

(19)



URZĄD
PATENTOWY
RZECZYPOSPOLITEJ
POLSKIEJ

(10) **PL 246172 B1**

(12)

Opis patentowy

(21) Numer zgłoszenia: **440802**

(22) Data zgłoszenia: **2022.03.30**

(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2023.10.02 BUP 40/2023**

(45) Data publikacji o udzieleniu patentu: **2024.12.09 WUP 50/2024**

(51) MKP:

C07D 491/02 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

-
- (73) Uprawniony z patentu:
UNIwersytet Gdański, Gdańsk, PL
- (72) Twórca(-y) wynalazku:
ANNA HERMAN-ANTOSIEWICZ, Gdańsk, PL
TRISTAN REEKIE, Dickson, AU
MARIOLA GIMŁA, Kolonia Rybacka, PL
KLAUDIA ŻUCZEK, Suchy Dwór, PL
- (74) Pełnomocnik:
rzecz. pat. Elżbieta Biały, Kraków, PL
-

(54) Tytuł:

Pochodna kwasu usninowego, sposób otrzymywania tej pochodnej, jej zastosowanie w terapii przeciwnowotworowej oraz jako odczynnika in vitro

PL 246172 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest nowy związek, pochodna kwasu usninowego otrzymana na drodze syntezy chemicznej. Wynalazek dotyczy również sposobu otrzymywania i zastosowania w terapii przeciwnowotworowej wobec nowotworów pochodzących z różnych tkanek, zwłaszcza z gruczołu sutkowego, szyjki macicy i trzustki. Związek stanowi również środek do zastosowania jako odczynnik *in vitro* do badań laboratoryjnych do indukcji śmierci lub wakuolizacji komórek i zależności między tymi procesami w odpowiedzi komórek nowotworowych na potencjalny lek.

Choroby nowotworowe stanowią jedną z czołowych przyczyn zgonów ludzi na całym świecie, stąd ciągle poszukuje się skutecznych form zapobiegania im i ich leczenia. W działania te wpisuje się opracowanie nowych leków opartych na strukturze znanych związków pochodzenia naturalnego. Porosty są bogatym źródłem substancji o potencjalnym działaniu przeciwnowotworowym.

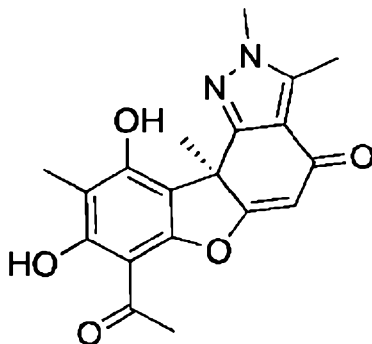
Zespół naukowy wynalazku posiada długoletnie doświadczenie w dziedzinie chorób nowotworowych i poszukiwaniu związków naturalnych o oczekiwanym działaniu biologicznym. Obecnie koncentruje się na badaniu kwasu usninowego UA, który występuje w postaci dwóch enancjomerów: kwas (+) usninowy oraz kwas (-) usninowy (różnica w położeniu grupy metylowej w pozycji 9b) oraz jego syntetycznych pochodnych. UA wykazuje szereg interesujących właściwości, m.in. aktywność przeciwbakteryjną, przeciwwirusową, przeciwgrzybiczą, a także cytostatyczną i cytotoksyczną względem komórek nowotworowych – zarówno w modelach *in vitro*, jak i *in vivo*, co opisano w Ingolfsdottir K: Usnic acid. *Phytochemistry* 2002, 61(7):729–736; Araujo AA, de Melo MG, Rabelo TK, Nunes PS, Santos SL, Serafini MR, Santos MR, Quintans-Junior LJ, Gelain DP: Review of the biological properties and toxicity of usnic acid. *Natural Product Research* 2015, 29(23):2167–2180; Galanty A, Pasko P, Podolak I: Enantioselective activity of usnic acid: a comprehensive review and future perspectives. *Phytochemistry Reviews* 2019, 18; Luzina OA, Salakhutdinov NF: Biological activity of usnic acid and its derivatives: Part 2. Effects on higher organisms. *Molecular and physicochemical aspects. Russian Journal of Bioorganic Chemistry* 2016, 42:249–268.

Opisane w literaturze działanie cytotoksyczne UA objawia się głównie przy stosunkowo wysokich jego stężeniach. Dla przykładu, wartości IC₅₀ po 72-godzinnym traktowaniu (+)-UA komórek nowotworu jajnika (A2780), szyjki macicy (HeLa), piersi (MCF-7 i SKBR3), okrężnicy (HT29), białaczki (HL60 i Jurkat) wynosiły od 49 μM (HL60) do 199 μM (SKBR3). Aby nieodwracalnie zahamować zdolność do podziałów tych komórek (tzw. klonogeniczność) traktowano je 200 μM kwasem (+) usninowym przez 48 godzin – Backorova M, Jendzelovsky R, Kello M, Backor M, Mikes J, Fedorocko P: Lichen secondary metabolites are responsible for induction of apoptosis in HT-29 and A2780 human cancer cell lines. *Toxicology in vitro* 2012, 26(3):462–468.

