта 9.35-9.20 (m, 1H), 7.87 (d, $J = 7.6$, 1H), 7.62 (d, $J = 7.0$, 1H), 7.60-7.45 (m, 1H), 7.49 (dd, $J = 7.7$, 7.5, 1H), 7.40 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.35-7.26 (m, 3H), 6.22 (s, 1H), 5.20-4.85 (m, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.67 (d, $J = 12.7$, 1H), 3.52 (d, $J = 11.8$, 1H), 3.40 (d, $J = 12.7$, 1H), 3.38 (d, $J = 11.8$, 1H), 1.91 (s, 3H); MS m/z (M+H) изчислено 409, наблюдавано 409. Съединение II-7b има следните

характеристики: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) делта 9.58-9.22 (m, 1H), 7.82 (d, $J = 7.4$, 1H), 7.60-7.40 (m, 3H), 7.37-7.27 (m, 3H), 7.21 (d, $J = 8.1$, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.21 (s, 1H). 5.10-4.80 (m, 1H), 4.59 (d, $J = 13.5$, 1H), 4.38 (dd, $J = 13.5$, 5.3, 1H), 4.21 (d, $J = 13.1$, 1H), 3.82 (d, $J = 13.2$, 1H), 1.13 (s, 3H); MS m/z (M+H) изчислено 409, наблюдавано 409.

Пример 10

Получаване на съединение II-S (Фигура 8)

Към разтвор на съединение II-1 (8.1 mg) в тетраhydroфуран (2 ml) се прибавя NBS (4.6 mg) и реакционната смес се разбърква една нощ. Прибавя се допълнително количество NBS (4.5 mg) и реакционната смес се разбърква в продължение на 2.5 h. Неразтворимият материал се отфилтрува и филтратът се концентрира посредством ротационен изпарител. Полученият остатък се пречиства посредством колонна хроматография (C-18, 65% метилцианид/вода тегл./0.1 % трифлуороцетна киселина). Желаните фракции се неутрализират с натриев бикарбонат и се екстрахират с метиленхлорид (3 x 20 ml) и се сушат над магнезиев сулфат. След филтруване и отделяне на разтворителя се получава съединение II-5 (5.1 mg) като бял прах, който има следните характеристики: $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) делта 9.22 (d, $J = 7.4$, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.7$, 1H), 7.72 (d, $J = 7.0$, 1H), 7.63 (d, $J = 7.8$, 1H), 7.42 (dd, $J = 7.5$, 7.3, 1H), 7.35 (dd, $J = 7.3$, 7.2, 1H), 6.86 (d, $J = 6.0$, 1H), 5.63-5.58 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.54 (d, $J = 3.1$, 1H), 2.30-2.14 (m, 1H), 2.00-1.82 (m, 1H), 0.96-0.88 (m, 1H), 0.62-0.50 (m, 1H); MS m/z (M+H) изчислено 457/9 (1:1), наблюдавано 457/9(1:1).

Пример 11

Получаване на междинно съединение XV (Фигура 4)

Към разтвор на VIII-A [A^1 , A^2 - H_2 , B^1 , B^2 -O, $\text{R}^3=\text{R}^4=\text{R}^5=\text{R}^6=\text{H}$] (1.05 g) в диметилформамид (25 ml) се прибавя триетиламин (0.75 ml) и t-бутилдиметилсилилхлорид (TBS-Cl (0.65 g). След разбъркване в продължение на 3 h реакцията се спира с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат и се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се промива с вода и разсол и се суши над магнезиев сулфат. След филтруване и изпаряване на разтворителя, полученият остатък се титрува с етер до получаване на съединение XV (848 mg). Промивните води се изпаряват и остава остатък, който се пречиства посредством колонна хроматография (силициев двуокис, 1% етилацетат/метиленхлорид) и се получава допълнително количество продукт (502 mg,

общ добив 94%), който има следните характеристики: $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) делта 11.94 (s, 1H), 9.32 (d, $J = 7.6$, 1H), 8.03 (d, $J = 7.7$, 1H), 7.64 (d, $J = 7.2$, 1H), 7.58 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.44 (dd, $J = 7.7$, 7.6, 1H), 7.39 (dd, $J = 7.7$, 7.6, 1H), 7.32 (d, $J = 7.3$, 1H), 7.25 (dd, $J = 7.6$, 7.3, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 0.99 (s, 9H), 0.46 (s, 6H); MS m/z (M+H) изчислено 425, наблюдавано 425.

Пример 12

Получаване на съединение II-1 по Метод B (Фигура 7)

Разтвор на Triton B в пиридин (0.45 M) се получава при разтваряне на 40% разтвор на Triton B в метанол (10 ml) в пиридин (10 ml). Разтворителят се отделя под понижено налягане (20 mm Hg) до краен обем приблизително 8 ml. Остатъкът се разрежда с пиридин 50 ml, филтрува се и се съхранява под азот. Разтвор на XV (20.3 mg) в пиридин (2.0 ml) се продухва с аргон и се третира с 300 microl Triton B (0.45 M в пиридин) и диетоксибутиралдехид (50 microl). След разбъркване в продължение на 2 h, реакционната смес се екстрахира с етилацетат, промива се с 1N водна солна киселина и разсол, и се суши над магнезиев сулфат. След филтруване и изпаряване на разтворителя, адуктът се поставя в метиленхлорид (10 ml) и се третира с бортрифлуоретерат (10 microl). След разбъркване в продължение на 2 h, разтворът се промива с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат и разсол преди сушенето над магнезиев сулфат. При отделянето на разтворителя посредством ротационно изпарение се получава остатък, който се пречиства посредством препаративна високо-ефективна течна хроматография (Zorbax RX-8, 2.5 x 25 cm, 65% метилцианид/вода тегл./0.1% трифлуороцетна киселина). Желаните фракции се неутрализират с натриев бикарбонат и се екстрахират с метиленхлорид (3 x 20 ml) и се сушат над магнезиев сулфат. След филтруване и отделяне на разтворителя, се получава съединение II-1 (добив 11.8 mg, 65%), чиито $^1\text{H NMR}$ и MS спектри, и времето на задържане при високо-ефективната течна хроматография са идентични с тези на продукта, получен и изолиран по Метод A, описан в Пример 8-A

Пример 13

Получаване на съединение II-9 (Фигура 8)

Към суспензия на бромно съединение II-5 (6.2 mg) в 1-пропанол (4.0 ml) се прибавя 3-аминофенилборна киселина (3.8 mg). След разбъркване в продължение на 0.25 h, последова-

телно се прибавят паладиев ацетат (2.0 mg), трифенилфосфин (4.8 mg), натриев карбонат (2.8 mg) и вода (2.0 ml). Сместа се нагрива при кипене на обратен хладник в продължение на 0.75 h, охлажда се, екстрахира се с метиленхлорид и се промива с вода и разсол. Органичният слой се суши над магнезиев сулфат и разтворителят се отделя посредством ротационно изпарение до получаване на остатък, който се пречиства посредством препаративна високоефективна течна хроматография (Zorbax RX-8, 2.5 x 25 cm, 50% метилцианид/вода тегл./ 0.1% трифлуороцетна киселина). Желаните фракции се неутрализират с натриев бикарбонат и се екстрахират с метиленхлорид (3 x 20 ml) и се сушат над магнезиев сулфат. След филтруване и отделяне на разтворителя, се получава съединение II-9 (добив 3.1 mg, 49%), което има следните характеристики: $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) делта 9.22 (d, J = 7.7, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.00-7.25 (m, 8H), 7.12 (dd, J = 7.1, 7.0, 1H), 6.95-6.80 (m, 3H), 6.53 (d, J = 6.0, 1H), 5.63-5.58 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.55 (s, 1H), 2.25-2.10 (m, 1H), 0.65-0.57 (m, 1H); MS m/z (M+H) изчислено 470, наблюдавано 470.

Пример 14

Получаване на съединение II-10 (Фигура 9)

Към разтвор на съединение II-1 (5.0 mg) в диметилсулфоксид (1.0 ml) се прибавя натриев цианид (4.3 mg) и сместа се нагрива при 145°C в продължение на 1 h. Сместа се охлажда, екстрахира се с етилацетат и се промива с вода (3 x 20 ml) и разсол. Органичният слой се суши над магнезиев сулфат, филтрува се и се изпарява до получаване на остатък, който се пречиства посредством препаративна високоефективна течна хроматография (Zorbax RX-8, 2.5 x 25 cm, 55% метилцианид/вода тегл./0.1% трифлуороцетна киселина). Желаните фракции се неутрализират с натриев бикарбонат, екстрахират се с метиленхлорид (3 x 20 ml) и се сушат над магнезиев сулфат. След филтруване и изпаряване на разтворителя, се получава съединение II-10 (добив 2.7 mg, 50%), което има следните характеристики: $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) делта 11.4 (s, 1H), 8.86 (d, J = 7.9, 1H), 8.79 (d, J = 7.6, 1H), 7.90 (d, J = 8.3, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 7.49 (dd, J = 7.6, 7.4, 3H), 7.40 (dd, J = 7.4, 7.3, 1H), 7.35 (dd, J = 7.5, 7.4, 1H), 6.86 (d, J = 6.0, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.40-5.30 (m, 1H), 2.25-2.14 (m, 1H), 2.03-1.90 (m, 1H), 1.10-0.98 (m, 1H), 0.82-0.77 (m, 1H).

Пример 15

Получаване на съединение II-11 (Метод А, Фигура 6)

Съгласно Метод А смола (XIII-A) (150.2 mg) взаимодейства с EtMgBr (1.0 ml), последвано от етил 2.5-диоксопентаноат (Schmidt, U., Reidl, B., Synthesis, 1993, 809) (1.5 ml). След обработване и отцепване от смолата, суровата смес на реакционния продукт се поставя в метиленхлорид (20 ml) и се третира с бортрифлуоридетерат (20 microl). След разбъркване в продължение на 2.5 h, разтворът се промива с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат и разсол преди сушенето над магнезиев сулфат. След филтруване и отделяне на разтворителя, полученият остатък се пречиства посредством препаративна високоефективна течна хроматография (Zorbax RX-8, 4 x 25 cm, 55-75% градиент метил-цианид/вода тегл./0.1 % трифлуороцетна киселина) до получаване на съединение II-11 (6.4 mg), което има следните характеристики: $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) делта 9.36 (d, J = 7.7, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.00 (d, J = 7.7, 1H), 7.83 (d, J = 8.3, 1H), 7.58-7.15 (m, 5H), 6.97 (d, J = 5.9, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.82 (s, 1H), 4.48 (q, J = 7.1, 2H), 2.42-1.91 (m, 2H), 1.37 (t, J = 7.1, 3H), 1.25-0.63 (m, 2H).

Пример 16

Получаване на съединение II-12

Разтвор на съединение II-11 (3.4 mg) в тетраhydroфуран (2 ml) се третира с 2M разтвор на литиев борхидрид (1.0 ml в тетраhydroфуран) и реакционната смес се разбърква в продължение на 1.5 h. Реакцията се спира чрез прибавяне на 1N водна солна киселина (4 ml). След разбъркване в продължение на 20 min, се прибавя 10% воден разтвор на натриева основа (15 ml) и сместа се екстрахира с метиленхлорид (3 x 10 ml). След сушене над магнезиев сулфат, сместа се филтрува и разтворителят се изпарява до получаване на съединение II-12 (0.32 mg), което има следните характеристики: $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) делта 9.35 (d, J = 7.7, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.98 (d, J = 7.7, 1H), 7.83 (d, J = 8.2, 1H), 7.75 (d, J = 8.2, 1H), 7.50-7.25 (m, 4H), 6.84 (d, J = 7.7, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 4.30-4.20 (m, 1H), 2.42-1.91 (m, 2H), 1.25-0.63 (m, 2H); MS m/z (M+H) изчислено 409, наблюдавано 409.

