

IZOMER KONDENZÁLT PIRROLOKARBAZOLOK ÉS

IZOINDOLOK ÉS INTERMEDIÉRIK, ELŐÁLLÍTÁS

AZ ELŐÁLLÍTÁSUKRA ÉS EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEKRE

Kivonat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDANY

A találmány (I) általános képletű kináz inhibitor tulajdonságokkal rendelkező izomer kondenzált pirrolokarbazolokra és izoindolokra, ezeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre, ~~diagnosztikai kitékre, esszé standardokra~~ és reagensekre valamint a vegyületek alkalmazására vonatkozik. A találmány tárgya továbbá a vegyületek és köztitermékeik előállítására szolgáló eljárások. Az (I) általános képletben: D gyűrű fenil- vagy olyan ciklohexenil gyűrű, amelyben az a-b helyen kettős kötés van,

a B és az F gyűrű jelentése egymástól függetlenül, azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, a következő csoportból választott gyűrű:

a). hattagú karbociklusos gyűrű, amelyben 1 – 3 szénatom helyén heteroatom állhat; és

b). öttagú karbociklusos gyűrű, amelyben vagy

i) egy szénatom helyén egy oxigén-, nitrogén- vagy kénatom állhat;

ii) két szénatom helyén egy oxigén- és egy nitrogénatom; egy kén- és egy nitrogénatom vagy két nitrogénatom állhat; vagy

iii) három szénatom helyén három nitrogénatom vagy egy oxigén- és két nitrogénatom vagy egy kén és két nitrogénatom állhat;

a -G-X-W- általános képletű csoport jelentése

$-(A^1A^2)C-N(R^1)-C(B^1B^2)-$ általános képletű csoport,

$-CH(R^1A)-C(=O)-N(R^1)-$ általános képletű vagy

$-N(R^1)-C(=O)-CH(R^1A)-$ általános képletű csoport.

PK

02 02 758

IZOMER KONDENZÁLT PIRROLOKARBAZOLOK ÉS

IZOINDOLOK ÉS INTERMEDIÉKJEIK, ELŐÁLLÍTÁS

AZ ELŐÁLLÍTÁSUKRA ÉS EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A jelen találmány izomer kondenzált pirrolokarbazolokra és izoindolokra, ezeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre, diagnosztikai kitekre, esszé standardokra és reagensekre valamint a vegyületek alkalmazására vonatkozik. A találmány tárgya továbbá a vegyületek és köztitermékeik előállítására szolgáló eljárások.

A "K-252a" jelű mikrobiológiai eredetű anyag egyetlen vegyület, amelyet az elmúlt években különös figyelem kísért, mivel sokféle hatással rendelkezik. A K-252a egy indolokarbazol alkaloida, amelyet először egy *Nocardiosis* sp. tenyészetből különítették el (Kase, H et al. 39 J. Antibiotics 1059, 1986). A K-252a számos enzim inhibitora, ezek közé tartozik a sejtfunkciók szabályozásában központi szerepet játszó protein kináz C (PKC) és a *trk* tirozin kináz. A K-252a és származékai sokféle és igen különböző biológiai hatással rendelkeznek; ezek közé tartozik a tumor inhibíció [ld. a 4 877 776 és a 4 923 986 és az 506 330 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokat, a 238 0111 számon közölt európai szabadalmi bejelentést (Nomato)], az inszekticidek elleni hatás (ld. a 4 735 939 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírást), a gyulladásgátló hatás (ld. a 4 816 450 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi

leírást), az idegsejtekkel kapcsolatos megbetegedésekkel szemben kifejtett hatás [ld. a 5 461 146, az 5 621 100, az 5 621 101 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokat és a WO 94/02488 számon 1994. február 3-án közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentést (Cephalon Inc. és Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.)] és a prosztatata megbetegedésekkel szemben kifejtett hatás [ld. az 5 516 771 és az 5 654 427 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírást] . A K-252a-ról leírták azt is, hogy gátolja az IL-2 termelést [ld. Grove, D.S. és munkatársai, Experimental Cell Research 193:175-182, (1991)].

A fenti indolokarbazolok számos közös tulajdonsággal rendelkeznek. Mindegyikre jellemző, hogy három ötagú gyűrűt tartalmaznak, amelyekben van nitrogén; a staurosporin (amely a Streptomyces törzsből származik) és a K-252a tartalmaz egy olyan cukor csoportot is, amely két N-glikozidos kötésen át kapcsolódik. A staurosporin és a K-252a gyógyászai alkalmazhatóságát széleskörűen tanulmányozták. Az indolokarbazolok általában lipofil tulajdonságúak, emiatt viszonylag könnyen átjutnak a biológiai membránokon és a proteinszerű anyagokkal ellentétben viszonylag nagy az in vivo felezési idejük.

A K-252a fermentációs tenyészetekből különíthető el, de a természetben előforduló (+) izomer és a természetben elő nem forduló (-) izomer - amelyben a cukorrész három királis szénatomja ellentétes konfigurációjú - kémiai totálszintézise is megoldott [ld. Wood és munkatársai J. Am. Chem. Soc. 117:10413 (1995) és a WO 97/07081 számon

közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentést]. Az ismert előállítási eljárás azonban nem alkalmas ipari méretekben történő alkalmazásra.

A K-252a-hoz és a staurosporinhoz hasonló indolokarbazol alkaloidok mellett előállítottak kondenzált pirrolokarbazol szerkezettel rendelkező, biológiailag aktív kismolekulájú szerves anyagokat is [ld. az 5 475 110, 5 591 855, 5 594 009, 5 705 511 és az 5 616 724 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokat].

Ismertek indolgyűrűt nem tartalmazó, kémiai eljárással előállítható kondenzált izoindolonok is [ld. az 5 808 060 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírást és a WO 97/21677 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentést]. Ismertek makrociklusos bisz-indolilmaleimid-származékok is [ld. például az 5 710 145, 5 672 618, 5 552 396 és az 5 545 636 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokat]. Indolopirrolokarbazolok cukor származékait ismerteti a WO 98/07433 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés. Ennek ellenére szükség van olyan új pirrolokarbazol- és izoindolon-származékok kifejlesztésére, amelyek kedvezőbb tulajdonságokkal rendelkeznek, mint az ismert vegyületek. A jelen találmány célja többek között ilyen új vegyületek kifejlesztése.

A jelen találmány közelebbről kináz inhibitor tulajdonságokkal rendelkező új vegyületekre vonatkozik. A jelen találmány szerinti új vegyületek *trk* kináz, a vérlemezkéből származó szaporodási faktor (PDGFR) kináz, ér eredetű szaporodási faktor receptor (VEGFR) kináz és NGF által serken-

tett *trk* foszforilálást gátló hatással rendelkeznek. A jelen találmány tárgya továbbá új vegyületek, amelyek növelik a trofikus faktor válaszáért felelős sejtek trofikus faktor által indukált működését.

A jelen találmány tárgya továbbá a *trk* kinázt, a vérlemezkéből származó szaporodási faktor (PDGFR) kinázt, az ér eredetű szaporodási faktor receptor (VEGFR) kinázt és az NGF által serkentett *trk* foszforilálást gátló hatású valamint a trofikus faktorért felelős sejtek működését javító hatású gyógyszerkészítmények, amelyek hatásos mennyiségben tartalmaznak legalább egy találmány szerinti vegyületet és gyógyászatilag elfogadható hordozót.

A jelen találmány tárgya továbbá új eljárás olyan rendellenességek megelőzésére és kezelésére, amelyek kapcsolatban vannak a *trk* kináz, a vérlemezkéből származó szaporodási faktor receptor (PDGFR) kináz, az ér eredetű endoteliális szaporodási faktor receptor (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) kináz, az NGF által serkentett *trk* foszforilálás illetve a trofikus faktorért felelős sejtek normálistól eltérő működésével, ahol az eljárás magában foglalja az ilyen kezelésre rászoruló élőlény kezelését illetve megelőző kezelését legalább egy találmány szerinti vegyület gyógyászatilag hatásos mennyiségével.

A jelen találmány tárgya továbbá eljárás a *trk* kináz, a vérlemezkéből származó szaporodási faktor (PDGFR) kináz, az ér eredetű endoteliális szaporodási faktor receptor (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) kináz, az NGF által serkentett *trk* működésének gátlására és a

trofikus válaszáért felelős sejtek működésének javítására testfolyadékban, ahol az eljárás magában foglalja a testfolyadék minta kezelését legalább egy jelen találmány szerinti vegyület hatásos mennyiségével.

A jelen találmány tárgya továbbá kit vagy tartóedény, amely legalább egy jelen találmány szerinti vegyületet tartalmaz diagnosztikumként, standardként vagy reagensként való alkalmazáshoz megfelelő mennyiségben.

A fentiek és a találmány további tárgyai, amelyek a következő, részletes leírásból válnak megismerhetővé, a feltalálók azon felfedezésén alapulnak, hogy az (I) általános képletű vegyületek, ezek sztereoizomer formái, a sztereoizomerek elegyei és ezek gyógyászatilag elfogadható sói, ahol A, B, C, D, E, F, G, Q, X, W, Y, R², R³, R⁴ és R⁵, jelentését az alábbiakban adjuk meg, hatásos kináz inhibitorok.

Egy megvalósítási mód szerint a jelen találmány az új (I) általános képletű vegyületekre, ezek sztereoizomerjeire és gyógyászatilag elfogadható sóira vonatkozik, ahol

a D gyűrű fenil- vagy olyan ciklohexenil gyűrű, amelyben az a-b helyen kettős kötés van,

a B és az F gyűrű jelentése egymástól függetlenül, azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, a következő csoportból választott gyűrű:

a) hattagú karbociklusos gyűrű, amelyben 1 – 3 szénatom helyén heteroatom állhat; és

b) öttagú karbociklusos gyűrű, amelyben vagy

i) egy szénatom helyén egy oxigén-, nitrogén- vagy kénatom

állhat;

ii) két szénatom helyén egy oxigén- és egy nitrogénatom; egy

kén- és egy nitrogénatom vagy két nitrogénatom állhat; vagy

iii) három szénatom helyén három nitrogénatom vagy egy oxigén- és két nitrogénatom vagy egy kén és két nitrogénatom állhat;

a -G-X-W- általános képletű csoport jelentése

$-(A^1A^2)C-N(R^1)-C(B^1B^2)-$ általános képletű csoport,

$-CH(R^{1A})-C(=O)-N(R^1)-$ általános képletű vagy

$-N(R^1)-C(=O)-CH(R^{1A})-$ általános képletű csoport;

R^1 jelentése

a) hidrogénatom, 1 – 6 szénatomot tartalmazó adott esetben helyettesített alkilcsoport, adott esetben helyettesített arilcsoport, adott esetben helyettesített aralkilcsoport, adott esetben helyettesített heteroarilcsoport vagy adott esetben helyettesített heteroarilalkilcsoport,

b) $-C(=O)R^7$ általános képletű csoport, ahol R^7 jelentése adott esetben helyettesített alkilcsoport, adott esetben helyettesített arilcsoport, adott esetben helyettesített karbociklusos csoport vagy adott esetben helyettesített heterociklusos csoport;

c) $-OR^8$ általános képletű csoport, ahol R^8 jelentése hidrogénatom, 1 – 6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport;

d) $-C(=O)NHR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_pNR^9R^{10}$, $-(CH_2)_pOR^8$, $-O(CH_2)_pOR^8$ vagy $-O(CH_2)_pNR^9R^{10}$ általános képletű csoport, ahol p 1 és 4 közötti egész szám; és ahol

1) R^9 és R^{10} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1 – 6 szénatomot tartalmazó helyettesítetlen alkilcsoport vagy

helyettesített alkilcsoport; vagy

2) R^9 és R^{10} együttes jelentése egy

$-(CH_2)_2-X^1-(CH_2)_2-$ általános képletű csoport, ahol X^1 jelentése $-O-$ vagy $-S-$ vagy $-CH_2-$ csoport;

R^{1A} jelentése megegyezik R^1 jelentésével;

R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül:

a) hidrogénatom, aril-, karbociklusos- vagy heterociklusos-csoport, $-CN$, $-CF_3$, $-NO_2$ vagy $-OH$ csoport, $-OR^7$ általános képletű csoport vagy bróm- vagy jódatom vagy $-O(CH_2)_pNR^9R^{10}$, $-OC(=O)R^7$, $-OC(=O)NR^9R^{10}$, $-O(CH_2)_pOR^8$ általános képletű csoport vagy fluor- vagy klóratom, vagy $-CH_2OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-NR^8S(=O)_2R^7$, $-NR^8C(=O)R^7$ vagy $-NR^8C(=S)R^7$ általános képletű csoport ;

b) $-CH_2OR^{11}$, ahol R^{11} egy aminosavnak a karboxicsoport hidroxics csoportja eltávolítása után kapott maradéka;

c) $-NR^8C(=O)NR^9R^{10}$, $-NR^8C(=S)NR^9R^{10}$, $-CO_2R^{12}$, $-C(=O)R^{12}$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-C(=S)NR^9R^{10}$, $-CH=NOR^{12}$, $-CH=NR^7$, $-(CH_2)_pNR^9R^{10}$, $-(CH_2)_pNHR^{11}$ vagy $-CH=NNR^{12}R^{12A}$ általános képletű csoport; ahol

R^{12} jelentése H, 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, $-OH$, 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxics csoport, $-OC(=O)R^7$, $-OC(=O)NR^9R^{10}$, $-OC(=S)NR^9R^{10}$, $-O(CH_2)_pNR^9R^{10}$, $-O(CH_2)_pOR^8$, adott esetben helyettesített 6 – 10 szénatomot tartalmazó arilalkil-csoport, adott esetben helyettesített heterociklusos-alkil-csoport, vagy adott esetben helyettesített karbociklusos csoport; R^{12A} jelentése megegyezik R^{12} jelentésével;

d) $-S(O)_yR^{12}$, $-(CH_2)_pS(O)_yR^7$, $-CH_2S(O)_yR^{11}$ általános

képletű csoport, ahol y jelentése 0, 1 vagy 2;

e) 1-8 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, 2-8 szénatomot tartalmazó alkenilcsoport vagy 2-8 szénatomot tartalmazó alkinilcsoport

ahol:

1) valamennyi alkil-, alkenil- és alkinil csoport helyettesítetlen; vagy

2) valamennyi alkil-, alkenil- vagy alkinil-csoport 1 – 3, a következő csoportból választott helyettesítővel van helyettesítve: 6 – 10 szénatomot tartalmazó arilcsoport, heterociklusos-, arilalkoxi-, heterociklusos-alkoxi-, hidroxi-alkoxi, alkoxi-alkoxi, hidroxialkiltio- vagy alkoxi-alkiltio-csoport, fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, -CN, -NO₂, -OH csoport vagy -OR⁷ általános képletű csoport, -X²(CH₂)_pC(=O)NR⁹R¹⁰, -X²(CH₂)_pC(=S)NR⁹R¹⁰, -X²(CH₂)_pOC(=O)NR⁹R¹⁰, -X²(CH₂)_pCO₂R⁷, -X²(CH₂)_pS(O)_yR⁷, -X²(CH₂)_pNR⁸C(=O)NR⁹R¹⁰, -OC(=O)R⁷, -OC(=O)NHR¹², -O-tetrahidropiranil, -NR⁹R¹⁰, -NR⁸CO₂R⁷, -NR⁸C(=O)NR⁹R¹⁰, -NR⁸C(=S)NR⁹R¹⁰, -NHC(=NH)NH₂, -NR⁸C(=O)R⁷, -NR⁸C(=S)R⁷, -NR⁸S(=O)₂R⁷, -S(O)_yR⁷, -CO₂R¹², -C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=S)NR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹², -CH₂OR⁸, -CH=NNR¹²R^{12A}, -CH=NOR¹², -CH=NR⁷, -CH=NNHCH(N=NH)NH₂, -S(=O)₂NR¹²R^{12A}, -P(=O)(OR⁸)₂, -OR¹¹, vagy

egy 5 – 7 szénatomot tartalmazó monoszacharid csoporttal, ahol a monoszacharid valamennyi

hidroxicsoportja egymástól függetlenül helyettesítetlen vagy a hidroxicsoport helyén H, 1 – 4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, 2 – 5 szénatomot tartalmazó alkilkarboniloxi-csoport vagy 1 – 4 szénatomot tartalmazó alkoxicsoport áll;

X^2 jelentése -O-, -S- vagy $-NR^8$ általános képletű csoport;

Q jelentése $-NR^6$ általános képletű csoport, -O- vagy -S-;

R^6 jelentése H vagy , $-SO_2R^7$, $-CO_2R^7$, $-C(=O)R^7$ vagy $-C(=O)NR^9R^{10}$ általános képletű csoport vagy 1-8 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, 2-8 szénatomot tartalmazó alkenilcsoport vagy 2-8 szénatomot tartalmazó alkinilcsoport;

és vagy

i) valamennyi alkil-, alkenil-, vagy alkinil-csoport helyettesítetlen; vagy

ii) valamennyi alkil-, alkenil-, vagy alkinil-csoport egymástól függetlenül a fenti e) pontban az R^2 , R^3 , R^4 és R^5 helyettesítőknél megadott módon helyettesített;

Y jelentése

a) 1-3 szénatomot tartalmazó helyettesítetlen alkilén-csoport;

b) 1-3 szénatomot tartalmazó alkilén-csoport, amely az R^{13} csoporttal helyettesített, ahol R^{13} jelentése R^{12} , 1 – 4 szénatomot tartalmazó tioalkilcsoport, halogénatom, 1-8 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, 2-8 szénatomot tartalmazó alkenilcsoport vagy 2-8 szénatomot tartalmazó alkinilcsoport, ahol

i) valamennyi 1-8 szénatomot tartalmazó alkil-csoport, 2-8 szénatomot tartalmazó alkenilcsoport

vagy 2-8 szénatomot tartalmazó alkinilcsoport helyettesítetlen; vagy

ii) valamennyi 1-8 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, 2-8 szénatomot tartalmazó alkenilcsoport vagy 2-8 szénatomot tartalmazó alkinilcsoport egymástól függetlenül a fenti e) pontban az R^2 , R^3 , R^4 , és R^5 helyettesítőkre megadott módon helyettesített; és

c) a következő reakcióképes csoportok közül választott csoport: $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2-$, $-\text{C}=\text{C}(\text{R}^{13})_2-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{NOR}^{12})-$, $-\text{C}(\text{OR}^{12})\text{R}^{12}-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{R}^6)-$, $-\text{CH}(\text{R}^6)\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{NOR}^{12})\text{CH}(\text{R}^6)-$, $-\text{CHR}^8\text{C}(=\text{NOR}^{12})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^8)-$, $-\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{Z}-$, $-\text{ZCH}_2$, és $-\text{CH}_2\text{ZCH}_2-$, ahol Z jelentése $-\text{C}(\text{R}^{12})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(=\text{NOR}^{12})-$ vagy $-\text{N}(\text{R}^{12})-$;

A^1 és A^2 jelentése H és H; vagy H és $-\text{OR}^{12}$; vagy H és $-\text{SR}^{12}$; vagy H és $-\text{N}(\text{R}^{12})_2$; vagy

A^1 és A^2 együttesen egy $=\text{O}$ vagy $=\text{S}$ képletű vagy $=\text{NR}^{12}$ általános képletű csoportot képez; és,

B^1 és B^2 jelentése H és H; vagy H és $-\text{OR}^{12}$; vagy H és $-\text{SR}^{12}$; vagy H és $-\text{N}(\text{R}^{12})_2$; vagy

B^1 és B^2 együttesen egy $=\text{O}$ vagy $=\text{S}$ csoportot vagy egy $=\text{NR}^{12}$ általános képletű csoportot képez;

azzal a megkötéssel, hogy az A^1 és A^2 és a B^1 és B^2 párok közül legalább az egyik együttes jelentése $=\text{O}$ csoport.

A jelen találmány szerinti vegyületek közé tartoznak a (XXII) általános képletű új vegyületek, sztereoizomerjeik és

gyógyászati lag elfogadható sóik, ahol

a D gyűrű jelentése fenil- vagy az a-b helyen kettős kötést tartalmazó ciklohexenil gyűrű,

a B és az F gyűrű jelentése egymástól függetlenül, azokkal a szénatomokkal együtt, amelyhez kapcsolódnak,

a) hattagú karbociklusos gyűrű, amelyben 1 – 3 szénatom helyén heteroatom állhat; vagy

b) öttagú karbociklusos gyűrű, amelyben vagy

1) egy szénatom helyén egy oxigén-, nitrogén- vagy kénatom áll;

2) két szénatom helyén egy kén- és egy nitrogénatom; vagy egy oxigén- és egy nitrogénatom; vagy két nitrogénatom áll; vagy

3) három szénatom helyén három nitrogénatom vagy egy oxigén- és két nitrogénatom vagy egy kén és két nitrogénatom áll;

a -G-X-W- általános képletű csoport jelentése:

a) $-(A^1A^2)C-N(R^1)-C(B^1B^2)-$ általános képletű csoport;

b) $-CH(R^1A)-C(=O)-N(R^1)-$ általános képletű csoport;

vagy

c) $-N(R^1)-C(=O)-CH(R^1A)-$ általános képletű csoport;

vagy

R^1 jelentése

a) H, adott esetben helyettesített 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, adott esetben helyettesített aril-, adott esetben helyettesített arilakil-, adott esetben helyettesített heteroaril-, vagy adott esetben helyettesített heteroarilalkilcsoport;

b) $-C(=O)R^7$ általános képletű csoport, ahol R^7 jelentése adott esetben helyettesített alkil-, adott esetben helyettesített aril-, adott esetben helyettesített aralkil- vagy adott esetben helyettesített karbociklusos vagy adott esetben helyettesített heterociklusos csoport;

c) $-OR^8$, ahol R^8 jelentése H vagy 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport,

d) $-C(=O)NHR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_pNR^9R^{10}$, $-(CH_2)_pOR^8$, $-O(CH_2)_pOR^8$ vagy $-O(CH_2)_pNR^9R^{10}$ általános képletű csoport, ahol p jelentése 1 és 4 közötti egész szám; és ahol vagy

i) R^9 és R^{10} jelentése egymástól függetlenül H, adott esetben helyettesített 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, adott esetben helyettesített aril- vagy adott esetben helyettesített heteroaril-csoport; vagy

ii) R^9 és R^{10} együttesen $-(CH_2)_2-X^1-(CH_2)_2-$ általános képletű csoportot képeznek, ahol X^1 jelentése $-O-$, $-S-$ vagy $-CH_2-$ csoport;

R^{1A} jelentése megegyezik R^1 jelentésével;

R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül:

a) H, aril-, karbociklusos- vagy heterociklusos-csoport vagy $-CN$, CF_3 , $-NO_2$, $-OH$ képletű vagy $-OR^7$ általános képletű csoport, vagy bróm- vagy jódatom,

$-O(CH_2)_pNR^9R^{10}$, $-OC(=O)R^7$, $-OC(=O)NR^9R^{10}$, $-O(CH_2)_pOR^8$ általános képletű csoport vagy fluor- vagy klóratom, $-CH_2OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-NR^8S(=O)_2R^7$, $-NR^8C(=O)R^7$, vagy $-NR^8C(=S)R^7$;

b) $-CH_2OR^{11}$, ahol R^{11} egy aminosavnak a

karboxicsoport hidroxicsoportja eltávolítása után kapott maradéka,

c) $-NR^8C(=O)NR^9R^{10}$, $-NR^8C(=S)NR^9R^{10}$,
 $-CO_2R^{12}$, $-C(=O)R^{12}$, $-C(=O)NR^9R^{10}$,
 $-C(=S)NR^9R^{10}$, $-CH=NOR^{12}$, $-CH=NR^7$,
 $-(CH_2)_pNR^9R^{10}$, $-(CH_2)_pNHR^{11}$ vagy
 $-CH=NNR^{12}R^{12A}$; ahol

R^{12} jelentése H, -OH vagy 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, vagy 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxi-csoport

$-OC(=O)R^7$, $-OC(=O)NR^9R^{10}$, $-OC(=S)NR^9R^{10}$,
 $-O(CH_2)_pNR^9R^{10}$, $-O(CH_2)_pOR^8$, 6-10 szénatomot tartalmazó adott esetben helyettesített arilalkil-csoport, 6 - 10 szénatomot tartalmazó adott esetben helyettesített heterociklusos-alkil-csoport, adott esetben helyettesített karbociklusos csoport;
 R^{12A} jelentése megegyezik R^{12} jelentésével;

d) $-S(O)_yR^{12}$, $-(CH_2)_pS(O)_yR^7$, $-CH_2S(O)_yR^{11}$ ahol y jelentése 0, 1 vagy 2;

e) 1-8 szénatomot tartalmazó alkil-, 2-8 szénatomot tartalmazó alkenil- vagy 2 - 8 szénatomot tartalmazó alkinil-csoport; ahol

1) valamennyi alkil-, alkenil-, és alkinil csoport helyettesítetlen; vagy

2) valamennyi alkil-, alkenil-, és alkinil csoport 1-3, a következő csoportból választott helyettesítővel van helyettesítve: 6-10 szénatomot tartalmazó arilcsoport; heterociklusos-, arilalkoxi-, hetero-

cikulosos-alkoxi-, hidroxialkoxi-, alkoxi-alkoxi-, hidroxialkiltio-, alkoxi-alkiltio-csoport vagy fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, -CN, -NO₂, -OH csoport vagy -OR⁷ általános képletű csoport;

-X²(CH₂)_pC(=O)NR⁹R¹⁰, -X²(CH₂)_pC(=S)NR⁹R¹⁰,
 -X²(CH₂)_pOC(=O)NR⁹R¹⁰, -X²(CH₂)_pCO₂R⁷,
 -X²(CH₂)_pS(O)_yR⁷,
 -X²(CH₂)_pNR⁸C(=O)NR⁹R¹⁰,
 -OC(=O)R⁷, -OC(=O)NHR¹², -O-tetrahidropiraniil,
 -NR⁹R¹⁰, -NR⁸CO₂R⁷, -NR⁸C(=O)NR⁹R¹⁰,
 -NR⁸C(=S)NR⁹R¹⁰, -NHC(=NH)NH₂, -NR⁸C(=O)R⁷,
 -NR⁸C(=S)R⁷, -NR⁸S(=O)₂R⁷, -S(O)_yR⁷, -CO₂R¹²,
 -C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=S)NR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹²,
 -CH₂OR⁸,
 -CH=NNR¹²R^{12A}, -CH=NOR¹², -CH=NR⁷,
 -CH=NNHCH(N=NH)NH₂, -S(=O)₂NR¹²R^{12A},
 -P(=O)(OR⁸)₂, -OR¹¹ általános képletű csoport,
 egy 5-7 szénatomos monoszacharid csoport,
 amelyben valamennyi hidroxicsoport helyettesítet-
 len vagy a hidroxicsoportok helyén egymástól füg-
 getlenül H, 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport,
 2-5 szénatomot tartalmazó alkilkarbonil-oxi-csoport
 vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxi-csoport áll-
 hat;

X₂ jelentése -O-, -S- csoport vagy -NR⁸ általános képletű csoport;

Q jelentése -O-, vagy -S- vagy -NR⁶ általános képletű csoport;

R^6 jelentése H , $-SO_2R^7$, $-CO_2R^7$, $-C(=O)R^7$, $-C(=O)NR^9R^{10}$,
1-8 szénatomot tartalmazó alkil-, 2-8 szénatomot tartalmazó
alkenil- vagy 2 - 8 szénatomot tartalmazó alkinil-csoport; és
vagy

i) valamennyi alkil-, alkenil- vagy alkinil-csoport
helyettesítetlen; vagy

ii) valamennyi alkil-, alkenil-, vagy alkinil-csoport
egymástól függetlenül a fenti e) pontban az R^2 , R^3 , R^4 és R^5
helyettesítőkre megadott módon van helyettesítve;

Y jelentése

a) 1 - 3 szénatomot tartalmazó helyettesítetlen alkilén-
csoport;

b) 1-3 szénatomot tartalmazó, R^{13} csoporttal helyette-
sített alkiléncsoport, ahol R^{13} jelentése R^{12} csoport, 1-4
szénatomot tartalmazó tioalkil-csoport, halogénatom, 1-8
szénatomot tartalmazó alkilcsoport, 2-8 szénatomot tartalma-
zó alkenilcsoport vagy 2-8 szénatomot tartalmazó alkinil-
csoport, ahol

i) valamennyi 1-8 szénatomot tartalmazó alkil-, 2-8
szénatomot tartalmazó alkenil- vagy 2-8 szénatomot
tartalmazó alkinil-csoport helyettesítetlen vagy

ii) valamennyi 1-8 szénatomot tartalmazó alkil-, 2-
8 szénatomot tartalmazó alkenil- vagy 2-8 szénatomot
tartalmazó alkinil-csoport egymástól függetlenül a fenti
e) pontban az R^2 , R^3 , R^4 és R^5 helyettesítőkre megadott
módon van helyettesítve

c) a következő reakcióképes csoportok közül választott
csoport $-CH=CH-$, $-CH(OH)-CH(OH)-$, $-O-$, $-S-$,

-S(=O)-, -S(=O)₂, -C(R⁶)₂-, -C=C(R¹³)₂-, -C(=O)-,
 -CN(R¹³)-, -C(=NOR¹²)-, -C(OR¹²)R¹²-, -C(=O)CH(R⁶)-,
 -CH(R⁶)C(O)-, -C(=NOR¹²)CH(R⁶)-, -CHR⁸C(=NOR¹²)-,
 -C(=O)N(R⁸)-, -N(R⁸)C(=O)-, -CH₂Z-, -ZCH₂-, és
 -CH₂ZCH₂-, ahol Z jelentése -C(R¹²)-, -O-, -S-, -CO₂R¹²,
 -C(=NOR¹²)- vagy -N(R¹²)- általános képletű csoport;

A¹ és A² jelentése H és H; vagy H és -OR¹² általános képletű csoport; vagy H és -SR¹² általános képletű csoport; vagy H és -N(R¹²)₂ általános képletű csoport; vagy

A¹ és A² együttesen =O vagy =S képletű vagy =NR¹² általános képletű csoport; és

B¹ és B² jelentése H és H; H és -OR¹²; H és -SR¹²; H és -N(R¹²)₂; vagy

B¹ és B² együttesen egy =O vagy =S képletű vagy =NR¹² általános képletű csoportot alkot, azzal a megkötéssel, az A¹ és A² és a B¹ és B² párok közül legalább az egyik együttes jelentése =O csoport.