Niekorzystne jest również to, że związek ten nie jest selektywny w stosunku do komórek nowotworowych i tak dla przykładu IC₅₀ dla komórek nowotworowych (MM98 i A431) wynosiło 23–72 μM, a dla prawidłowych keratynocytów (HaCaT) – bardzo podobnie, tj. 35–76 μM – Burlando B, Ranzato E, Volante A, Appendino G, Pollastro F, Verotta L: Antiproliferative effects on tumour cells and promotion of keratinocyte wound healing by different lichen compounds. *Planta Medica* 2009, 75(6):607–613. Jedynie odmienne wyniki opisano w Brisdelli F, Perilli M, Sellitri D, Piovano M, Garbarino JA, Nicoletti M, Bozzi A, Amicosante G, Celenza G: Cytotoxic activity and antioxidant capacity of purified lichen metabolites: an *in vitro* study. *Phytotherapy Research* 2013, 27(3):431–437, gdzie opisano komórki traktowane kwasem (+) usninowym izolowanym z *Cladonia lepidophora*. Wartości IC₅₀, jakie wyznaczono w tej pracy dla komórek nowotworu piersi (MCF-7), szyjki macicy (HeLa) i okrężnicy wynosiły odpowiednio około 76, 24 i 18 μM, a dla prawidłowych embrionalnych fibroblastów myszy – powyżej 100 μM. Jednak szereg prac wskazuje na silne hepatotoksyczne działanie kwasu usninowego. Dla przykładu, w: Han D, Matsumaru K, Rettori D, Kaplowitz N: Usnic acid-induced necrosis of cultured mouse hepatocytes: inhibition of mitochondrial function and oxidative stress. *Biochemical Pharmacology* 2004, 67(3):439–451, traktowanie hepatocytów mysich kwasem usninowym już w stężeniu 5 μM spowodowało śmierć 98% komórek. Opisano też w: Da Silva Santos NP, Nascimento SC, Wanderley MS, Pontes-Filho NT, da Silva JF, de Castro CM, Pereira EC, da Silva NH, Honda NK, Santos-Magalhaes NS: Nanoencapsulation of usnic acid: An attempt to improve antitumour activity and reduce hepatotoxicity. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2006, 64(2): 154–160, uszkodzenie wątroby (rejony nekrotyczne w tych organach, podwyższony poziom transaminaz we krwi) u myszy, którym podano dootrzewnowo kwas usninowy w dawce 15 mg/kg/dzień przez 15 dni.

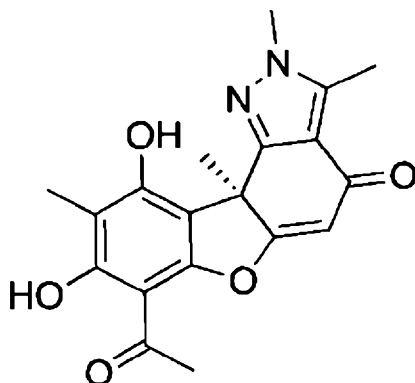
Z opisu P.436476 znany jest (S)-7-acetylo-8,10-dihydroksy-3,9,10b-trimetylo-2,10b-dihydro-4H-benzofuro[2,3-g]indazol-4-on – pochodna kwasu usninowego, sposób otrzymywania pochodnej kwasu usninowego i medyczne wykorzystanie pochodnej kwasu usninowego w terapii nowotworów oraz zastosowanie do indukcji stresu związanego z retikulum endoplazmatycznym, ale jest to jednak inna pochodna niż wskazana w obecnym wynalazku.

Istotą wynalazku jest pochodna kwasu usninowego, stanowiąca związek (S)-7-acetylo-8,10-dihydroksy-2,3,9,10b-tetrametylo-2,10b-dihydro-4H-benzofuro[2,3-g]indazol-4-on, pokazana jako Wzór 1, nazywana dalej jako **9** i pokazana jako **9** na schemacie.



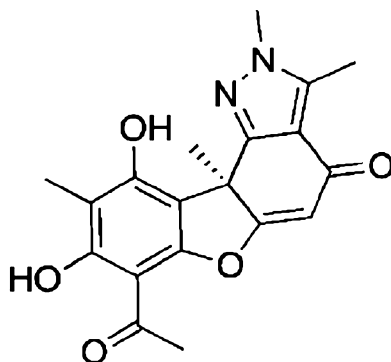
Wzór 1

Istotą wynalazku jest również sposób otrzymywania pochodnej kwasu usninowego stanowiącej syntetyczny związek [(S)-7-acetylo-8,10-dihydroksy-2,3,9,10b-tetrametylo-2,10b-dihydro-4H-benzofuro[2,3-g]indazol-4-on], pokazanej we wzorze 1:



polegający na tym, że do zawiesiny (+)-kwasu usninowego w rozpuszczalniku ogrzanej do 80°C dodaje się metylohydrazynę mieszając, następnie usuwa się rozpuszczalnik, a osad produkt oczyszcza się, zwłaszcza za pomocą chromatografii kolumnowej.

Pochodna kwasu usninowego stanowiąca związek (S)-7-acetylo-8,10-dihydroksy-2,3,9,10b-tetrametylo-2,10b-dihydro-4H-benzofuro[2,3-g]indazol-4-on, pokazana we wzorze 1:



do zastosowania jako lek w terapii przeciwnowotworowej.

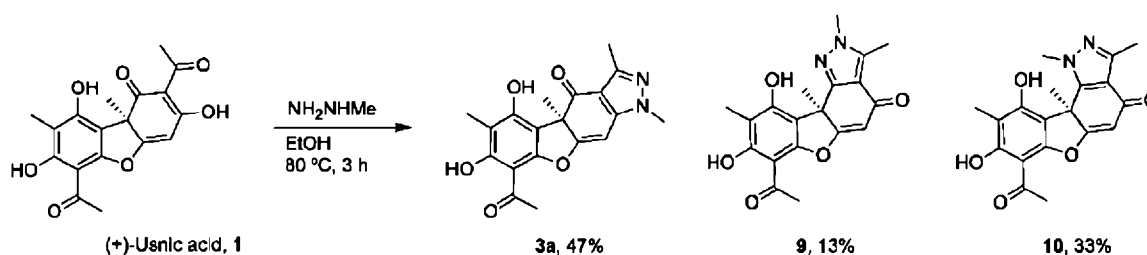
Istotą wynalazku jest także pochodna kwasu usninowego stanowiąca związek (S)-7-acetylo-8,10-dihydroksy-2,3,9,10b-tetrametylo-2,10b-dihydro-4H-benzofuro[2,3-g]indazol-4-on, pokazana we wzorze 1, do zastosowania jako odczynnik *in vitro*.

Sposób otrzymania pochodnej według wynalazku to synteza gdzie, co istotne, zamiast hydratu hydrazyny dodaje się metylohydrazynę. Na wzorze na schemacie 1 pokazano sposób otrzymania pochodnej kwasu usninowego, pokazano również kwas usninowy.