Пример 17

Получаване на съединение II-13

По метода от Пример 11, разтвор на приблизително 95-5 смеси на VIII-C [A^1 , $A^2=H_2$, B^1 , $B^2=O$, $R^3=R^4=R^5=H$, $R^6=OMe$] и VIII-D [A^1 , $A^2=H_2$, B^1 , $B^2=O$, $R^3=R^4=R^6=H$, $R^5=OMe$] (1.25 g) се си-

лират в диметилформаид (45 ml) с триетиламин (0.85 ml) и t-бутилдиметилсилилхлорид (0.65 g) до получаване на VIII-B-TDBMS (1.41 g), който има следните характеристики: $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) делта 11.91 (s, 1H), 9.18 (d, J = 8.6, 1H), 7.99 (d, J = 7.8, 1H), 7.56 (d, J = 8.0, 1H), 7.42 (dd, J = 7.7, 7.6, 1H), 7.30-7.20 (m, 2H), 6.95 (dd, J = 7.6, 2.5, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.45 (s, 6H). Посредством колонна хроматография се изолира, също така, VIII-D-TDBMS (65 mg), който има следните характеристики: $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) делта 11.91 (s, 1H), 9.01 (d, J = 1.8, 1H), 8.02 (d, J = 7.9, 1H), 7.58 (d, J = 8.1, 1H), 7.53 (d, J = 8.3, 1H), 7.44 (dd, J = 7.2, 7.1, 1H), 7.25 (dd, J = 7.2, 7.1, 1H), 6.91 (dd, J = 8.1, 2.7, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.46 (s, 6H).

Синтез на съединение II-13 в разтвор

По метода от пример 11, разтвор на VIII-D-TDBMS (10.3 mg) в пиридин (2.0 ml) се продухва с аргон и се третира с 350 μmol Triton B (0.45 M в пиридин) и диетоксибутиралдехид (50 μmol) (получен по метод, описан в литературата от Paquette, L. A., Backhaus, D., Braum, R., Underiner, T. L., Fuchs, K., J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 9662-71, съдържанието на който е даден за сравнение). След разбъркване в продължение на 2 h, реакционната смес се екстрахира с етилацетат, промива се с 10% воден разтвор на меден сулфат (3 x 50 ml) и разсол, и се суши над магнезиев сулфат. След филтруване и изпаряване на разтворителя, остатъкът се елуира през силикагел (30% етилацетат/хексан) и UV активната фракция се концентрира, поставя се в метиленхлорид (4 ml) и се третира с бортрифлуоретерат (10 μmol). След разбъркване в продължение на 2 h, разтворът се промива с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат и разсол преди сушенето над магнезиев сулфат. При отделянето на разтворителя посредством ротационно изпарение се получава остатък, който се тритурира с етер до получаване на чисто съединение II-13 (4.6 mg), което има следните характеристики: $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) делта 8.92 (d, J = 2.3, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.7, 1H), 7.86 (d, J = 8.3, 1H), 7.59 (d, J = 8.2, 1H), 7.47 (dd, J = 7.7, 7.6, 1H), 7.28 (dd, J = 7.5, 7.4, 1H), 6.89 (dd, J = 8.3, 2.4, 1H), 6.82 (d, J = 6.0), 5.55-5.50 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.53 (d, J = 3.5, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.10-1.90 (m, 1H), 1.10-0.90 (m, 1H), 0.73-0.66 (m, 1H); MS m/z (M+H) изчислено 409, наблюдавано 409.

Пример 18

Синтез на съединение II-14а и съединение II-14b

Синтез на VIII-A-TBDPS. Към разтвор на VIII-A (6.2 g) в диметилформаид (150 ml) се прибавят триетиламин (9.7 ml), t-бутилхлордифенилсилан (TBDPS-Cl, 10.5 ml) и каталитично количество диметиламинопиридин. Сместа се нагрява при 50°C в продължение на 15 h. Прибавят се допълнителни количества триетиламин (5.0 ml) и TBDPS-Cl (5.0 ml) и реакцията се оставя при 50°C още 20 h. Реакцията се спира с натриев бикарбонат и се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се промива с вода (2 x 100 ml) и разсол преди сушенето над магнезиев сулфат. След филтруване и изпаряване на разтворителя, полученият остатък се тритурира с 1:1 етер:хексан до получаване на продукт (9.1 g, 83%) VIII-A-TBDPS, който има следните характеристики: $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) делта 11.95 (s, 1H), 9.21 (d, J = 1.8, 1H), 7.80-7.20 (m, 16 H), 7.13 (dd, J = 8.1, 2.7, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 1.25 (s, 9H); MS m/z (M+H) изчислено 549, наблюдавано 549.

Синтез на съединение II-17 в разтвор

Разтвор на VIII-A-TBDPS (102.5 mg) в пиридин (4.0 ml) се продухва с аргон и се третира с 1.0 ml Triton B (0.45 M в пиридин) и диетоксибутиралдехид (140 μmol) (получен по метод, описан в литературата от Paquette, L. A., Backhaus, D., Braum, R., Underiner, T. L., Fuchs, K., J. Am. Chem. Soc. 1997, 779, 9662-71, съдържанието на който е даден за сравнение). След разбъркване в продължение на 2 h, реакционната смес се екстрахира с етилацетат, промива се с 10% воден разтвор на меден сулфат (3 x 50 ml) и разсол, и се суши над магнезиев сулфат. След филтруване и изпаряване на разтворителя, остатъкът се елуира през силикагел (30% етилацетат/хексан) и UV активната фракция се концентрира, поставя се в метиленхлорид (10 ml) и се третира с бортрифлуоретерат (10 μmol). След разбъркване в продължение на 0.5 h, разтворът се промива с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат и разсол преди сушенето над магнезиев сулфат. При отделянето на разтворителя посредством ротационно изпарение се получава остатък, който се пречиства посредством колонна хроматография (силикагел, 25% етилацетат/хексан) до получаване на продукт (75.5 mg), което има следните характеристики: $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) делта 9.08 (d, J = 7.2, 1H), 7.86 (d, J = 8.2, 1H), 7.73 (d, J = 6.9, 1H), 7.70-7.24 (m, 15H), 6.88 (d, J = 5.9, 1H), 5.72 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.55 (d, J = 3.3, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H),

2.10-1.90 (m, 1H), 1.10-0.90 (m, 1H), 0.73-0.66 (m, 1H). MS m/z (M + Na) изчислено 639, наблюдавано 639.

Отделяне на енантиомерите от TBDPS защитеното съединение II-1a посредством хирална високоефективна течна хроматография и получаване на съединенията II-14a и II-14b.

TBDPS защитеното съединение II-1a се разтваря в минимално количество (1:4, об./об.) хлороформ:етанол и порции от 500 μ l се инжектират в колона CHIRACEL OD (1 cm ID x 25 cm) и като елуент се използва 100% етанол (1.5 ml/min). Фракциите от всяко пропускане, съответстващи на енантиомер А (24.0-27.0 min) и на енантиомер В (36.0-39.0 min) се отделят и поотделно се концентрират. Отделните енантиомери от TBDPS защитеното съединение II-1a се поставят в тетраhydroфуран (12 ml) и се прибавят към 0.1 M воден разтвор на калиев флуорид (4.6 ml), буферизиран с флуороводородна киселина (0.125 ml на 0.1 M воден разтвор). Всеки разтвор се разбърква в продължение на 40 h. Разтворът се поставя в дихлорметан и се промива с воден разтвор на натриев бикарбонат. Водният слой се екстрахира с дихлорметан (3 x 100 ml) и смесените органични слоеве веднага се пропускат през слой от магнезиев сулфат и се изпаряват като остава остатък, който се тритурира с 1:1 етер:хексан и се пречиства посредством високоефективна течна хроматография, както е описано в Пример 8-A. Времената на задържане от високоефективната течна хроматография и MS спектралните данни за всеки енантиомер съответстват на автентично II-1a. Съединение II-14a (2.84 mg) се получава в 97% ee и съединение II-14b (3.52 mg) се получава в 90% ee, както е определено посредством хирална високоефективна течна хроматография. Хиралната чистота на отделните енантиомери се определя при използване на колона CHIRACEL OD (0.46 cm ID x 5 cm) и като елуент се използва 1:1 метанол/етанол (0.25 ml/min). R_f за II-14a: 14.0 min и R_f за II-14b: 20.5 min.

Пример 19

Синтез на съединение II-15

Към суспензия на VIII-A (1 g, 3.2 mmol) в тетраhydroфуран (40 ml) се прибавя NBS (632 mg, 3.5 mmol) и реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 18 h. Разтворителят се отделя под вакуум и полученото жълто-оранжево твърдо вещество се суспендира в метанол (50 ml). Кашата се филтрува и твърдото вещество се промива с още метанол. След сушене, като бледожълто твърдо веществ-

во се получава бромното съединение ($R^3=Br$) (1.09 g, 2.8 mmol, добив 88%): (MS m/z (M + H) 389, 391).

Към разтвор на гореполучения бромид (1.09 g, 2.8 mmol) в бензен (60 ml) и N-метилпиролидинон (6 ml) се прибавят 4,4'-диметоксибензхидрол (818 mg, 3.4 mmol) и p-толуенсулфонова киселина (532 mg, 2.8 mmol) и сместа се нагрява при кипене на обратен хладник. След 24 h реакционната смес се охлажда до стайна температура и се разрежда с етилацетат (200 ml). Органичният слой се промива с натриев бикарбонат (2x), вода (2x) и разсол (2x). Органичният слой се суши над безводен магнезиев сулфат, филтрува се и разтворителят се отделя под вакуум. Суровият материал се пречиства посредством колона хроматография (10% етилацетат/хексан) до получаване на желаното производно на DMB защитен 3-броминдол (1.5 g, 2.4 mmol, добив 87%) като оранжево твърдо вещество: (MS m/z (M+H) 615, 617).

В заваряваща се ампула от 250 ml се поставят DMB защитено 3-бромно съединение (1.5 g, 2.4 mmol), бис(трифенилфосфинил)паладиев дихлорид (100 mg, 0.14 mmol), безводен натриев ацетат (3.9 g, 4.8 mmol) и метоксиетанол (50 ml). Ампулата може да се вакуумира и да се напълни с въглероден окис, като остава в атмосфера на въглероден окис. След това се поставя в маслена баня при 150°C. След 4 h ампулата се охлажда до стайна температура и въглеродният окис се премахва. Това се повтаря още веднъж, докато реакционното време достигне общо 10 h. Реакционната смес се разрежда с етилацетат (250 ml), промива се с вода, суши се над безводен магнезиев сулфат, филтрува се и се суши под вакуум. Остатъкът се тритурира с метанол до получаване на 3-карбокисъединение (1.29 g, 2.02 mmol добив 84%) като жълто твърдо вещество: (MS m/z (M+H) 639).

Към разтвор на горния естер (1.2 g, 1.9 mmol) в метилехлорид (20 ml) се прибавя тиоанизол (1 ml), последван от трифлуороцетна киселина (4 ml). След разбъркване в продължение на 1 h при стайна температура, реакционната смес се изпарява до сухо и остатъкът се суспендира в диетилов етер. Суспензията се филтрува и твърдото вещество се промива с диетилов етер докато филтратът стане безцветен. Твърдото вещество се суши под вакуум до получаване на естер (636 mg, 1.54 mmol) като почти бяло твърдо вещество: (MS m/z (M + H) 413).

Горният естер (500 mg, 1.2 mmol) се сус-

пендира в метиленхлорид (15 ml) и се прибавя разтвор на диизобутил алуминиев хидрид в метиленхлорид (5.5 ml, 5.5 mmol, 1.0 M). След 2 h при стайна температура реакцията се спира с метанол. Разтворителят се отделя посредством ротационно изпарение и към остатъка се прибавя вода. Кашата се филтрува и твърдото вещество се отделя под вакуум. Желаният продукт ($A^1, A^2=O$, $B^1, B^2=H_2$, $R^3=3-CH_2OH$, $R^4=R^5=R^6=H$, $Q=NH$) (367 mg, 1.08 mmol) се получава като бледожълто твърдо вещество: (MS m/z (M+H) 341 m/e).

