

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 1042

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **16.10.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **03.11.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/RM000570**

(33) Země priority: **IT**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.10.2003**
(Věstník č. 10/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/IT01/00526**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/036597**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 491/04

C 07 D 471/04

C 07 D 209/80

C 07 D 209/86

A 61 K 31/404

A 61 P 35/00

(71) Přihlašovatel:

SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE
RIUNITE S. P. A., Rome, IT;

(72) Původce:

Giannini Giuseppe, Pomezia, IT;
Tinti Maria Ornella, Pomezia, IT;
Pisano Claudio, Pomezia, IT;
Marzi Mauro, Pomezia, IT;

(74) Zástupce:

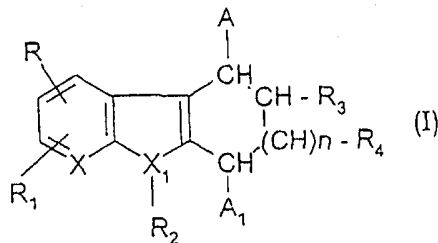
Vandělíková Jana Ing., Petrská 12, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Tricyklické deriváty indolu s antiangiogenními účinky

(57) Anotace:

Sloučeniny obecného vzorce I jako vhodné léčivo vybavené cytotoxickým a antiangiogenním účinkem.



15.08.03

2007-1042

- 1 -

Tricyklické deriváty indolu s antiangiogenními účinky

Oblast techniky

Vynález se týká tricyklických derivátů indolu s antiangiogenními účinky

Dosavadní stav techniky

Používání antineoplastických léčiv v humánní terapii způsobuje mnoho toxických nebo vedlejších účinků, které musí následně vést ke snižování dávek podávaného léčiva a v některých případech i k přerušení terapie. Omezení množství podávaného léčiva nebo přerušení terapie způsobí zvýšení růstu primárního nádoru a/nebo výskyt nádorových metastáz.

Růst primárního nádoru je podporován dobrou vaskularizací (angiogenezí) nádorové tkáně. Odpovídající přívod kyslíku a nutrientů podporuje rychlý růst samotného nádoru. Bylo prokázáno, že nadměrná angiogeneze může být v prognóze neoplasmy extrémně negativním faktorem.

Angiogeneze u dospělých je běžně klidná a znamená normální funkci, například u hojících se zranění, nebo při rekonstrukci endometria během ženského reprodukčního cyklu.

Pokud jsou vaskulární funkce omezeny a perfuze tkání je neodpovídající, je angiogenní odezva fyziologicky stimulována.

Obecněji lze tvrdit, že za fyziologických podmínek angiogeneze vytváří pozitivní zpětnou vazbu jako odezvu na neodpovídající perfuzi, nebo na omezený přísun kyslíku a živin, tak, jako to nastává v případě okluze arterií při vzrůstu hmoty tkání (například neovaskularizace, která je provázena

tvorbou svalové tkáně) a v případě zvýšeného pracovního vypětí souvisejícího se zvýšenými požadavky na kyslík a živiny.

K udržení perfuze v případě lokální ischemie způsobené částečnou nebo úplnou okluzí arterie, je nezbytné vytváření kolaterál.

Jak již bylo výše zmíněno, bylo prokázáno, že při prognóze neoplasmy může být nadbytečná angiogeneze extrémně negativním faktorem (van Hinsingergh, V. W., Collen, A., Koolwijk, P., Ann. Oncol., 10. dodatek. 4, 60 – 63, 1999; Buolamwini, J. K., Curr. Opin. Chem. Biol., 3, (4), 500 – 509, srpen 1999).

Také je známo, že neoplastická oblast, která je základním stadiem v biologii nádorových buněk, má schopnost metastázovat.

Nádorové buňky, které metastázuji, ztrácejí přilnavost k okolním strukturám, napadají krev a lymfatické cesty a kolonizují další vzdálené tkáně, kde mohou pokračovat ve vlastní reprodukci.