Pochodna **9** to syntetyczny związek [(S)-7-acetylo-8,10-dihydroksy-2,3,9,10b-tetrametylo-2,10b-dihydro-4H-benzofuro[2,3-g]indazol-4-on], który wykazuje antyproliferacyjne działanie wobec komórek nowotworowych różnego pochodzenia, zwłaszcza komórek nowotworu piersi, szyjki macicy i trzustki. Pochodna według wynalazku ma działanie antyproliferacyjne oraz hamuje migrację komórek nowotworowych (ma potencjalne działanie antymetastatyczne). Co do zastosowania tej pochodnej do celów badawczych, laboratoryjnych – jako odczynnik podawany *in vitro*, pochodna ta ze względu na to, że indukuje *in vitro* śmierć komórek, czemu może towarzyszyć wakuolizacja cytoplazmy, umożliwia zastosowanie tego odczynnika do badania związku między tymi procesami - śmierci/wokalizacji i ich roli w działaniu antynowotworowym potencjalnych leków.

Wynalazek pokazano na wzorze, schemacie, jak i w przykładzie. Na fig. 1–2 pokazano potwierdzenie otrzymania związku, zaś na fig. 3 pokazano wykresy potwierdzające aktywności związku według wynalazku, na fig. 4–7 pokazano wyniki badań biologicznych opisanych badań potwierdzających aktywności związku według wynalazku.

Przykład



Schemat 1

Sposób otrzymywania nowego związku **9** – schemat 1:

- zawiesinę (+)-kwasu usninowego (**1**, 1.00 g, 2,90 mmol) w bezwodnym etanolu (20 mL) ogrzano do 80°C do rozpuszczenia związku;
- do roztworu dodano metylohydrazynę (169 μ L, 3.20 mmol, 1,1 równoważnik) i ogrzewano do 80°C przez 3 godziny;
- po ochłodzeniu usunięto rozpuszczalnik z wykorzystaniem wyparki;
- uzyskany osad był oczyszczony za pomocą chromatografii kolumnowej typu flash, gdzie fazę ruchomą stanowił gradient octanu etylu w heksanie (3:1–1:1), uzyskując 3 frakcje.

Podczas tej chromatografii uzyskano (rozdzielono) 3 frakcje i w każdej był inny związek (ze schematu 1), zidentyfikowany za pomocą spektroskopii NMR.

Koncentracja frakcji 1 ($R_f = 0.16$ (1:1 EtOAc/heksan)) wyłoniła związek **3a**: (R)-8-acetylo-5,7-dihydroksy-1,3,4a,6-tetrametylo-1,4a-dihydro-4H-benzofuro[3,2-f]indazol-4-on, jako żółte ciało stałe (474 mg, 46%). $R_f = 0.16$ (1:1 EtO Ac/heksan). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 13.28 (s, 1H), 11.16 (s, 1H), 6.11 (1H, s), 3.82 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.69 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 200.5, 195.6, 172.6, 163.6, 157.8, 156.4, 150.5, 149.0, 110.0, 108.3, 104.2, 101.6, 87.8, 60.2, 36.1, 31.3, 30.6, 13.2, 7.6. **LRMS** (-ESI): m/z 353 (100%, $[\text{M}-\text{H}]^-$). **HRMS** (TOF ESI, +ve) 364.0792 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (obliczono dla $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NaNO}_6$, 364.0797). **HPLC**: 98.85%, RT: 28.60 min.

Koncentracja frakcji 2 ($R_f = 0.33$ (1:1 EtO Ac/heksan)) wyłoniła związek **9**: (S)-7-acetylo-8,10-dihydroksy-2,3,9,10b-tetrametylo-2,10b-dihydro-4H-benzofuro[2,3-g]indazol-4-on, jako żółte ciało stałe (138 mg, 13%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 13.31 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.69 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 201.0, 182.9, 180.7, 163.4, 156.6, 156.4, 155.5, 142.1, 112.6, 108.6, 105.9, 105.5, 102.2, 45.5, 36.2, 33.6, 31.5, 10.6, 7.6. **LRMS**

(+ESI): m/z 731 (100%, [2M+Na]⁺), 393 (30%, [M+Na]⁺). **HRMS** (TOF ESI, +ve) 355.1297 [M+H]⁺ (obliczono dla C₁₉H₁₉N₂O₅, 355.1294). **HPLC**: 99.07%, RT: 28.93 min.

Koncentracja frakcji 3 (R_f = 0.10 (1:1 EtO Ac/heksan)) wyłoniła związek **10** (S)-7-acetylo-8,10-dihydroksy-1,3,9,10b-tetrametylo-1,10b-dihydro-4H-benzofuro[2,3-g]indazol-4-on jako żółte ciało stałe (338 mg, 33%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 13.52 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.21 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), nie obserwowano jednego sygnału OH. **¹H NMR** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.47 (s, 1H), 10.79 (br. s, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.77 (s, 3H). **¹³C NMR** (CDCl₃, 101 MHz) δ 201.6, 182.2, 178.0, 162.9, 158.4, 155.2, 148.7, 146.9, 115.7, 106.5, 106.1, 104.8, 102.6, 47.4, 40.3, 31.9, 30.8, 13.4, 7.3. **LRMS** (+ESI): m/z 731 (100%, [2M+Na]⁺), 393 (25%, [M+Na]⁺). **HRMS** (TOF ESI, +ve) 355.1295 [M+H]⁺ (obliczono dla C₁₉H₁₉N₂O₅, 355.1294). **HPLC**: 98.98%, RT: 22.41 min.

Widma ¹H NMR oraz ¹³C NMR zarejestrowano za pomocą spektrometru Bruker 300. Widma związku **9** pokazano na fig. 1 i fig. 2. Przesunięcia chemiczne (δ) podano w częściach na milion (ppm), a jako wzorca wewnętrznego przy 0 ppm użyto tetrametylosilanu (TMS). Wszystkie stałe sprzężenia (J) podano w hercach, multipletowość sygnałów określano następująco: s (singlet), d (dublet), dd (dublet dubletów), t (tryplet), dt (dublet trypletów), q (kwartet), m (multiplet).