Előnyösek az olyan találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyekben

R¹, R³ és R⁵ jelentése H. Még előnyösebbek azok a vegyületek, amelyekben a -G-X-Y- általános képletű csoport jelentése -CH₂N(R¹)C(=O), -C(=O)N(R¹)CH₂, vagy -C(=O)N(R¹)C(=O) általános képletű csoport.

Más előnyös vegyületekben a B és az F gyűrűk jelentése egymástól függetlenül adott esetben helyettesített fenil- vagy piridil gyűrű. Előnyösek az olyan vegyületek is, ahol Q jelentése -NR⁶ általános képletű csoport, ahol

R⁶ jelentése hidrogénatom vagy adott esetben helyettesített

rövid szénláncú alkilcsoport. Bizonyos további előnyös megvalósítási módok szerint Y jelentése helyettesítetlen 1 – 3 szénatomot tartalmazó alkilénecsoporthoz, $-C(=O)-$, $-(CH_2)-$, $-S-$, $-O-$ vagy $-CH=CH-$ képletű csoport.

A találmány előnyösen a (II) általános képletű izomer kondenzált pirrolokarbazolokra vonatkozik.

A találmány előnyösen a (III) általános képletű izomer kondenzált pirrolokarbazolokra vonatkozik.

A fenti általános képletű vegyületek közül előnyösek azok, amelyekben R^1 , R^3 és R^5 jelentése hidrogénatom. Más előnyös vegyületekben A^1 és A^2 jelentését a következő csoportból választjuk: H, H; H, OH; H, $-OCH_3$; H, $-N(R^{12})_2$; előnyösek az olyan vegyületek, amelyekben B^1 és B^2 együttesen $=O$ csoportot vagy $=NR^{12}$ általános képletű csoportot képez, ahol R^{12} jelentése hidrogénatom, metil-, etil-, propil-, hidroxivagy metoxicsoporthoz. Előnyösek azok a vegyületek is, amelyekben R_6 jelentése hidrogénatom vagy adott esetben helyettesített rövidszénláncú alkilcsoport. Y jelentése előnyösen helyettesítetlen 1 – 3 szénatomot tartalmazó alkilénecsoporthoz, $-C(=O)-$, $-CH_2O-$, $-S-$, $-O-$ vagy $-CH=CH-$ csoport. Még előnyösebbek az 1 – 4 táblázatokban meghatározott vegyületek.

A találmány tárgyához tartoznak az (I) általános képletű vegyületeket és gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmazó gyógyászati készítmények is. Előnyösek azok a gyógyászati készítmények, amelyek az 1, 2, 3 vagy 4 táblázatban meghatározott vegyületeket tartalmazzák.

Az előnyös, (I) általános képletű vegyületet és gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmazó gyógyászati készí-

mények egy vagy több *trk* kináz, a VEGFR kináz illetve a PDGFR aktivitását gátolják. Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületet és gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmazó gyógyászati készítmények is, amelyek növelik a trofikus faktor vagy a gerincben lévő ChAT aktivitását.

Előnyösek a prosztata rendellenességek, így például a prosztata rák és a jóindulatú prosztata megnagyobbodás kezelésére szolgáló gyógyászati készítmények. Előnyösek az angiogén rendellenességek, így szolid tumoros rákos megbetegedések, endometriózis, diabéteszes retinopátia, pszoriázis, hemangioblasztóma, a szem rendellenességeinek vagy a makuláris degeneráció kezelésére vagy megelőzésére szolgáló gyógyászati készítmények. Előnyösek a neoplázia, a reumatoid arthritisz, a pulmonáris fibrózis, a mielofibrózis, a rendellenes sebgyógyulás, az ateroszklerózis és a resztenózis kezelésére vagy megelőzésére szolgáló gyógyászati készítmények is. Előnyösek az Alzheimer kór, az amiotrófiás laterális szklerózis, a Parkinson kór, a stroke, az iszkémia, a Huntington betegség, az AIDS által okozott demencia, az epilepszia, a szklerózis multiplex, a perifériális neuropátia valamint az agy és a gerinc sérüléseinek kezelésére illetve megelőzésére szolgáló gyógyászati készítmények.

A találmány tárgyához tartozik a *trk* kináz aktivitásának gátlására szolgáló eljárás is, amelynek során egy (I) általános képletű vegyületet olyan mennyiségben adagolunk az élőlénynek, amely elegendő a hatásos gátlás kiváltásához. Az (I) általános képletű vegyületeket előnyösen gyulladás gátlására adagoljuk. A *trk* kináz inhibitor előnyösen *trk* A.

A találmány tárgyát képezi továbbá eljárás prosztatata rendellenességek kezelésére és megelőzésére, amelynek során egy ilyen kezelésre vagy a megelőzésre rászoruló élőlénynek egy (I) általános képletű vegyület gyógyászatilag hatásos mennyiségét adagoljuk. A prosztatata rendellenesség prosztatata rák vagy jóindulatú prosztatata megnagyobbodás.

A találmány tárgyához tartozik továbbá eljárás olyan angiogén rendellenességek kezelésére illetve megelőzésére, ahol a VEGFR kináz aktivitása hozzájárul a betegség létrejöttéhez, ahol az eljárás során egy (I) általános képletű vegyületet olyan mennyiségben adagolunk az élőlénynek, amely elegendő ahhoz, hogy az (I) általános képletű vegyület olyan mennyiségben kerüljön kapcsolatba az ér eredetű endoteliális szaporodási faktor receptorral, amely elegendő annak gátlásához. A találmány tárgya eljárás olyan angiogén rendellenességek kezelésére és megelőzésére, amelynek során az ilyen kezelésre vagy megelőzésre rászoruló élőlénynek egy (I) általános képletű vegyület gyógyászatilag hatásos mennyiségét adagoljuk. Az angiogén rendellenesség előnyösen szolid tumoros rák, a szemet érintő rendellenesség, makuláris degeneráció, endometriózis, diabéteszes retinopátia, pszoriázis vagy hemangioblasztóma.

A találmány tárgya előnyösen olyan rendellenességek kezelésére illetve megelőzésére szolgáló eljárás, amelyek kialakulásához hozzájárul a PDGFR aktivitása, ahol az eljárás során egy (I) általános képletű vegyületet olyan mennyiségben adunk az élőlénynek, amely elegendő ahhoz, hogy a vérlemezkéből származó szaporodási faktor receptor a gát-

lást kiváltó mennyiségben érintkezzen az (I) általános képletű vegyülettel. A találmány tárgya más vonatkozásban eljárás patológiás rendellenességek kezelésére és megelőzésére, ahol az eljárás során ilyen kezelésre vagy megelőzésre rászoruló élőlénynek egy (I) általános képletű vegyület hatásos mennyiségét adagoljuk. A patológiás rendellenesség előnyösen neoplázia, reumatoid arthritisz, pulmonáris fibrózis, mielofibrózis, rendellenes sebgyógyulás, ateroszklerózis vagy resztenózis.

A találmány tárgyát képezi az olyan rendellenességek kezelésére szolgáló eljárás is, amelyekre a trofikus faktorért felelős sejtek normálistól eltérő működése jellemző. Az eljárás során egy (I) általános képletű vegyületet olyan mennyiségben adunk az élőlénynek, amely elegendő ahhoz, hogy a trofikus faktor sejt receptor a működését serkentő mennyiségben érintkezzen az (I) általános képletű vegyülettel. A trofikus faktorért felelős sejtek aktivitása ChAT aktivitás. A találmány tárgya más vonatkozásban eljárás Alzheimer kór, amiotrófiás laterális szklerózis, Parkinson-kór, stroke, iszkémia, Huntington betegség, AIDS által okozott demencia, epilepszia, szklerózis multiplex, perifériális neuropátia illetve az agy vagy a gerinc sérüléseinek kezelésére, ahol az eljárás során az ilyen kezelésre vagy megelőzésre rászoruló élőlénynek egy (I) általános képletű vegyület hatásos mennyiségét adjuk. Az (I) általános képletű vegyületeket a továbbiakban röviden (I) vegyületekként is említjük, más általános képletű vegyületekhez hasonlóan.

Meghatározások

A következő kifejezések és meghatározások alatt a megadott jelentéseket értjük. A „stabil vegyület” vagy „stabil szerkezet” meghatározás alatt olyan vegyületeket értünk, amelyek elég stabilak ahhoz, hogy megfelelő tisztaságban el lehessen különíteni őket a reakcióelegyből, és nehézség nélkül ki lehessen alakítani az ezeket tartalmazó hatásos gyógyászati formákat. A „helyettesített” kifejezés alatt azt értjük, hogy a meghatározott atomhoz kapcsolódó egy vagy több hidrogénatom helyett valamilyen csoport áll, amit „helyettesítőnek”, „szubsztituensnek” nevezünk, azzal a megkötéssel, hogy a helyettesített atom vegyértéke nem több az atomra jellemző értéknél és a helyettesítés stabil vegyületet eredményez.

Az „alkil” meghatározás alatt egyenes láncú, gyűrűs vagy elágazó láncú 1 – 8 szénatomot tartalmazó csoportot értünk, példaként említhetjük a metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-, pentil-, izoamil-, neopentil-, 1-etil-propil-, hexil-, oktil-, ciklopropil- és a ciklopentilcsoportot. Az alkilcsoportot tartalmazó csoportok, például az alkoxi-, alkoxikarbonil- és alkilaminokarbonil-csoportok alkilcsoportja alatt is a fentiekben meghatározott alkilcsoportot értjük. Előnyösek a rövid szénláncú alkilcsoportok, amelyek alatt olyan, a fentiekben definiált alkilcsoportokat értünk, amelyek 1 – 4 szénatomot tartalmaznak.

Az alkilcsoportot tartalmazó csoportok, például az aralkil-, alkoxi-, arilalkoxi-, hidroxialkoxi-, alkoxi-alkoxi-, hidroxialkiltio-, alkoxi-alkiltio-, alkilkarbonil-oxi-, hidroxialkil-

és aciloxicsoportok lehetnek helyettesítettek vagy helyettesítetlenek. A helyettesített alkilcsoport 1 – 3 egymástól függetlenül választott helyettesítőt, előnyösen hidrox-, rövid szénláncú alkoxi-, rövid szénláncú alkoxi-alkoxi-, adott esetben helyettesített arilalkoxi-rövid szénláncú alkoxi-, adott esetben helyettesített heteroarilalkoxi-rövid szénláncú alkoxi-, adott esetben helyettesített arilalkoxi-, adott esetben helyettesített heterociklusos-alkoxi-csoportot, halogénatomot, karboxi-, rövid szénláncú alkoxi-karbonil-, nitro-, amino-, mono- vagy di rövid szénláncú alkilamino-, dioxolán, dioxán, ditiolán, dition, furán, lakton vagy laktám csoportot hordoz.

Az „alkenil” meghatározás alatt egyenes láncú, ciklusos vagy elágazó láncú szénhidrogén csoportokat értünk, amelyek legalább egy szén-szén kettős kötést tartalmaznak. Példaként említhetjük az etenil-, propenil-, 3-metilbutenil- és a ciklohexenilcsoportot. Az „alkinil” meghatározás alatt egyenes láncú, ciklusos vagy elágazó láncú szénhidrogén csoportokat értünk, amelyek legalább egy szén-szén hármass kötetet tartalmaznak. Az alkinil csoportokra példa az etinil, propinil-, 3-metil-butinil- és a ciklohexinilcsoportok.

Az acilcsoportot tartalmazó csoportok, például aciloxi-csoport acilcsoportja alatt 1 – 6 szénatomot tartalmazó egyenes, elágazó láncú vagy ciklusos alkanoilcsoportokat, például formil-, acetyl-, propanoil-, butiril-, valeril-, pivaloil- és a hexanoil-csoportot értünk.

A „karbociklusos” meghatározás alatt olyan ciklusos csoportokat értünk, amelyek valamennyi gyűrűatomja szénatom. Ezek közé tartozik például a ciklopropil, ciklobutil-,

ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptil- és a ciklooktilcsoport. A „heterociklus” és „heterociklusos” kifejezés alatt olyan gyűrűs csoportokat értünk, amelyek gyűrűje legalább egy heteroatomot, így például oxigén-, nitrogén- vagy kénatomot tartalmaznak. A heterociklusos csoportok lehetnek heteroaril- vagy heteroalkilcsoportok.

Az „aril” kifejezés alatt 6 – 12 szénatomot tartalmazó aromás gyűrűs csoportokat értünk, így például fenil-, bifenil- és naftilcsoportot. Előnyös arilcsoportok az adott esetben helyettesített fenil- és naftilcsoportok. A „heteroaril” kifejezés alatt olyan arilcsoportot értünk, amelyben egy vagy több gyűrűszénatom helyén heteroatom (azaz nem szénatom), így oxigén-, nitrogén- vagy kénatom áll. Előnyös heteroarilcsoport a piridil-, pirimidinil-, pirrolil-, furil-, tienil-, imidazolil-, triazolil-, tetrazolil-, kinolinil-, izokinolinil-, benzimidazolil-, tiazolil-, pirazolil- és a benzotiazolilcsoport. A „heteroalkil” kifejezés alatt olyan cikloalkilcsoportot értünk, amelyben egy vagy több gyűrű szénatom helyén heteroatom, így például oxigén-, nitrogén- vagy kénatom áll.

Az „aralkil” (vagy „arilalkil”) kifejezés alatt olyan 7 – 15 szénatomot tartalmazó csoportot értünk, amely egy arilcsoportot hordozó alkilcsoportot tartalmaz. Aralkilcsoportra példaként említhetjük a benzil-, feniletil-, benzhidril- és a naftilmetilcsoportot. A helyettesített aril, helyettesített heterociklusos és a helyettesített aralkil csoportok 1 – 3, egymástól függetlenül választott helyettesítőt hordoznak, ahol a helyettesítő előnyösen rövid szénláncú alkil-, hidroxil-, rövid szénláncú alkoxil-, karboxil-, rövid szénláncú alkoxikarbonil-,

nitro-, amino-, mono- vagy di(rövid szénláncú alkil)amino-csoport vagy halogénatom.

Előnyös nitrogéntartalmú heterociklusos csoportok a pirrolidinil-, piperidinil-, piperidino-, morfolinil-, morfolino-, tiomorfolino-, N-metilpiperazinil-, indolil-, izoindolil-, imidazol-, imidazolin-, oxazolin-, oxazol-, triazol-, tiazolin-, tiazol-, izotiazol-, tiadiazol-, triazin-, izoxazol-, oxindol-, indoxil-, pirazol-, pirazon-, pirimidin-, pirazin-, kinolin-, izokinolin- és a tetrazolcsoport. Előnyös oxigéntartalmú heterociklusos csoportok a furanil-, tetrahidrofuranil-, piranil-, benzofuranil-, izobenzofuranil- és a tetrahidro-piranil-csoport. Előnyös kéntartalmú heterociklusos csoport a tienil-, tianaf-til-, tetrahidrotienil-, tetrahidrotiapiranil- és a benztienil-csoport.

A „hidroxialkil” csoport olyan alkilcsoportot jelent, amelyhez egy hidroxicsoport kapcsolódik. A „hidroxialkoxi” csoport olyan alkoxi csoportot jelent, amelyhez egy hidroxicsoport kapcsolódik. A „halogén” meghatározás alatt fluor, klór, bróm és jódatomot értünk.

A „heteroarilalkil” kifejezés olyan arilalkil-csoportot jelent, amely heteroatomot tartalmaz az arilrészben heteroatomot tartalmaz. Az „oxi” kifejezéssel az oxigénatom jelenlétét jelezzük. Az „alkoxi” csoportok oxigénatomon keresztül kapcsolódó alkilcsoportokat, a „karboniloxi” csoportok oxigénatomon keresztül kapcsolódó karbonilcsoportokat jelentenek.

A „heterocikloalkil” és a „heterocikloalkoxi” kifejezések alatt olyan alkil- vagy alkoxicsoportokat értünk, amelyekben

az alkil részhez heterociklusos csoport kapcsolódik. Az „alkilkarboniloxi” kifejezés --O--C(=O)-- alkil képletű csoportokat jelöl.

Az „alkiloxi-alkoxi” kifejezés alatt olyan alkoxicsoporthoz értünk, amelyekben alkoxi helyettesítő kapcsolódik az alkil részhez. Az „alkoxi-alkiltio” meghatározás alatt olyan alkiltio csoportokat értünk (azaz --S-- alkil képletű csoportokat), amelyekben az alkil részhez alkoxi helyettesítő kapcsolódik. A „hidroxil-alkiltio” kifejezés alatt olyan alkiltio (azaz --S-- alkil képletű) csoportokat értünk, amelyekben az alkil részhez hidroxicsoporthoz kapcsolódik.

A „monoszacharid” meghatározás alatt a szokásnak megfelelően egy egyszerű cukor csoportot értünk. Az „amino-sav” meghatározás alatt olyan molekulát értünk, amely tartalmaz amino- és karboxicsoporthoz is. Az aminosavak közé tartoznak az α -amino-savak; azaz a $\text{HOOC--CH(NH}_2\text{)--}$ (oldallánc) általános képletű karbonsavak. Az aminosavak oldallánca lehet természetben előforduló vagy nem előforduló oldallánc. A nem természetes aminosavak oldallánca olyan csoport, amely a természetben előforduló aminosavak oldallánca helyén áll, például az aminosav származékokban. Erre vonatkozóan ld. például Lehninger, Biochemistry, Second Edition, Worth Publishers Inc. 73-75 oldalak (1975), amit a jelen leírásba referenciaként beépítünk. Bizonyos megvalósítási módok szerint az (I), (II) és (III) általános képletű vegyületek olyan aminosav maradékot tartalmaznak, amelyeket az aminosavak karboxicsoporthozban lévő hidroxicsoporthoz eltávolítása után kapunk, azaz például $\text{--C(=O)CH(NH}_2\text{)--}$ (oldal-

lánc) általános képletű csoportokat.

Az (I) általános képletű vegyületekben jelenlévő funkciós csoportok védett formában is jelen lehetnek. Előnyös védőcsoport a benziloxikarbonil (Cbz; Z) csoport és a terc-butoxikarbonil (Boc) csoport. További előnyös csoportokat ismertetnek a Greene, T. W. és Wuts, P. G. M., „Protective Groups in Organic Synthesis” második kiadás, Wiley & Sons, 1991, amelynek a tartalmát referenciaként beépítjük a jelen leírásba.

A gyógyászati hatóanyagok biológiai hatásának leírására a biológiai rendszerekre, kísérletekre (esszékre) stb. szokásosan használt kifejezéseket a technika állásának megfelelő értelemben alkalmazzuk. A „hatás” szót a „működés” és a „túlélés” kifejezések módosítására alkalmazzuk, akár pozitív, akár negatív változásról van szó. A pozitív hatást „javulásnak”, a negatív hatást „gátlásnak” nevezzük.

A „javulás”, „növelés” szót a „működés” és a „túlélés” kifejezések módosítására akkor alkalmazzuk, amikor egy izomer kondenzált pirrolokarbazol vagy izoindolon vegyület pozitív hatást fejt ki egy trofikus faktorért felelős sejt működésére és/vagy túlélésére, a vegyület hiányában mutatott működéshez illetve túléléshez képest. A túléléssel kapcsolatban példaként említve – azonban a korlátozás szándéka nélkül – a kolinerg neuronok túlélését, egy vegyület akkor javítja igazolhatóan a kolinerg neuronális populáció túlélési esélyeit a például sérülés, betegség, degeneratív állapotok és természetes előregedés okozta pusztulással szemben, a vegyület jelenléte nélkül meglévő esélyekhez képest, ha a kezelt po-

populáció mérhetően nagyobb időszak alatt fejt ki működést, mint a kezeletlen populáció.

A „gátlás” és „gátol” kifejezést alatt azt értjük, hogy egy bizonyos anyag valamilyen meghatározott válasza (például enzimaktivitása) mérhetően csökken az izomer kondenzált pirrolokarbazol vagy izoindol jelenlétében.

A „trk” rövidítéssel nagy affinitású neurotróp receptorok családját jelöljük, amely jelenleg *trk* A-t, *trk* B-t és *trk* C-t és más olyan membránnal asszociátumot képező proteint tartalmaz, amelyekhez egy neurotropin kötődhet.

A „rák” és „rákos” kifejezések alatt az emlősökben végbemenő rosszindulatú sejt szaporodást értjük. Példaként említhető a prosztatata rák, a jóindulatú prosztatata hiperplázia, a petefészek, az emlő, a tüdő és a hasnyálmirigy rákos elváltozásai, a vastag- és végbélrák, a limfómák, a leukémia, a vérképző szervek más ismert rosszindulatú megbetegedései és más ismert rákos megbetegedések.

A „neuron”, „idegsejt család” és „idegsejt” kifejezések alatt – bár nem korlátozva ezekre - idegsejt fajták olyan heterogén populációját értjük, amelyek egy vagy több transzmitterrel és/vagy egy vagy több funkcióval rendelkeznek; ezek előnyösen a kolinerg és a szenzoros neuronok. A „kolinerg neuron” kifejezés alatt a központi idegrendszer (Central Nervous System, CNS) és a perifériás idegrendszer (Peripheral Nervous System, PNS) olyan neuronjait értjük, amelyeknek a neurotranszmitterje az acetilkolin, ezekre példaként említhetjük a bazális előagy, a striatum és a gerincoszlop neuronjait. A „szenzoros neuronok” meghatározás alatt

neuronok olyan csoportját értjük, amelyekbe beletartoznak a környezeti ingerekre (pl. hőmérséklet, mozgás) adott válaszórt felelős neuronok, a bőr, izom és ízületek neuronjai. Ilyen neuronokra példaként említhető a hátsó gyökér idegdúc, a dorsal root ganglion.

A „trofikus faktorért felelős sejt” alatt olyan sejtet értünk, amely rendelkezik olyan receptorral, amelyhez a trofikus faktor specifikusan kötődhet; példaként említhetők a neuronok (pl. a kolinerg és a szenzoros neuronok) és a nem neuronális sejtek (például a monociták és a neoplasztikus sejtek).

A „gyógyászatiag hatásos mennyiség” alatt egy jelen találmány szerinti vegyület olyan mennyiségét értjük, amilyen mennyiségben a vegyület képes egy bizonyos rendellenességet megelőzni vagy tüneteit csökkenteni. Az ilyen rendellenességek közé tartoznak többek között az olyan kóros neurológiai rendellenességek, amelyek a fentiekben meghatározott receptorok rendellenes működésével hozhatók kapcsolatba; a megelőzés illetve kezelés magában foglalja a fenti receptorok működésének gátlását, serkentését vagy javítását azáltal, hogy egy (I) általános képletű vegyületet érintkezésbe hozunk egy fenti receptorral.

A „gyógyászatiag elfogadható” kifejezés alatt olyan vegyületeket, anyagokat, készítményeket és/vagy egységdózis formákat értünk, amelyek orvosi, gyógyszerészi megítélés szerint alkalmasak arra, hogy ember vagy állat szöveteivel érintkezzenek, és nem váltanak ki komoly mérgezést, irritációt, allergiás választ vagy egyéb gondot okozó komplikációt,

ésszerű előny/kockázat mérlegelés szerint.

A „gyógyászatiilag elfogadható sók” alatt a találmány szerinti vegyületek olyan sóit értjük, amelyekben a vegyületet savas vagy bázisos só képzésével módosítottuk. A gyógyászatiilag elfogadható sók közé tartoznak többek között a bázisos csoportok, például aminok ásványi vagy szerves savakkal képzett sói; a savas csoportok, például karboxicsoport alkáli vagy szerves sói és hasonlók. A „gyógyászatiilag elfogadható sók” közé tartoznak például a szokásos nem mérgező sók és az alapvegyület nem mérgező szervetlen vagy szerves savakkal képzett kvaterner ammónium sói. A szokásos nem mérgező sók közé tartoznak a szerves savakkal, például hidrokloriddal, hidrobromiddal, kénsavval, szulfaminsavval, foszfor savval, salétromsavval képzett sók, a szerves savakkal képzett sók közé tartoznak többek között az ecetsavval, propionsavval, borostyánkősavval, glikolsavval, sztearinsavval, tejsavval, almasavval, borkősavval, citromsavval, aszkorbinsavval, pamoilsavval, maleinsavval, hidroximaleinsavval, fenilacetilsavval, glutaminsavval, benzoesavval, szalicilsavval, szulfanilsavval, 2-acetoxibenzoesavval, fűmársavval, tolulszulfonsavval, metánszulfonsavval, etán-diszulfonsavval, oxálsavval, izetionsavval és hasonlókkal képzett sók.

A jelen találmány szerint a gyógyászatiilag elfogadható sókat kémiai módszerekkel állíthatjuk elő a bázisos vagy savas csoportot tartalmazó alapvegyületből. Ezeket a sókat általában úgy állítjuk elő, hogy a vegyület szabad sav vagy bázis formáját a megfelelő bázis vagy sav sztöchiometrikus

mennyiségével reagáltatjuk vízben, megfelelő szerves oldószerben vagy ezek elegyében. A nem-vizes közeg előnyösen éter, etilacetát, etanol, izopropanol vagy acetonitril. Az alkalmazható sók felsorolását tartalmazza a Reminton's Pharmaceutical Sciences, 17. kiadás, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1418. oldal (1985), aminek a tartalmát teljes egészében beépítettük a jelen leírásba.