Горният алкохол (360 mg, 0.9 mmol) [$A^1, A^2=O$, $B^1, B^2=H_2$, $R^3=3-CH_2OH$, $R^4=R^5=R^6=$, $Q=NH$] се поставя в заваряваща се ампула с етанол (15 ml). Към тази суспензия се прибавя трифлуороцетен анхидрид (254 ml, 1.8 mmol). Реакционната смес се нагрява при 70°C в продължение на 15 h. Ампулата се охлажда и разтворителят се отделя под вакуум. Полученото твърдо вещество се тритурира с метанол, филтрува се и се суши до получаване на желания етер (239 mg, 0.65 mmol, добив 72%) като оранжево твърдо вещество: (MS m/z (M+H) 369).

По метода, съгласно Пример 11, гореполученият етер (100 mg, 0.27 mmol) се силира в диметилформамид (5 ml) с триетиламин (0.75 ml, 0.54 mmol) и t-бутилдиметилсилилхлорид (81.0 mg, 0.54 mmol) След обработка с вода и изпаряване на разтворителя, твърдото вещество се тритурира с етер:хексан (1:1) до получаване на продукт (114.6 mg, 0.24 mmol, 88%) като оранжево твърдо вещество: (MS m/z (M+H) 483).

По метода, съгласно Пример 12, разтвор на горния етер (23.0 mg, 0.048 mmol) в пиридин (4.0 ml) се продухва с аргон и се третира с 200 microl Triton B (0.45 M в пиридин) и 5,5-диметил-1,3-диоксан-2-пропионалдеhid (50 microl). Khanna, I. K., Weier, R. M., Yu. Y., Collins, P. W., Miyashiro, J. M., et al., J. Med. Chem., 1997, 40, 1619-33, дадено за сравнение. След 0.5 h се прибавя допълнително количество Triton B (200 microl от 0.45 M в пиридин). Това се повтаря още два пъти. Накрая, реакционната смес се екстрахира с етилацетат, промива се с 10% воден разтвор на меден сулфат (3 x 50 ml) и разсол, и се суши над магнезиев сулфат. След филтруване и изпаряване на разтворителя, остатъкът се елуира през силикагел (30% етилацетат/хексан) и UV активната фракция се концентрира, поставя се в метиленхлорид (4 ml) и се третира с каталитично количество пиридинтосилат (1 mg). Сместа се нагрява при кипене на обратен хлад-

ник в продължение на 48 h, след което разтворителят се отделя под вакуум. Полученият остатък се поставя в тетраhydroфуран (8 ml) и се прибавя към 0.1 M воден разтвор на калиев флуорид (2.9 ml), буфериран с флуороводородна киселина (0.09 ml на 0.1 M воден разтвор). След разбъркване в продължение на 20 h, разтворът се екстрахира с дихлорметан и се промива с воден разтвор на натриев бикарбонат. Водният слой се екстрахира с дихлорметан (3 x 100 ml) и смесените органични слоеве веднага се пропускат през слой от магнезиев сулфат и се изпаряват като остава остатък, който се тритурира с 1:1 етер:хексан и се пречиства посредством високоэффективна течна хроматография, както е описано в Пример 8-A. При това се получава желаният продукт II-15 (1.26 mg, 6.0%), който има следните характеристики: 1H NMR (DMSO- d_6) делта 9.41 (d, J = 2.3, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80-7.25 (m, 5H), 6.33 (d, J = 6.0, 1H), 5.31 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.48 (m, 1H), 3.50 (q, J = 6.8, 2H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.10-1.90 (m, 1H), 1.25 (t, J = 6.8, 3H), 1.10-0.90 (m, 1H), 0.73-0.66 (m, 1H); MS m/z (M+H) изчислено 437, наблюдавано 437.

Пример 20

Синтез на съединение II-1b

Получаване на XIV (DMB-VIIIA). В тригърлена облодънна колба, снабдена с механична бъркалка и Dean-Stark клапан, последователно се поставят DMB-OH (2.44 g, 10 mmol), 1-метил-2-пиролидинон (30 ml), бензен (270 ml), VIII-A (3.10 g, 10 mmol) и p-толуенсулфонова киселина (1.90 g, 10 mmol). Реакционната смес се нагрява при кипене на обратен хладник. След 2 h реакционната смес става хомогенна и нагряването продължава още 2 h. Реакционната смес се охлажда до стайна температура, разрежда се с етилацетат (200 ml), промива се с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (4 x 100 ml) и вода (4 x 100 ml), и органичният слой се суши над безводен магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира под вакуум. Остатъкът се тритурира с етилацетат/хексан и полученото твърдо вещество се филтрува и се суши под вакуум до получаване на XIV (Фигура 4). [$A^1, A^2=H_2$, $B^1, B^2=O$, $R^3=R^4=R^5=R^6=H$, $Q=NH$, $R^7=R^8=H$] (5.2 g, 98%), който има следните характеристики: 1H NMR (CDCl $_3$ - d_6) делта 9.54 (d, J = 7.82, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.8, 1H), 7.60-6.70 (m, 15H), 4.71 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.78 (s, 6H); MS m/z (M+H) изчислено 537, наблюдавано 537.

Към разтвор на XIV (Фигура 4) (102.5 mg)

в тетраhydroфуран (6.0 ml) се прибавя разтвор в тетраhydroфуран на $RtMgBr$ (0.8 ml 1.0 M) и сместа се разбърква в продължение на 1 h. Прибавя се 5,5-диметил-1,3-диоксан-2-пронионалдеhid (300 μ mol) (получен съгласно метод, описан в литературата от Khanna, I. K., Weier, R. M., Yu, Y., Collins, P. W., Miyashiro, J. M., et al., J. Med. Chem., 1997, 40, 1619-33) и сместа се разбърква в продължение на 3 h. Реакцията се спира посредством воден разтвор на амониев хлорид и се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се промива с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат и разсол преди сушенето над магнезиев сулфат. При отделяне на разтворителя посредством ротационно изпаряване се получава остатък, който се пречиства посредством колонна хроматография (силикагел, 40% етилацетат/хексан) до получаване на две фракции, съответстващи на два диастереомерни адукта: MS m/z (M+H) 709. По-полярната фракция (25 mg) се поставя в дихлорметан (10 ml) и се третира с бортрифлуоретерат (10 μ mol).

След разбъркване в продължение на 1.5 h, разтворът се промива с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат и разсол и органичният слой се суши над магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира под вакуум. Полученият остатък се пречиства посредством препаративна високоефективна течна хроматография, както е описано в Пример 8-A до получаване на продукт (1.75 mg), който има следните характеристики: 1H NMR ($DMSO-d_6$) делта 9.20 (d, $J = 7.46$, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 7.7$, 1H), 7.69 (d, $J = 8.2$, 1H), 7.57 (d, $J = 7.3$, 1H), 7.52-7.20 (m, 4H), 6.57 (m, 1H), 5.1 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.10-1.90 (m, 1H), 1.10-0.90 (m, 1H), 0.73-0.66 (m, 1H); MS m/z (M+H) изчислено 379, наблюдавано 379.

Пример 21

Синтез на съединение II-16a и съединение II-16b

Към разтвор на VIII-A-TBDPS (виж Пример 18) (214 mg) в пиридин (4 ml) се продухва с аргон и се третира със 750 μ mol Triton B (0.45 M в пиридин) и се прибавя разтвор на 2,2-диетоксиетоксиацеталдеhid (200 mg) (получен съгласно метод, описан в литературата от Aparico, F. J. L., Bemtez, F. Z., Gonzalez, F. S., Carbohydr. Res. 1983, 297-302, даден за сравнение) в пиридин (2 ml). След 2 h се прибавя допълнително количество Triton B (250 μ mol). След разбъркване в продължение на още

0.5 h, реакционната смес се екстрахира с етилацетат, промива се с 10% воден разтвор па меден сулфат (3 x 50 ml) и разсол, и се суши над магнезиев сулфат. След филтруване и изпаряване на разтворителя, остатъкът се елуира през силикагел (35% етилацетат/хексан) и UV активната фракция се концентрира, поставя се в метиленхлорид (10 ml) и се третира с бортрифлуоретерат (10 μ l). След разбъркване в продължение на 0,5 h, разтворът се промива с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат и разсол преди сушенето над магнезиев сулфат. При отделяне на разтворителя посредством ротационно изпаряване се получава остатък, който се пречиства посредством колонна хроматография (силикагел, 35% етилацетат/хексан) до получаване на две фракции, съответстващи на два диастереомерни адукта: MS m/z (M+H) 725. Всеки адукт се поставя в метиленхлорид (10 ml) и се третира с бортрифлуоретерат (10 μ mol). След разбъркване в продължение на 0.5 h, разтворителят се отделя посредством ротационно изпаряване и всеки остатък се поставя в тетраhydroфуран (1.5 ml) и се прибавя към 0.1 M воден разтвор на калиев флуорид (5.8 ml), буфериран с флуороводородна киселина (0.20 ml на 0.1 M воден разтвор). След разбъркване в продължение на 20 h, разтворът се екстрахира с дихлорметан и се промива с воден разтвор на натриев бикарбонат. Водният слой се екстрахира с дихлорметан (3 x 100 ml) и смесените органични слоеве веднага се пропускат през слой от магнезиев сулфат и се изпаряват. Получените двойка остатъци се поставят в метиленхлорид (10 ml) и се третира с бортрифлуоретерат (10 μ mol) и се разбъркват 48 h.

Всяка реакционна смес се екстрахира с метиленхлорид и се промива с воден разтвор на натриев бикарбонат и разсол преди сушенето над магнезиев сулфат. При отделяне на разтворителя посредством ротационно изпаряване се получава остатък, който се пречиства посредством препаративна високоефективна течна хроматография, както е описано в Пример 8-A. Единият диастереомер, съединение II-16a (2.38 mg, изолиран) има следните характеристики: ^{13}C NMR ($DMSO-d_6$) делта 172.0, 142.6, 142.5, 142.1, 141.0, 139.8, 134.8, 130.6, 128.0, 127.2, 127.0, 126.6, 124.4, 124.2, 122.7, 121.7, 121.0, 116.8, 112.1, 80.0, 70.0, 69.1, 65.6, 54.1, 45.7; 1H NMR ($DMSO-d_6$) делта 9.23 (d, $J = 7.7$, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 7.7$, 1H), 7.77 (d, $J = 8.3$, 1H), 7.63 (d, $J = 7.22$, 1H), 7.48-7.30 (m, 4H), 6.56 (m, 1H), 5.1 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.70 (m, 1H),

3.80-3.60 (m, 2H), 3.30-3.00 (m, 2H), MS m/z (M+Na) изчислено 395, наблюдавано 395.

Другият диастереомер, съединение II-16b (1.00 mg, изолиран) има следните характеристики: $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) делта 9.21 (d, $J = 7.7$, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 7.7$, 1H), 7.77-7.30 (m, 6H), 5.95 (s, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.63 (m, 1H), 4.55-4.30 (m,

2H), другите сигнали се припокриват с пикове-те на разтворителя; MS m/z (M+Na) изчислено 395, наблюдавано 395.

Съединенията с Формула II могат да бъдат още по-добре разбрани посредством Таблица 9, в която са представени предпочитаните разновидности, означени като Формула II, на която са показани хиралните центрове (*). Стойностите за R^1 , R^4 , R^6 и R^7 са H; Y е O и n e 1.