Identyfikacja otrzymanego związku:

9 – [(S)-7-acetylo-8,10-dihydroksy-2,3,9,10b-tetrametylo-2,10b-dihydro-4H-benzofuro [2,3-g]indazol-4-on].

Właściwości: żółte ciało stałe o widmie:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.31 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.69 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 201.0, 182.9, 180.7, 163.4, 156.6, 156.4, 155.5, 142.1, 112.6, 108.6, 105.9, 105.5, 102.2, 45.5, 36.2, 33.6, 31.5, 10.6, 7.6. **LRMS** (+ESI): m/z 731 (100%, [2M+Na]⁺), 393 (30%, [M+Na]⁺). **HRMS** (TOF ESI, +ve) 355.1297 [M+H]⁺ (obliczono dla C₁₉H₁₉N₂O₅, 355.1294).

Badania aktywności biologicznej związku będącego przedmiotem wynalazku.

Przetestowano działanie antyproliferacyjne substancji **9** na liniach nowotworowych pochodzących z nowotworów gruczołu sutkowego (linie MCF-7, MDA MB 231 różniące się statusem receptorów dla estrogenu i czynników wzrostu), szyjki macicy (linia HeLa) i trzustki (linia MIA PaCa-2) oraz prawidłowych fibroblastów skóry (HDFa).

Testy cytotoksyczności MTT komórek traktowanych związkiem **9** wykazały, że hamuje on żywotność badanych linii komórek nowotworowych w sposób zależny od użytego stężenia. Jednocześnie prawidłowe komórki były znacznie bardziej odporne na testowany związek, co pokazano na fig. 3 i w Tabeli 1.

Wykresy przedstawiają żywotności komórek (szacowanych względem kontroli, która stanowi 100%) wybranych linii nowotworowych w zależności od stężenia **9** i czasu ekspozycji. Komórki nowotworowe były traktowane pochodną **9** w stężeniu 100, 250, 500, 1000, 2500 i 5000 ng/ml przez 24 lub 48 godzin. Komórki HeLa traktowano też kwasem usninowym (UA) w podobnych stężeniach, aby porównać jego efektywność w stosunku do nowej pochodnej **9**. Następnie do pożywki dodano roztworu bromku 3-(4,5-dimetylotiazol-2-ilo)-2,5-difenylo-tetrazoliowego (MTT) do stężenia końcowego 1 mg/ml i inkubowano przez 3 godziny. Związek ten jest metabolizowany do formazanu jedynie przez aktywne metabolicznie, żywe komórki. Po zakończeniu inkubacji pożywkę usuwano, a powstałe na dnie dołków kryształki formazanu rozpuszczano w 100% DMSO. Absorbancję powstałego roztworu mierzono spektrofotometrycznie w czytniku płytek wielodołkowych przy fali o długości 570 nm oraz fali o długości 660 nm, służącej jako referencja.

Wartości IC₅₀ (absolutnego) dla wszystkich testowanych linii zestawiono w Tabeli 1. Warto podkreślić, że w badanym zakresie stężeń nie ustalono wartości IC₅₀ w przypadku strukturalnie podobnego kwasu usninowego, co wskazuje na dużo silniejsze działanie cytotoksyczne związku **9**.

Tabela 1. Wartości IC₅₀ [μg/ml] dla związku **9** po 24 i 48 godzinach ekspozycji względem linii komórek nowotworowych różnego pochodzenia oraz zdrowych komórek ludzkich. Wartości te były wyznaczone na podstawie wyników testów MTT w programie GraphPad Prism.

Pochodzenie	Linia komórkowa	IC ₅₀ po 24 godz.	IC ₅₀ po 48 godz.
Komórki nowotworowe			
Gruczoł piersiowy	MCF-7	1,25	0,35
	MDA MB 231	1,06	0,28
Szyjka macicy	HeLa	0,32	0,04
Trzustka	Mia PaCa-2	1,14	0,55
Komórki prawidłowe			
Skóra	HDFa	2,45	0,75

Analiza morfologii komórek traktowanych pochodną **9** wskazuje, że powoduje on ich śmierć, najprawdopodobniej na drodze apoptozy (komórki się kurczą, zawartość mocno kondensuje, ubywa ich z czasem, szczególnie przy wyższych stężeniach testowanego związku). Widoczna jest też w niektórych warunkach wakuolizacja cytoplazmy, co wskazuje, że mechanizm działania badanego związku może być związany z indukcją stresu retikulum endoplazmatyczne (ER). Zmiany w morfologii komórek nowotworowych pod wpływem związku **9** są pokazane na fig. 4 (komórki HeLa) i fig. 5 (komórki Mia PaCa-2).

Na fig. 4 pokazano morfologię komórek nowotworu szyjki macicy linii HeLa zarejestrowaną w mikroskopie świetlnym (powiększenie x 100). Komórki były traktowane DMSO (kontrola) lub związkiem **9** w stężeniu 0,1; 0,25 lub 0,5 µg/ml przez 24, 48 lub 72 godziny.

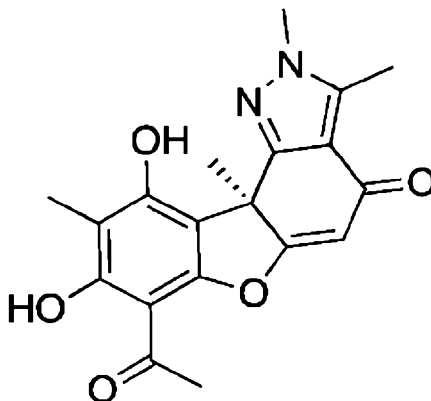
Na fig. 5 pokazano morfologię komórek nowotworu trzustki linii MIA PaCa-2 zarejestrowaną w mikroskopie świetlnym (powiększenie x 100). Komórki były traktowane DMSO (kontrola) lub związkiem **9** w stężeniu 0,1; 1 lub 2,5 µg/ml przez 24 lub 48 godzin.