Az „elővegyület” kifejezés alatt kovalens kötéssel kapcsolódó hordozókat értünk, amelyek a hatásos (I) általános képletű vegyületet vagy más jelen találmány szerinti vegyületet in vivo kibocsátják, ha az elővegyületet az emlősnek adagoljuk. Ismertek olyan elővegyületek, amelyekkel a gyógyszerkészítmények számos kedvező tulajdonsága (pl. oldhatóság, biológiai elérhetőség, gyárthatóság, stb.) javítható, így a jelen találmány szerinti vegyületek elővegyületek formájában is adagolhatók. A jelen találmány ezért az igényelt vegyületek elővegyületeire, az ezeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre és ezek alkalmazási eljárásaira is vonatkozik. A jelen találmány szerinti vegyületek, például az (I) általános képletű vegyületek elővegyületeit előállíthatjuk egy jelen találmány szerinti vegyület funkciós csoportjának olyan módosításával, amely módosítás akár szokásos módszerekkel, akár in vivo történő megszüntetésével az alapvegyületet kapjuk meg. Ennek alapján a jelen találmány szerinti vegyületek elővegyületei közé tartoznak az olyan vegyületek, amelyekben egy hidroxil-, amino- vagy karboxicsoporthoz egy olyan csoport kapcsolódik, amelyből az emlősnek történő adagolás után felszabadul a szabad hidroxil- vagy szabad

amino-csoport vagy a karboxicssoport. Az ilyen csoportokra példaként említhetjük az alkoholos és amino funkciós csoportok acetát, formiát és benzoát származékait; az alkil-, karbociklusos-, aril- és alkilaril-észtereket, így például a metil-, etil-, propil-, izo-propil-, butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-, ciklopropil-, fenil-, benzil- és feniletal-észtereket és hasonlókat.

Előállítási eljárások

A jelen találmány szerinti vegyületeket sokféle, a technika állásában jártas szakember által ismert úton előállíthatjuk. A vegyületeket előállíthatjuk például az alábbiakban ismertetésre kerülő eljárásokkal vagy ezeknek a szakember számára megvalósítható változataival. A jelen találmánnyal kapcsolatban tárgyalt valamennyi eljárás bármilyen méretben megvalósítható, beleértve a milligrammos, grammos, több grammos, kilogrammos, több kilogrammos és a kereskedelmi és ipari méreteket.

A jelen találmány szerinti vegyületek tartalmazhatnak egy vagy több aszimmetrikusan helyettesített szénatomot, ezért elkülöníthetők optikailag aktív vagy racém formában. Valamennyi egy szerkezeti képlettel meghatározott vegyület alatt a vegyület valamennyi királis, diasztereomer és racém formáját és geometriai izomerjét is beleértjük, hacsak nem jelezzük, hogy a képlet egy meghatározott sztereokémiai vagy izomer formára vonatkozik. A szakember által jól ismert, hogy hogyan lehet előállítani és elkülöníteni az optikailag aktív formákat. A sztereoizomerek elegyét szokásos módszerekkel választhatjuk el, például a racém formák kristályosításával,

szokásos, reverz-fázisú vagy királis kromatográfiával, előnyösen sóképzéssel, újrakristályosítással és hasonlókkal; királis előállítási eljárásokkal vagy királis vegyületekből kiindulva vagy az előállítani kívánt királis centrummal rendelkező vegyület célzott előállításával.

Az (I) általános képletű vegyületek reakcióképes csoportjai az előállítás során tartalmazhatnak védőcsoportokat. Az (I) általános képletű vegyületek aminosav-oldallánc helyettesítője benzoiloxikarbonil vagy terc-butoxikarbonil csoporttal lehet helyettesítve. A védőcsoportok, mint ilyenek ismert kémiai funkciós csoportok, amelyek szelektíven csatlakoztathatók és távolíthatók el a reakcióképes csoportokról, például a hidroxil- és a karboxicsoportokról. A vegyületekben azért alkalmaznak védőcsoportokat, hogy egy különben reakcióképes csoport semleges legyen az adott reakciókörülmények között. Bármilyen védőcsoport alkalmazható a jelen találmány értelmében. Előnyös védőcsoport a benziloxikarbonil (CbZ; Z) csoport és a terc-butoxikarbonil (Boc) csoport. Előnyös csoportok találhatók a következő irodalmi helyen: Greene, T. W. és Wuts, P. G. M., „Protective Groups in Organic Synthesis” második kiadás, Wiley & Sons, 1991.

A jelen találmány szerinti vegyületek előállíthatók a következő reakcióvázlatokon bemutatott módon. Az imid vegyületeket az 1. reakcióvázlat szerint állíthatjuk elő.

1. reakcióvázlat

Maleimid és a (II) általános képletű ciklusos-2-vinil-származék cikloaddíciós reakciójával a (III) általános képletű vegyületeket állítjuk elő, amelyeket a technika állásából is-

mert eljárásokkal lehet dehidrogénezni (1. reakcióvázlat). A cikloaddíciós reakciót kivitelezhetjük oldószer nélkül, kb. 150 °C és kb. 200 °C közötti hőmérsékleten, vagy oldószerben, például toluol, xilol vagy klórbenzol jelenlétében, magasabb hőmérsékleten, hozzáadott Lewis sav katalizátor jelenlétében vagy anélkül. A (II) általános képletű diéneket egy adott esetben helyettesített 2-lítio-indol vegyület és egy ciklusos, adott esetben helyettesített (hetero)aril-1-eton, például 1-indanon, 1-tetralon, 4-kromanon, 4-keto-4,5,6,7-tetrahidrotianaftalin reakciójával, például a Tetrahedron Lett. 26. kötet, 5935 oldal (1985) irodalmi helyen leírt módon, aminek a tartalmát referenciaként beépítjük a jelen leírásba.

A 2. reakcióvázlaton bemutatjuk a laktám izomerek, azaz az olyan vegyületek előállítását, amelyekben a –G-X-W- általános képletű csoport jelentése $-C(=O)-N(R^1)-C(B^1B^2)-$ vagy $-C(A^1A^2)-N(R^1)-C(=O)-$ általános képletű csoport.

A (III) általános képletű diének és az etil-cisz- β -cianoakrilátok cikloaddíciós reakciója olyan körülmények között, amelyeket az imidek 1. reakcióvázlat szerinti előállítására írtunk le, az (V) és (VI) általános képletű cianoészter tetrahidrokarbazol regioizomereket eredményezi. A kapott (V) és (VI) általános képletű regioizomereket a szokásos átkristályosítási és kromatográfiás módszerekkel különíthetjük el. A tetrahidrokarbazol ciano-észtereket szokásos eljárásokkal, például 2,3-diklór-4,5-diciano-1,4-benzokinonnal dehidrogénezhetjük, a (VII) és a (VIII) általános képletű aromás karbazolok előállítására (2. reakcióvázlat). A (IX) és a (X) általános képletű laktámokat külön vagy együtt a nitril-

észtetek redukálószerekkel végzett reduktív ciklizációjával állíthatjuk elő, katalizátorként például Raney nikkel/ H_2 , vagy aktív szénhordozóra felvitt palládiumoxid és palládium vagy platina katalizátort alkalmazva. A (IV) általános képletű imid származékok redukálásával a (IX) és (X) általános képletű laktám izomereket állíthatjuk elő, szokásos eljárások szerint, például cink amalgám-HCl, ecetsavban lévő cinkkel hidrid redukálószer, például lítium vagy lítium alumínium hidrid segítségével. A kapott laktám regioizomereket szokásos eljárásokkal, például átkristályosítással vagy kromatográfiával különíthetjük el.

Azok a vegyületek, amelyekben a -G-X-W- általános képletű csoport jelentése $-CH(R^1A)-C(=O)-N(R^1)-$ vagy $-N(R^1)-C(=O)-CH(R^1A)-$ általános képletű csoport valamint azok, amelyekben a -G-X-W- általános képletű csoport jelentése laktám vagy imid, ismert eljárások szerint állíthatók elő, például az 5 616 724 vagy 5 801 190 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett eljárással, amelyeknek a tartalmát referenciaként teljes egészében beépítjük a jelen leírásba.

3. reakcióvázlat

A B vagy F gyűrűben heteroarilcsoportot tartalmazó vegyületeket a 3. és 4. reakcióvázlaton bemutatott eljárások szerint állíthatjuk elő. Az indol fenilgyűrűje helyén állhat egy heterociklusos csoport is, többek között 7-azaindol.

4. reakcióvázlat

A kapott, az 1. reakcióvázlaton szereplő (I-i) általános képletű alkohol-származékok vízelvonással (II) általános kép-

letű vegyületekké alakíthatók, a technika állásából ismert reakciókörülmények között, így például acetonos sósavval vagy benzoos p-toluol-szulfonsavval, a (II) általános képletű diéneket előállíthatjuk palládiummal katalizált „kereszt kapcsolásos” módszerrel is; egy megfelelő bróm-, jód- vagy trifluormetán-szulfonát származékot egy 2-ón- vagy 2-bórsav indollal kapcsolva, az 5. reakcióvázlaton bemutatott módon.

5. reakcióvázlat

A (III) általános képletű, tetrahidrokarbazol cikloaddiációs adduktokat szokásos módszerekkel dehidrogénezhetjük, például 2,3-diklór-4,5-diciano-1,4-benzokinonnal; így a (IV) általános képletű aromás karbazol-származékokat kapjuk (1. reakcióvázlat).

6. reakcióvázlat

A 6. reakcióvázlaton bemutatunk egy alternatív eljárást a (X) általános képletű laktám izomerek előállítására. Egy adott esetben helyettesített (II) általános képletű diént oxalilkloriddal és egy alkohollal reagáltatva előállítjuk a (XIX) általános képletű ketoésztereket. A szakember számára a technika állásából ismert olefinezési reakciókkal, így például egy (XIX) általános képletű keton és egy dietil-ciano-metil-foszfónát reakciójával (XX) általános képletű cianoésztert kapunk. Palládium katalizátor alkalmazásával illetve oxidatív reakciókörülmények között végzett aromás gyűrűzárással (XXI) illetve (VIII) általános képletű cianoészter karbazolokat kapunk (2. reakcióvázlat). Reduktív gyűrűzárással a (X) általános képletű laktámokat kapjuk.

Az olyan találmány szerinti (IV), (IX) vagy (X) általános

képletű vegyületekbe, amelyekben Y jelentése $-CH_2-$ csoport, a 7. reakcióvázlaton bemutatott eljárással további helyettesítőket is bevihetünk.

7. reakcióvázlat

Az olyan vegyületeket, amelyekben R_6 jelentése hidrogénatom, alkilezhetjük bázis (például alkálifém- vagy alkáliföldfémhidridek, -alkoxidok, -hidroxidok vagy szerves lítium vegyületek jelenlétében) jelenlétében egy R^6L általános képletű vegyülettel – ahol L jelentése kilépő csoport, így például halogénatom – reagáltatva. A kapott pirrolokarbazolok egy adott esetben helyettesített alkilcsoportot tartalmazhatnak például az indol nitrogénatomhoz kapcsolódva, ld. például a IV-20 és IV-41 vegyületeket. A (IV), (IX) és (X) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^6 jelentése hidrogénatom, Michael reakciókörülmények között bázis, így például DBU és egy Michael akceptor, így például egy akrilsavszármazék vagy acetonitril segítségével IV-20, IV-21 illetve IV-22 vegyületekké alakíthatjuk. Az ilyen típusú reakciókat a 8. reakcióvázlaton szemléltetjük.

8. reakcióvázlat

A halogénszármazékokkal, így például a brómmal helyettesített IV-9 általános képletű vegyületekkel tovább módosíthatjuk az indol gyűrűt, amint azt a 9. és a 10. reakcióvázlaton bemutatjuk.

9. reakcióvázlat

Palládium katalizátor jelenlétében végzett Heck reakcióval a (IV-9) általános képletű vegyületekből kiindulva, kapcsoló vegyületként egy vinil-aril- vagy -heteroaril-

származékot, akrilsav-származékot vagy akril-nitrilt alkalmazva előállíthatjuk a IV-36, -37, -39 és -43 képletű vegyületeket. A vinilszármazékok redukálásával előállíthatjuk a IV-38 és -40 képletű alkán-származékokat, redukatív körülmények között, például hidrogén atmoszférában, szénhordozóra felvitt palládium katalizátor jelenlétében.

10. reakcióvázlat

A találmány további jellemzőit a leírás következő részével és a példákkal tesszük egyértelművé. A példákat a találmány bemutatásának céljából közöljük, a korlátozás szándéka nélkül.

Példák

A következő rövidítéseket alkalmazzuk:

TETRAHIDROFURÁN	tetrahidrofurán,
BuLi	butil-lítium,
NMP	N-metil-pirrolidinon,
DMSO	dimetilszulfoxid,
CDCl ₃	deutero-kloroform,
RaNi	Raney nikkel,
TLC	vékonyréteg kromatográfia,
EtOAc	etilacetát,
TBAF	tercbutilammónium fluorid,
kb.	körülbelül,
psi	pond/négyzet inch,
mm	Hgmm,
°C	Celsius fok,

d	duplet,
dd	egy vagy több duplet,
t	triplet,
m	multiplet,
eq	ekvivalens,
g	gramm,
mg	mg,
ml	milliliter,
H	hidrogén vagy hidrogének,
hr	óra,
M	mólos,
min	perc,
MHz	megahertz,
op.	olvadáspont,
MS	tömegspektroszkópia,
nmr NMR	magmágneses rezonancia spektroszkópia.

1. példa

(IV-1) vegyület

1. lépés: I-ia intermedier [$Y = CH_2$, $R^2=R^4=H$, $R^6=H$ (2-(1-hidroxi)-indanil)-indol)]

4,0 g (34,1 mmól) indol 200 ml-es tetrahidrofurános oldatához $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on, nitrogénatmoszférában cseppenként, 15 perc alatt hozzáadtunk 34,1 mmól butil-lítiumot, 13,7 ml 2,5 mólos hexános oldatban. 30 percen át kevertük, szén-dioxid gázt vezettünk át az oldaton 10 percen keresztül, majd a ki-

tisztult oldatot hagytuk szobahőmérsékletre melegedni, ezután fele térfogatra pároltuk be csökkentett nyomáson. A tetrahidrofurán mennyiségét 200 ml-re kiegészítettük, majd $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra lehűtöttük. Lassanként hozzáadtunk 34,1 mmól terc-butil-lítiumot, 20 ml 1,7 mólos hexános oldatban, miközben a hőmérsékletet $-68\text{ }^{\circ}\text{C}$ alatt tartottuk. Ezután 2 órán át $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on kevertük. Hozzáadtunk 5,0 g (37,4 mmól) 1-indanont 25 ml tetrahidrofurános oldatban, az elegyet 1 órán át kevertük, 5 ml víz hozzáadásával megbontottuk, majd 250 ml telített ammónium-klorid-oldatba öntöttük. Az elegyet 1 x 200 ml éterrel extraháltuk, 100 ml telített ammónium-kloriddal mostuk, magnézium-szulfát felett szárítottuk, amit csökkentett nyomáson bekonzentrálva olajos terméket kaptunk. Ezt dietil-éter-hexán elegyből átkristályosítva 5,1 g (63 %) I-i-a vegyületet kaptunk. Op.: $123\text{--}124\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2,3-2,5 (m, 1H), 2,55-2,7 (m, 2H), 2,9-3,05 (m, 1H), 3,1-3,2 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 7,05-7,04 (m, 7H), 7,5 (d, 1H), 8,5 (s, 1H).

2. lépés: IIa intermedier [$\text{Y}=\text{CH}_2$, $\text{R}^2=\text{R}^4=\text{H}$, $\text{R}^6=\text{H}$ (2-(1-indenil)-indol)]

4,0 g (16,1 mmól) Ia vegyület 50 ml acetonos oldatához hozzáadtunk 5 ml 2 N sósavat. 15 percen át szobahőmérsékleten kevertük, vizet adtunk hozzá és a kivált csapadékot leszűrtük, vízzel alaposan mostuk, szárítottuk. 3,7 g (100 %) IIa intermediert kaptunk fehér szilárd anyag formájában. ^1H NMR (CDCl_3): δ 3,6 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,1-7,5 (m, 5H), 7,6 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 8,35 (bs, 1H). MS (ES^+) m/e 254 ($\text{M}+23$).

3. lépés: IIIa intermedier ($Y=CH_2$, $R^2=R^4=H$, $R^6=H$)

660 mg (2,9 mmól) IIa intermedier és 550 mg (5,7 mmól) maleimid keverékét 10 cm-es lezárt reakciós edényben 180-190 °C-on 30 percen át kevertük. Körülbelül 50-60 °C-ra hűtöttük, majd 3 ml metil-alkoholt adtunk hozzá. A terméket eldörzsölés után összegyűjtöttük, 880 mg (92 %) IIIa vegyületet kaptunk fehér szilárd anyag formájában. Op.: 210-214 °C. 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 3,1-3,4 (m, 2H), 3,8 (m, 2H), 3,95 (t, 1H), 4,35 (d, 1H), 6,9-7,4 (m, 7H), 7,75 (d, 1H), 11,05 (s, 1H), 11,25 (s, 1H). MS(ES^-): m/e 327 (m - 1).

4. lépés: IV-1 vegyület

500 mg (1,52 mmól) IIIa intermedier 60 ml toluolos szuszpenziójához egy adagban hozzáadtunk 865 mg (3,81 mmól) szilárd 2,3-diklór-5,6-diciano-1,4-benzokinont. Az oldatot 60-65 °C-on tartottuk 6 órán keresztül. Jeges fürdőben lehűtöttük, a kivált csapadékot leszűrtük, 20 ml metil-alkoholban szuszpendáltuk, majd leszűrtük. Acetonból történő átkristályosítás után 350 mg (71 %) IV-1 vegyületet kaptunk sárga szilárd anyag formájában. Op.: >300 °C. 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 4,38 (s, 2H), 7,38 (t, 1H), 7,45-7,5 (m, 1H), 7,6-7,7 (m, 2H), 7,8 (m, 2H), 8,6 (d, 1H), 8,95 (d, 1H), 11,15 (s, 1H), 12,15 (s, 1H). MS(FAB): m/e 324 (m^+). Elemanalízis a $C_{21}H_{12}N_2O_2 \cdot 0,7H_2O$ összegképletre: számított: C, 74,86; H, 4,01; N, 8,31; talált: C, 74,85; H, 3,62; N 8,52.

2. példa

IV-2 vegyület

IV-1 vegyület 2 ml NMP-s oldatához szobahőmérsékleten hozzáadtunk 10 mg 95 %-os nátriumhidridet. A reakcióelegy színe narancssárgáról zöldre változott. 0,5 óra elteltével vizet adtunk hozzá, és a kapott vörös színű csapadékot leszűrtük, vízzel mostuk és szárítottuk. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 7,34 (t, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,6-7,75 (m, 4H), 8,35 (d, 1H), 8,95 (d, 1H). MS(ES^-): m/e 337 (m-1).

3. példa

IX-1 vegyület

1. lépés: Va intermedier ($\text{Y} = \text{CH}_2$, $\text{R}^2=\text{R}^4=\text{H}$, $\text{R}^6=\text{H}$)

2,0 g (8,7 mmól) IIa intermedier és 3,3 g (26,0 mmól) etil-cisz- β -cianoakrilát elegyét gömblombikban nitrogén átáramoltatás közben, 190 °C-on 1 órán át kevertük. Szobahőmérsékletre hűtöttük, 10 ml metil-alkoholt adtunk hozzá és további 0,5 órán át kevertük. Az oldatot egy éjjelen át fagyási hőmérsékleten tartottuk, és a kivált csapadékot leszűrve 880 mg (28 %) Va intermediert kaptunk fehér szilárd anyag formájában. ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 1,28 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 3,00-3,08 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,47-3,51 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 4,26 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,54 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 6,97-7,09 (m, 2H), 7,16-7,24 (m, 3H), 7,31 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 11,04 (s, 1H). MS (ES^+) m/e 357,379 (M + 1, M + 23).

1b lépés: Az 1a lépésben kapott metanolos réteget csökkentett nyomáson bekonzentrálva olajos terméket kaptunk, a cianoakrilát fölöslegét Kugelrohr desztillációval eltávolítottuk (hőmérséklet 80 °C, 1 mm). A maradékot éterrel eldörzsölve sárga szilárd terméket kaptunk, amit összegyűjtöttünk. Az NMR vizsgálat szerint Va és VIa ($Y = CH_2$) izomerek 2:1 arányú elegyét kaptuk. MS (ES^+) m/e 357,379 ($M + 1$, $M + 23$).

2. lépés: VIIa intermedier ($Y=CH_2$, $R^2=R^4=H$, $R^6=H$)

650 mg (1,8 mmól) 1a lépésben kapott VIa intermedier 60 ml toluolos oldatához egy részletben hozzáadtunk 1,05 g (4,6 mmól) szilárd 2,3-diklór-5,6-diciano-1,4-benzokinont. Az oldatot 65 °C-os olajfürdőn tartottuk 6 órán keresztül. Fagyási hőmérsékletre hűtve a kapott csapadékot leszűrtük és 20 ml metil-alkoholban szuszpendáltuk. Szűrés után 620 mg (98 %) sárga szilárd terméket kaptunk. 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 1,44 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 4,36 (s, 2H), 4,45 (q, $J = 7,18$ Hz, 2H), 7,38 (t, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,54-7,63 (m, 2H), 7,71-7,78 (m, 2H), 8,55 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,63 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 12,22 (s, 1H). MS (ES^+) m/e 353,375 ($M + 1$, $M + 23$).

3. lépés: IX-1 vegyület

500 mg (1,4 mmól) a 2. lépésben kapott VIIa intermedier 40 ml dimetil-formamidos oldatához hozzáadtunk egy kis spatulányi Raney-nikkel katalizátort, és az elegyet 60 psi nyomáson Parr készülékben 24 órán át hidrogéneztek, amíg a

2:1 arányú etil-acetát:hexánnal végzett vékonyrétegkromatográfia szerint a reakció befejeződött. Az oldatot celiten leszűrve eltávolítottuk a katalizátort, majd csökkentett nyomáson bekonzentráltuk. A kapott szilárd terméket metil-alkohollal eldörzsöltük, leszűrtük, szárítottuk és így 325 mg (71 %) IX-1 vegyületet kaptunk fehér szilárd anyag formájában. Op.: $>300\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 4,30 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 7,32-7,42 (m, 2H), 7,52-7,56 (m, 2H), 7,72-7,76 (m, 2H), 8,05 (d, 1H), 8,51-8,54 (m, 2H), 11,92 (s, 1H). MS(FAB): m/e 311 (m^+).

4. példa

X-1 vegyület

1. lépés: VIIIa intermedier ($Y = \text{CH}_2$, $R^2=R^4=\text{H}$, $R^6=\text{H}$)

A 3. példa 1b lépésében kapott Va és VIa képletű ciano-észter izomerek keverékéből 880 mg-ot (2,3 mmól-t) 50 ml toluolban szuszpendáltunk, majd egy részletben hozzáadtunk 1,3 g (5,6 mmól) szilárd 2,3-diklór-5,6-diciano-1,4-benzokinont. Az oldatot $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ -os olajfürdőn tartottuk 6 órán keresztül. Fagyási hőmérsékletre hűtöttük, a kivált csapadékot leszűrtük, 20 ml metil-alkoholban szuszpendáltuk, és a csapadékot leszűrve 700 mg (88 %) terméket kaptunk. NMR-es vizsgálat szerint ez a termék a (VIIIa) és a (VIIa) képletű ciano-észter-karbazol izomereket körülbelül 2:1 arányban tartalmazta.

^1H NMR. MS (ES^+) m/e 353 ($M+1$). Ezt a keveréket közvetlenül felhasználtuk a következő lépésben.

2. lépés: X-1 vegyület

Az 1. lépésben kapott (VIIIa) és (VIIa) képletű ciano-észter izomerekből 700 mg-ot (2,0 mmól) bemértünk 40 ml dimetil-formamidba, majd egy teljes spatulányi Raney-nikkel katalizátort adtunk hozzá. Az elegyet 60 psi nyomáson hidrogéneztek Parr készülékben 24 órán keresztül, amíg a 2:1 arányú etil-acetát:hexán eleggyel végzett vékonyrétegkromatográfia a reakció befejeződését mutatta. Az oldatot celit segédanyagon keresztül leszűrve eltávolítottuk a katalizátort, majd csökkentett nyomáson bekonzentráltuk. A terméket metil-alkohollal eldörzsöltük, szűrtük, szárítottuk. 550 mg (89 %) fehér szilárd terméket kaptunk. NMR-es elemzés szerint a kapott termék a X-1 és a IX-1 vegyületek 2:1 arányú elegye volt. A X-1 vegyületet szilikagélen végzett oszlopkromatográfiával elkülönítettük, toluol:tetrahidrofuránnal eluálva, a tetrahidrofurán arányát 30 %-ról 50 %-ra növelve. A tiszta terméket tartalmazó frakciókat egyesítettük és csökkentett nyomáson bekonzentráltuk. A terméket leszűrtük és metil-alkohollal eldörzsöltük. Op.: >300 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 4,08 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 7,20 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,37-7,46 (m, 2H), 7,54 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,64-7,7 7,1 (m, 2H), 8,53-8,56 (s, 2H), 9,18 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 11,71 (s, 1H). MS (ES^+): m/e 311 ($M + 1$).

5. példa

III-1 vegyület

1. lépés: I-ib intermedier [$\text{Y} = \text{CH}_2$, $\text{R}^2=\text{R}^4=\text{H}$, $\text{R}^6=\text{H}$ (1-metil-2-[(1-hidroxi)-indanil])-indol)]

3,0 g (22,9 mmól) 1-metilindol 20 ml éteres oldatához lassan hozzáadtunk 9,6 ml (24,1 mmól) butil-lítiumot. Az oldatot keverés közben 4 órán át visszafolyatási hőmérsékleten forraltuk, szobahőmérsékletre hűtöttük, majd hozzáadtunk 10 ml éterben oldott 1-indanont. 2 órán át szobahőmérsékleten kevertük, majd az oldatot 30 ml telített ammónium-klorid-oldatba öntöttük. Az éteres réteget 2 x 20 ml vízzel, 2 x 20 ml nátrium-klorid-oldattal mostuk, majd magnézium-szulfát felett szárítottuk. 2:1 arányú éter-hexán eleggyel eldörzsölve 3,7 g (62 %) Ib vegyületet kaptunk. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 2,5-2,6 (m, 1H), 2,7-2,8 (m, 1H), 2,9-3 (m, 1H), 3,1-3,2 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 6,0 (s, 1H), 7,05-7,30 (m, 2H), 7,45-7,5 (m, 7H).

2. lépés: 1-Metil-2-(1-indenil)-indol (IIb intermediér)

500 mg (1,9 mmól) I-ib intermediér acetonos oldatához lassan, szobahőmérsékleten hozzáadtunk 2 N sósavat. 2 óra elteltével vizet adtunk a reakcióelegyhez, és a kivált csapadékot leszűrtük, vízzel alaposan mostuk és szárítottuk. 445 mg (96 %) IIb intermediért kaptunk fehér szilárd anyag formájában. Op.: $>250^\circ\text{C}$. ^1H NMR (CDCl_3): δ 3,66 (s, 2H), 3,8 (s, 3H), 6,65 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 7,15-7,4 (m) 7,5-7,6 (m, 2H), 7,75 (d, 1H). MS (ES^1) m/e 245 ($\text{M} - 1$).