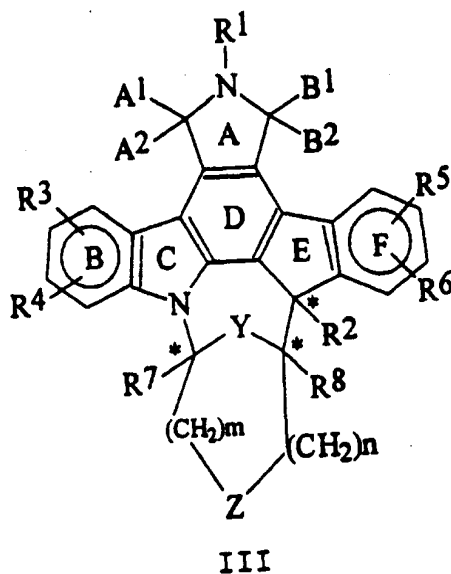


Таблица 9

Comp. No.	A ₁ A ₂	B ₁ B ₂	R ₂	R ₃	R ₅	R ₆	Z	m	R ₂ R ₇ R ₈
III-A1	H,H	O	H	H	H	H	bond	1	R S R
III-A2	H,H	O	H	H	H	H	bond	1	S S R
III-A3	H,H	O	H	H	H	H	bond	1	R R S
III-A4	H,H	O	H	H	H	H	bond	1	S R S
III-B1	H,H	O	Et	H	H	H	bond	1	R S R
III-B2	H,H	O	Et	H	H	H	bond	1	S S R
III-B3	H,H	O	Et	H	H	H	bond	1	R R S
III-B4	H,H	O	Et	H	H	H	bond	1	S R S
III-C1	H,H	O	H	H	H	Me	bond	1	R S R
III-C2	H,H	O	H	H	H	Me	bond	1	S S R

III-C3	H,H	O	H	H	H	Me	bond	1	RRS
III-C4	H,H	O	H	H	H	Me	bond	1	SRS
III-D1	H,H	O	H	H	H	Me	bond	2	RRS
III-D2	H,H	O	H	H	H	Me	bond	2	SRS
III-D3	H,H	O	H	H	H	Me	bond	2	RSR
III-D4	H,H	O	H	H	H	Me	bond	2	SSR
III-E1	H,H	O	H	3-Br	H	Me	bond	1	RSR
III-E2	H,H	O	H	3-Br	H	Me	bond	1	SSR
III-E3	H,H	O	H	3-Br	H	Me	bond	1	RRS
III-E4	H,H	O	H	3-Br	H	Me	bond	1	SRS
III-F1	H,H	O	H	H	10-OMe	H	bond	1	RSR
III-F2	H,H	O	H	H	10-OMe	H	bond	1	SSR
III-F3	H,H	O	H	H	10-OMe	H	bond	1	RRS
III-F4	H,H	O	H	H	10-OMe	H	bond	1	SRS
III-G1	H,H	O	H	H	H	Me	O	1	SSS
III-G2	H,H	O	H	H	H	Me	O	1	RSS
III-G3	H,H	O	H	H	H	Me	O	1	RRR
III-G4	H,H	O	H	H	H	Me	O	1	SRR
III-H1	O	H,H	H	H	H	H	bond	1	RSR
III-H2	O	H,H	H	H	H	H	bond	1	SSR
III-H3	O	H,H	H	H	H	H	bond	1	RRS
III-H4	O	H,H	H	H	H	H	bond	1	SRS
III-I1	H,H	O	H	3-(3'-NH ₂ -Ph)	H	H	bond	1	RSR
III-I2	H,H	O	H	3-(3'-NH ₂ -Ph)	H	H	bond	1	SSR
III-I3	H,H	O	H	3-(3'-NH ₂ -Ph)	H	H	bond	1	RRS
III-I4	H,H	O	H	3-(3'-NH ₂ -Ph)	H	H	bond	1	SRS
III-J1	O	O	O	H	H	H	bond	1	SSR
III-J2	O	O	O	H	H	H	bond	1	RSR
III-J3	O	O	O	H	H	H	bond	1	RRS
III-J4	O	O	O	H	H	H	bond	1	SRS

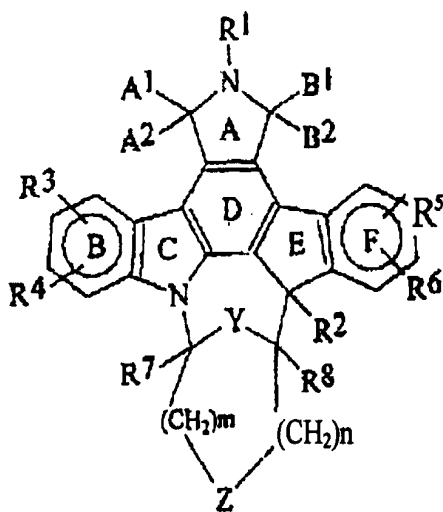
III-K1	H,H	O	H	H	H	CO ₂ -Et	bond	1	R S R
III-K2	H,H	O	H	H	H	CO ₂ -Et	bond	1	S S R
III-K3	H,H	O	H	H	H	CO ₂ -Et	bond	1	R R S
III-K4	H,H	O	H	H	H	CO ₂ -Et	bond	1	S R S
III-L1	H,H	O	H	H	H	CH ₂ OH	bond	1	R S R
III-L2	H,H	O	H	H	H	CH ₂ OH	bond	1	S S R
III-L3	H,H	O	H	H	H	CH ₂ OH	bond	1	R R S
III-L4	H,H	O	H	H	H	CH ₂ OH	bond	1	S R S
III-M1	H,H	O	H	H	9-OMe	H	Bond	1	R S R
III-M2	H,H	O	H	H	9-OMe	H	Bond	1	S S R
III-M3	H,H	O	H	H	9-OMe	H	Bond	1	R R S
III-M4	H,H	O	H	H	9-OMe	H	Bond	1	S R S
III-N1	H,H	O	H	H	H	H	bond	1	R S R
III-N2	H,H	O	H	H	H	H	bond	1	S S R
III-N3	H,H	O	H	H	H	H	bond	1	R R S
III-N4	H,H	O	H	H	H	H	bond	1	S R S
III-P1	H,H	O	H	3-CH ₂ - CH ₂ OEt	H	H	bond	1	R S R
III-P2	H,H	O	H	3-CH ₂ - CH ₂ OEt	H	H	bond	1	S S R
III-P3	H,H	O	H	3-CH ₂ - CH ₂ OEt	H	H	bond	1	R R S
III-P4	H,H	O	H	3-CH ₂ - CH ₂ OEt	H	H	bond	1	S R S
III-Q1	H,H	O	H	H	H	H	O	1	R S S
III-Q2	H,H	O	H	H	H	H	O	1	S S S
III-Q3	H,H	O	H	H	H	H	O	1	R R R
III-Q4	H,H	O	H	H	H	H	O	1	S R R

Всички патенти, патентни заявки и отпечатани публикации, цитирани в настоящия патентен документ, са дадени за сравнение. На специалистите в областта е ясно, че на предпочитани-

40 те аспекти на настоящото изобретение могат да се извършват редица промени и модификации, без да се напуска духа на настоящото изобретение. Това означава, че всички варианти попа-

дат в обхвата на настоящото изобретение.

Патентни претенции



1. Инденопиролокарбазоли, съдържащи мостова връзка с формула

характеризиращи се с това, че:

R^1 , R^4 , R^6 и R^7 са водород;

Y е O

и n е 1;

R^2 е избран от групата, състояща се от водород, алкил с от 1 до 4 въглеродни атома, Et, хидроксилна група, алкокси с от 1 до 4 въглеродни атома;

R^3 и R^5 независимо един от друг се избират от групата, състояща се от водород, арил, хетероарил, флуор, хлор, бром, йод, 3-(3'-NH₂-Ph), 3-CH₂O-CH₂OEt, 3-Br, 10-OMe, 9-OMe; или заместен или незаместен алкил, при който алкилова група има от 1 до 3 независимо един от друг заместителя, за предпочитане, хидрокси, нисш алкокси, заместен или незаместен арилалкокси-нисш алкокси, заместен или незаместен хетероарилалкокси-нисш алкокси, заместен или незаместен арилалкокси, заместен или незаместен хетероциклоалкокси, халоген, карбоксил, нисш алкоксикарбонил, нитро, amino, моно- или ди-нисш алкиламино, диоксолан, диоксан, дитиолан, дитион, фуран, лактон или лактам, а алкиловата група е права циклична или разклонена и е 1 до 8 въглеродни атома; или заместен или незаместен арил, който е с от 6 до 12 въглеродни атома, предпочитано фенилови и нафтилови групи; или заместен или незаместен алкокси, представляващ алкилови групи, свързани през кислороден атом,

R^8 независимо от R^7 се подбира от групата, състояща се от водород, Me, заместен или незаместен алкил или алкил с от 1 до 4 въглеродни атома, алкокси с от 1 до 4 въглеродни атома, заместен или незаместен арилалкил с от 6 до 10 въглеродни атома, заместен или незаместен хетероарилалкил, -CH₂OH, -CO₂-Et, -(CH₂)_pOR¹⁰, -(CH₂)_pOC(=O)NR¹¹R¹² и -(CH₂)_pNR¹¹R¹²;

или R^7 и R^8 заедно образуват свързваща група с формула -CH₂-X³-CH₂-, в която X³ с X² или връзка, а X² е кислород, сяра или NR¹⁰; m независимо от n е 0, 1 или 2;

където R^9 е избран от групата, състояща се от алкил, арил и хетероарил; R^{10} е избран от групата, състояща се от водород и алкил с от 1 до 4 въглеродни атома;

R^{11} и R^{12} независимо от другия се подбира от група, състояща се от водород, с от 1 до 4 въглеродни атома, или R^{11} и R^{12} заедно образуват група с формула -(CH₂)₂-X¹-(CH₂)₂-, където -X¹ се подбира от групата, състояща се от -O-, -S- и -CH₂;

Z е избран от групата, състояща се от -O-, -CH=CH-, -S-, -C(=O)-, -CH₂(OR¹⁰), -N(R¹⁰)-, -N(OR¹⁰)-, -CH(NR¹¹R¹²)-, -C(=O)N(R¹⁷)-, -N(R¹⁷)C(=O)-, -N(S(O)YR⁹)-, -N(S(O)YNR¹¹R¹²)-, N(C(=O)R¹⁷)-, -C(R¹⁵R¹⁶)-, -N⁺(O)(R¹⁰)-, -CH(OH)-CH(OH)- и -CH(O(C(=O)R⁹))CH(O(C(=O)R^{9A}))-, където R^{9A} е същия като R⁹;

R^{15} и R^{16} независимо един от друг се избират от групата, състояща се от водород, -OH, -C(=O)R¹⁰, -O(C=O)R⁹, хидроксиалкил и -CO₂R¹⁰;

R^{17} се подбира от групата, състояща се от водород, алкил, арил и хетероарил;

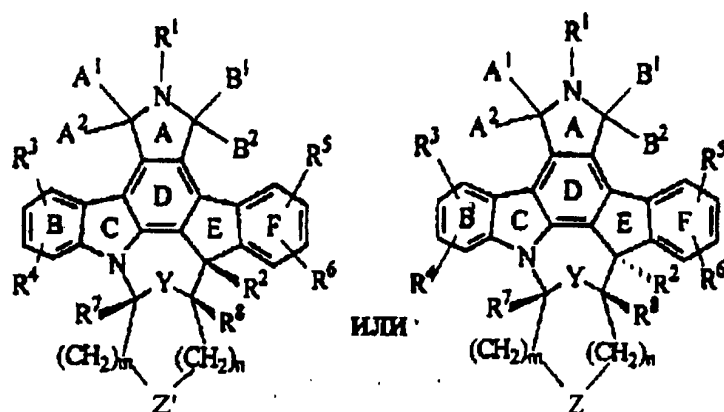
A^1 и A^2 се избират от групата, състояща се от водород, водород; водород, OR²; водород, -SR²; водород, -N(R²)₂;

и група, в която A^1 и A^2 заедно образуват част, избрана от групата, състояща се от =O, =S и =NR²;

B^1 и B^2 се избират от групата, състояща се от водород, водород; водород, OR²; водород, -SR²; водород, -N(R²)₂;

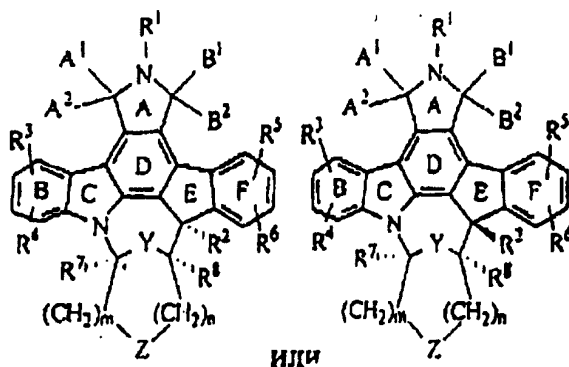
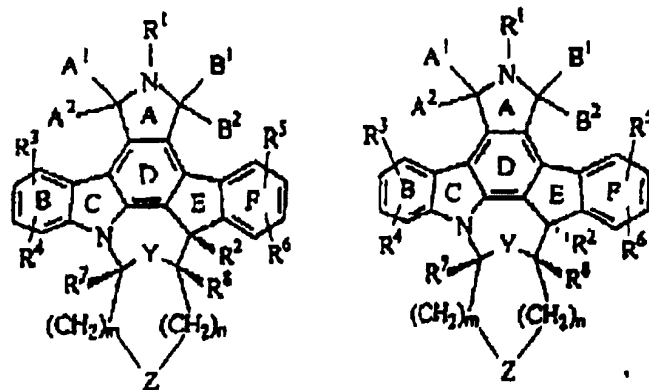
и група, в която B^1 и B^2 заедно образуват част, избрана от групата, състояща се от =O, =S и =NR²; при условие, че поне една двойка, A^1 и A^2 или B^1 и B^2 образуват =O.