Związek **9**, oprócz antyproliferacyjnej aktywności, znacznie hamuje potencjał migracyjny komórek nowotworu szyjki macicy i nowotworu trzustki. Na fig. 6 pokazane są zdjęcia komórek w momencie rozpoczynania eksperymentu (0 godz.) – z lewej strony oraz stan po 24 lub/i 48 godzinach eksperymentu – zdjęcia z prawej strony. Kontrolę stanowiły komórki traktowane DMSO. Przedstawiono reprezentatywne wyniki z trzech niezależnych powtórzeń.

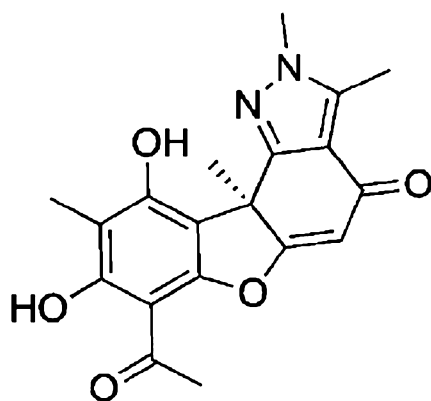
Potencjał migracyjny badano za pomocą techniki „zarastania rany”. Na płytce pokrytej komórkami HeLa lub MIA PaCa-2 (95% konfluencji) wykonano rysę tipsem i po odpłukaniu usuniętych komórek, przyklejone do płytki komórki traktowano DMSO (kontrola) lub związkiem **9** w stężeniu 0,25 i 0,5 µg/ml przez 48 godzin (HeLa) lub 0,5; 1 i 1,5 µg/ml przez 24 lub 48 godzin (MIA PaCa-2). Zdjęcia wykonano na początku eksperymentu oraz po ekspozycji na badany związek. Liniami zaznaczono granice występowania komórek. Widoczne jest, że pochodna **9**, w przeciwieństwie do DMSO, hamuje migrację komórek nowotworowych.

Zastrzeżenia patentowe

1. Pochodna kwasu usninowego, stanowiąca związek (S)-7-acetylo-8,10-dihydroksy-2,3,9,10b-tetrametylo-2,10b-dihydro-4H-benzofuro[2,3-g]indazol-4-on, pokazana we wzorze 1:

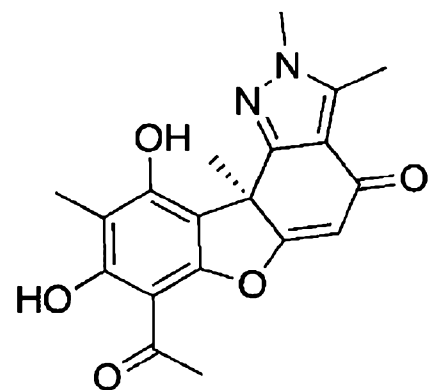


2. Sposób otrzymywania pochodnej kwasu usninowego stanowiącej związek [(S)-7-acetylo-8,10-dihydroksy-2,3,9,10b-tetrametylo-2,10b-dihydro-4H-benzofuro[2,3-g]indazol-4-on], pokazanej we wzorze 1:



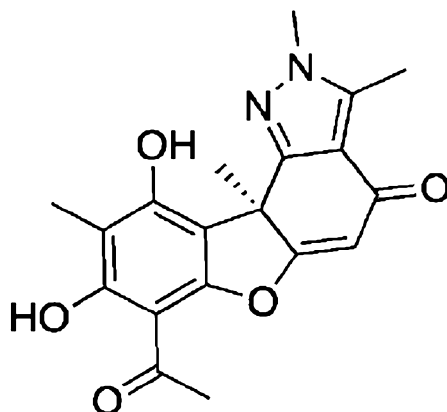
polegający na tym, że do zawiesiny (+)-kwasu usninowego w rozpuszczalniku ogrzanej do 80°C dodaje się metylohydrazynę mieszając, następnie usuwa się rozpuszczalnik, a osad produkt oczyszcza się, zwłaszcza za pomocą chromatografii kolumnowej.

3. Pochodna kwasu usninowego stanowiąca związek (S)-7-acetylo-8,10-dihydroksy-2,3,9,10b-tetrametylo-2,10b-dihydro-4H-benzofuro[2,3-g]indazol-4-on, pokazana we wzorze 1:



do zastosowania jako lek w terapii przeciwnowotworowej.

4. Pochodna kwasu usninowego stanowiąca związek (S)-7-acetylo-8,10-dihydroksy-2,3,9,10b-tetrametylo-2,10b-dihydro-4H-benzofuro[2,3-g]indazol-4-on, pokazana we wzorze 1:



do zastosowania jako odczynnik in vitro.