3. lépés: III-1 vegyület (IIIb intermediér, $\text{Y} = \text{CH}_2$, $\text{R}^2=\text{R}^4=\text{H}$, $\text{R}^6=\text{H}$)

380 mg (1,6 mmól) IIb vegyület és 190 mg (1,9 mmól) maleimid elegyét lezárt reakcióedényben 30 percen keresztül

180 °C-on tartottuk. Az elegyet hagytuk 60 °C alá lehűlni, majd 3 ml metil-alkoholt adtunk hozzá. Eldörzsölés után leszűrtük a terméket, így 450 mg (82 %) fehér szilárd anyagot kaptunk. Op.: 205-210 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 2,9-2,95 (m, 1H), 3,05-3,15 (m, 2H), 3,5 (m, 1H), 3,9 (m, 3H), 7,0-7,3 (m, 5H), 7,45 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 11,05 (s, 1H). MS (ES^-) m/e 341 ($\text{M} - 1$).

6. példa

IV-3 vegyület

330 mg (1,0 mmól) az 5. példában kapott III-1 vegyületet 50 ml toluenben szuszpendáltunk, majd egy részletben hozzáadtunk 550 mg (2,5 mmól) szilárd 2,3-diklór-5,6-diciano-1,4-benzokinont. Az oldatot 4 órán át visszafolyatási hőmérsékleten tartottuk. Jeges fürdőben lehűtöttük, a kivált csapadékot leszűrtük, 20 ml metil-alkoholban szuszpendáltuk. Szűrés után 280 mg (86 %) sárga szilárd terméket kaptunk. Op.: > 262-265 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 3,4 (s, 3H), 4,2 (s, 2H), 7,35-7,5 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,3 (d, 1H), 8,95 (d, 1H), 11,1 (s, 1H). MS (ES^-) m/e 337 ($\text{M} - 1$).

7. példa

IV-4 vegyület

1. lépés: IIc intermediér ($\text{Y} = \text{CH}_2$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^4 = 5\text{-Br}$, $\text{R}^6 = \text{H}$).

A vegyületet a Ia-IIa vegyületekre leírt eljárással állítottuk elő, 10,0 g (85,3 mmól) indol és 19,0 g (90 mmól) 5-bróm-1-indanon reagáltatásával. Nyers termékként a Ic alko-

hol intermediert kaptuk, sötét színű olajos maradék formájában, amit 250 ml acetonban oldottunk, hozzáadtunk 25 ml 2 N sósavat, majd 50 ml vizet. 2 órán át szobahőmérsékleten kevertük, majd az elegyet vízbe öntöttük és etil-acetáttal extraháltuk. Az etil-acetátos réteget vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd csökkentett nyomáson bekonzentráltuk. A terméket dietil-éterrel eldörzsöltük, szűrtük és így 8,7 g IIc intermediert kaptunk. ^1H NMR (CDCl_3): δ 3,56 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,12-7,25 (m, 3H), 7,40 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,66-7,74 (m, 3H), 8,26 (s, 1H). MS(ES^+): m/e 311 ($m+1$).

2. lépés: IIIc intermediér ($\text{Y} = \text{CH}_2$, $\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^4=5\text{-Br}$, $\text{R}^6=\text{H}$)

A vegyületet ugyanúgy állítottuk elő, ahogy a Ic vegyületet, 300 mg (0,97 mmól) IIc és 300 mg (3,1 mmól) maleimid reagáltatásával. 210 mg (57 %) IIIc intermediert kaptunk fehér szilárd anyag formájában. ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 3,72-2,80 (m, 1H), 3,17-3,26 (m, 2H), 3,53 (m, 1H), 4,4 (m, 2H), 6,95-7,206 (m, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,41-7,46 (m, 2H), 7,66-7,75 (m, 2H), 10,69 (s, 1H), 11,33 (s, 1H). MS(ES^+): m/e 407 (m^+).

3. lépés: IV-4 vegyület

A vegyületet ugyanúgy állítottuk elő, mint a IV-1 vegyületet, 160 mg (0,4 mmól) IIIc vegyület és 228 mg (1,0 mmól) 2,3-diklór-5,6-diciano-1,4-benzokinon reagáltatásával.

158 mg (100 %) IV-4 vegyületet kaptunk sárga szilárd anyag formájában. ^1H NMR DMSO- d_6): δ 4,34 (s, 2H), 7,36 (t, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,73-7,82 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,93 (d, 1H), 11,18 (s, 1H), 12,18 (s, 1H). MS(ES^-): m/e 402 (m - 1).

8. példa

IV-5 vegyület

1. lépés: I-id intermedier [$\text{Y} = \text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{R}^2=\text{R}^4=\text{H}$, $\text{R}^6=\text{H}$ (2-(1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftil)-indol)]

Ezt a vegyületet ugyanúgy állítottuk elő, mint az I-ia vegyületet, 15 g (132 mmól) indol és 20 g (139 mmól) 1-tetralon reagáltatásával. 18 g (46 %) Id intermediert kaptunk fehér szilárd anyag formájában. ^1H NMR (CDCl_3): δ 1,84-1,93 (m, 1H), 1,97-2,03 (m, 1H), 2,17-2,35 (m, 2H), 2,36 (s, 1H), 2,88-2,92 (, 2H), 6,10 (s, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,13-7,19 (m, 3H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,33-7,36 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 8,42 (s, 1H).

2. lépés: IId intermedier [$\text{Y} = \text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{R}^2=\text{R}^4=\text{H}$, $\text{R}^6=\text{H}$ (2-[1-(3,4-dihidronaftil)]-indol)]

15 g (57 mmól) I-id alkohol 150 ml acetonos oldatához 3 ml 2 N sósavat adtunk. 1 órán át szobahőmérsékleten kevertük, majd vizet adtunk hozzá a vegyület kicsapására. A csapadékot leszűrtük, szárítottuk és így 14 g (100 %) IId intermediert kaptunk fehér szilárd anyag formájában. ^1H NMR (CDCl_3): δ 2,39-2,46 (m, 2H), 2,82-2,87 (m, 2H), 6,38 (t, 1H), 6,59 (s, 1H), 7,09-7,25 (m, 5H), 7,34-7,40 (m, 2H), 7,61 (d,

1H), 8,11 (s, 1H). MS (ES⁺) m/e 246 (M + 1).

3. lépés: IIId intermediér (Y = CH₂CH₂, R²=R⁴=H, R⁶=H)

330 mg (1,4 mmól) IId dién és maleimid elegyét 1 órán át 190 °C-on kevertük. A reakcióelegyet lehűtöttük, 50 ml etil-acetátban oldottuk, majd a maleimid fölöslegének eltávolítására többször mostuk forró vízzel. Az etil-acetátos réteget magnézium-szulfát fölött szárítottuk, bekonzentráltuk, és a kapott szilárd anyagot vákuumban 80 °C-on szárítottuk. 425 mg (89 %) IIId vegyületet kaptunk. MS (ES⁻) m/e 341 (M - 1).

4. lépés: IV-5 vegyület

A IIId imid intermediert 10 ml toluolban szuszpendáltuk, majd egy részletben hozzáadtunk 160 mg (0,7 mmól) 2,3-diklór-5,6-diciano-1,4-benzokinont. A reakcióelegyet 60-65 °C-on tartottuk 16 órán át. A szuszpenziót bekonzentráltuk, és a terméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (szilikagél, etil-acetát:hexán 1:1). 90 mg sárga szilárd anyagot kaptunk. ¹H NMR δ 2,81 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,40-7,54 (m, 4H), 7,67 (m, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,88 (d, 1H), 11,10 (s, 1H), 11,85 (s, 1H). DMSO-d₆, 300 MHz: δ MS (ES⁻) m/e 337 (M - 1).

9. példa

IV-6 vegyület

1. lépés: I-ie intermediér [Y = CH₂CH₂, R²=5-OCH₃, R⁴=H, R⁶=H (2-(1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftil)-5-metoxi-

indol)]

Az I-ie intermediert ugyanúgy állítottuk elő, mint az I-ia vegyületet, 5,0 g (34 mmól) 5-metoxiindol és 5,3 g (34 mmól) 1-tetralon reagáltatásával. 6,2 g (62 %) I-ie intermediert kaptunk fehér szilárd anyag formájában. ^1H NMR (CDCl_3): δ 1,84-1,90 (m, 1H), 1,96-2,03 (m, 1H), 2,16-2,33 (m, 2H), 2,36 (s, 1H), 2,90 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 6,03 (s, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,13-7,25 (m, 4H), 7,32 (d, 1H), 8,31 (s, 1H).

2. lépés: IIe intermediér [$\text{Y} = \text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{R}^2=5\text{-OCH}_3$, $\text{R}^4=\text{H}$, $\text{R}^6=\text{H}$ (2-[1-(3,4-dihidronaftil)]-5-metoxiindol)]

300 mg (1,0 mmól) I-ie alkohol 10 ml acetonos oldatához 1 ml 2 N sósavat adtunk. 1 órán át szobahőmérsékleten kevertük, majd a csapadék kiválás megindítására vizet adtunk hozzá. A csapadékot leszűrtük és szárítottuk, 200 mg (73 %) IIe vegyületet kaptunk vörös szilárd anyag formájában. ^1H NMR (CDCl_3): δ 2,41-2,45 (m, 2H), 2,81-2,86 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 6,35 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,83 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,12-7,25 (m, 4H), 7,39 (m, 1H), 8,01 (s, 1H). MS (ES^+) m/e 276 ($\text{M} + 1$).

3. lépés: IIIe intermediér ($\text{Y} = \text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{R}^2=5\text{-OCH}_3$, $\text{R}^4=\text{H}$, $\text{R}^6=\text{H}$)

A vegyületet ugyanúgy állítottuk elő, mint a IIIa vegyületet, 150 mg (0,54 mmól) IIe vegyület és 105 mg (1,1 mmól) maleimid reagáltatásával. 100 mg (50 %) IIIe vegyületet kaptunk fehér szilárd anyag formájában. MS (ES^+) m/e ($\text{M} + 1$).

4. lépés: IV-6 vegyület

A vegyületet ugyanúgy állítottuk elő, mint a IV-1 vegyületet, 80 mg (0,22 mmól) a 3. lépésben kapott IIIe imid és 3 ml dioxánban oldott 103 mg (0,45 mmól) 2,3-diklór-5,6-diciano-1,4-benzokinin reagáltatásával. 75 mg (95 %) terméket kaptunk. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2,82 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 7,15 (m, 1H), 7,36-7,59 (m, 3H), 7,57 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 11,69 (s, 1H). MS (ES^-) m/e 367 (M - 1).

10. példa

IV-7 vegyület

1. lépés: I-if intermediér [$\text{Y}=\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^4=6\text{-OCH}_3$, $\text{R}^6=\text{H}$ (2-(1-hidroxi-1,2,3,4-(6-metoxi)-tetrahidronaftil)-2-indol]

A vegyületet ugyanazzal az eljárással állítottuk elő, mint az I-ia intermediert, (7,0 g (59,8 mmól) indol és 11,6 g (65,8 mmól) 6-metoxi-1-tetralon reagáltatásával. 12,7 g (73 %) I-if intermediert kaptunk fehér szilárd anyag formájában. ^1H NMR (CDCl_3): δ 1,83-2,01 (m, 2H), 2,16-2,25 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 6,12 (s, 1H), 6,67-6,73 (m, 2H), 7,04-7,17 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 8,40 (bs, 1H).

2. lépés: II-f intermediér [$\text{Y}=\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^4=6\text{-OCH}_3$, $\text{R}^6=\text{H}$ (2-(6-metoxi-(3,4-dihidronaftil))-2-indol)]

A vegyületet ugyanazzal az eljárással állítottuk elő, mint a IIa vegyületet, 300 mg (1,03 mmól) I-if intermediér és

3 ml 2 N sósav reagáltatásával. 280 mg (100 %) II_f vegyületet kaptunk fehér hab formájában. ¹H NMR (CDCl₃): δ 2,37-2,43 (m, 2H), 2,78-2,85 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 6,12 (s, 1H), 6,25 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,09-7,18 (m, 2H), 7,33-7,35 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 8,10 (bs, 1H). MS (ES⁺) m/e 276 (M + 1).

3. lépés: III_f intermedier (Y=CH₂CH₂, R²=H, R⁴=6-OCH₃, R⁶=H)

A vegyületet ugyanazzal az eljárással állítottuk elő, mint a III_a vegyületet, 250 mg (0,91 mmól) II_f intermedier és 265 mg (2,7 mmól) maleimid reagáltatásával. 225 mg (67 %) III_f vegyületet kaptunk fehér hab formájában. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,60-1,72 (m, 2H), 2,70-2,9 (m, 3H), 3,62 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,20 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 6,7 (s, 1H), 6,9 (m, 1H), 7,1-7,35 (m, 4H), 6,60 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 8,0 (d, 1H). MS (ES⁻) m/e 371 (M - 1).

4. lépés: IV-6 vegyület

A vegyületet ugyanazzal az eljárással állítottuk elő, mint a IV-1 vegyületet, 35 mg (0,094 mmól) a 3. lépésben kapott III_f imid és 54 mg (0,237 mmól) 2,3-diklór-5,6-diciano-1,4-benzokinon reagáltatásával. 31 mg (85 %) IV-6 vegyületet kaptunk sárga szilárd anyag formájában. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2,80 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 7,03 (m, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,66 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,87 (d, 1H), 11,05 (s, 1H), 11,76 (s, 1H). MS (ES⁺) m/e 369 (M + 1), 391 (M + 23).

11. példa

IV-8 vegyület

1. lépés: I-ig intermediér [$Y=CH_2CH_2$, $R^2=6-OCH_3$, $R^4=5-(2-etoxi)-etoxi$), $R^6=H$]

A vegyületet ugyanazzal az eljárással állítottuk elő, mint az I-ia intermediert, 1,5 g (9,8 mmól) 6-metoxiindol és 2,35 g (10,0 mmól) 5-[(2-etoxi)-etoxi]-1-tetralon reagáltatásával. 1,8 g (47 %) I-ig intermediert kaptunk fehér szilárd anyag formájában. 1H NMR ($CDCl_3$): δ 1,23 (t, 3H), 1,83 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 2,10-2,32 (m, 4H), 2,74-2,83 (m, 2H), 3,64 (q, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,15 (m, 2H), 6,02 (m, 1H), 6,72-6,80 (m, 3H), 7,00 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 8,41 (bs, 1H).

2. lépés:

IIg intermediér [$Y=CH_2CH_2$, $R^2=6-OCH_3$, $R^4=5-(2-etoxi)-etoxi$), $R^6=H$]

A vegyületet ugyanazzal az eljárással állítottuk elő, mint a IIa vegyületet, 200 mg (0,52 mmól) Ig intermediér és 2 ml 2 N sósavl reagáltatásával. 175 mg (95 %) IIg intermediert kaptunk fehér por formájában. 1H NMR ($CDCl_3$): δ 1,25 (t, 3H), 2,32-2,40 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 3,65 (q, 2H), 3,81-3,85 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,15 (m, 2H), 6,33 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,76-6,86 (m, 3H), 7,02-7,15 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,97 (bs, 1H). MS (ES^+) m/e 364 ($M + 1$).

3. lépés: IIIg intermedier [$Y=CH_2CH_2$, $R^2=6-OCH_3$, $R^4=5-(2-etoxi)-etoxi$, $R^6=H$]

A vegyületet ugyanazzal az eljárással állítottuk elő, mint a IIIa vegyületet. 100 mg (0,29 mmól) IIg vegyületet és 55 mg (0,58 mmól) maleimidet reagáltatva 55 mg (41 %) IIIg vegyületet kaptunk fehér hab formájában. 1 MS (ES^-) m/e 459 (M - 1).

4. lépés: IV-8 vegyület

A vegyületet ugyanazzal az eljárással állítottuk elő, mint a IV-1 vegyületet. 50 mg (0,11 mmól) a 3. lépésben kapott IIIg imid és 54 mg (0,24 mmól) 2,3-diklór-5,6-diciano-1,4-benzokinon reagáltatásával 45 mg (90 %) IV-8 vegyületet kaptunk. 1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,13 (t, 3H), 2,77 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 3,51 (q, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,17 (m, 2H), 6,88 (m, 1H), 7,10-7,16 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 8,7 (d, 1H), 1,04 (s, 1H), 11,65 (s, 1H). MS (ES^-) m/e 455 (M - 1).

12. példa

IV-9 vegyület

50 mg (0,15 mmól) IV-4 vegyület 2 ml dimetilformamid oldatához hozzáadtunk 31 mg (0,18 mmól) NBS-t, majd 2 órán át szobahőmérsékleten kevertük. Az oldatot csökkentett nyomáson bepároltuk. A maradékot 3 ml metilalkohollal eldörzsöltük, a csapadékot leszűrtük és metilalkohollal mostuk. 55 mg (89 %) IV-9 vegyületet kaptunk sárga szilárd anyag formájában. Op.: $>300^\circ C$. 1H NMR

(DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 2,82 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 7,43-7,53 (m, 4H), 7,68 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 9,06 (s, 1H), 11,24 (s, 1H), 12,05 (s, 1H). MS (ES⁻) m/e 416 (M - 1).

13. példa

X-2 vegyület

1. lépés:

1,0 g (4,1 mmól) II-d intermedier (2-[1-(3,4-dihidronaftil)]-indol) és 2,0 g (16,0 mmól) cisz- β -ciano-etilakrilát elegyét 1 órán át 190 °C-on kevertük. Szobahőmérsékletre hűtöttük, 10 ml metil-alkoholt adtunk hozzá és további 0,5 órán át kevertük. A kivált csapadékot leszűrtük, 1,2 g (79 %) fehér szilárd anyagot kaptunk. A termék a két izomer 1:1 arányú elegye volt. Op.: >300 °C. MS (ES⁺) m/e 371 (M + 1). Az intermediert közvetlenül felhasználtuk a következő lépésben.

2. lépés: 500 mg (1,35 mmól) az 1. lépésben kapott izomer elegy 50 ml toluolos oldatához 678 mg (3,0 mmól) szilárd 2,3-diklór-5,6-diciano-1,4-benzokinont adtunk egy részletben. Az elegyet 18 órán át 60-65 °C-on tartottuk, majd csökkentett nyomáson bepároltuk. A kapott anyagot 75 ml etil-acetátban oldottuk, 2 x 50 ml 2 N nátrium-hidroxiddal, 2 x 50 ml vízzel, 2 x 50 ml telített nátrium-klorid-oldattal mostuk, majd magnézium-szulfát felett szárítottuk. Bepárlás után 480 mg (97 %) terméket kaptunk, ami a 3-ciano- és 4-ciano-izomerek 1:1 arányú elegye volt. Ezt az intermediert közvetlenül felhasználtuk a következő lépésben.

3. lépés:

10 ml 1:1 arányú dimetil-formamid:metil-alkohol elegybe bemértünk 450 mg-ot (1,2 mmól-t) a 2. lépésben kapott 1:1 arányú izomer elegyből, majd egy teljes spatulányi Raney-nikkel katalizátort adtunk hozzá, és a keveréket 55 psi nyomáson 18 órán át hidrogéneztek. A katalizátort leszűrtük, majd az oldószert is eltávolítottuk csökkentett nyomáson. A csapadékot éterrel eldörzsöltük, így 350 mg (90 %) terméket kaptunk, ami a IX-2 és a X-2 laktám izomerek 1:1 arányú elegye volt.

4. lépés: X-2 vegyület

300 mg (0,93 mmól) a 3. lépésben kapott laktám izomer keverék 10 ml dimetil-formamidos oldatához 190 mg (0,25 ml) trietilamint és 285 mg (1,9 mmól) terc-butildimetilszilil-kloridot adtunk. Az oldatot 1 órán át szobahőmérsékleten kevertük, az 1 óra elteltével a szilikagélen éter:hexán 1:1 arányú elegyével végzett vékonyrétegkromatográfia szerint a reakció 50 %-ban ment végbe. A dimetil-formamidot csökkentett nyomáson eltávolítottuk, a maradékot etil-acetátban oldottuk és vízzel és nátrium-klorid-oldattal mostuk, majd magnézium-szulfát felett szárítottuk. Az oldatot eltávolítottuk, a kapott szilárd anyagot éterrel eldörzsöltük. A X-2 vegyületet szűrtük és szárítottuk. Op.: >300 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 2,8 (b, 4H), 4,5 (s, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,37-7,51 (m, 4H), 7,65 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,14 (d, $J = 7,7$ Hz), 11,48 (s, 1H). MS (ES^-) m/e 371 ($M + 1$).

14. példa**IX-2 vegyület**

A 13. példa 4. lépésében kapott éteres oldatot bekoncentráltuk, tetrahidrofuránt, majd 2 ml-t TBAF 1 mólos tetrahidrofurános oldatából. Az oldatot 4 órán át szobahőmérsékleten kevertük, az oldószert eltávolítottuk és a kapott szilárd anyagot vízzel eldörzsöltük és leszűrtük. A terméket éterrel mostuk és 60 °C-on (1 mm) szárítottuk. IX-2 vegyületet kaptunk fehér szilárd anyag formájában. Op.: >300 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 2,77-2,81 (m, 2H), 3,49-3,52 (m, 2H), 4,83 (s, 2H), 7,23-7,36 (m, 2H), 7,42-7,51 (m, 3H), 7,70 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 11,61 (s, 1H). MS (ES⁻) m/e 371 (M + 1).

15. példa**XIII vegyület**

1. lépés: XI intermedier ($R^2=R^4=R^6=H$)

5,2 g (44 mmól) 7-azaindol 120 ml száraz tetrahidrofurános oldatát -78 °C-ra hűtöttük és nitrogénatmoszférában lassan hozzáadtunk 46,2 mmól butil-lítiumot, 18,5 ml 2,5 mólos hexános oldatban. 30 percen át kevertük, majd szén-dioxid gázt vezettünk át az oldaton 10 percen keresztül, majd a kitisztult oldatot térfogatának körülbelül kétharmadára bekoncentráltuk csökkentett nyomáson. A tetrahidrofurán térfogatát körülbelül 125 ml-re kiegészítettük, és az elegyet -78 °C-ra hűtöttük. A hőmérsékletet -68 °C alatt tartva lassan hozzáadtunk 44 mmól terc-butillítiumot, 26 ml 1,7 mólos hexános oldatban. Az oldatot ezután -78 °C-on tartva 2 órán át

kevertük. A narancssárga színű oldathoz cseppenként hozzáadtuk 6,8 g (46,2 mmól) 1-tetralon 10 ml tetrahidrofurános oldatát. Az elegyet további 1,5 órán át kevertük, majd 150 ml 2 N sósavba öntöttük, 1 x 150 ml etil-acetáttal extraháltuk, és a sóssavas réteget 18 órán át kevertük. A sóssavas oldatot 2 N nátrium-hidroxid hozzáadásával meglúgosítottuk, a kivált csapadékot leszűrve 6,7 g (63 %) XIII intermediert kaptunk. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2,35 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 6,52 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,17-7,24 (m, 3H), 7,35 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 8,15 (m, 1H), 11,76 (s, 1H). MS (ES $^+$) m/e 247 (M + 1).

2. lépés: XII intermediér ($R^2=R^4=R^6=H$)

100 mg (0,41 mmól) XI intermediér és 79 mg (0,81 mmól) maleimid 8 ml xilolos oldatát 14 órán át visszafolytatási hőmérsékleten forraltuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtöttük, a kivált csapadékot leszűrtük, éterrel mostuk és szárítottuk. 90 mg (64 %) XII vegyületet kaptunk barna szilárd anyag formájában. MS (ES $^-$) m/e 341 (M - 1).

3. lépés: XIII vegyület

35 mg (0,1 mmól) XII vegyület 3,5 ml dioxános szuszpenziójához 45 mg (0,2 mmól) szilárd DDQ-t adtunk. A reakcióelegyet 12 órán át szobahőmérsékleten kevertük. 5 ml metanolt adtunk hozzá, majd az elegyet fagyási pontra hűtöttük. Világosbarna csapadék vált ki, amit leszűrtünk és szárítottunk. 20 mg (58 %) XIII vegyületet kaptunk. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2,88 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 7,39-7,48 (m, 4H),

8,17 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 9,14 (d, 1H), 11,25 (s, 1H), 12,48 (s, 1H). MS(ES⁻): m/e 338 (m - 1).

16. példa

III-3 vegyület

1. lépés: IIg intermedier [Y = S, R²=R⁴=R⁶=H (2-(3-benzotieno)-indol)]

9,5 g (21,0 mmól) 1-karboxi-2-tributilónindol és 3,0 g (14,1 mmól) 3-brómbenzotiofén 75 ml etil-alkoholos oldatához 771 mg (1,1 mmól) diklórbisz(bisztrifenilfoszfin)-palládium(II)-ot adtunk. Az elegyet kevertetés közben 16 órán át visszafolyatási hőmérsékleten forraltuk, szobahőmérsékletre hűtöttük és csökkent nyomáson bekonzentráltuk. A kapott sötét színű olajat éter-hexán 1:1 arányú elegyével mostuk és kétszer dakantálva barna szilárd anyagot kaptunk. A termék forró metil-alkoholból történő átkristályosítása után 3,2 g (65 %) barna szilárd anyagot kaptunk. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 6,94 (s, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,43-7,62 (m, 4H), 8,04 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 11,55 (s, 1H). MS(ES⁺): m/e 250 (m + 1).

2. lépés: III-2 vegyület

10 ml toluolba bemértünk 100 mg (0,4 mmól) az 1. lépésben kapott IIg 2-(3-benzotieno)-indolt, 77 mg (0,8 mmól) maleimidet és körülbelül 10 csepp trifluorecetsavat. Az elegyet 12 órán át visszafolyatási hőmérsékleten forraltuk. Szobahőmérsékletre hűtöttük, a kivált csapadékot toluollal és éterrel mostuk. 75 mg (54 %) III-2 vegyületet kaptunk barna

szilárd anyag formájában. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3,73 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,96 (m, 1H), 6,96-7,06 (m, 2H), 7,17-7,30 (m, 3H), 7,68 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 10,45 (s, 1H), 11,38 (s, 1H). MS(ES^-): m/e 345 (m - 1).

17. példa

IV-10 vegyület

30 mg (0,09 mmól) III-2 vegyület (IIIg) 4 ml dioxános szuszpenziójához hozzáadtunk 60 mg (0,26 mmól) szilárd DDQ-t. Az elegyet 12 órán át 65 °C-on tartottuk, bekonzentráltuk, a terméket metanollal eldörzsöltük, szűrtük és szárítottuk. 24 mg (78 %) IV-10 vegyületet kaptunk. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7,37 (t, 1H), 7,56-7,82 (m, 4H), 8,23 (d, 1H), 8,92 (d, 1H), 9,00 (d, 1H), 11,32 (s, 1H), 12,37 (s, 1H). MS(ES^-): m/e 341 (m - 1).

18. példa

XVII vegyület

1. lépés: XIV intermedier ($\text{R}^2=\text{H}$)

A vegyületet ugyanúgy állítottuk elő, mint az I-ia vegyületet. 3,5 g (29,9 mmól) indol és 5,0 g (32,9 mmól) 4-keto-4,5,6,7-tetrahidrotianaftalin reagáltatásával 6,5 g (81 %) XIV vegyületet kaptunk fehér szilárd anyag formájában. ^1H NMR (CDCl_3): δ 1,93-2,09 (m, 2H), 2,16-2,24 (m, 2H), 2,33 (s, 1H), 2,86-2,93 (m, 2H), 6,16 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,05-7,18 (m, 3H), 7,35 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 8,44 (s, 1H).

2. lépés: XV intermedier ($R^2=H$)

A vegyületet ugyanazzal az eljárással állítottuk elő, mint a IIa vegyületet. 200 mg (0,74 mmól) XIV vegyület és XV dién reagáltatásával fehér üvegszerű terméket kaptunk, ami nem volt stabil. 1H NMR ($CDCl_3$): δ 2,52-2,59 (m, 2H), 2,89-2,95 (m, 2H), 6,13 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 7,08-7,22 (m, 4H), 7,35 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 8,14 (s, 1H). MS (ES^+) m/e 252 ($M + 1$).