2. Инденопиролокарбазоли съгласно претенция 1, характеризиращи се с това, че има ди-



астереомери с формула:

3. Инденопиролокарбазоли съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че има енантиомери с формула:



4. Инденопиролокарбазоли съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че R^2 е водород, хидроксил или заместен или незаместен алкил.

5. Инденопиролокарбазоли съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че R^3 и R^5 независимо един от друг са водород, заместен или незаместен алкил, халоген, заместен или незаместен алкокси, заместен или незаместен amino, или заместен или незаместен арил.

6. Инденопиролокарбазоли съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че R^8 е водород или заместен или незаместен алкил.

7. Инденопиролокарбазоли съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че Z е връзка, кислород, сяра или заместен или незаместен азот.

8. Инденопиролокарбазоли съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че m независимо от n е 1 или 2.

9. Инденопиролокарбазоли съгласно пре-

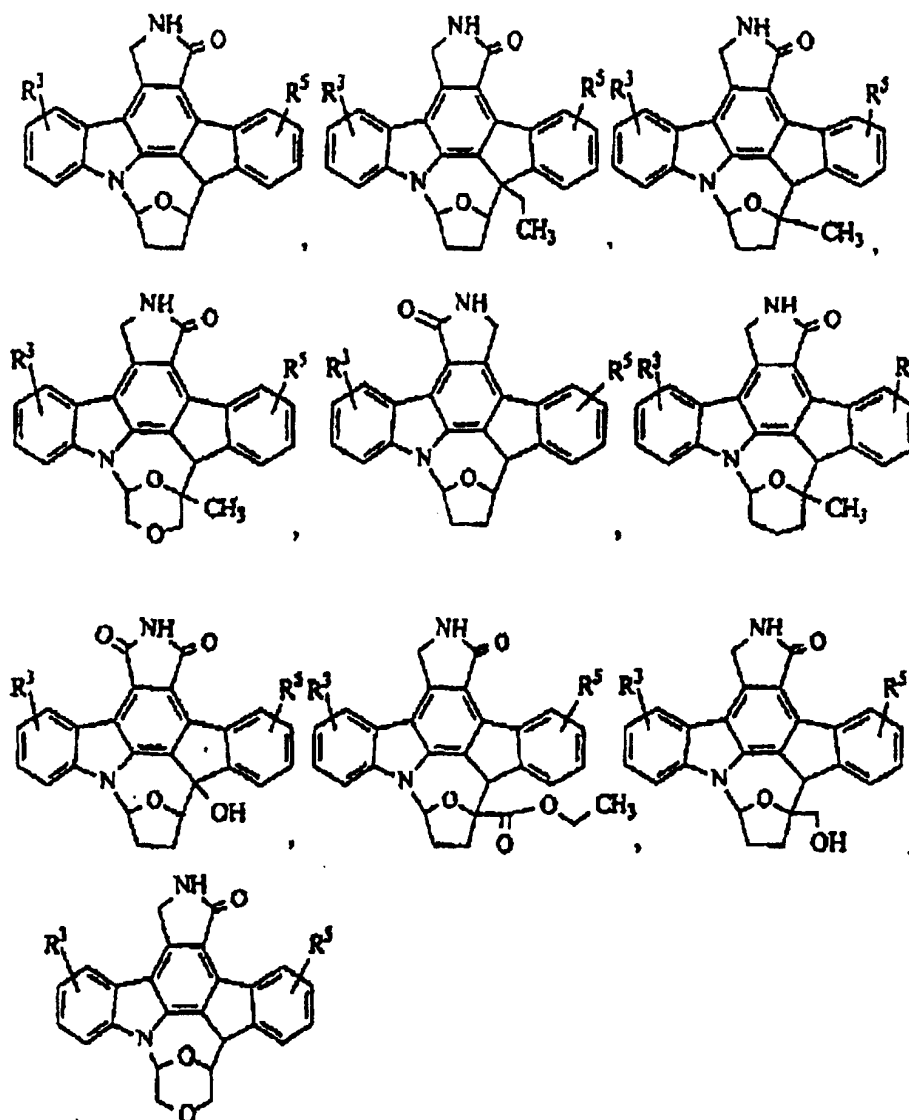
тенция 1, характеризиращо се с това, че Z е връзка или кислород и m независимо е 1 или 2.

10. Инденопиролокарбазоли съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че A¹A² и B¹B² независимо един от друг са =O или H,H.

11. Инденопиролокарбазоли съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че A¹A² и

B¹B² са =O или H,H; R² - водород, хидроксил или нисш алкилсъдържащ от 1 до 5 въглеродни атома, R³ е водород или заместен алкил, всеки от R⁵ и R⁸ е водород или алкокси, като за предпочитане е метокси, Z е връзка или кислород и m е 1 или 2.

12. Инденопиролокарбазоли съгласно претенция 1, характеризираща се с това, че има формула:



13. Инденопиролокарбазоли съгласно претенция 12, характеризиращо се с това, че R³ и R⁵ независимо един от друг са подбрани от групата, състояща се от:

а) водород, хетероарил, флуор, бром, -CN, CF₃, -NO₂, -OH, -OR⁹, -O(CH₂)_pNR¹¹R¹², -OC(=O)R⁹, -OC(=O)NR²R⁷, -OC(=O)NR¹¹R¹², -O(CH₂)_pOR¹⁰, -CH₂OR¹⁰, -NR¹¹R¹², -NR¹⁰S(=O)₂R⁹,

40 -NR¹⁰C(=O)R⁹;

б) -NR¹⁰C(=O)NR¹¹R¹², CO₂R², -C(=O)R², =C(=O)NR¹¹R¹², -CH=NOR², -CH=NR², -(CH₂)_pNR¹¹R¹², -(CH₂)_pNHR¹⁴;

в) -S(O)_yR², -(CH₂)_pS(O)_yR⁹, -CH₂S(O)_yR¹⁴, където y е 0, 1 или 2; и

г) алкил с от 1 до 8 въглеродни атома, алкенил с от 2 до 8 въглеродни атома и алкинил с от 2 до 8 въглеродни атома, в които

1) всяка алкилова, алкенилова или алкинилова група е незаместена, или

2) всяка алкилова, алкенилова или алкинилова група е заместена с от 1 до 3 групи, избрани от групата., състояща се от арил с от 6 до 10 въглеродни атома, хетероарил, арилалкокси, хетероциклоалкокси, хидроксиалкокси, алкилоксиалкокси, хидроксиалкилно, алкоксиалкилно, флуор, хлор, бром, йод, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -X²(CH₂)_pNR¹¹R¹², -X²(CH₂)_pC(=O)NR¹¹R¹², -X²(CH₂)_pOC(=O)NR¹¹R¹², -X²(CH₂)_pCO₂R⁹, -X²(CH₂)_pS(O)_yR⁹, -X²(CH₂)_pNR¹⁰C(=O)NR¹¹R¹², -OC(=O)R⁹, -OCONHR², -O-тетрахиdropиранил, -NR¹¹R¹², -NR¹⁰C(=O)R⁹; -NR¹⁰CO₂R⁹, -NR¹⁰C(=O)NR¹¹R¹², -NHC(=NH)NH₂, -NR¹⁰S(O)₂R⁹, -S(O)_yR⁹, -CO₂R², -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)R², -CH₂OR¹⁰, -CH=NR⁹, -S(=O)₂NR²R^{2A}, -OR¹⁴ и монозахарид с от 5 до 7 въглеродни атома, където всяка хидроксилна група на монозахарида, независимо от другите, е или незаместена, или заменена с водород, алкил с от 1 до 4 въглеродни атома, алкилкарбонилокси с от 2 до 5 въглеродни атома, или ал-

кокси с от 1 до 4 въглеродни атома,

където:

хетероарил е арилова група, в която един или повече пръстенни въглеродни атоми са заменени с хетероатоми като кислород, азот или сяра;

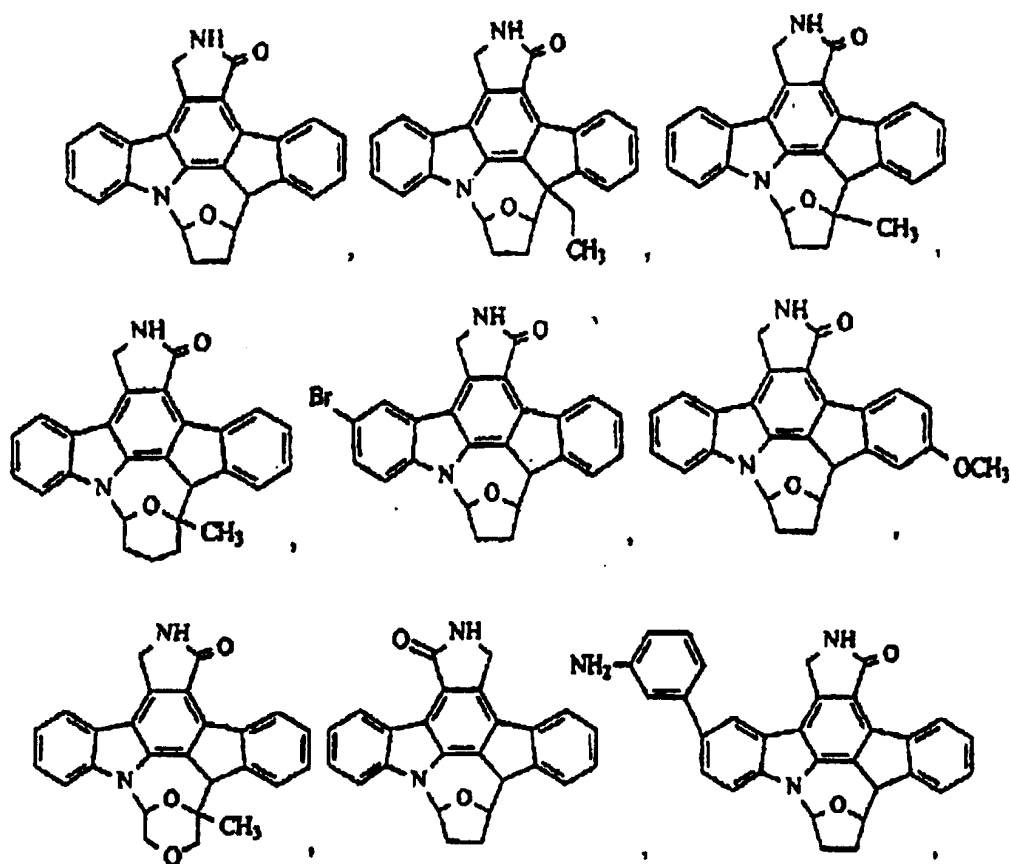
хетероциклоалкокси е алкокси група, притежаваща хетероциклена група, свързана с нейната алкилова част;