Rysunki

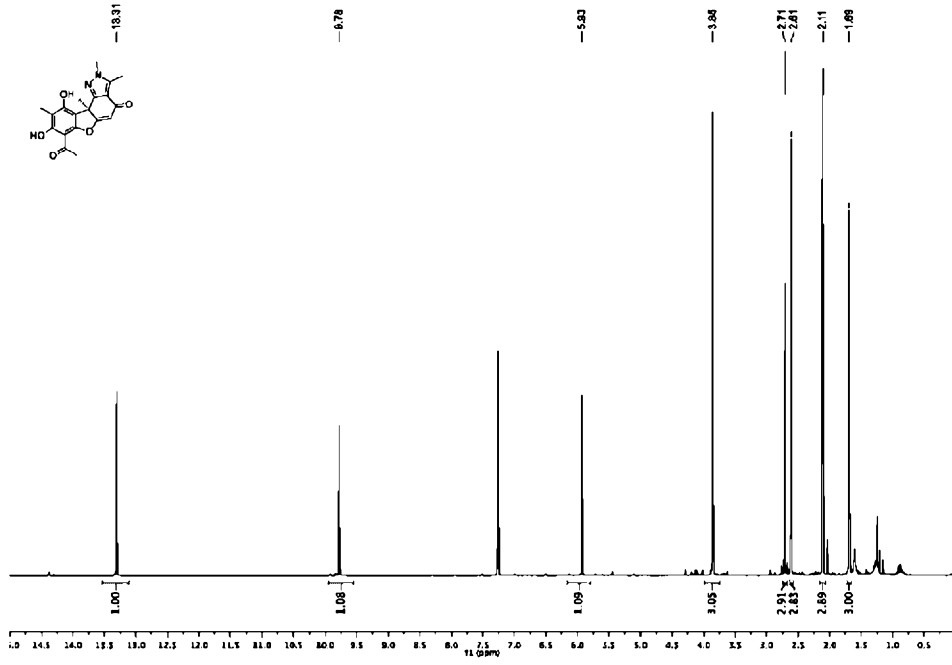


fig. 1

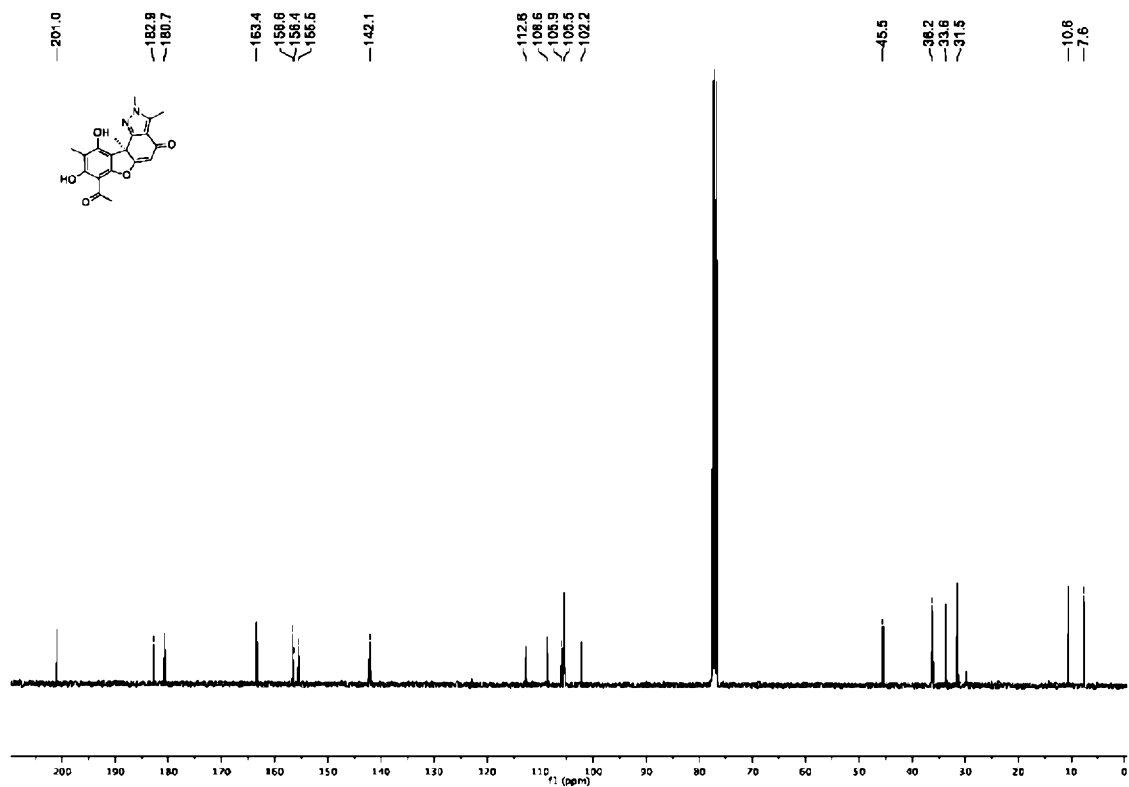