3. lépés: XVI vegyület ($R^2=H$)

A vegyületet ugyanazzal az eljárással állítottuk elő, mint a IIIa vegyületet. 250 mg (1,0 mmól) XV dién és 194 mg (2,0 mmól) maleimid reagáltatásával 225 mg (66 %) metil-alkohol-éter elegyből. MS (ES^+) m/e 347 ($M - 1$).

4. lépés: XVII vegyület

70 mg (0,2 mmól) XVI vegyület és 136 mg (0,6 mmól) DDQ elegyét 40 órán át 65 °C-on tartottuk. A bepárlás után kapott terméket (R_f 0,4) szilikagélen végzett oszlopkromatográfiával különítettük el (etil-acetát:hexán 2:1), sárga szilárd anyag formájában. 1H NMR ($DMSO-d_6$, 300 MHz): δ 7,43 (t, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,96 (d, 1H), 9,07 (d, 1H), 9,13 (d, 1H), 11,25 (s, 1H), 12,21 (s, 1H). MS (ES^+) m/e 341 ($M - 1$).

19. példa

IV-11 vegyület

1. lépés: I-ih intermedier ($Y=CH_2O$, $R^2=R^4=R^6=H$)

A vegyületet ugyanazzal az eljárással állítottuk elő, mint az I-ia vegyületet. 7,0 g (35 mmól) indol és 9,74 g (65,8 mmól) 4-kromanon reagáltatásával 12,5 g (79 %) olajos nyersterméket kaptunk, amit éter-hexán elegyből átkristályosítottunk. ^1H NMR (CDCl_3): δ 2,30-2,49 (m, s, 3H), 4,26-4,43 (m, 2H), 6,25 (s, 1H), 6,86-6,93 (m, 2H), 7,07-7,27 (m, 3H), 7,35 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 8,39 (s, 1H).

2. lépés: IIh intermedier ($\text{Y}=\text{CH}_2\text{O}$, $\text{R}^2=\text{R}^4=\text{R}^6=\text{H}$)

Az 1. lépésben kapott olajos terméket 125 ml acetonban oldottuk, majd 20 ml 2 N sósavat adtunk hozzá és 1 órán át szobahőmérsékleten kevertük. A kivált csapadékot leszűr-tük, vízzel mostuk, szárítottuk. 11 g (76 % 2 lépés) terméket kaptunk. ^1H NMR (CDCl_3): δ 4,82 (d, 2H), 6,06 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,93-6,97 (m, 2H), 7,11-7,25 (m, 3H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 8,13 (s, 1H). MS (ES^+) m/e 248 ($\text{M} + 1$).

3. lépés: IIIh intermedier ($\text{Y}=\text{CH}_2\text{O}$, $\text{R}^2=\text{R}^4=\text{R}^6=\text{H}$)

A vegyületet ugyanúgy állítottuk elő, mint a IIIa vegyületet, 300 mg (1,2 mmól) IIh dién és 235 mg (2,4 mmól) maleimid reagáltatásával. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtöttük, a maradékot 50 ml etil-acetátban oldottuk, majd 3 x 50 ml forró vízzel mostuk és magnézium-szulfát felett szárítottuk. Szárazra párlás után sárga szilárd anyagot kaptunk. MS (ES^-) m/e 343 ($\text{M} - 1$).

4. lépés: IV-11 vegyület

A 3. lépésben kapott IIh vegyület 10 ml toluolos olda-

tához hozzáadtunk 684 mg (3,0 mmól) DDQ-t, és 16 órán át 65 °C-on tartottuk. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtöttük, a kivált csapadékot szűrtük, metil-alkohollal mostuk és szárítottuk. 290 mg (71 % 2. lépés) szilárd anyagot kaptunk nyersterméként, amit szilikagélen végzett oszlopkromatográfiával tisztítottunk (toluol:tetrahidrofurán 10%-30% tetrahidrofurán). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 7,24 (m, 1H), 7,33-7,38 (m, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,98 (d, 1H), 11,30 (s, 1H), 12,08 (s, 1H). MS (ES^+) m/e 339 ($\text{M} - 1$).

20. példa

IX-3 vegyület

1. lépés:

880 mg (3,6 mmól) IIh dién és 1,8 g (14,4 mmól) cisz- β -ciano-etilakrilát elegyét kevertetés közben 1 órán át 190 °C-on tartottuk. Ezután még a forró elegyhez hozzáadtunk 15 ml metil-alkoholt, majd további 3 órán át szobahőmérsékleten kevertük. A kivált csapadékot leszűrtük és vákuumban szárítottuk. 550 mg (41 %) 4-ciano izomert kaptunk (V intermediér, $\text{Y} = \text{CH}_2\text{O}$, $\text{R}^2=\text{R}^4=\text{H}$), sárga szilárd anyag formájában. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 1,33 8t, 3H), 3,11-3,17 (m, 1H), 3,81-3,84 (m, 1H), 4,00-4,08 (m, 1H), 4,31-4,41 (m, 4H), 4,77 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,04-7,15 (m, 3H), 7,23 (t, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 10,69 (s, 1H). MS (ES^+) m/e 373 ($\text{M} + 1$). A metanolos réteget csökkentett nyomáson körülbelül a fele térfogatúra pároltuk be, majd étert adtunk hozzá a csapadék kiválás megindítására. Fagyási hő-

mérsékletre hűtve egy éjjelen át állni hagytuk. 325 mg szilárd terméket különítettünk el, ami az V ($Y = \text{CH}_2\text{O}$, $R^2=R^4=\text{H}$) és VI ($Y = \text{CH}_2\text{O}$, $R^2=R^4=\text{H}$) izomerek 1:1 arányú elegye volt, az NMR-rel végzett elemzés szerint.

2. lépés:

Toluolba bemértünk 500 mg (1,3 mmól) 1. lépésben kapott 4-ciano izomert és 740 mg (3,3 mmól) DDQ-t, majd 18 órán át 60 °C-on tartottuk az elegyet. Az oldatot bepároltuk, a maradékot etil-acetátban oldottuk, kétszer 2 N nátriumhidroxiddal, vízzel, telített vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, majd magnézium-szulfát felett szárítottuk. Az oldat bepárlása után kapott terméket metanollal eldörzsöltük. 320 mg (67 %) terméket kaptunk. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 1,43 (t, 3H), 4,48 (q, 2H), 5,37 (s, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,36-7,49 (m, 3H), 7,65 (t, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 12,12 (s, 1H). MS (ES^+) m/e 369 ($M + 1$).

3. lépés: IX-3 vegyület

20 ml dimetil-formamid:metil-alkohol 1:1 arányú elegybe bemértünk 300 mg (0,82 mmól) 2. lépésben kapott ciano-észtert és egy teljes spatulányi Raney-nikkel katalizált, az elegyet 55 psi nyomáson Parr készülékben hidrogéneztek 14 órán át. Az oldatot celit szűrési segédanyagon leszűrtük és bepároltuk. A terméket metanolból átkristályosítottuk, 200 mg (75 %) fehér szilárd anyagot kaptunk. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 4,90 (s, 2H), 5,75 (s, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,29-7,38 (m, 3H), 7,52 (t, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,02 (d,

1H), 8,22 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 11,73 (s, 1H). MS (ES⁺) m/e 326 (M⁺).

21. példa

X-3 vegyület

330 mg (0,9 mmól) a 20. példa 1. lépésében kapott izomer elegyet 607 mg (2,7 mmól) DDQ-val oxidálva a 20. példa 3. lépésében leírt eljárással 300 mg (90 %) terméket kaptunk. Az izomer elegyet 30 ml 1:1 arányú dimetil-formamid:metil-alkohol elegyben oldottuk, majd a 20. példa 4. lépése szerinti módon hidrogéneztek. 175 mg terméket kaptunk, amit metanolból átkristályosítva elkülönítettük a X-3 vegyületet. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 4,58 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 7,15-7,50 (m, 6H), 7,70 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,20 (d, 1H), 11,60 (s, 1H). MS (ES⁺) m/e 326 (M⁺).

22. példa

X-4 vegyület

1. lépés: XVIII intermedier (R²=R⁴=H)

1,0 g (4,1 mmól) Ild dién 40 ml száraz dimetil-formamidos oldatához hozzáadtuk 325 mg (8,2 mmól) nátrium-hidrid 60 %-os olajos diszperzióját. Az elegyet 1 órán át szobahőmérsékleten kevertettük, majd hozzáadtunk 1,9 g (8,2 mmól) 2-benziloxietanol-mezilátot. A reakcióelegyet 70 °C-os olajfürdőn tartottuk 18 órán át, majd szobahőmérsékletre hűtöttük és 100 ml vízbe öntöttük. A terméket 2 x 100 ml etil-acetáttal extraháltuk, majd 2 x 100 ml vízzel és 2 x 100 ml nátrium-klorid-oldattal mostuk, majd magnézium-szulfát felett

szárítottuk. Az oldatot csökkentett nyomáson bekonzentráltuk, és a kapott terméket éter:hexán 1:1 arányú elegyével eldörzsölve 1,45 g (95 %) barna szilárd anyagot kaptunk. ^1H NMR (CDCl_3): δ 2,38 (m, 2H), 2,86 (t, 2H), 3,59 (t, 2H), 4,12 (t, 2H), 4,31 (s, 2H), 6,20 (t, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,74 (d, 1H), 7,02 (t, 1H), 7,10-7,25 (m, 9H), 7,38 (d, 1H), 7,62 (d, 1H). MS (ES^+) m/e 380 ($m + 1$).

2. lépés: XIXb intermedier ($\text{R}^2=\text{R}^4=\text{H}$)

650 mg (1,7 mmól) az 1. lépésben kapott termék 25 ml diklór-metános oldatához jeges fürdőben hozzáadtunk 0,15 ml (1,7 mmól) oxalil-kloridot. Az oldatot 0,5 órán át kevertük, 2 ml vízmentes metil-alkoholt adtunk hozzá, majd további 0,5 órán át szobahőmérsékleten kevertük. Az oldatot bekonzentráltuk, etil-acetátban oldottuk, majd kétszer mostuk 2 N nátrium-hidroxiddal, kétszer vízzel, kétszer nátrium-klorid-oldattal, majd magnézium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A kapott sötét olajat oszlopkromatográfiával tisztítottuk, amit szilikagélen végeztük etil-acetát:hexán 1:1 arányú elegyével eluálva. 0,5 g (63 %) olajos terméket kaptunk. ^1H NMR (CDCl_3): δ 2,35-2,42 (m, 2H), 2,83-2,89 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,51-3,68 (m, 2H), 3,96-4,06 (m, 1H), 4,10-4,24 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 6,11 (m, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,04-7,09 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,24 (m, 4H), 7,32-7,39 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 8,45 (m, 1H). MS (ES^+) m/e 466 ($m + 1$).

3. lépés: XX intermedier ($\text{R}^2=\text{R}^4=\text{H}$)

25 ml száraz tetrahidrofuránba bemértünk 160 mg (0,34

mmól) XIX cianometildietil-foszfónát intermediert, 43 mg (0,41 mmól) nátrium-karbonátot, majd az elegyet 4 órán át visszafolyatási hőmérsékleten forraltuk. Szobahőmérsékletre hűtöttük és bepároltuk. A maradékot 50 ml etil-acetátban oldottuk, kétszer mostuk 2 N nátrium-hidroxiddal, majd vízzel és telített vizes nátrium-klorid-oldattal, ezután magnézium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. 150 mg (90 %) sárgás szilárd terméket kaptunk. ^1H NMR (CDCl_3): δ 2,40 (m, 2H), 2,80-2,87 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,5-3,65 (m, 2H), 2,95-4,05 (m, 1H), 4,15-4,25 (m, 1H), 4,3 (s, 2H), 5,95 (s, 1H), 6,05 (m, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,05-7,1 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,2-7,4 (m, 6H), 7,45 (m, 1H), 7,7 (m, 1H). IR cm^{-1} 2240 (CN). MS (ES^+) m/e 489 (m + 1).

4.lépés: XXI intermedier ($\text{R}^2=\text{R}^4=\text{H}$)

40 ml diklórbenzolba bemértünk 500 mg (1,1 mmól) XX intermediert, 270 mg (1,2 mmól) Kloronilt, 240 mg (1,1 mmól) palládium-acetátot, és az elegyet nitrogénatmoszférában 24 órán át visszafolyatási hőmérsékleten forraltuk. Ezután az oldatot bekonzentráltuk, a maradékot etil-acetátban oldottuk és háromszor extraháltuk 2 mólos nátrium-karbonáttal, majd magnézium-szulfát felett szárítottuk. A terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (R_f 0,5, szilikagél, etil-acetát:hexán 1:1). MS (ES^+) m/e 487 (m + 1), 509 (m + 23).

5. lépés: X-4 vegyület

10 ml dimetil-formamid és 5 ml metil-alkohol elegyébe átvittük a 4. lépésben kapott terméket, majd hozzáadtunk egy

teljes spatulányi Raney-nikkelt és Parr készülékben hidrogéneztek 14 órán át. Az oldatot leszűrve eltávolítottuk a katalizátort, majd csökkentett nyomáson bepároltuk. a maradékot 15 ml dimetil-formamid-metil-alkohol 1:1 arányú keverékében oldottuk, és hozzáadtunk 50 mg 20 %/C palládium(OH₂) katalizátort, és Parr készülékben 12 órán át hidrogéneztek. Az oldatot szűrtük és csökkentett nyomáson bepároltuk. A terméket dietil-éter-hexán eleggyel eldörzsöltük és elkülönítettük a IX-4 terméket. ¹H NMR (CDCl₃): δ 2,95-3,0 (m, 4H), 4,20 (m, 1H), 4,4-4,5 (b, 6H), 7,21 (m, 1H), 7,28-7,46 (m, 4H), 7,57 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,18 (d, 1H). MS (ES⁺) m/e 369 (m + 1), 391 (m + 23).

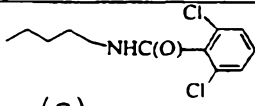
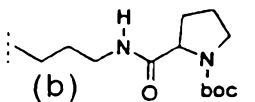
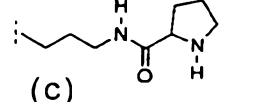
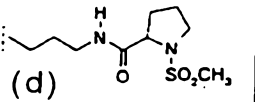
A IV-12 – IV-44, IX-4, IX-5 X-5 és X-6 vegyületeket ugyanolyan eljárásokkal állítottuk elő, mint amelyeket az 1-22. példákban ismertettünk. A vegyületek adatait és a korábbi példákban előállított vegyületek adatait az 1-4. táblázatokban közöljük, amit csak illusztratív célból közlünk, mindegyik vegyület szerkezete a közölt képletnek megfelelő.

1. táblázat

(IV) általános képletű vegyületek

Vegyület	Y	R ₂	R ₄	R ₆
IV-1	CH ₂	H	H	H
IV-2	C=O	H	H	H
IV-3	CH ₂	H	H	CH ₃
IV-4	CH ₂	H	10-Br	H
IV-5	CH ₂ CH ₂	H	H	H

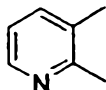
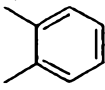
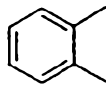
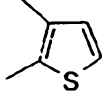
Vegyület	Y	R2	R4	R6
IV-6	CH ₂ CH ₂	3-OCH ₃	H	H
IV-7	CH ₂ CH ₂	H	11-OCH ₃	H
IV-8	CH ₂ CH ₂	2-OCH ₃	10-O(CH ₂) ₂ -OCH ₂ CH ₃	H
IV-9	CH ₂ CH ₂	3-Br	H	H
IV-10	S	H	H	H
IV-11	CH ₂ O	H	H	H
IV-12	CHCH ₂ OCH ₃	H	H	H
IV-13	CH[CHOH(3-Pyr)]	H	H	H
IV-14	CH[CHOH(CH ₃)]	H	H	H
IV-15	CHCH ₂ OH	H	H	H
IV-16	CH(2-tieno)	H	H	H
IV-17	CH[CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃]	H	H	H
IV-18	CH[CHOH(4-Pyr)]	H	H	H
IV-19	CH ₂ CH ₂	H	H	CH ₂ CH ₂ CN
IV-20	CH ₂ CH ₂	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CN
IV-21	CH ₂ CH ₂	H	H	CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et
IV-22	CH ₂ CH ₂	H	H	CH ₂ CH ₂ CO ₂ H
IV-23	CH ₂ CH ₂	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
IV-24	CH ₂ CH ₂	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
IV-25	CH ₂ CH ₂	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NHC(O)CH ₃
IV-26	CH ₂ CH ₂	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NHC(S)NHCH ₃

Vegyület	Y	R2	R4	R6
IV-27	CH ₂ CH ₂	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NHC ONHPh
IV-28	CH ₂ CH ₂	H	H	 (a)
IV-29	CH ₂ CH ₂	H	H	 (b)
IV-30	CH ₂ CH ₂	H	H	 (c)
IV-31	CH ₂ CH ₂	H	H	 (d)
IV-32	CH ₂ CH ₂	3-CN	H	H
IV-33	CH ₂ CH ₂	3-CH ₂ NH ₂	H	H
IV-34	CH ₂ CH ₂	3-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃	H	H
IV-35	CH ₂ CH ₂	3-CH ₂ NHCSNH- CH ₃	H	H
IV-36	CH ₂ CH ₂	3-CH=CHCO ₂ ^t Bu	H	H
IV-37	CH ₂ CH ₂	3-CH=CHCO ₂ H	H	H
IV-38	CH ₂ CH ₂	3-CH ₂ CH ₂ CO ₂ ^t Bu	H	H
IV-39	CH ₂ CH ₂	3-CH=CH(2-Pyr)	H	H
IV-40	CH ₂ CH ₂	3-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	H	H
IV-41	CH ₂ CH ₂	H	H	(CH ₂) ₃ OBn
IV-42	CH ₂ CH ₂	H	H	(CH ₂) ₃ OH
IV-43	CH ₂ CH ₂	3-CH=CHCN	H	H
IV-44	CH ₂ CH ₂	3-CN	H	(CH ₂) ₃ OBn

2. táblázat
(V) általános képletű vegyületek

Vegyület	Y	R2	R4	R6
III-1	CH ₂	H	H	CH ₃
III-2	S	H	H	H

3. táblázat
(VI) általános képletű vegyületek

Vegyület	Y	B-R2	F-R4	R6
XIII	CH ₂ CH ₂			H
XVII	CH=CH			H

4. táblázat
(VII) általános képletű vegyületek

Vegyület	A1,A2	B1,B2	Y	R2	R4	R6
IX-1	H,H	=O	CH ₂	H	H	H
IX-2	H,H	=O	CH ₂ CH ₂	H	H	H
IX-3	H,H	=O	CH ₂ O	H	H	H
X-1	=O	H,H	CH ₂	H	H	H
X-2	=O	H,H	CH ₂ CH ₂	H	H	H
X-3	=O	H,H	CH ₂ O	H	H	H
X-4	=O	H,H	CH ₂	H	H	CH ₂ CH ₂ OH
IX-4	H,H	=O	CH ₂ CH ₂	H	H	CONHCH ₂ CH ₂ OH
X-5	=O	H,H	CH ₂	3-Br	H	H
X-6	=O	H,H	C=O	H	H	H
IX-5	H,H	=O	CH ₂	3-Br	H	H
IX-6/X-7 (40:60)	H,H/=O	=O/H,H	CH ₂ CH ₂	H	H	CH ₂ (2-Pyr)

A jelen találmány szerinti kondenzált pirrolokarbazolok és izoindolonok többek között gyógyászati hatóanyagokként alkalmazhatók. A vegyületek különösen alkalmasak kinázok gátlására. Az izomer kondenzált pirrolokarbazolok és izoindolonok például gátolnak egy vagy több *trk* kinázt, vérlemezkéből származó szaporodási faktor receptor (PDGFR) kinázt, ér eredetű endoteliális szaporodási faktor receptor (VEGFR) kinázt és az NGF által serkentett *trk* foszforilálást.

A jelen találmány szerinti vegyületek tulajdonságai elő-

nyősek a gyógyászatban. A jelen találmány szerinti kondenzált pirrolokarbazolok és izoindolonok bizonyos enzimeket gátló hatása az enzimek működése káros következményeinek kivédésére ellen használható. Az ér eredetű szaporodási faktor receptort gátló hatás miatt a vegyületek például olyan betegségek ellen alkalmazhatók, amelyek kialakulásában az angiogenezis fontos szerepet játszik, például a szolid tumoros rákok, endometriózis, diabéteszes retinopátia, pszoriázis, hemangioblasztóma és egyéb szembetegségek és rákok. A *trk* gátló hatás miatt a vegyületek például prosztata betegségek, így prosztata rák és jóindulatú prosztata megnagyobbodás és gyulladásos fájdalom ellen alkalmazhatók. A vérlemezkéből származó szaporodási faktor receptor (PDGFR) gátlása miatt a vegyületek alkalmazhatók neopláziák különböző formái, reumatoid artritisz, pulmonáris fibrózis, mielofibrózis, rendellenes sebgyógyulás, szív- és érrendszeri tüneteket okozó megbetegedések, például ateroszklerózis, resztenózis, érműtét utáni resztenózis és hasonlóknak.

A pirrolokarbazolok és izoindolonok a trofikus faktorért felelős sejtek működésére és túlélésére kedvezően hatnak, mivel elősegítik a neuronok túlélését. A kolinerg neuronok túlélésére kifejtett kedvező hatás miatt a vegyületek növelik a kolinerg neuronális populáció túlélésének esélyét a (például sérülés, megbetegedés, degeneráció vagy természetes előregedés által okozott) elpusztulás kockázatával szemben, ha a kezelt populáció hosszabb ideig őrzi meg működőképességét, mint a nem kezelt populáció.

Sokféle neurológiai megbetegedésre jellemző, hogy a

neuronok elpusztulnak, károsodnak, a működésük nem kielégítő, axonos degeneráció történik vagy az elpusztulás veszélye fenyeget. Az ilyen rendellenességek közé tartozik például a Parkinson kór, a cerebrovaszkuláris rendellenességek (például stroke, iszkémia), a Huntington betegség, az AIDS okozta demencia, az epilepszia, a szklerózis multiplex, a periferiális neuropátiák (például azok, amelyek károsítják a DRG neuronokat a kemoterápia által okozott periferiális neuropátiákban), ide értve a diabéteszes neuropátiát; az ingerlő hatású aminosavak által indukált rendellenességek valamint az agy és a gerincoszlop rázkódásos vagy behatoló sérülései.

A vegyületek nemcsak a trofikus faktorért felelős sejtek, például a kolinerg neuronok trofikus faktor által indukált működésének javítására alkalmazhatók, hanem más idegsejt fajták, például a dopaminerg és a glutamáterg neuronok túlélését elősegítő szerként is alkalmazhatók. A szaporodási faktor azáltal szabályozhatja a neuronok túlélését, hogy a kis GTP-hez kötődő protein ras, rac és cdc42 kaskád leáramlását jelzik. A ras a sejten kívüli receptor által aktivált kináz (ERK) foszforilálását és aktiválást idézi elő, ami a biológiai szaporodásban és a differenciálódási folyamatokban játszik szerepet.

A rac/cdc42 serkentése a JNK és a p38 működésének serkentéséhez vezet, amelyek a stresszben, az apoptózisban és a gyulladásos folyamatokban játszanak fontos szerepet. A szaporodási faktorról kapcsolatos válaszok elsősorban az ERK úton át történnek, ez utóbbi folyamatok megváltozása az

idegsejtek túlélési mechanizmusainak megváltozását idézheti elő, ami hasonló a szaporodási faktor túléléséhez [Xia és munkatársai, Science, 270, 1326 (1995)] . A vegyületek az idegsejtek és a nem idegsejtek túlélését elősegítő szerekként is alkalmazhatók, többek között a szaporodási faktor által szabályozott túlélési mechanizmusokkal, így a JNK és a p38 MAPK gátlásával kapcsolatban, ami például az apoptotikus sejthalál gátlása következtében elősegíti a túlélést.

A jelen találmány szerinti vegyületek olyan rendellenességek kezelésében is alkalmazhatók, amelyek a csökkent ChAT aktivitással vagy a gerincoszlop motoros neuronjainak elpusztulásával vagy sérülésével kapcsolatosak, továbbá alkalmazhatók például a központi és a perifériás idegrendszerben és az immunrendszerben végbemenő apoptotikus sejthalállal kapcsolatos betegségekben valamint a gyulladásos megbetegedésekben. A ChAT katalizálja az acetilkolin neurotranszmitter szintézisét, valamint a funkciós kolinerg neuronok enzimes jelzésének tekintik. A funkcionális neuron is képes a túlélésre. A neuronok túlélését úgy mutatják ki, hogy meghatározzák az élő neuronok festékfelvételének (például kalcein AM felvételének) és enzimes konverziójának mennyiségét. A jelen vegyületek alkalmazhatók rosszindulatú sejtburjánzással kapcsolatos állapotok, így rákkal kapcsolatos állapotok kezelésében. Sokféle tulajdonságuk miatt az izomer kondenzált pirrolokarbazolok és izoindolonok más területeken, például a kutatásban is alkalmazhatók.

Az izomer kondenzált pirrolokarbazolok és izoindolonok alkalmazhatók például idegsejtek in vitro túlélési, működési,

azonosítási modelljeinek kialakításában más olyan, kémiai eljárással előállított vegyület screenelésében, amelyek hatása hasonló az izomer kondenzált pirrolokarbazolok és izoindolonok hatásához. Így a jelen találmány szerinti vegyületek standardként vagy referenciaként alkalmazhatók gyógyászati kutatási programokban valamilyen hatóanyag hatásának a meghatározására szolgáló vizsgálatokban.

A vegyületek alkalmazhatók működéshez kötődő válasszokkal kapcsolatos célmolekulák felkutatására, definiálására és meghatározására. Egy meghatározott sejtműködéshez kötődő vegyület radioizotóppal való jelzésével a cél, amelyhez a vegyület kötődik, meghatározható, elkülöníthető és további vizsgálatok céljára tisztítható. A vegyületek alkalmazhatók olyan kísérleti tervek és modellek kifejlesztésére is, amelyek lehetővé teszik a jobb megértését annak, hogy a szerin/treonin és tirozin protein kináz (például PKC, *trk* tirozin kináz) gátlása milyen szerepet játszik a rendellenességekkel és betegségekkel kapcsolatos mechanizmusokban. A jelen találmány szerinti vegyületek ezért alkalmazhatók diagnosztikai reagensekként diagnosztikai kísérleti tervekben, például az itt leírt kísérleti tervekhez hasonlóan.

A jelen találmány szerinti izomer kondenzált pirrolokarbazolok és izoindolonok enzim működést gátló hatását például a következő kísérleti tervekkel lehet meghatározni:

1. Kísérleti terv az ér eredetű endoteliális szaporodási faktor (VEGFR) kináz gátlás meghatározására;
2. Kísérleti terv a *trk* tirozin kináz működés gátlásának meghatározására;

3. Kísérleti terv a PKC működés gátlásának meghatározására;
4. Kísérleti terv a vérlemezkéből származó szaporodási faktor receptor (PDGFR) működés gátlásának meghatározására.