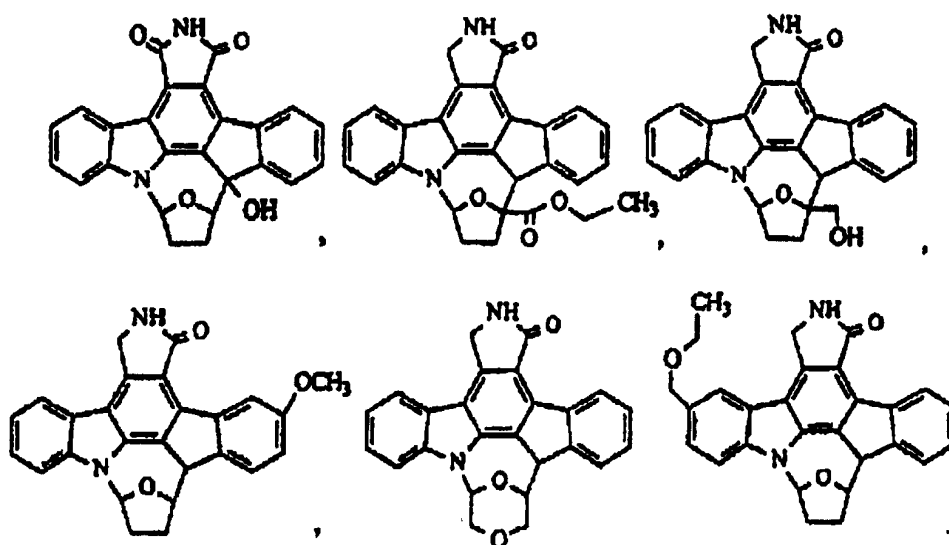
арилалкокси е алкокси група, притежаваща арилова група, свързана към нейната алкилова част;

алкилкарбонилокси означава група с формула -O-C(=O)-алкил,

14. Инденопиролокарбазоли съгласно претенция 13, характеризиращо се с това, че R⁵ се подбира от групата, състояща се от водород, -OR⁹, -O(CH₂)_pNR¹¹R¹², -OC(=O)R⁹, -OC(=O)NR²R⁷, -OC(=O)NR¹¹R¹², -O(CH₂)_pOR¹⁰, -CH₂OR¹⁰, -NR¹¹R¹², -NR¹⁰S(=O)_pR⁹, -NR¹⁰C(=O)R⁹, -C(=O)NR¹¹R¹², -(CH₂)_pNR¹¹R¹², -S(O)_yR², -(CH₂)_pS(O)_yR⁹, -CH₂S(O)_yR¹⁴, където у 0, 1 или 2.

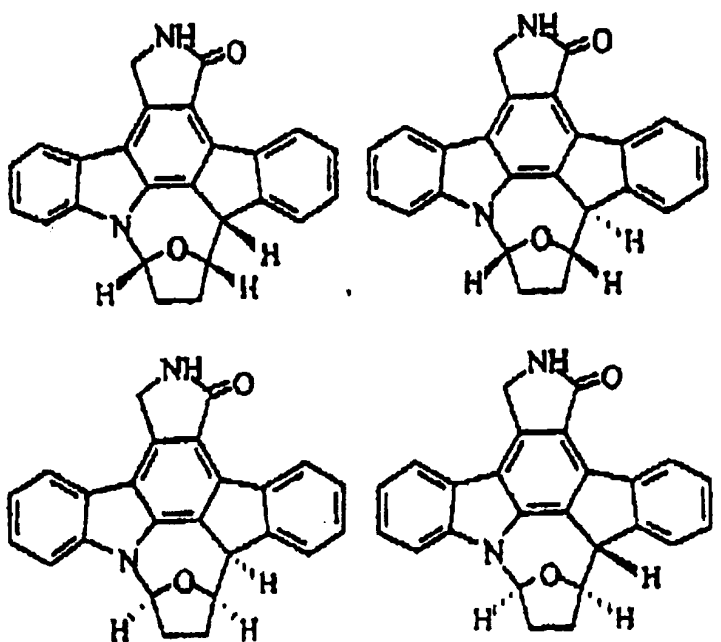
15. Инденопиролокарбазоли съгласно претенция 14, характеризиращо се с това, че има





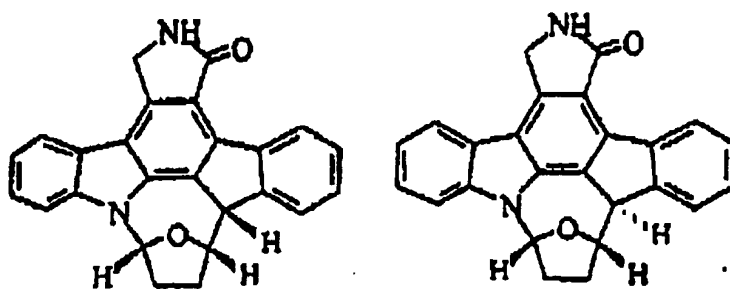
формула:

16. Инденопиролокарбазоли съгласно претенция 15, характеризиращо се с това, че има енанти-



омери с формула:

17 Инденопиролокарбазоли съгласно претенция 16, характеризиращо се с това, че има диастереомери с формула:



18. Фармацевтичен състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че включва инденопиролокарбазоли, и фармацевтично приемлив носител.

19. Фармацевтичен състав съгласно претенция 15, характеризиращ се с това, че включва инденопиролокарбазоли и фармацевтично приемлив носител.

20. Фармацевтичен състав съгласно претенция 1 за лечение и профилактика на заболявания на простатата, характеризиращ се с това, че включва инденопиролокарбазоли и фармацевтично приемлив носител.

21. Фармацевтичен състав съгласно претенция 20, характеризиращ се с това, че заболяването на простатата е рак на простатата или доброкачествена хиперплазия на простатата.

22. Използване на инденопиролокарбазоли съгласно претенция 1 и фармацевтично приемлив носител за получаване на препарат за лечение и профилактика на ангиогенни нарушения.

23. Използване съгласно претенция 22, където ангиогенното нарушение е рак на твърдите тумори, ендометриоза, диабетична ретинопатия, псориазис, хемангиобластома, очни болести или макуларна дегенерация.

24. Използване на инденопиролокарбазоли съгласно претенция 1 и фармацевтично приемлив носител за получаване на препарат за лечение и профилактика на неоплазия, ревматоиден артрит, белодробна фиброза, миелофиброза, лечение на рани, атеросклероза, или рестеноза.

25. Използване на инденопиролокарбазоли съгласно претенция 1 и фармацевтично приемлив носител за получаване на препарат за лечение и профилактика на болестта на Алцхаймер, амиотрофна лателарна склероза, болестта на Паркинсон, мозъчен удар, исхемия, болестта на Хънтингтон, СПИН, деменция, епилепсия, множествена склероза, периферна невропатия или увреждания на мозъка или гръбначния мозък.

26. Използване на фармацевтично ефективно количество на инденопиролокарбазоли съгласно претенция 1 за получаване на препарат за инхибиране на активността на trk киназата.

27. Използване съгласно претенция 26, където trk киназата е trk A.

28. Използване съгласно претенция 26, предназначено да лекува възпаление.

29. Използване на терапевтично ефективно количество от инденопиролокарбазоли съгласно претенция 1, за получаване на препарат за лечение или профилактика на нарушения на простатата.

30. Използване съгласно претенция 29, където заболяването на простатата е рак на простатата или доброкачествена хиперплазия на простатата.

31. Използване на терапевтично ефективно количество от инденопиролокарбазоли съгласно претенция 1, за получаване на препарат за лечение или профилактика на ангиогенни нарушения.

32. Използване съгласно претенция 31, където ангиогенното нарушение е рак на твърдите тумори, ендометриоза, диабетична ретинопатия, псориазис, хемангиобластома, очни болести или макуларна дегенерация.

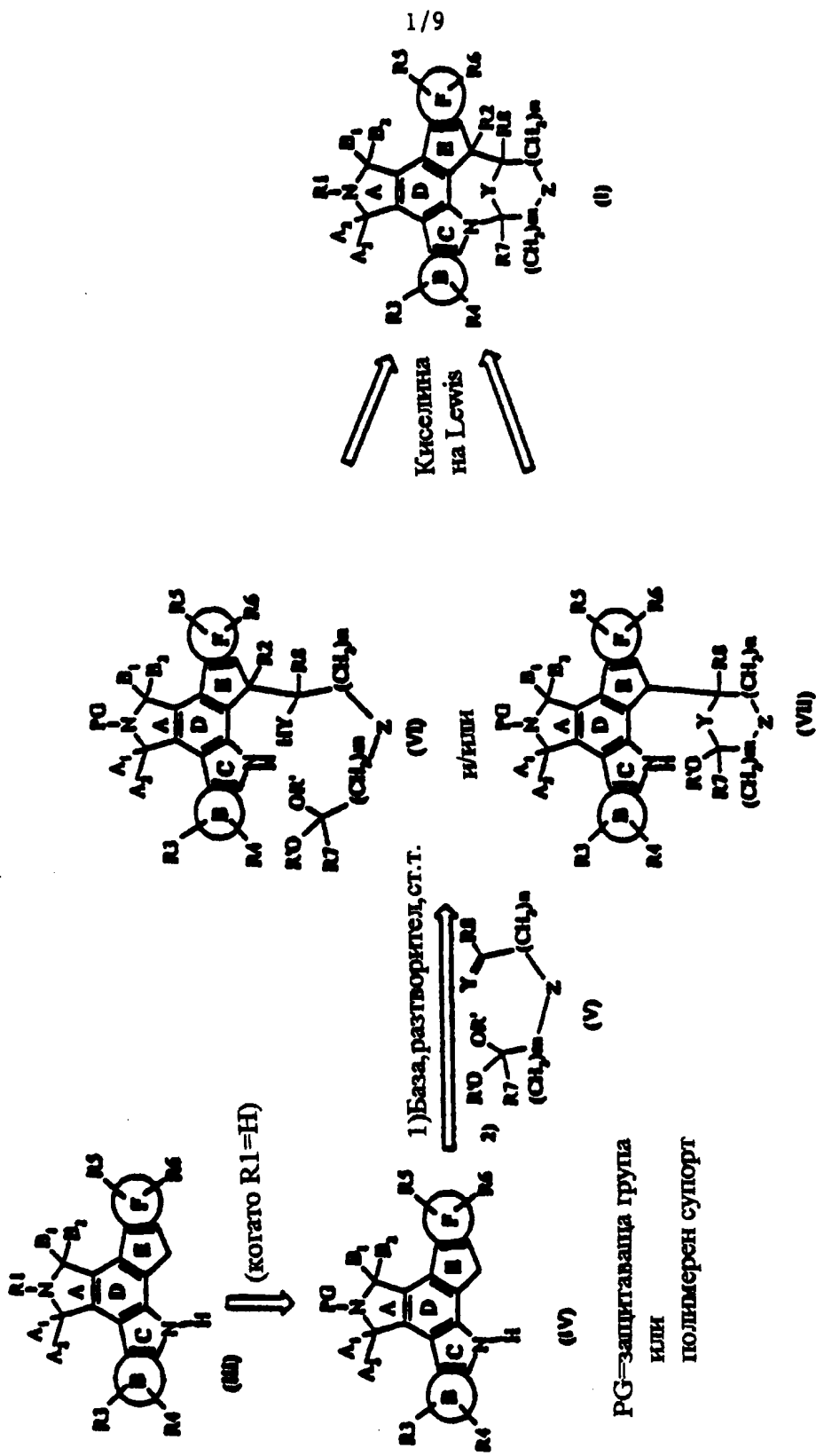
33. Използване на терапевтично ефективно количество от инденопиролокарбазоли съгласно претенция 1, за получаване на препарат за лечение или профилактика на нарушения, при които активността на PDGFR предизвиква патологични състояния.