fig. 2

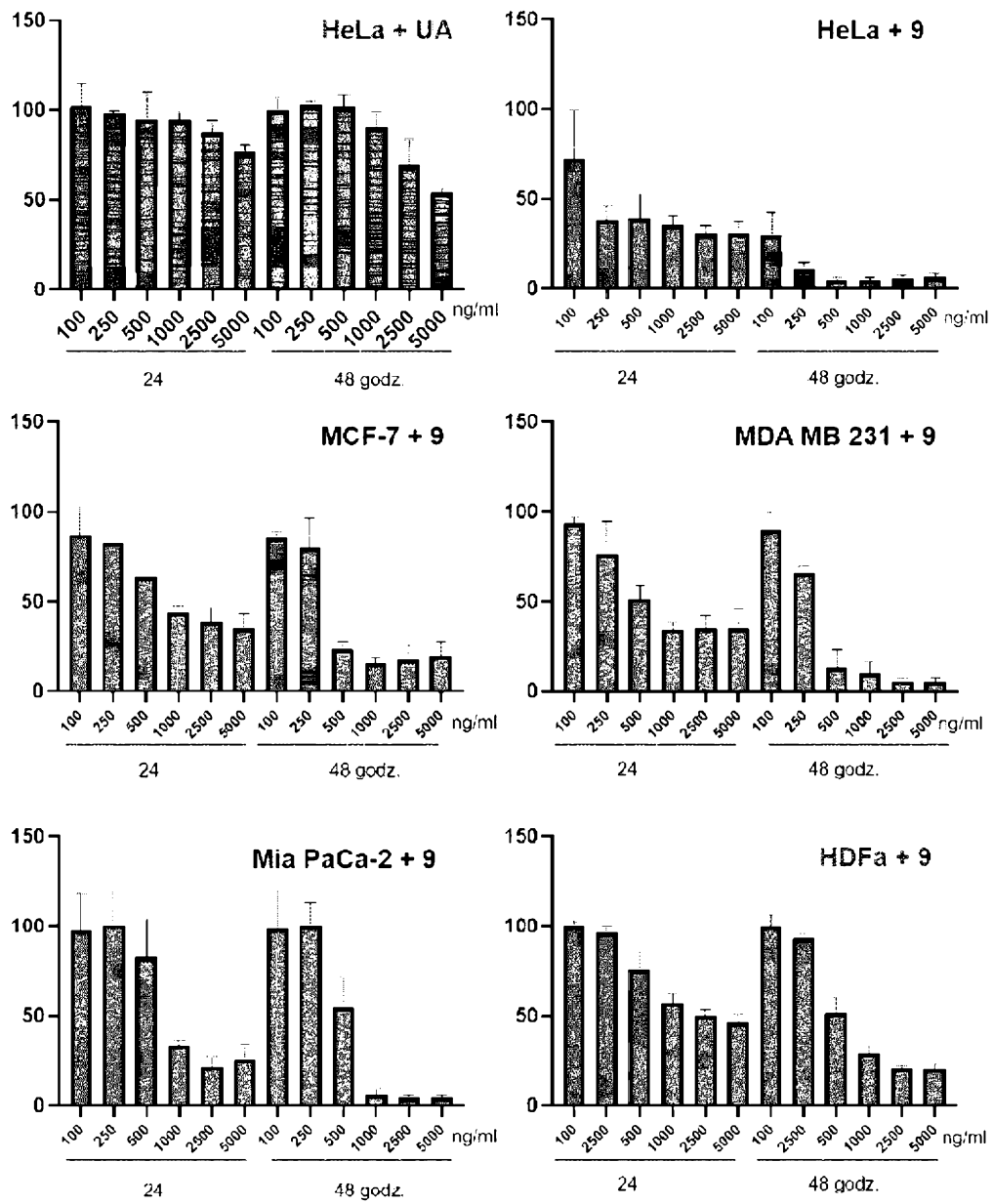


fig 3

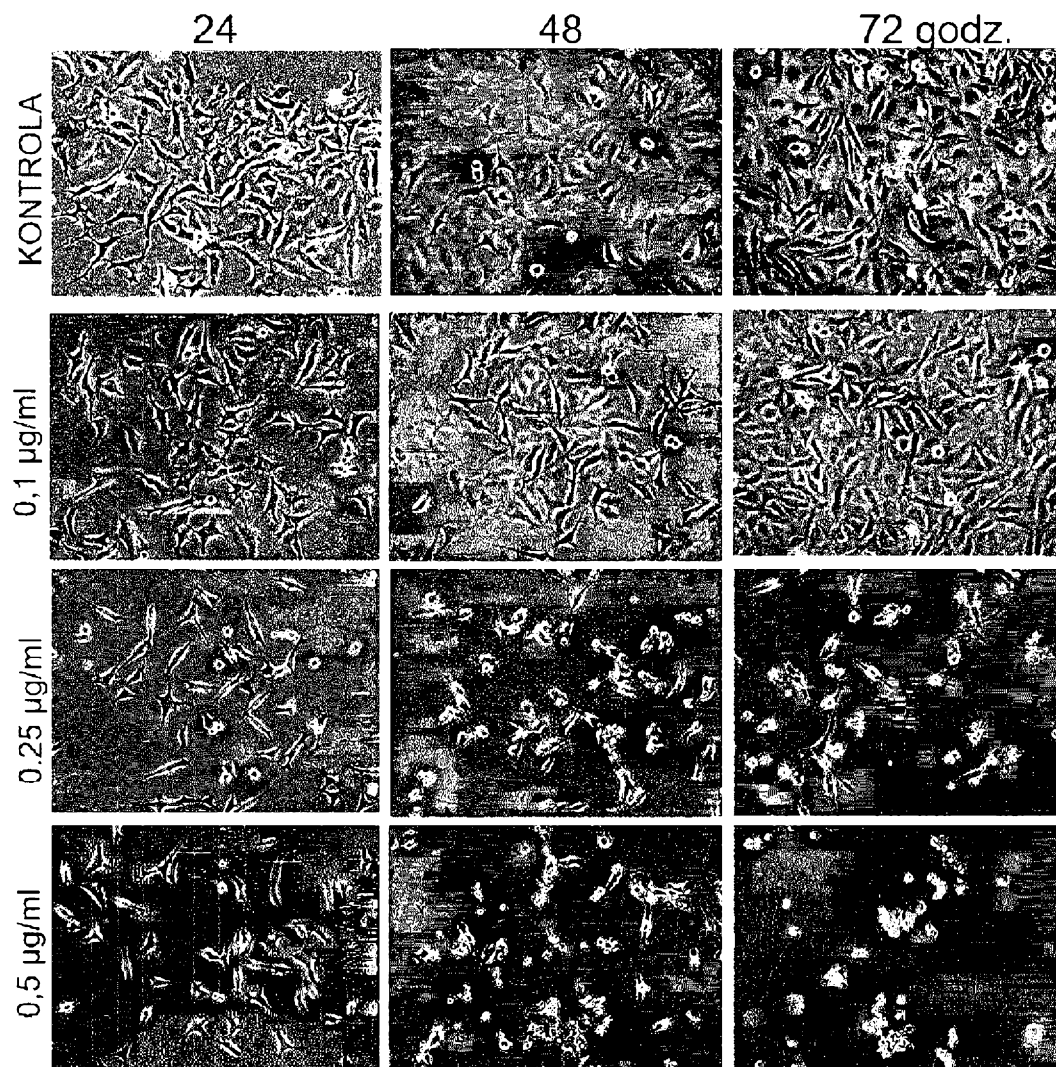