A kísérleti tervek leírását a továbbiakban ismertetjük, de a kapott eredmények nem azt a célt szolgálják, hogy általuk korlátozzuk a találmányt. Az egyszerűség kedvéért bizonyos rövidítéseket alkalmazunk, a szövegben meghatározott eredmények jelölésére. Egyéb rövidítések a következők: μ g mikrogramm; mg milligramm, g gramm, μ l mikroliter, ml milliliter, l liter, nM nanomol, μ M mikromol, mM millimol, M mol és nm nanométer, BSA benzolszulfonsav, ATP adenzin-trifoszfát, EGTA 1,2-di(2-aminoetoxi)etán-N,N,N',N'-tetraecetsav.

trk A tirozin kináz aktivitás gátlása

Bizonyos izomer kondenzált pirrolokarbazol és izoindolon vegyületeket vizsgáltunk olyan szempontból, hogy képesek-e gátolni a baculovirus által kibocsátott *trk* A citoplazmatikus domain kináz aktivitását ELISA alapú kísérleti tervet alkalmazva, amint azt a korábbiakban leírtuk [Angeles és munkatársai, Anal. Biochem. 236: 49-55 (1996)]. A 96 üreges mikrotiter lemezekre szubsztrát oldatot vittünk fel (rekombináns emberi foszfolipáz C- γ I/glutation S-transzferáz fúziós protein [Rotin és munkatársai, EMBO J., 11:559-567 (1992)]). 100 μ l kísérleti elegyet állítottunk össze a gátlás vizsgálatára, a következő alkotórészekből: 50 mM Hepes, pH 7,4, 40 μ M ATP, 10 mM mangándiklorid, 0,1 % BSA, 2 % dimetilszulfoxid és az inhibitor különböző koncentrációkban.

A reakciót *trkA* kináz hozzáadásával indítottuk és 15 percig folytattuk 37 °C-on. Foszfotirozin antitestet (UBI) adtunk hozzá, majd ismét egy enzimmal konjugált antitestet, alkáli foszfatázzal jelzett kecske anti-egér IgG-t (Bio-Rad). A kötött enzim aktivitását sokszorozó detekciós rendszerrel mértük (Gibco-BRL). A gátlásra kapott adatokat elemeztük, (változó meredekségű) szigmoid dózis-válasz egyenletet alkalmazva a GraphPadPrism rendszerben. Azt a koncentrációt, amely a kináz aktivitás 50 %-os gátlását eredményezte, IC_{50} koncentrációként jelöltük. A kapott eredményeket az 5. táblázatban foglaltuk össze.

5. táblázat

Izomer kondenzált pirrolokarbazolok és izoindolonok *trkA*
kináz működését gátló hatása

Vegyület száma	<i>trkA</i> (% gátlás @ 300nM) IC_{50} , nM
IV-1	(0)
IV-2	(2)
IV-3	(18)
IV-4	(23)
IV-5	(14)
IV-6	0
IV-7	(7)
IV-8	(4)
IV-9	(6)
IV-10	(6)
IV-11	(4)
III-1	(1)
III-2	(5)
XIII	0

Vegyület száma	trkA (% gátlás @ 300nM) IC ₅₀ , nM
XVII	(10)
IX-1	(9)
IX-2	(9)
IX-3	(25)
X-1	(38)
X-2	(30)
X-3	(15)
X-4	(15)

Az ér eredetű endoteliális szaporodási faktor receptor kináz aktivitásának gátlása

Izomer kondenzált pirrolokarbazol és izoindolon vegyületeknek a baculovírus által kibocsátott VEGF receptor (emberi flk-1, KDR, VEGFR2) kináz domain kináz aktivitására gyakorolt gátló hatását vizsgáltuk, a *trk* A kináz ELISA kísérletnél leírt módszerrel. A kináz reakcióelegyet, amely 50 mM pH 7,4 Hepest, 40 μ M ATP-t, 10 mM mangándikloridot, 0,1 % BSA-t, 2 % dimetilszulfoxidot és különböző koncentrációjú inhibitor vegyületet tartalmazott, átvittük PLC- γ /GST-vel befedett lemezekre. VEGFR kinázt adtunk hozzá, és a reakciót 15 percig 37 °C-on folytattuk. A foszforilezett termék meghatározását anti-foszfotirozin antitest (UBI) hozzáadásával végeztük. Egy második enzimmel konjugált antitestet adtunk hozzá, hogy megkapjuk az antitest-foszforilezett PLC- γ /GST komplexet. A kötött enzim aktivitását sokszorozó detekciós rendszerrel határoztuk meg. A gátlási adatokat (változó meredekségű) szigmoid dózis-válaszegyenlettel értékeltük ki a GraphPad

Prism rendszerben. A kapott eredményeket a 6. táblázatban foglaltuk össze.

6. táblázat

Izomer kondenzált pirrolokarbazolok és izoindolonok VEGF receptor kináz aktivitás gátló hatása

Vegyület száma	VEGFR kináz (% gátlás @ 300nM) IC ₅₀ , nM
IV-1	71
IV-2	870
IV-3	332
IV-4	(23)
IV-5	160
IV-6	(14)
IV-7	431
IV-8	(20)
IV-9	2863
IV-10	5332
IV-11	555
IV-12	(19)
IV-13	(8)
IV-14	(6)
IV-15	(7)
IV-16	(14)
IV-17	(3)
IV-18	(8)
IV-19	(4)
IV-20	(11)
IV-21	(7)
IV-22	(8)
IV-23	(0)

Vegyület száma	VEGFR kináz (% gátlás @ 300nM) IC ₅₀ , nM
IV-24	(0)
IV-25	(0)
IV-26	(10)
IV-27	(5)
IV-28	(4)
IV-29	(1)
IV-30	(1)
IV-31	(10)
IV-32	(27)
IV-33	(22)
IV-34	(54)
IV-35	(43); 316
IV-36	(17)
IV-37	(11)
IV-38	(5)
IV-39	(8)
IV-40	(10)
IV-41	(34)
IV-42	(42)
IV-43	(8)
IV-44	(3)
III-2	(31)
XIII	8391
XVII	796
IX-1	(10)
IX-2	8751
IX-3	(5)
IX-4	(21)
IX-5	(25)
IX-6/X-7	(86)

Vegyület száma	VEGFR kináz (% gátlás @ 300nM) IC ₅₀ , nM
X-1	166
X-2	116
X-3	1477
X-4	138
X-5	(16)
X-6	(40)

A vérlemezkéből származó szaporodási faktor receptor kináz aktivitásának gátlása

Kondenzált pirrolokarbazol és izoindolon vegyületek kinázgátló aktivitását vizsgáltuk a baculovirus által kibocsátott PDGFR β receptor kináz domaint felhasználva. A kísérletet (PLC- γ /GST) szubsztráttal befedett 96 üreges mikrotiter lemezekon végeztük. Mindegyik 100 μ l-es reakcióelegy 50 mM pH 7,4 HEPES-t, 20 μ M ATP-t, 10 mM mangándikloridot, 0,1 % BSA-t, 2 % dimetilszulfoxidot és különböző koncentrációjú inhibitor vegyületet tartalmazott. A reakciót előfoszforilezett rekombináns emberi enzim (10 ng/PDGFR β) hozzáadásával indítottuk, majd 15 percen át 37 °C-on folytattuk le. Az előfoszforilezett enzimet előzetesen állítottuk elő, a kinázt 20 μ M ATP-t és 10 mM mangándikloridot tartalmazó pufferben 1 órán át 4 °C-on inkubálva. A foszforilezett termék meghatározását torma peroxidázt (HRP-t) tartalmazó konjugált anti-foszfortirozin antitest (UBI) hozzáadásával végeztük. A HRP szubsztrátot oldatot, amely 3,3'-5,5'-tetrametilbenzidint és hidrogénperoxidot tartalmazott, később adtuk

hozzá és a lemezeket 10 percen át szobahőmérsékleten inkubáltuk. A reakcióelegyet sav hozzáadásával megbontottuk, és az abszorpciót 450 nm-nél olvastuk le, Microplate Bio-kinetics Reader (Bio-Tek Instrument EL 312e) segítségével. A gátlásra kapott adatokat változó meredekségű szigmoid dózis-válasz egyenlettel analizáltuk GraphPadPrism rendszerben. A kapott adatokat a 7. táblázatban foglaltuk össze.

7. táblázat

Izomer kondenzált pirrolokarbazolok és izoindolonok PDGFR β gátló hatása.

Vegyület száma	PDGFR β (% gátlás @ 1 μ M) IC ₅₀ , nM
IV-1	(6)
IV-2	(17)
IV-3	(0)
IV-4	(0)
IV-5	(26)
IV-7	(15)
IV-9	(20)

Vegyület száma	PDGFR β (% gátlás @ 1 μ M) IC ₅₀ , nM
IV-10	(11)
IV-11	(6)
III-1	(44)
III-2	(9)
XIII	(10)
XVII	(24)
IX-1	(23)
IX-2	(8)
IX-3	(16)
X-1	(19)
X-2	(16)
X-3	(1)

Gyógyászati célokra a jelen találmány szerinti vegyületeket bármilyen módon adagolhatjuk, amely biztosítja, hogy a hatásos vegyület a hatás kifejtésének helyével érintkezzen. A vegyületeket bármilyen, gyógyszereknél szokásos módon adagolhatjuk, akár önmagukban akár más hatóanyagokkal együttesen. Előnyösen a vegyületeket egyetlen hatóanyagként adagoljuk a gyógyászati készítményekben, de más, gyógyászatilag hatásos vegyülettel együttesen is adagolhatjuk, például más szaporodási faktorokkal, amelyek elősegítik az idegsejtek túlélését és az axonos regenerációt különböző betegségekben illetve rendellenességekben. A vegyületeket előnyösen gyógyászati hordozóanyagokkal kombinálhatjuk, amelyeket a kiválasztott adagolási módszernek megfelelően választunk meg.

A vegyületeket gyógyászati készítményekké formázhatjuk, például gyógyászatilag elfogadható nem toxikus adalékok és hordozók hozzákeverésével. Előállíthatunk parenterális alkalmazásra szolgáló gyógyászati készítményeket, előnyösen folyékony oldatok vagy szuszpenziók formájában; vagy szájon át bevehető készítményeket, előnyösen tabletták vagy kapszulák formájában; vagy intranazális készítményeket, porok, orrcseppek vagy aeroszolok formájában; vagy bőrre felvihető készítményeket, például transzdermális tapaszokat.

A jelen találmány szerinti gyógyászati termékeket dózisegységek formájában adagolhatjuk, amelyeket a technika állásából jól ismert módszerekkel állíthatunk elő; ilyen módszereket ismertetnek például a következő irodalmi helyen: Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack. Pub. Co., Easton, PA 1980). A parenterális adagolásra kialakított készítmények szokásos adalékként steril vizet vagy sóoldatot, polialkilén glikolokat, így például polietilén-glikolt vagy olajat, növényi eredetű termékeket, hidrogénezett naftalinokat és hasonlókat tartalmazhatnak. A hatóanyag felszabadulásának szabályozására a termékek előnyösen biokompatibilis, biológiailag lebontható laktid polimereket, laktid/glikolid kopolimereket vagy polioxietilén-polioxipropilén kopolimereket tartalmazhatnak.

A vegyületek parenterális adagolására alkalmas más készítmények tartalmazhatnak etilén-vinilacetát kopolimereket, ozmózis pumpákat, beültethető infúziós rendszereket és liposzómákat. Az inhalációs készítmények adalékként például laktózt tartalmazhatnak vagy lehetnek polioxietilén-9-

-lauril-éter, glikokolát és dezoxikolát vizes oldatai. Orrcseppként olajos oldatokat, intranazális adagolásra géleket alkalmazhatunk. A parenterális adagolásra alkalmas készítmények közül a száj nyálkahártyán át felszívódó adagolású készítmények tartalmazhatnak glikokolátokat, rektális adagolásra szalicilátokat illetve vaginális adagolásra citromsavat. A transzdermális tapaszok előnyösen lipofil emulziót tartalmaznak.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható sóit szájon át vagy más módon adagolhatjuk, például kenőcsben vagy injekcióban. A gyógyászati készítményekben a találmány szerinti vegyületek koncentrációja különböző lehet. A koncentráció függ az adagolandó hatóanyag mennyiségétől, kémiai jellemzőitől (pl. hidrofób jelleg mértéke), a kezelés módjától, a beteg testtömegétől és tüneteitől, stb. A találmány szerinti vegyületeket parenterálisan körülbelül 0,1 – 10 tömeg/tf %-os vizes fiziológiás puffer oldatban adagolhatjuk. Az alkalmazandó napi dózis általában körülbelül 1 mg és körülbelül 1 µg/testtömegkg; előnyösen körülbelül 0,01 mg/kg és 100 mg/kg, még előnyösebben 0,1 és 20 mg/kg közötti érték, naponta 1 – 4 alkalommal. Az adagolandó hatóanyag előnyös dózisa függhet például a betegség vagy rendellenesség típusától és előrehaladottságának mértékétől, a kezelendő beteg általános egészségi állapotától, a választott vegyülete relatív biológiai hatásosságától, a készítmény kialakításától és az adagolás módjától.

A jelen találmány szerinti gyógyászati készítményt úgy állítjuk elő, hogy hatóanyagként egy (I) általános képletű vegyület gyógyászatilag elfogadható sója hatásos mennyiségét

gyógyászati lag elfogadható hordozóval összekeverjük. A kezelés módjának megfelelően különböző hordozókat alkalmazhatunk. A gyógyászati készítményeket előnyösen szájon át vagy más módon alkalmazható dózisegységek formájában alakítjuk ki. A nem szájon át történő adagolás például kenőcs vagy injekció lehet.

A tablettákat szokásos módon állíthatjuk elő, adalékként laktózt, glükózt, szukrózt, mannitot vagy metil-cellulózt, szétesést elősegítő szert, például keményítőt, nátrium-alginátot, kalcium-karboximetil-cellulózt vagy kristályos cellulózt, kötőanyagokat, például magnézium-sztearátot vagy talkumot, kötőanyagokat, például zselatint, polivinilalkoholt, polivinilpirrolidont, hidroxipropilcellulózt vagy metilcellulózt, felületi feszültséget csökkentő anyagokat, például szukróz zsírsavészter vagy szorbit zsírsavészter és hasonlókat alkalmazva. Egy tablettá előnyösen 15 – 300 mg hatásos vegyületet tartalmaz.

Granulátumokat a szokásos módon állíthatunk elő, adalékként laktózt vagy szukrózt, szétesést elősegítő szerként keményítőt, kötőanyagként zselatint és hasonlókat alkalmazva. Kapszulákat is a szokásos módon állíthatunk elő, adalékként zselatint, vizet, szukrózt, gumiarábikumot, szorbitot, glicerint, cellulózt, magnézium-sztearátot, talkumot vagy hasonlókat alkalmazva. Egy kapszula előnyösen 15 – 300 mg hatásos vegyületet tartalmaz.

Szirupokat szokásos módon előállíthatunk adalékként szukrózt, vizet, etanolt és hasonlókat alkalmazva.

Kenőcsöket előállíthatunk kenőcs alapként vazelin, fo-

lyékony paraffint, lanolint és Makrogolt, emulgeálószerként nátrium-lauril-laktátot, benzalkónium-kloridot, szorbitán-monozsírsavésztert, nátrium-karboximetil-cellulózt, gumiarábigumot és hasonlókat alkalmazva.

Az injekciós készítményeket a szokásos módon állíthatjuk elő oldószerként vizet, fiziológiás sóoldatot, növényi olajokat (például olívaolajat vagy mogyoróolajat), etiloleátot vagy propilénglikolt, oldódást elősegítő szerként nátrium-benzoátot, nátrium-szilikilátot vagy uretánt, izotóniás szerként nátrium-kloridot vagy glükózt, konzerválószerként fenolt, krezolt, p-hidroxibenzoésav-észtereket vagy klórbutanolt, antioxidánsként aszkorbinsavat vagy nátrium-piroszulfátot és hasonlókat alkalmazva.

A szakember számára nyilvánvaló, hogy a jelen találmány sokféle módosítása lehetséges és a találmány sokféle változatban megvalósítható a megadott kitanítás alapján. A mellékelt igénypontok oltalmi körén belül a találmány a gyakorlatban nemcsak a jelen leírásban részletesen ismertetett módon valósítható meg, és az igénypontok oltalmi körébe valamennyi változat beletartozik.

Igénypontok

1. Az (I) általános képletű vegyületek, sztereoizomerjeik és gyógyászatilag elfogadható sóik, azzal jellemezve, hogy a D gyűrű fenil- vagy olyan ciklohexenil gyűrű, amelyben az a-b helyen kettős kötés van,

a B és az F gyűrű jelentése egymástól függetlenül, azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, a következő csoportból választott gyűrű:

a) hattagú karbociklusos gyűrű, amelyben 1 – 3 szénatom helyén heteroatom állhat; és

b) öttagú karbociklusos gyűrű, amelyben vagy

i) egy szénatom helyén egy oxigén-, nitrogén- vagy kénatom állhat;

ii) két szénatom helyén egy oxigén- és egy nitrogénatom; egy kén- és egy nitrogénatom vagy két nitrogénatom állhat; vagy

iii) három szénatom helyén három nitrogénatom vagy egy oxigén- és két nitrogénatom vagy egy kén és két nitrogénatom állhat;

a -G-X-W- általános képletű csoport jelentése

$-(A^1A^2)C-N(R^1)-C(B^1B^2)-$ általános képletű csoport,

$-CH(R^{1A})-C(=O)-N(R^1)-$ általános képletű vagy

$-N(R^1)-C(=O)-CH(R^{1A})-$ általános képletű csoport;

R^1 jelentése

a) hidrogénatom, 1 – 6 szénatomot tartalmazó adott esetben helyettesített alkilcsoport, adott esetben helyettesített arilcsoport, adott esetben helyettesített aralkilcsoport, adott esetben helyettesített heteroarilcsoport vagy adott esetben

helyettesített heteroarilalkilcsoport,

b) $-C(=O)R^7$ általános képletű csoport, ahol R^7 jelentése adott esetben helyettesített alkilcsoport, adott esetben helyettesített arilcsoport, adott esetben helyettesített karbociklusos csoport vagy adott esetben helyettesített heterociklusos csoport;

c) $-OR^8$ általános képletű csoport, ahol R^8 jelentése hidrogénatom, 1 – 6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport;

d) $-C(=O)NHR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_pNR^9R^{10}$, $-(CH_2)_pOR^8$, $-O(CH_2)_pOR^8$ vagy $-O(CH_2)_pNR^9R^{10}$ általános képletű csoport, ahol p 1 és 4 közötti egész szám; és ahol

1) R^9 és R^{10} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1 – 6 szénatomot tartalmazó helyettesítetlen alkilcsoport vagy helyettesített alkilcsoport; vagy

2) R^9 és R^{10} együttes jelentése egy $-(CH_2)_2-X^1-(CH_2)_2-$ általános képletű csoport, ahol X^1 jelentése $-O-$ vagy $-S-$ vagy $-CH_2-$ csoport;

R^{1A} jelentése megegyezik R^1 jelentésével;

R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül:

a) hidrogénatom, aril-, karbociklusos- vagy heterociklusos-csoport, $-CN$, $-CF_3$, $-NO_2$ vagy $-OH$ csoport, $-OR^7$ általános képletű csoport vagy bróm- vagy jódatom vagy $-O(CH_2)_pNR^9R^{10}$, $-OC(=O)R^7$, $-OC(=O)NR^9R^{10}$, $-O(CH_2)_pOR^8$ általános képletű csoport vagy fluor- vagy klóratom, vagy $-CH_2OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-NR^8S(=O)_2R^7$, $-NR^8C(=O)R^7$ vagy $-NR^8C(=S)R^7$ általános képletű csoport ;

b) $-CH_2OR^{11}$, ahol R^{11} egy aminosavnak a karboxicsoport hidroxics csoportja eltávolítása után kapott maradéka;

függetlenül a fenti e) pontban az R^2 , R^3 , R^4 és R^5 helyettesítőknel megadott módon helyettesített;

Y jelentése

a) 1-3 szénatomot tartalmazó helyettesítetlen alkilén-csoport;

b) 1-3 szénatomot tartalmazó alkilén-csoport, amely az R^{13} csoporttal helyettesített, ahol R^{13} jelentése R^{12} , 1 – 4 szénatomot tartalmazó tioalkilcsoport, halogénatom, 1-8 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, 2-8 szénatomot tartalmazó alkenilcsoport vagy 2-8 szénatomot tartalmazó alkinilcsoport, ahol

i) valamennyi 1-8 szénatomot tartalmazó alkil-csoport, 2-8 szénatomot tartalmazó alkenilcsoport vagy 2-8 szénatomot tartalmazó alkinilcsoport helyettesítetlen; vagy

ii) valamennyi 1-8 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, 2-8 szénatomot tartalmazó alkenilcsoport vagy 2-8 szénatomot tartalmazó alkinilcsoport egymástól függetlenül a fenti e) pontban az R^2 , R^3 , R^4 , és R^5 helyettesítőkre megadott módon helyettesített; és

c) a következő reakcióképes csoportok közül választott csoport: $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2-$, $-\text{C}=\text{C}(\text{R}^{13})_2-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{NOR}^{12})-$, $-\text{C}(\text{OR}^{12})\text{R}^{12}-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{R}^6)-$, $-\text{CH}(\text{R}^6)\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{NOR}^{12})\text{CH}(\text{R}^6)-$, $-\text{CHR}^8\text{C}(=\text{NOR}^{12})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^8)-$, $-\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{Z}-$, $-\text{ZCH}_2$, és $-\text{CH}_2\text{ZCH}_2-$, ahol Z jelentése $-\text{C}(\text{R}^{12})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(=\text{NOR}^{12})-$ vagy

$-N(R^{12})-$;

A^1 és A^2 jelentése H és H; vagy H és $-OR^{12}$; vagy H és $-SR^{12}$; vagy H és $-N(R^{12})_2$; vagy

A^1 és A^2 együttesen egy $=O$ vagy $=S$ képletű vagy $=NR^{12}$ általános képletű csoportot képez; és,

B^1 és B^2 jelentése H és H; vagy H és $-OR^{12}$; vagy H és $-SR^{12}$; vagy H és $-N(R^{12})_2$; vagy

B^1 és B^2 együttesen egy $=O$ vagy $=S$ csoportot vagy egy $=NR^{12}$ általános képletű csoportot képez;

azzal a megkötéssel, hogy az A^1 és A^2 illetve B^1 és B^2 párok közül legalább az egyik együttes jelentése $=O$ csoport.

2. A (XXII) általános képletű vegyületek, sztereoizomerjeik és gyógyászatilag elfogadható sóik, azzal jellemezve, hogy

a D gyűrű jelentése fenil- vagy az a-b helyen kettős kötést tartalmazó ciklohexenil gyűrű,

a B és az F gyűrű jelentése egymástól függetlenül, azokkal a szénatomokkal együtt, amelyhez kapcsolódnak,

a) hattagú karbociklusos gyűrű, amelyben 1 – 3 szénatom helyén heteroatom állhat; vagy

b) öttagú karbociklusos gyűrű, amelyben vagy

1) egy szénatom helyén egy oxigén-, nitrogén- vagy kénatom áll;

2) két szénatom helyén egy kén- és egy nitrogénatom; vagy egy oxigén- és egy nitrogénatom; vagy két nitrogénatom áll; vagy

3) három szénatom helyén három nitrogénatom

vagy egy oxigén- és két nitrogénatom vagy egy kén és két nitrogénatom áll;

a -G-X-W- általános képletű csoport jelentése:

- a) $-(A^1A^2)C-N(R^1)-C(B^1B^2)-$ általános képletű csoport;
- b) $-CH(R^{1A})-C(=O)-N(R^1)-$ általános képletű csoport; vagy
- c) $-N(R^1)-C(=O)-CH(R^{1A})-$ általános képletű csoport; vagy

R^1 jelentése

a) H, adott esetben helyettesített 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, adott esetben helyettesített aril-, adott esetben helyettesített arilakil-, adott esetben helyettesített heteroaril-, vagy adott esetben helyettesített heteroarilalkilcsoport;

b) $-C(=O)R^7$ általános képletű csoport, ahol R^7 jelentése adott esetben helyettesített alkil-, adott esetben helyettesített aril-, adott esetben helyettesített aralkil- vagy adott esetben helyettesített karbociklusos vagy adott esetben helyettesített heterociklusos csoport;

c) $-OR^8$, ahol R^8 jelentése H vagy 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport,

d) $-C(=O)NHR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_pNR^9R^{10}$, $-(CH_2)_pOR^8$, $-O(CH_2)_pOR^8$ vagy $-O(CH_2)_pNR^9R^{10}$ általános képletű csoport, ahol p jelentése 1 és 4 közötti egész szám; és ahol vagy

i) R^9 és R^{10} jelentése egymástól függetlenül H, adott esetben helyettesített 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, adott esetben helyettesített aril- vagy adott esetben helyettesített heteroaril-csoport; vagy

ii) R^9 és R^{10} együttesen $-(CH_2)_2-X^1-(CH_2)_2-$ általános képletű csoportot képeznek, ahol X^1 jelentése -O-, -S-

vagy $-\text{CH}_2-$ csoport;

R^{1A} jelentése megegyezik R^1 jelentésével;

R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül:

a) H, aril-, karbociklusos- vagy heterociklusos-csoport vagy $-\text{CN}$, CF_3 , $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$ képletű vagy $-\text{OR}^7$ általános képletű csoport, vagy bróm- vagy jódatom,

$-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^7$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{OR}^8$ általános képletű csoport vagy fluor- vagy klóratom, $-\text{CH}_2\text{OR}^8$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^8\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^7$, $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$, vagy $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{S})\text{R}^7$;

b) $-\text{CH}_2\text{OR}^{11}$, ahol R^{11} egy aminosavnak a karboxics csoport hidroxics csoportja eltávolítása után kapott maradéka,

c) $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{S})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{CH}=\text{NOR}^{12}$, $-\text{CH}=\text{NR}^7$, $-\text{CH}_2)_p\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{NHR}^{11}$ vagy $-\text{CH}=\text{NNR}^{12}\text{R}^{12A}$; ahol

R^{12} jelentése H, $-\text{OH}$ vagy 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, vagy 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxi-csoport

$-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^7$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{OC}(=\text{S})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{OR}^8$, 6-10 szénatomot tartalmazó adott esetben helyettesített arilalkil-csoport, 6 - 10 szénatomot tartalmazó adott esetben helyettesített heterociklusos-alkil-csoport, adott esetben helyettesített karbociklusos csoport;

R^{12A} jelentése megegyezik R^{12} jelentésével;

d) $-S(O)_yR^{12}$, $-(CH_2)_pS(O)_yR^7$, $-CH_2S(O)_yR^{11}$ ahol y jelentése 0, 1 vagy 2;

e) 1-8 szénatomot tartalmazó alkil-, 2-8 szénatomot tartalmazó alkenil- vagy 2 - 8 szénatomot tartalmazó alkinil-csoport; ahol

1) valamennyi alkil-, alkenil-, és alkinil csoport helyettesítetlen; vagy

2) valamennyi alkil-, alkenil-, és alkinil csoport 1-3, a következő csoportból választott helyettesítővel van helyettesítve: 6-10 szénatomot tartalmazó arilcsoport; heterociklusos-, arilalkoxi-, heterociklusos-alkoxi-, hidroxialkoxi-, alkoxi-alkoxi-, hidroxialkiltio-, alkoxi-alkiltio-csoport vagy fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$ csoport vagy $-OR^7$ általános képletű csoport;

$-X^2(CH_2)_pC(=O)NR^9R^{10}$, $-X^2(CH_2)_pC(=S)NR^9R^{10}$,

$-X^2(CH_2)_pOC(=O)NR^9R^{10}$, $-X^2(CH_2)_pCO_2R^7$,

$-X^2(CH_2)_pS(O)_yR^7$,

$-X^2(CH_2)_pNR^8C(=O)NR^9R^{10}$,

$-OC(=O)R^7$, $-OC(=O)NHR^{12}$, $-O$ -tetrahidropiranyl,

$-NR^9R^{10}$, $-NR^8CO_2R^7$, $-NR^8C(=O)NR^9R^{10}$,

$-NR^8C(=S)NR^9R^{10}$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-NR^8C(=O)R^7$,