34. Използване на терапевтично ефективно количество от инденопиролокарбазоли съгласно претенция 1, за получаване на препарат за лечение или профилактика на неоплазия, ревматоиден артрит, белодробна фиброза, миелофиброза, лечение на рани, атеросклероза или рестеноза.

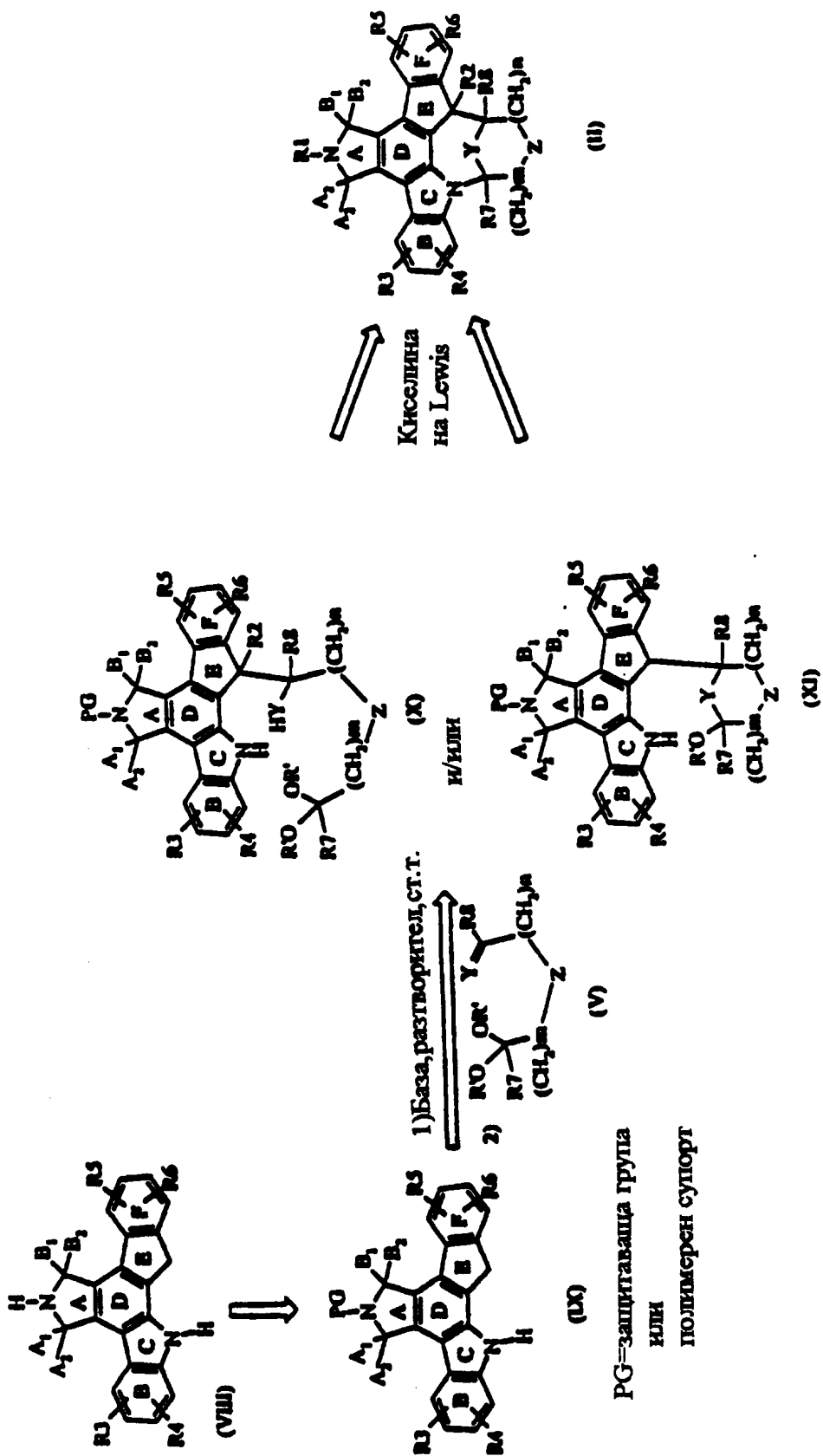
35. Използване на терапевтично ефективно количество от инденопиролокарбазоли съгласно претенция 1, за получаване на препарат за лечение или профилактика на нарушения, с ненормална активност на трофичния клетъчен фактор, предизвикващо в клетъчния рецептор на трофичния фактор свиване с ефективна активност.

36. Използване на терапевтично ефективно количество на инденопиролокарбазоли съгласно претенция 1, за получаване на препарат за лечение или профилактика на болестта на Алцхаймер, амиотрофна лателарна склероза, болестта на Паркинсон, мозъчен удар, исхемия, болестта на Хънтингтон, СПИН деменция, епилепсия, множествена склероза, периферна невропатия или увреждания на мозъка или гръбначния мозък.