fig. 4

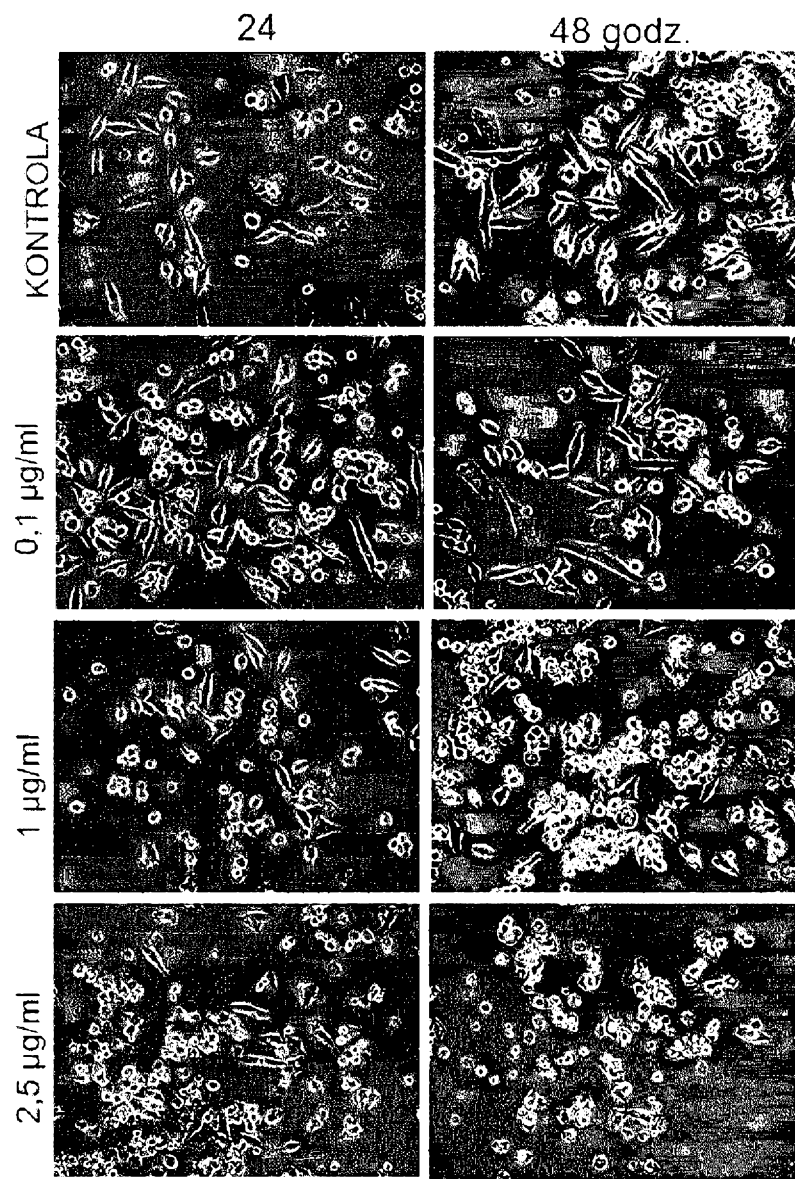


fig. 5

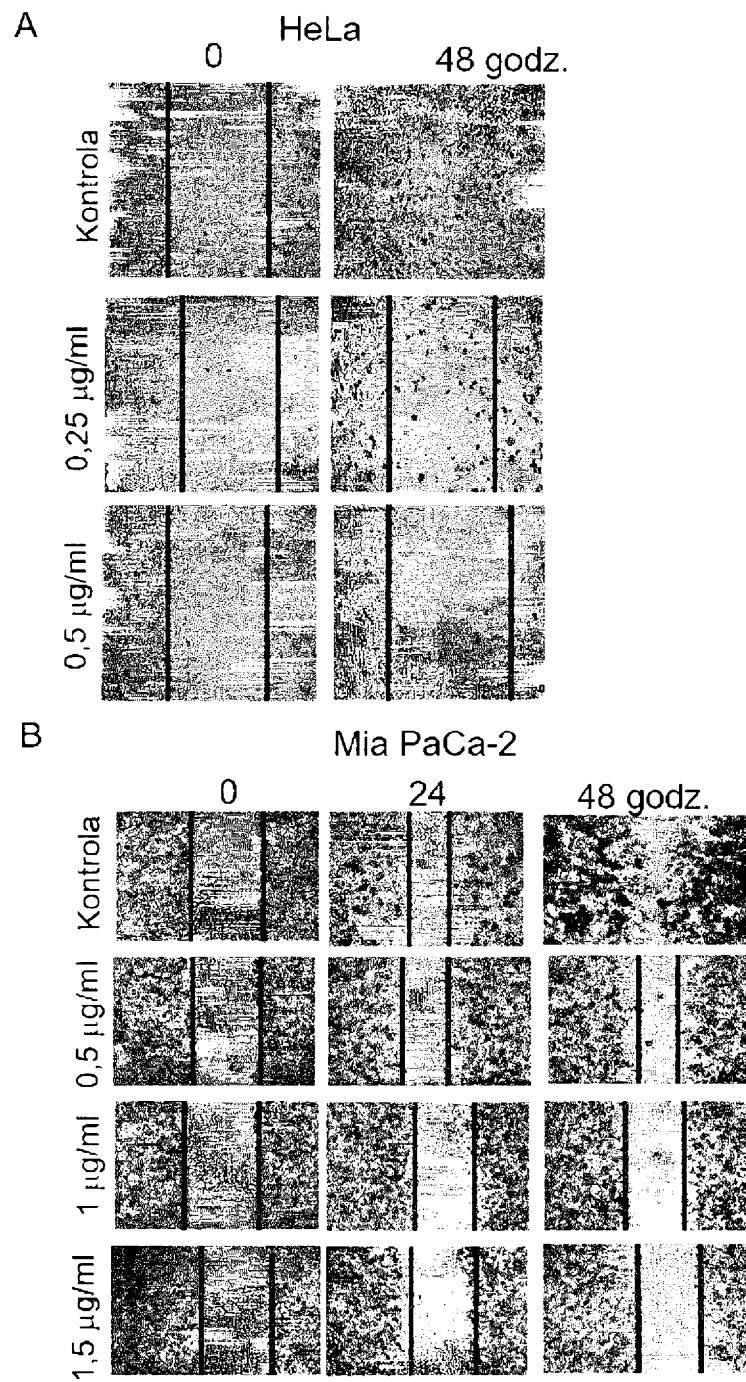


fig. 6