$-NR^8C(=S)R^7$, $-NR^8S(=O)_2R^7$, $-S(O)_yR^7$, $-CO_2R^{12}$,

$-C(=O)NR^9R^{10}$, $-C(=S)NR^9R^{10}$, $-C(=O)R^{12}$,

$-CH_2OR^8$,

$-CH=NNR^{12}R^{12A}$, $-CH=NOR^{12}$, $-CH=NR^7$,

$-CH=NNHCH(N=NH)NH_2$, $-S(=O)_2NR^{12}R^{12A}$,

-P(=O)(OR⁸)₂, -OR¹¹ általános képletű csoport, egy 5-7 szénatomos monoszacharid csoport, amelyben valamennyi hidroxicsoport helyettesítetlen vagy a hidroxicsoportok helyén egymástól függetlenül H, 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, 2-5 szénatomot tartalmazó alkilkarbonil-oxi-csoport vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxi-csoport állhat;

X₂ jelentése -O-, -S- csoport vagy -NR⁸ általános képletű csoport;

Q jelentése -O-, vagy -S- vagy -NR⁶ általános képletű csoport;

R⁶ jelentése H, -SO₂R⁷, -CO₂R⁷, -C(=O)R⁷, -C(=O)NR⁹R¹⁰, 1-8 szénatomot tartalmazó alkil-, 2-8 szénatomot tartalmazó alkenil- vagy 2 - 8 szénatomot tartalmazó alkinil-csoport; és vagy

i) valamennyi alkil-, alkenil- vagy alkinil-csoport helyettesítetlen; vagy

ii) valamennyi alkil-, alkenil-, vagy alkinil-csoport egymástól függetlenül a fenti e) pontban az R², R³, R⁴ és R⁵ helyettesítőkre megadott módon van helyettesítve;

Y jelentése

a) 1 - 3 szénatomot tartalmazó helyettesítetlen alkilén-csoport;

b) 1- 3 szénatomot tartalmazó, R¹³ csoporttal helyettesített alkilén-csoport, ahol R¹³ jelentése R¹² csoport, 1-4 szénatomot tartalmazó tioalkil-csoport, halogénatom, 1-8 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, 2-8 szénatomot tartalma-

zó alkenilcsoport vagy 2-8 szénatomot tartalmazó alkinil-csoport, ahol

i) valamennyi 1-8 szénatomot tartalmazó alkil-, 2-8 szénatomot tartalmazó alkenil- vagy 2-8 szénatomot tartalmazó alkinil-csoport helyettesítetlen vagy

ii) valamennyi 1-8 szénatomot tartalmazó alkil-, 2-8 szénatomot tartalmazó alkenil- vagy 2-8 szénatomot tartalmazó alkinil-csoport egymástól függetlenül a fenti e) pontban az R^2 , R^3 , R^4 és R^5 helyettesítőkre megadott módon van helyettesítve

c) a következő reakcióképes csoportok közül választott csoport $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2-$, $-\text{C}=\text{C}(\text{R}^{13})_2-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{CN}(\text{R}^{13})-$, $-\text{C}(=\text{NOR}^{12})-$, $-\text{C}(\text{OR}^{12})\text{R}^{12}-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{R}^6)-$, $-\text{CH}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{NOR}^{12})\text{CH}(\text{R}^6)-$, $-\text{CHR}^8\text{C}(=\text{NOR}^{12})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^8)-$, $-\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{Z}-$, $-\text{ZCH}_2-$, és $-\text{CH}_2\text{ZCH}_2-$, ahol Z jelentése $-\text{C}(\text{R}^{12})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(=\text{NOR}^{12})-$ vagy $-\text{N}(\text{R}^{12})-$ általános képletű csoport;

A^1 és A^2 jelentése H és H; vagy H és $-\text{OR}^{12}$ általános képletű csoport; vagy H és $-\text{SR}^{12}$ általános képletű csoport; vagy H és $-\text{N}(\text{R}^{12})_2$ általános képletű csoport; vagy

A^1 és A^2 együttesen $=\text{O}$ vagy $=\text{S}$ képletű vagy $=\text{NR}^{12}$ általános képletű csoport; és

B^1 és B^2 jelentése H és H; H és $-\text{OR}^{12}$; H és $-\text{SR}^{12}$; H és $-\text{N}(\text{R}^{12})_2$; vagy

B^1 és B^2 együttesen egy $=\text{O}$ vagy $=\text{S}$ képletű vagy $=\text{NR}^{12}$ általános képletű csoportot alkot, azzal a megkötéssel, az A^1 és A^2 és a B^1 és B^2 párok közül legalább az egyik együttes

jelentése =O csoport.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, azzal jellemezve, hogy R^1 , R^3 és R^5 jelentése hidrogénatom.

4. A 3. igénypont szerinti vegyületek, azzal jellemezve, hogy a $-G-X-Y$ általános képletű csoport jelentése $CH_2N(R^1)(C=O)-$, $-C(=O)N(R^1)CH_2-$ vagy $-C(=O)N(R^1)C(=O)-$ általános képletű csoport.

5. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, azzal jellemezve, hogy a B és az F gyűrű jelentése egymástól függetlenül adott esetben helyettesített fenil- vagy piridilgyűrű.

6. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, azzal jellemezve, hogy Q jelentése olyan $-NR^6$ általános képletű csoport, ahol R^6 jelentése hidrogénatom vagy adott esetben helyettesített rövid szénláncú alkilcsoport.

7. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, azzal jellemezve, hogy Y jelentése helyettesítetlen 1-3 szénatomot tartalmazó alkilén-, $-C(=O)-$, $-CH_2O-$, $-S-$, $-O-$ vagy $-CH=CH-$ képletű csoport.

8. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (II) általános képletű vegyületek.

9. A 8. igénypont szerinti vegyületek, azzal jellemezve, hogy a B és az F gyűrűk jelentése fenilgyűrű.

10. A 9. igénypont szerinti vegyületek, azzal jellemezve, hogy R^1 , R^3 és R^5 jelentése hidrogénatom.

11. A 9. igénypont szerinti vegyületek, azzal jellemezve, hogy A^1 és A^2 helyettesítőket a következő csoportokból választjuk: H és H; H és $-OH$; H és $-OCH_3$; H és $-N(R^{12})_2$; vagy

az A^1 és A^2 helyettesítők együttesen egy $=O$ vagy $=NR^{12}$ csoportot képeznek; a

B^1 és B^2 helyettesítők jelentése H és H ; H és $-OH$; H és $-OCH_3$; H és $-N(R^{12})_2$ vagy B^1 és B^2 együttesen $=O$ vagy $=NR^{12}$ általános képletű csoportot alkot, ahol R^{12} jelentése H , metil-, etil-, propil-, $-OH$ vagy metoxicsoport.

12. A 9. igénypont szerinti vegyületek, azzal jellemezve, hogy R^6 jelentése H vagy adott esetben helyettesített rövid szénláncú alkilcsoport.

13. A 9. igénypont szerinti vegyületek, azzal jellemezve, hogy Y jelentése helyettesítetlen 1-3 szénatomot tartalmazó alkilénecsopot, $-C(=O)-$, $-CH_2O-$, $-S-$, $-O-$ vagy $-CH=CH-$ csoport.

14. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (1) - (56) képletű vegyületek.

15. Gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy egy 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületet és gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaz.

16. Gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy egy 14. igénypont szerinti vegyületet és egy gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaz.

17. Gyógyászati készítmény prosztata rendellenesség kezelésére vagy megelőzésére, azzal jellemezve, hogy a készítmény egy 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületet és gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaz.

18. A 17. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a prosztata rendellenesség prosztata rák vagy jóindulatú prosztata megnagyobbodás.

18. A 17. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a prosztatata rendellenesség prosztatata rák vagy jóindulatú prosztatata megnagyobbodás.

19. Gyógyászati készítmény angiogén rendellenesség kezelésére és megelőzésére, azzal jellemezve, hogy a készítmény egy 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületet és gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaz.

20. A 19. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy az angiogén rendellenesség szolid tumoros rák, endometriózis, diabéteszes retinopátia, pszoriázis, hemangioblasztóma, a szem rendellenessége vagy makuláris degeneráció

21. Gyógyászati készítmény neoplázia, reumatoid arthritisz, pulmonáris fibrózis, mielofibrózis, rendellenes sebgyógyulás, ateroszklerózis, vagy resztenózis kezelésére és megelőzésére, azzal jellemezve, hogy a készítmény egy 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületet és gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaz.

22. Gyógyászati készítmény Alzheimer kór, amiotrófiás laterális szklerózis, Parkinson kór, stroke, iszkémia, Huntington betegség, AIDS által okozott demencia, epilepszia, szklerózis multiplex, periferiális neuropátia vagy az agy vagy a gerinc sérüléseinek kezelésére és megelőzésére, azzal jellemezve, hogy a készítmény egy 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületet és gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaz

23. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek alkalmazása *trk* kináz aktivitásának gátlására szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

24. A 23. igénypont szerinti alkalmazás, azzal jellemezve, hogy az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületet *trk A* kináz aktivitásának gátlására szolgáló gyógyszer előállítására alkalmazzuk.

25. A 23. igénypont szerinti alkalmazás, azzal jellemezve, hogy egy 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületet gyulladás kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására alkalmazzunk.

26. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek alkalmazása prosztata rendellenességek kezelésére és megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

27. A 26. igénypont szerinti alkalmazás, azzal jellemezve, hogy az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületeket prosztata rák vagy jóindulatú prosztata megnagyobbodás kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására alkalmazzuk.

28. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek alkalmazása angiogén rendellenességek kezelésére és megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

29. A 28. igénypont szerinti alkalmazás, azzal jellemezve, hogy az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületet az angiogén rendellenességek körébe tartozó szolid tumoros rák, endometriózis, diabéteszes retinopátia, pszoriázis, hemagioblasztóma, szem rendellenesség vagy makuláris de-

generáció kezelésére vagy megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására alkalmazzuk.

30. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek alkalmazása olyan gyógyszerkészítmények előállítására amelyek olyan betegségek kezelésére vagy megelőzésére alkalmazhatók, amelyek kialakulásához hozzájárul a vérlemezkéből származó szaporodási faktor receptor (PDGFR) működése, és amely gyógyszerkészítmények az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületet olyan mennyiségben tartalmazzák, amely elegendő ahhoz, hogy a gyógyszerrel való kezelés során a vérlemezkéből származó szaporodási faktor receptor a gátlást kiváltó mennyiségben kerüljön érintkezésbe a vegyülettel.

31. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek alkalmazása neoplázia, reumatoid arthritisz, pulmonáris fibrózis, mielofibrózis, rendellenes sebgyógyulás, ateroszklerózis és resztenózis kezelésére és megelőzésére alkalmazható gyógyszerkészítmények előállítására.

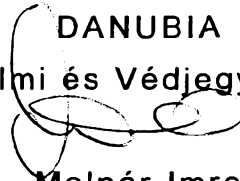
32. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek alkalmazása a trofikus faktorért felelős sejtek rendellenes működésével kapcsolatos rendellenességek kezelésére és megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására, ahol a gyógyszerkészítmény az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületet olyan mennyiségben tartalmazza, amely elegendő ahhoz, hogy a gyógyszerkészítménnyel való kezelés során a trofikus faktor sejt receptor a működését kiváltó mennyiségben érintkezzen a vegyülettel.

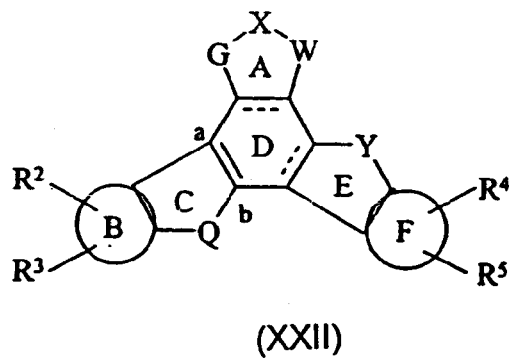
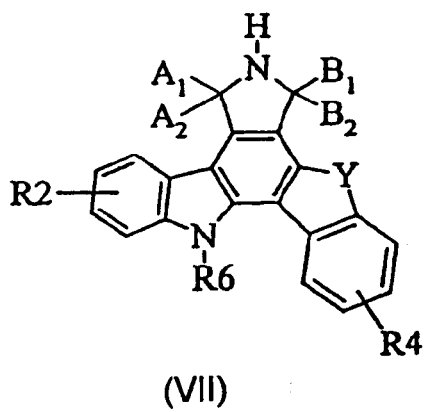
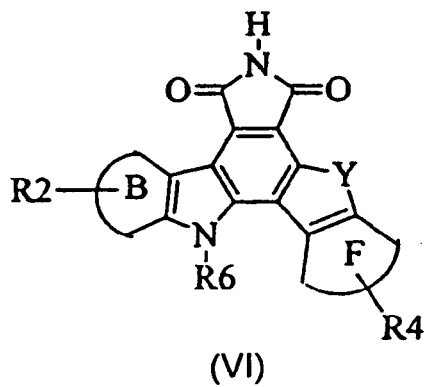
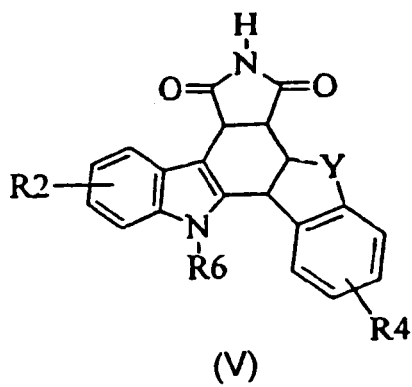
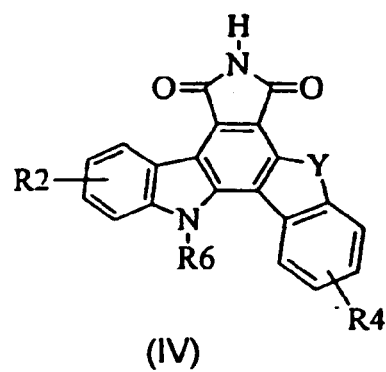
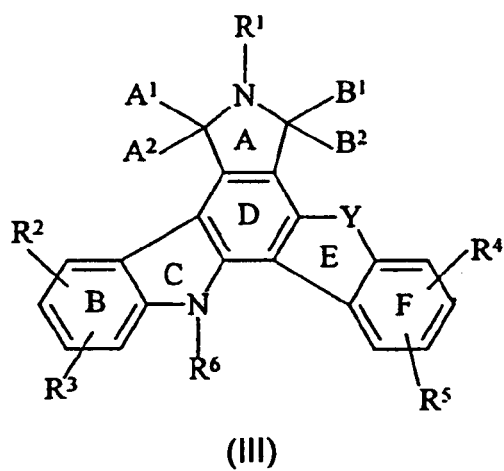
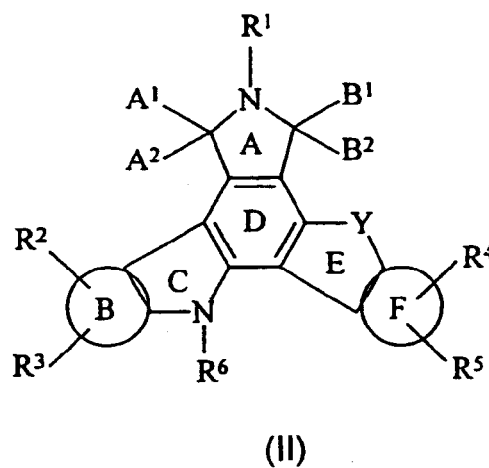
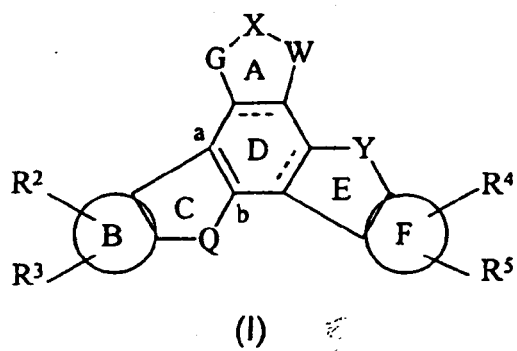
33. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek alkalmazása Alzheimer kór, amiotrofiás laterális szklerózis, Parkinson kór, stroke, iszkémia, Huntington betegség, AIDS által okozott demencia, epilepszia, szklerózis multiplex, perifériális neuropátia és az agy vagy a gerinc károsodásainak megelőzésére és kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

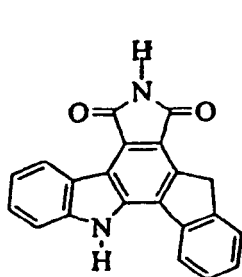
A bejelentő helyett
a meghatalmazott

Alkotó megad
2002.09.12
FR

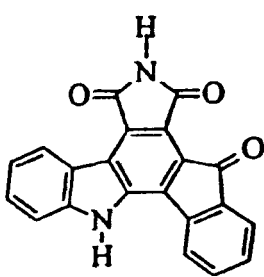
DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.


Molnár Imre
szabadalmi ügyvivő

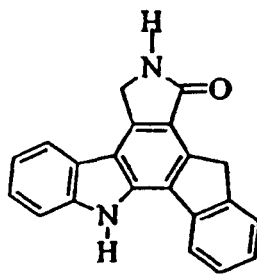




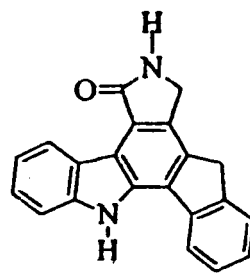
(1)



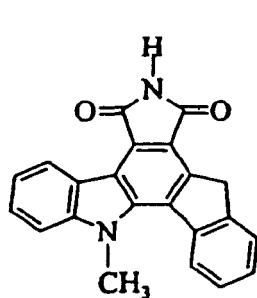
(2)



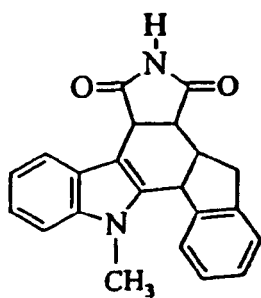
(3)



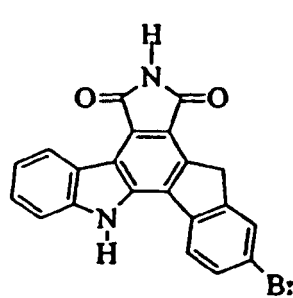
(4)



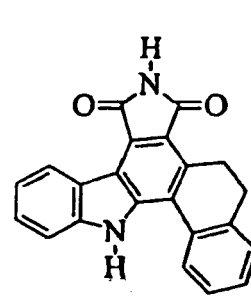
(5)



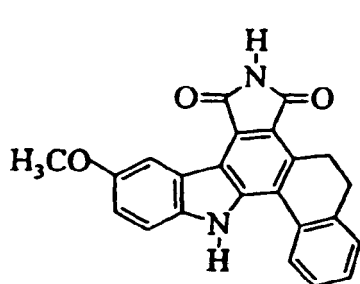
(6)



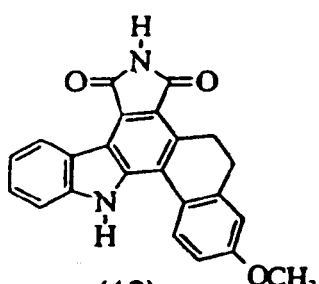
(7)



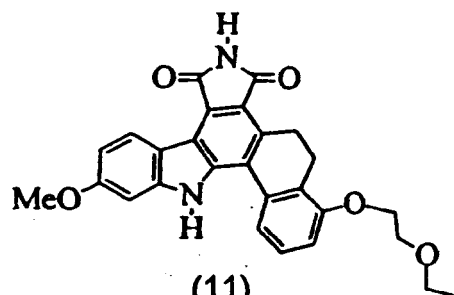
(8)



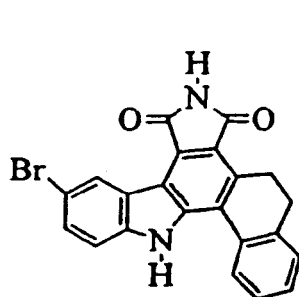
(9)



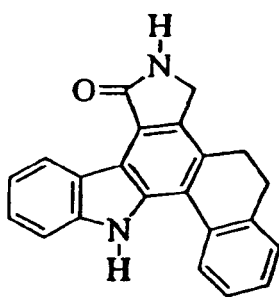
(10)



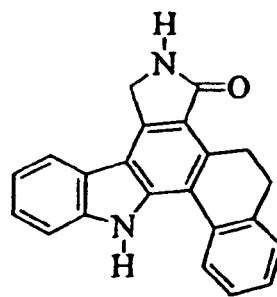
(11)



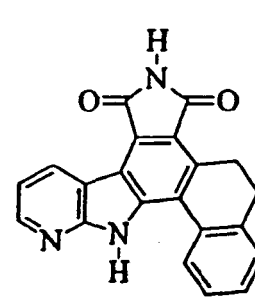
(12)



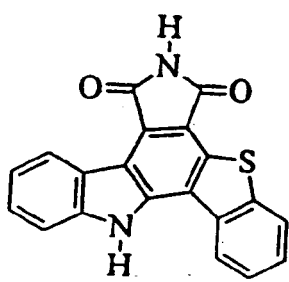
(13)



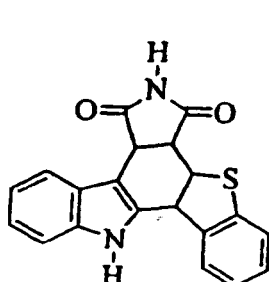
(14)



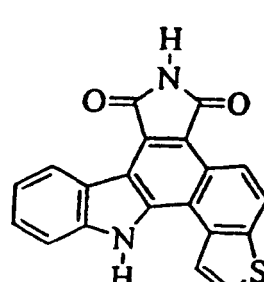
(15)



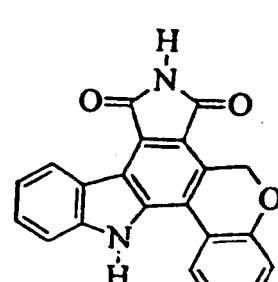
(16)



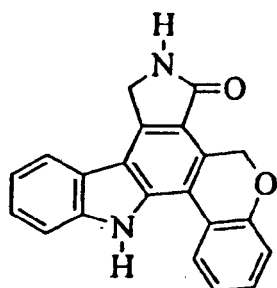
(17)



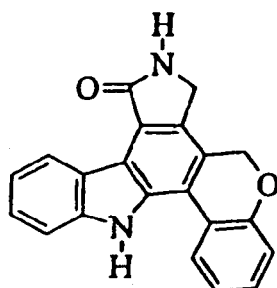
(18)



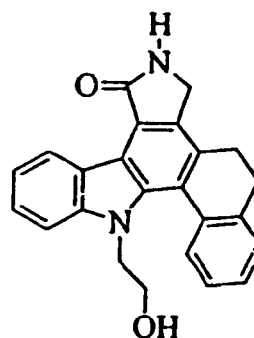
(19)



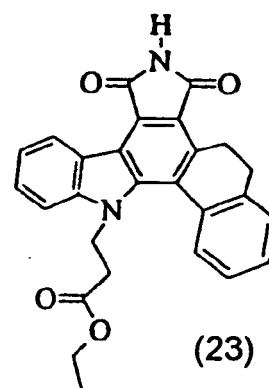
(20)



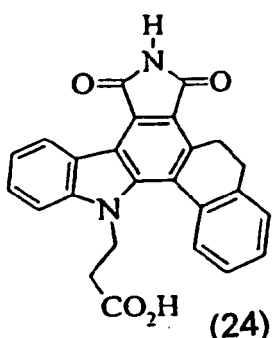
(21)



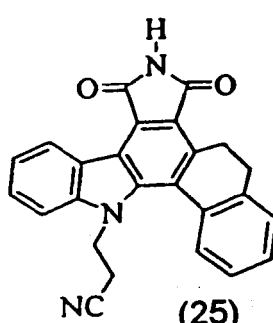
(22)



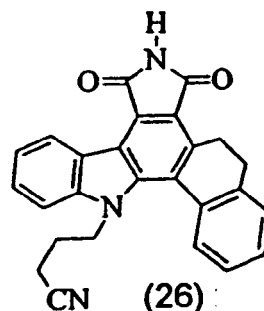
(23)



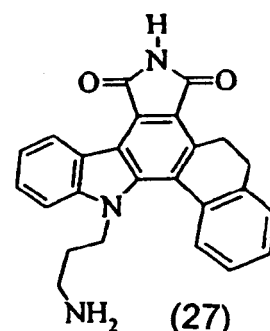
(24)



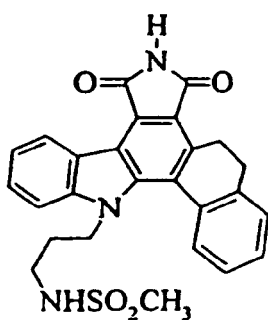
(25)



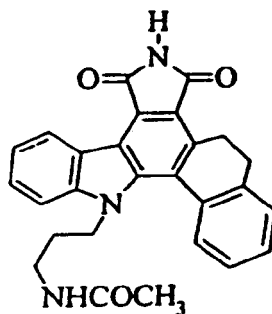
(26)



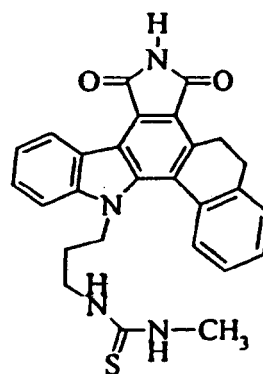
(27)



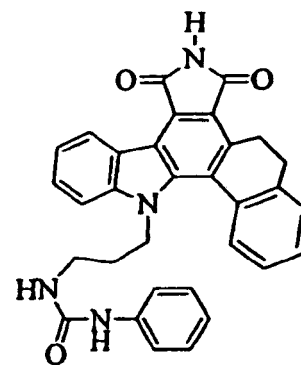
(28)



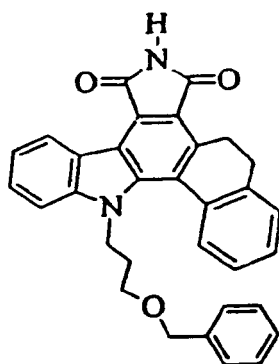
(29)



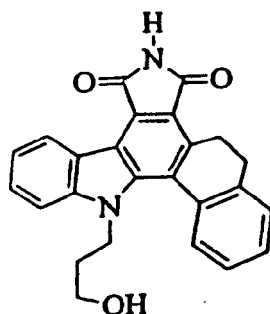
(30)



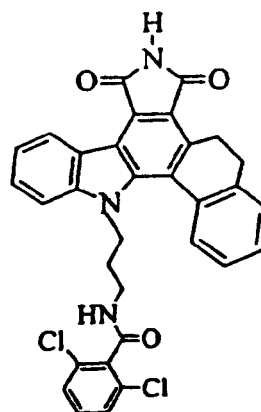
(31)



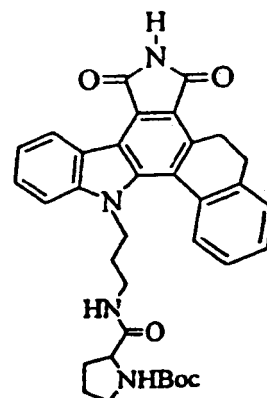
(32)



(33)

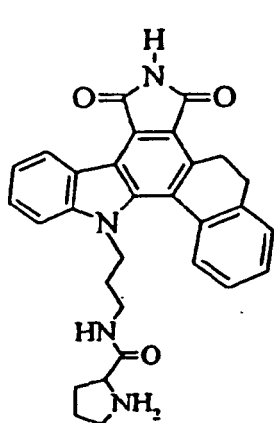


(34)