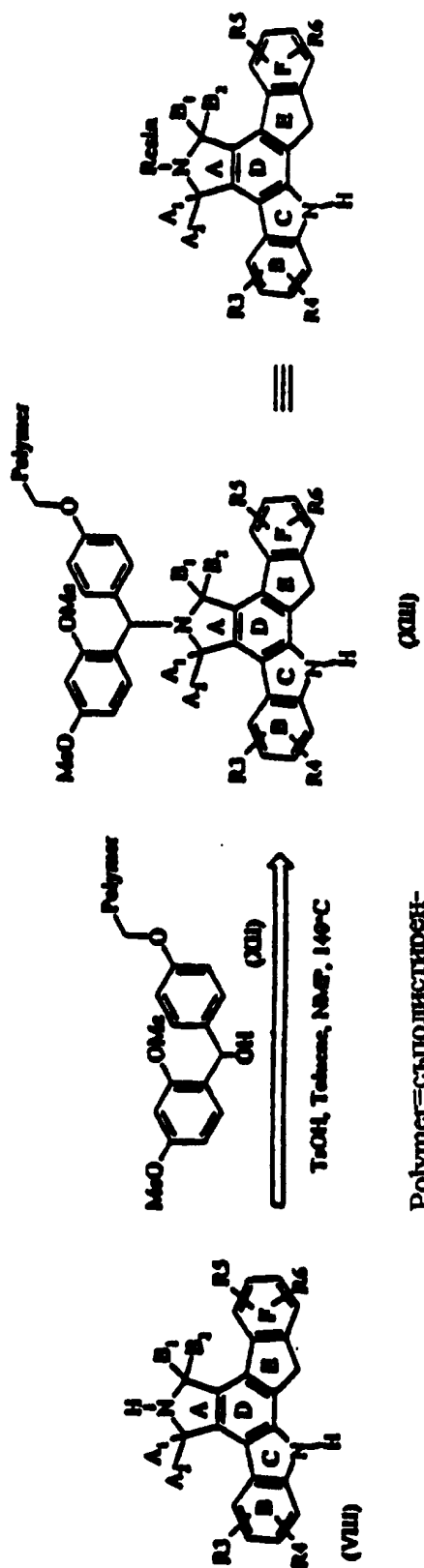
1/9



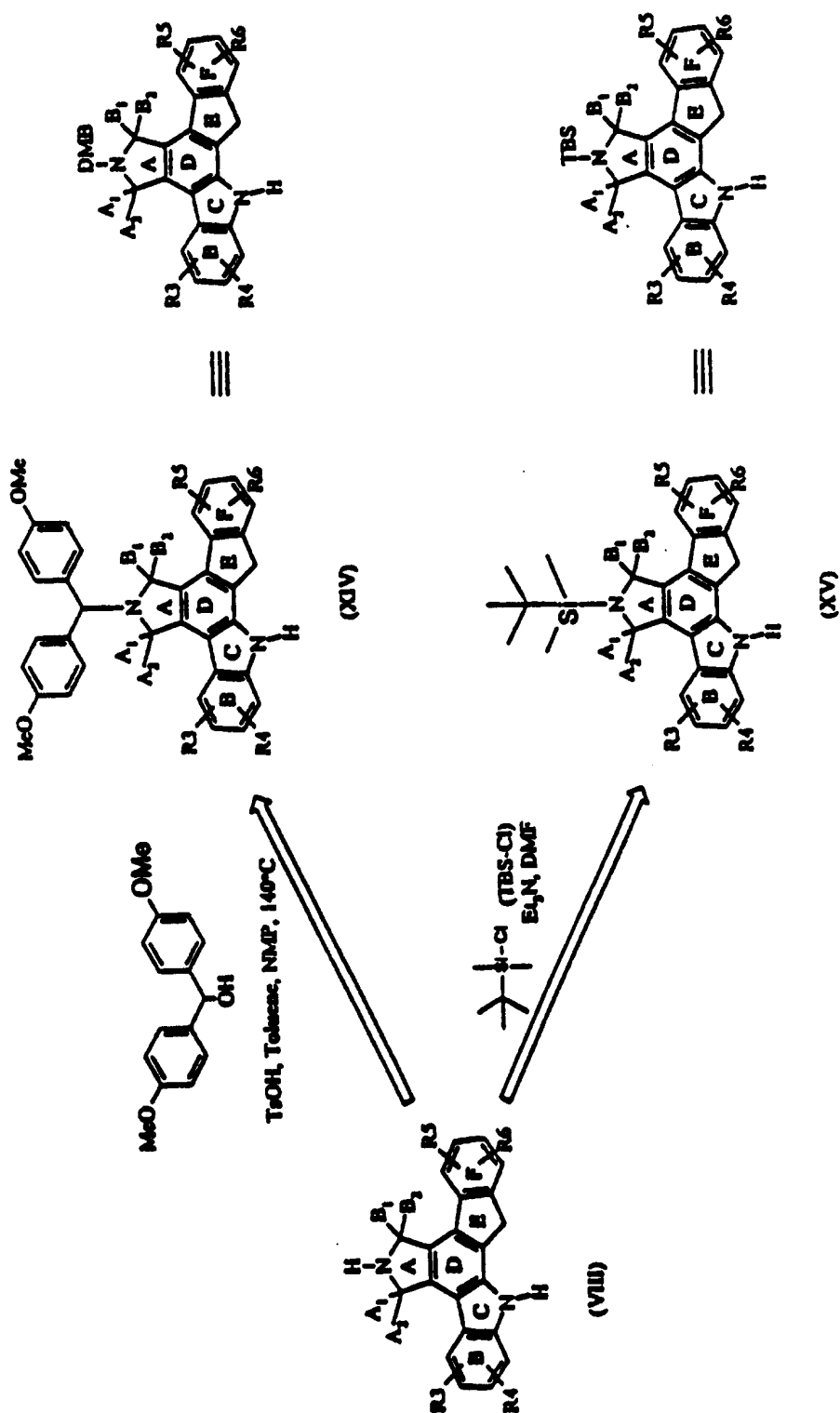
Фигура 1



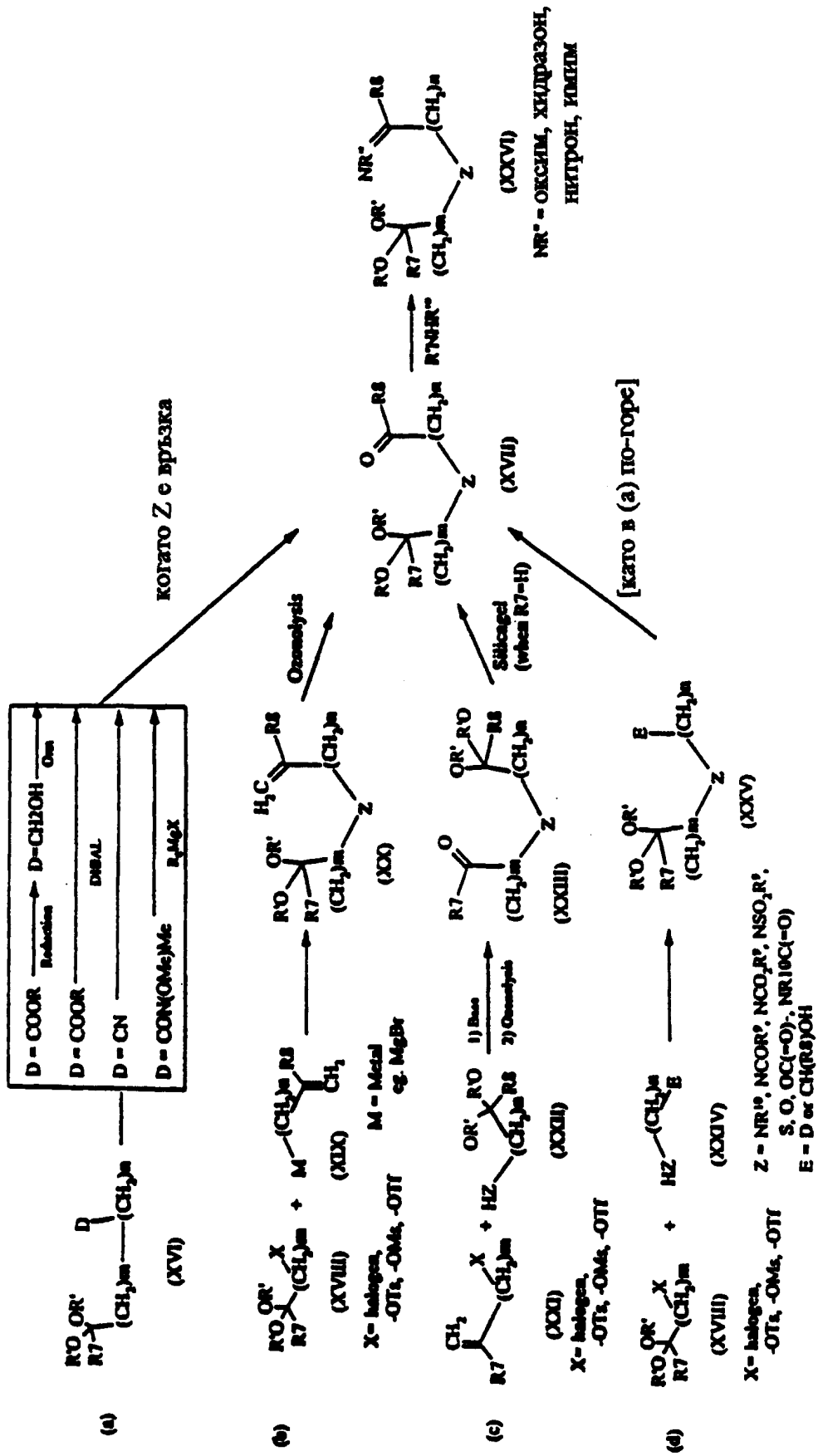
Фигура 2



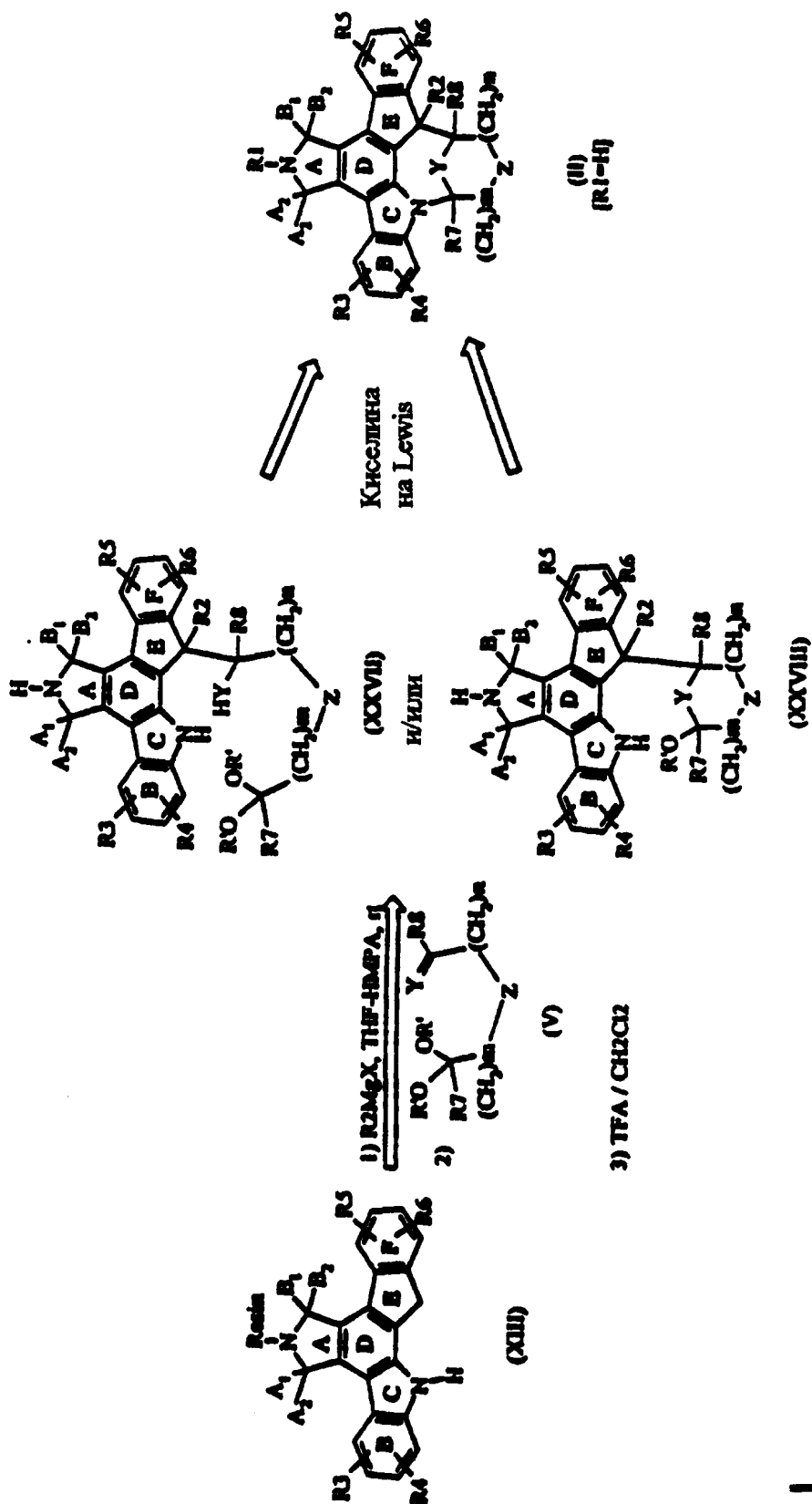
Фигура 3



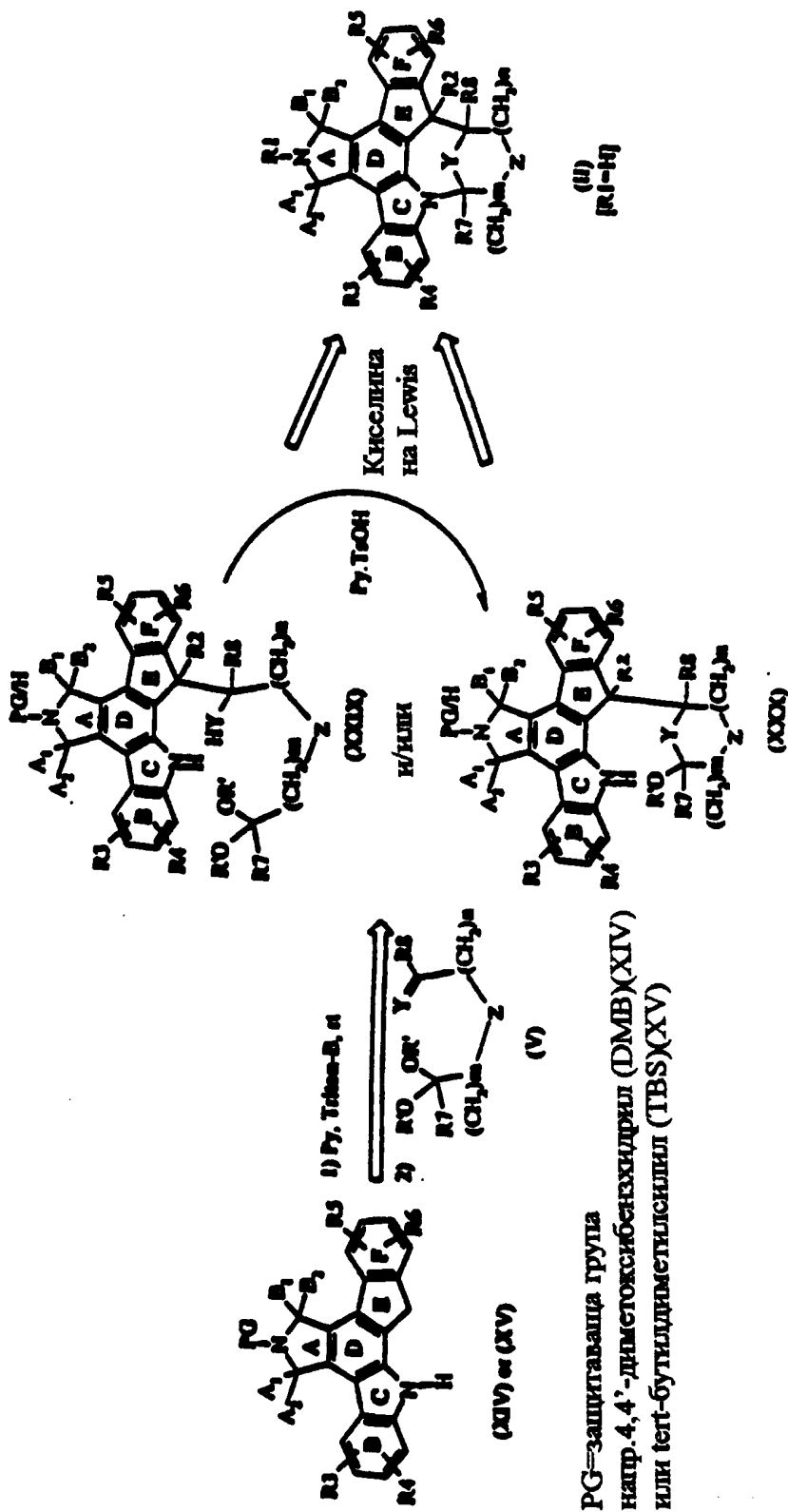
Фигура 4



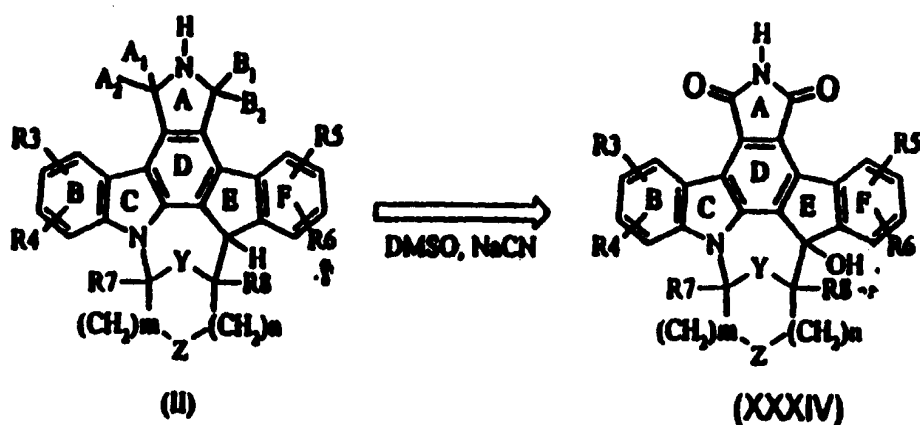
Фигура 5



Фигура 6



Фигура 7



when
 A_1 & $A_2 = H_2$ B_1 & $B_2 = O$
 or
 A_1 & $A_2 = O$ B_1 & $B_2 = H_2$

Фигура 9

Издание на Патентното ведомство на Република България
 1797 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: А. Колева

Редактор:

Пор. № 65191

Тираж: 40 ВК