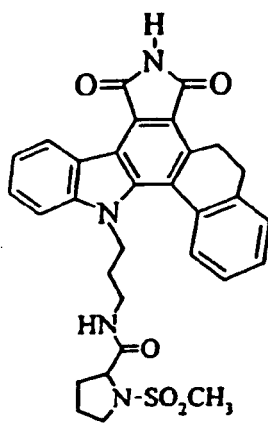


(35)

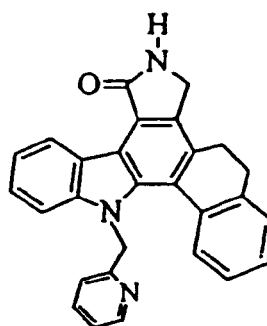
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



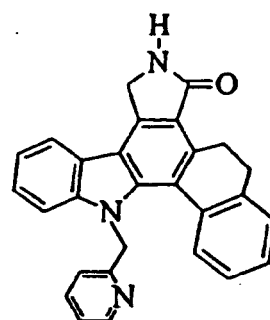
(36)



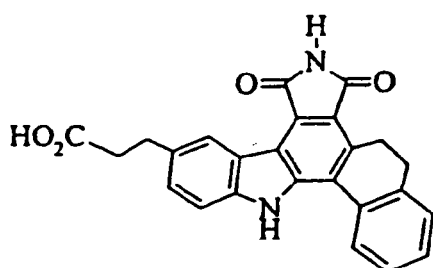
(37)



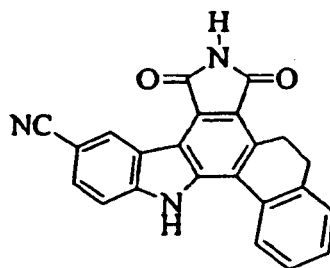
(38)



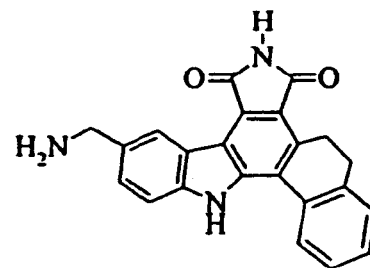
(39)



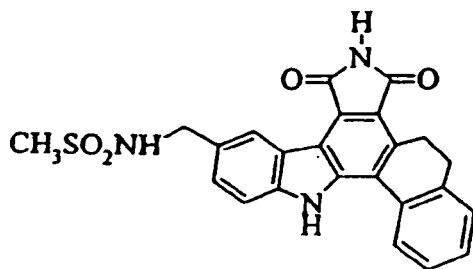
(40)



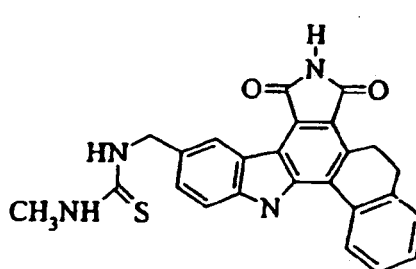
(41)



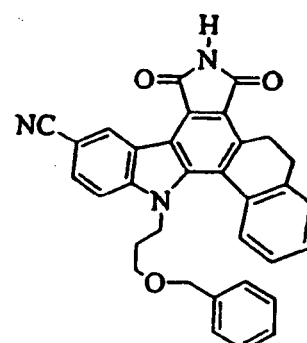
(42)



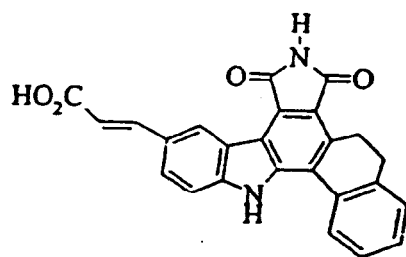
(43)



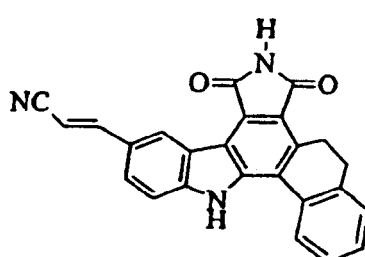
(44)



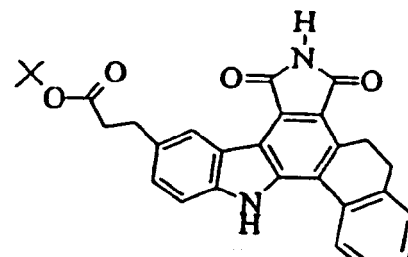
(45)



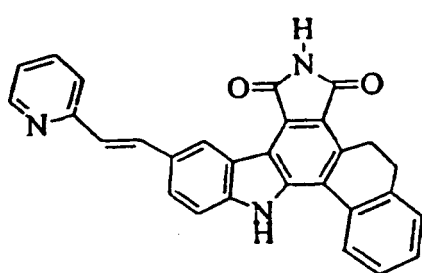
(46)



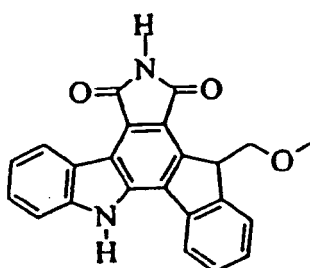
(47)



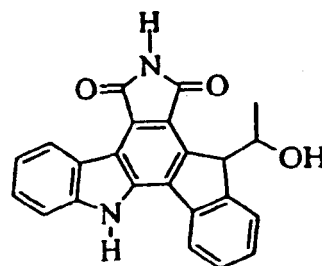
(48)



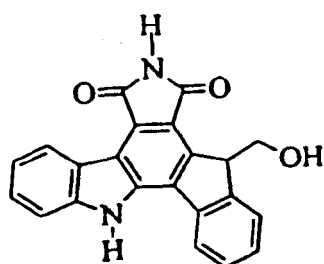
(49)



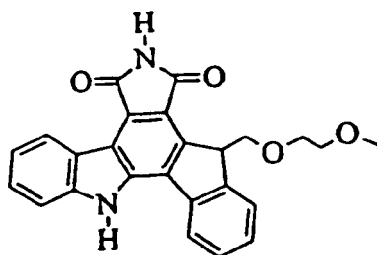
(50)



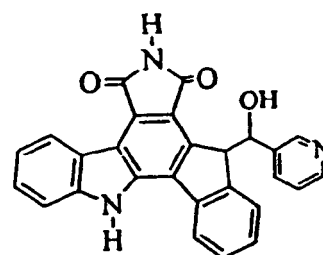
(51)



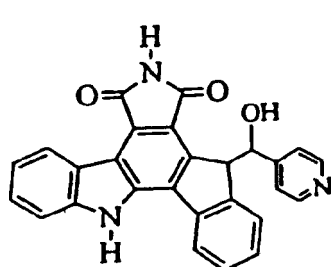
(52)



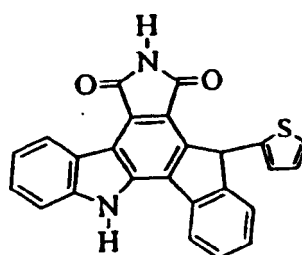
(53)



(54)

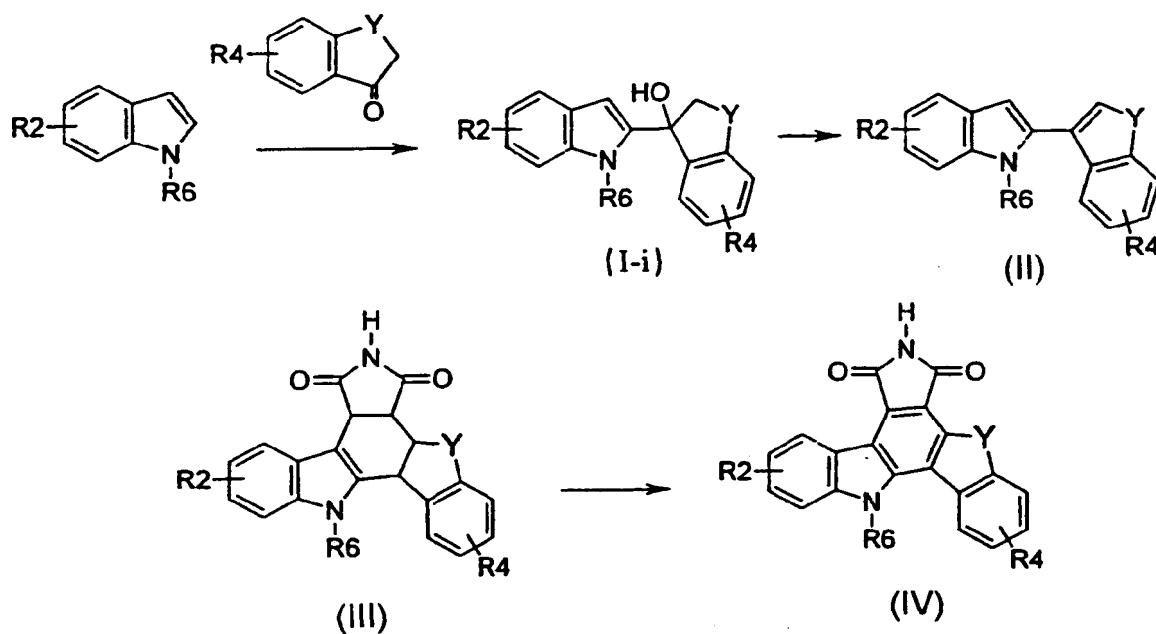


(55)

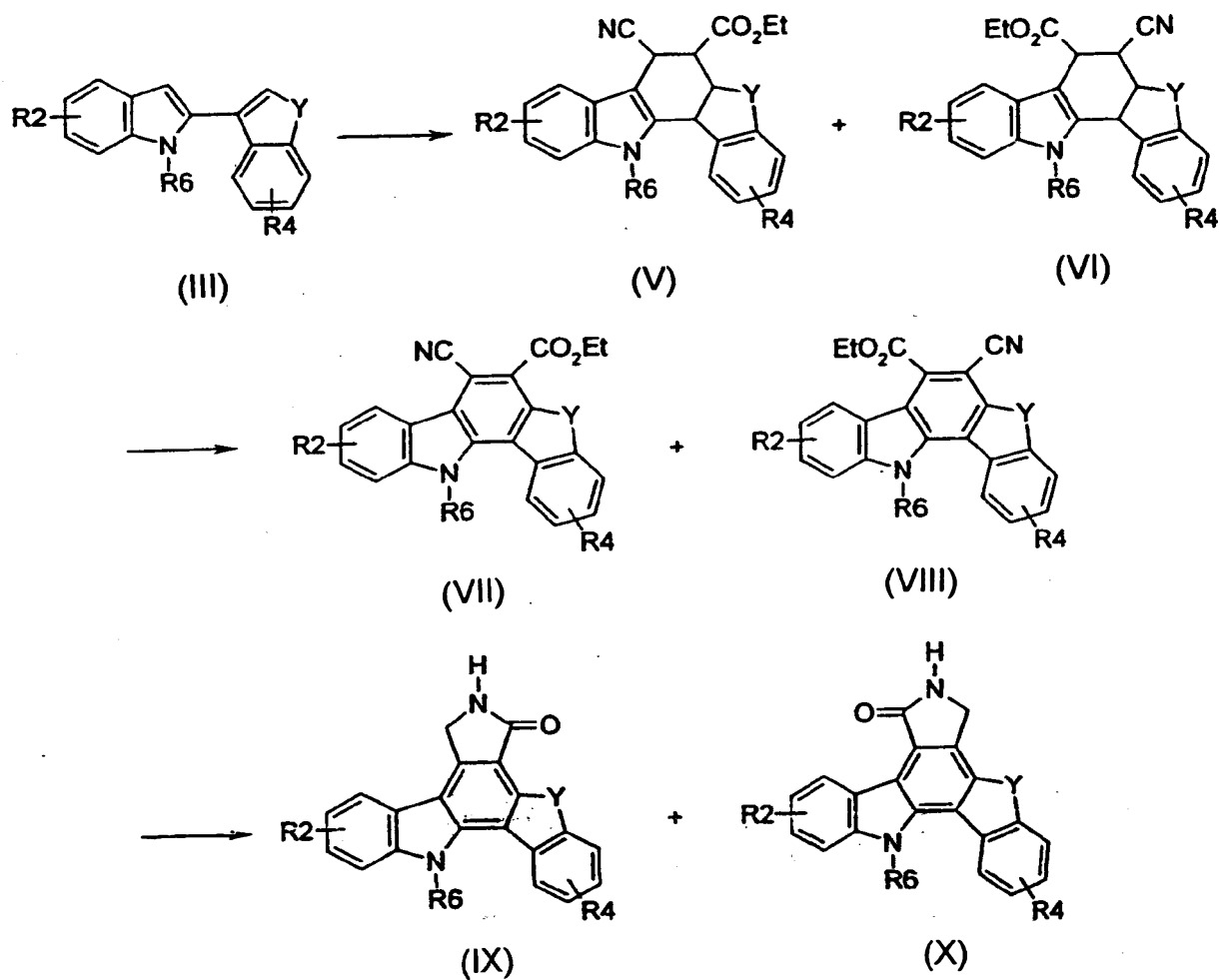


(56)

1. reakcióvázlat

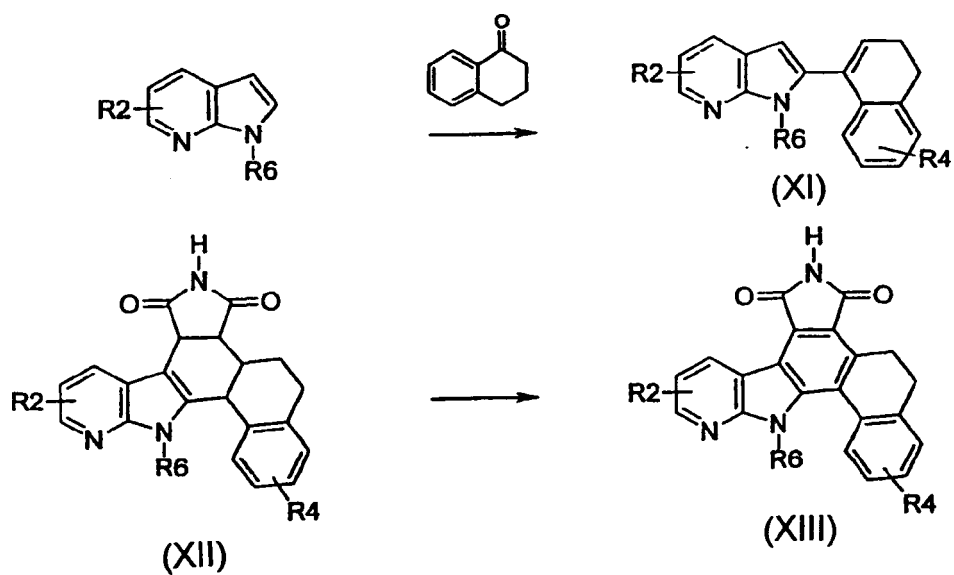
6/11
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

2. reakcióvázlat

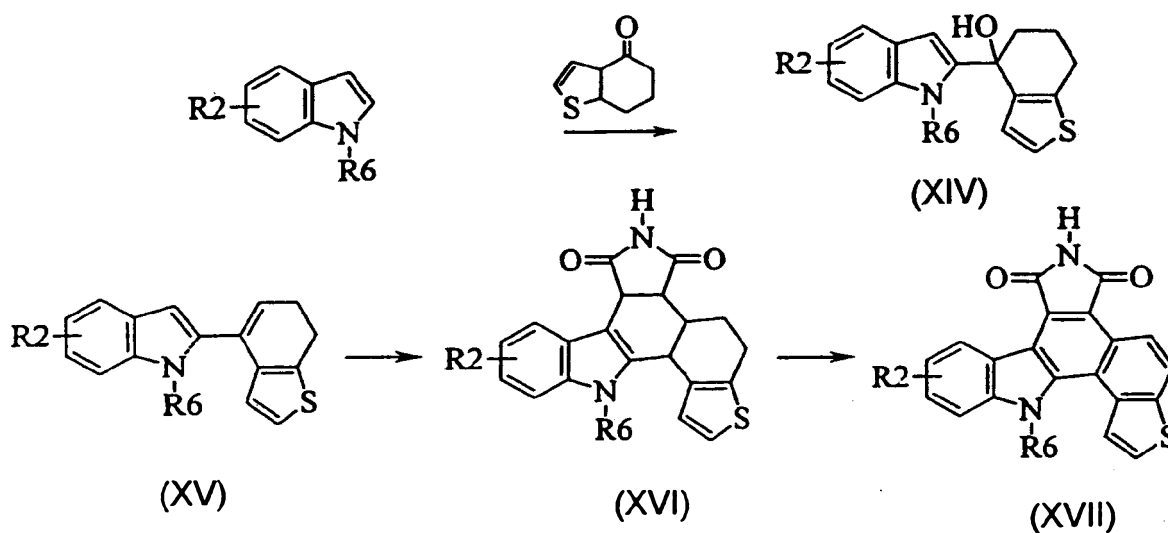


3. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



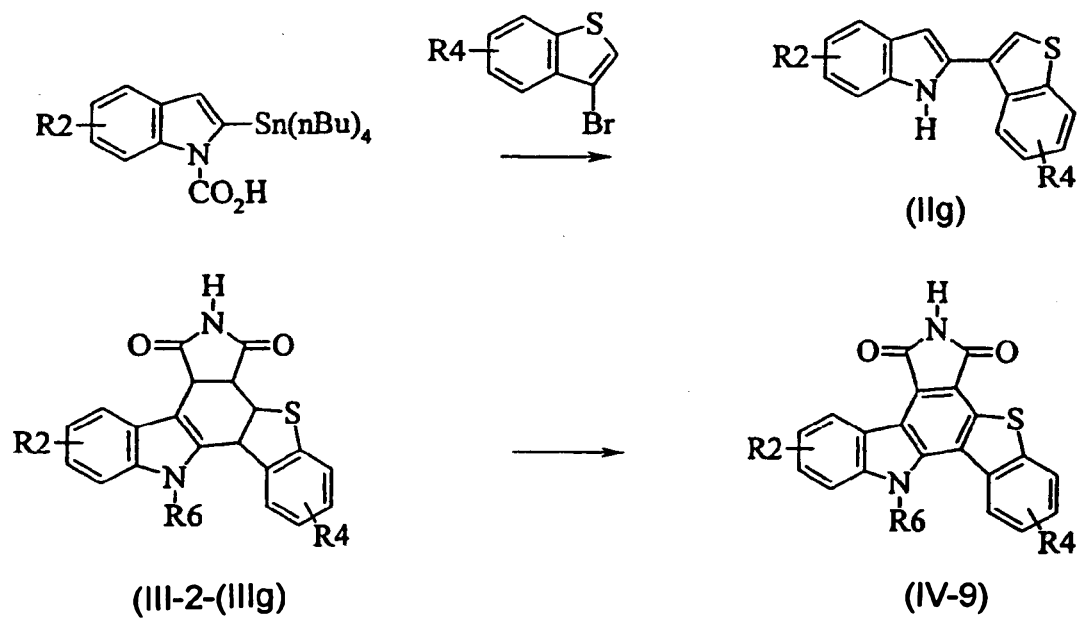
4. reakcióvázlat



5. reakcióvázlat

8/11

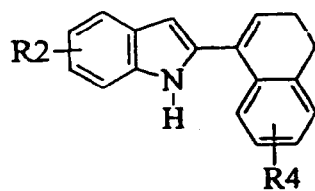
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



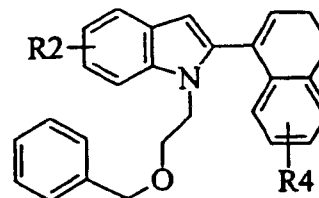
6. reakcióvázlat

9/11

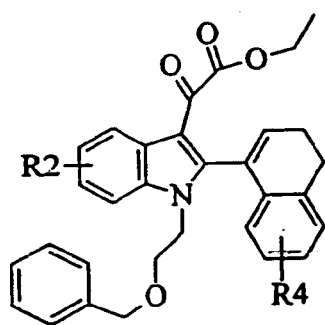
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



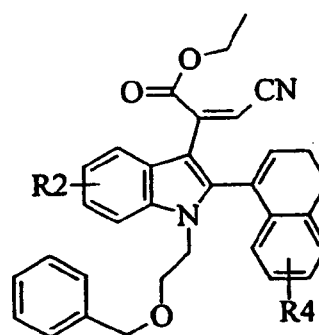
(IIId)



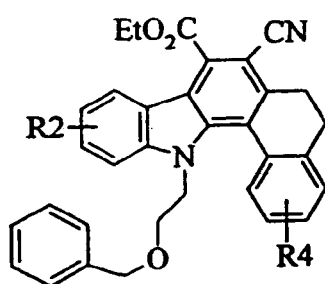
(XVIII)



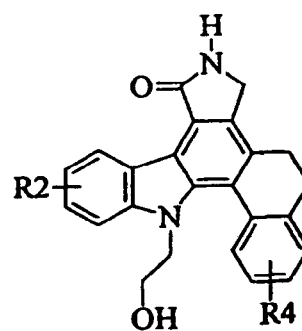
(XIX)



(XX)



(XXI)

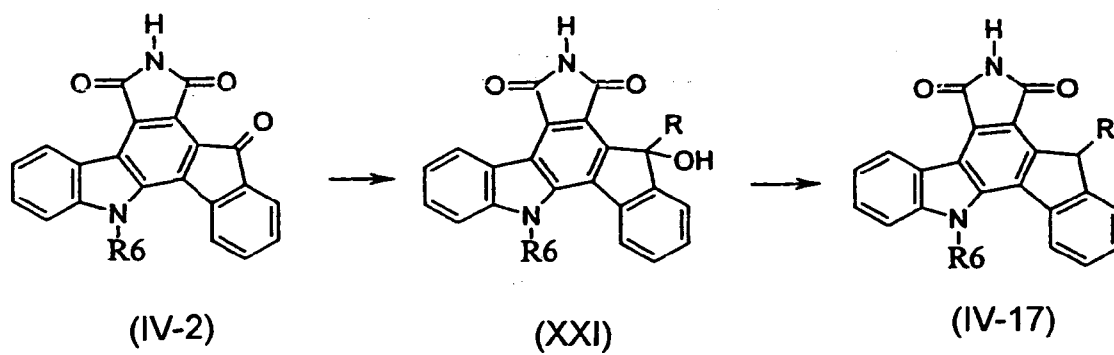
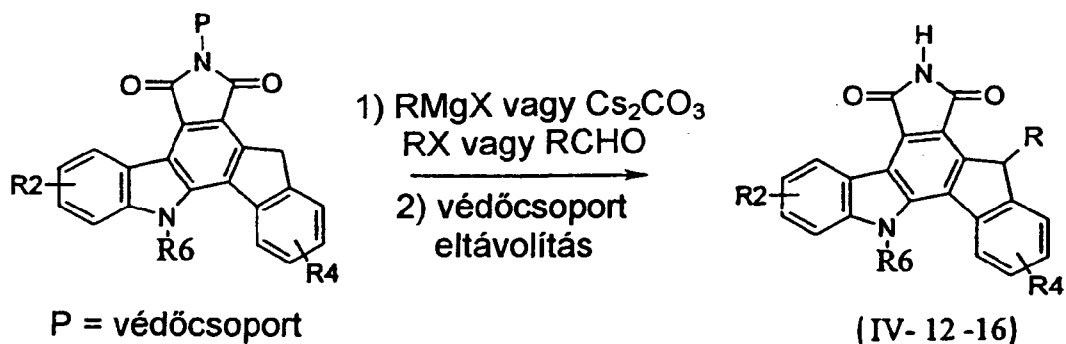


(X-4)

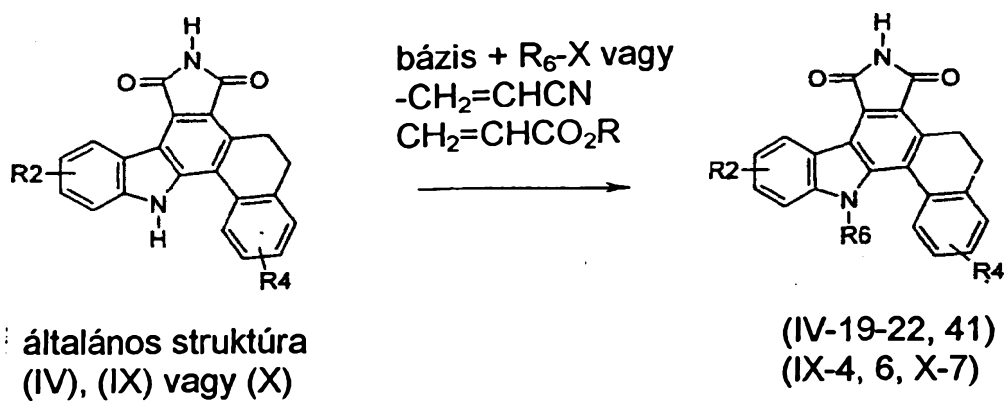
7. reakcióvázlat

10/11

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



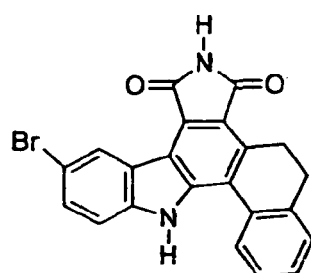
8. reakcióvázlat



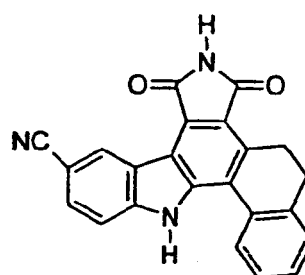
9. reakcióvázlat

11/11

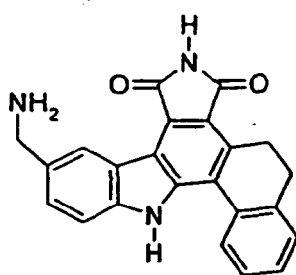
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



(IV-9)



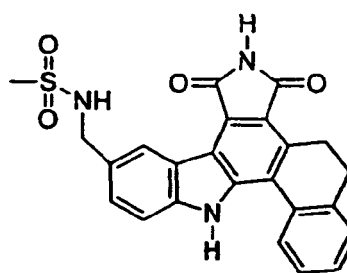
(IV-32)



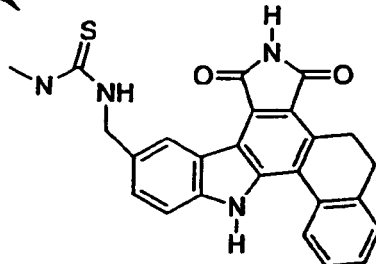
(IV-33)



vagy

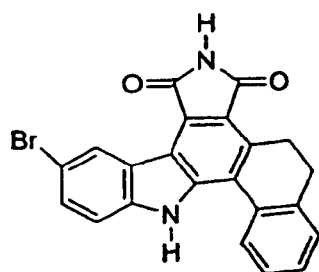


(IV-34)

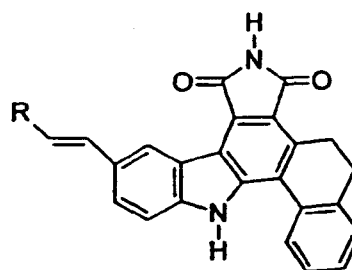


(IV-35)

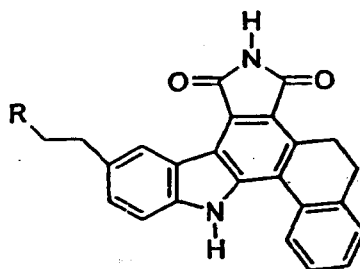
10. reakcióvázlat



(IV-9)



(IV-36, 37, 39, 43)



(IV-38, 30)