Metastázování je také kritickou událostí v klinické historii onemocnění a je základní příčinou smrti v důsledku rakoviny. S tím je úzce spjata a také tomu napomáhá přítomnost vaskulární tkáně v místě nádoru a přilehlých oblastech.

Migrace nádorových buněk obklopujícími strukturami umožňuje buňkám dosáhnout krevního řečiště uvnitř nádoru, a to ať už tam před tím existovalo, nebo bylo vytvořeno neoangiogenezí, a tak se dostat do krevního oběhu (Ray, J. M., Stetler – Stevenson, W. G., Eur. Respir. J., 7, (11), 2062 – 2072, 1994; Stetler – Stevenson, W. G., Liotta, L. A., Kleiner Jr., D. E., FASEB J., 7, (15), 1434 – 1441, prosinec 1993).

Existence komunikace mezi lymfatickými a krevními cestami vaskulární oblasti nádoru umožňuje neoplastickým buňkám pohyb v obou vaskulárních systémech.

Poslední studie ukázaly přímý vztah mezi angiogenezí a arthritickým onemocněním (Koch, A. E., Arthritis and Rheumatism, 41, 951 – 962, 1998). Zvláště bylo prokázáno, že neovaskularizace kloubních chrupavek hraje klíčovou roli při vytváření pannusu a postupu artritidy. Normální chrupavky nemají krevní řečiště, zatímco synoviální tekutina arthritických pacientů obsahuje faktor stimulující angiogenezi vytvářený endotheliálními buňkami (EASF).

Výskyt tohoto faktoru je spojen s vaskularizací a degradací chrupavek.

I další onemocnění jsou spojena s abnormální angiogenezí.

Bylo zjištěno, že neovaskularisace postižených tkání je podpůrným faktorem při diabetické retinopatii (Histol. Histopathol., 14, (4), 1287 – 1294, říjen 1999), psoriaze (Br. J. Dermatol., 141, (6), 1054 – 1060, prosinec 1999), chronickém zánětu a arterioskleroze (Planta Med., 64, (8), 686 – 695, prosinec 1998).

V posledních třiceti letech byly syntetizovány sloučeniny s cykloalkan-indolovou strukturou a studovány s ohledem na možné využití jejich terapeutického potenciálu.

Základním požadavkem na tyto sloučeniny – indoly substituované v poloze 3 – je vlastnost, kterou přinášejí takové přírodní látky jako je melatonin a tryptofan.

V 70. letech byly studovány sloučeniny cykloalkanindolu pro jejich protizánětlivé vlastnosti (J. Med. Chem., 19, (6), 787 – 792, 1976) nebo pro jejich antidepresantivní vlastnosti J. Med. Chem., 19, (6), 792 - 797, 1976).

Tyto studie byly pak následovány dalšími (o mnoha aminotetrahydrokarbazolech) k prokázání jejich účinků na CNS (J. Med. Chem., 20, (4), 487 – 492, 1977) tím, že mají strukturu podobnou tryptaminové.

V 80. letech bylo nalezeno mnoho derivátů s antibakteriálními vlastnostmi se strukturou tetrahydrokarbazolů: ty v kulturách inhibují *Trypanosoma cruzi* (Rev. Argent. Microbiol., 19, (3), 121 – 124, 1987).

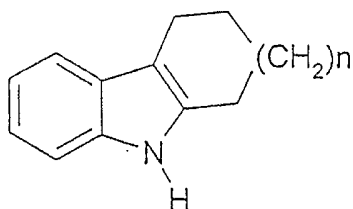
V 90. letech byly studovány sloučeniny s cykloalkanindolovou strukturou jako potenciální analgetika (Xenobiotica, 19, (9), 991 – 1002, 1989), látky s účinkem na serotoninové receptory (J. Med. Chem., 36, (13), 1918 – 1919, 1993) a látky s účinkem na melatoninové receptory (Eur. J. Pharmacol., 287, (3), 239 – 243, 1995).

V posledních několika letech byly studovány deriváty tetrahydrokarbazolu pro jejich antiproliferativní vlastnosti (Farmaco, 53, (6), 431 – 437, 1998), a to zvláště deriváty N-pyridinia, které mohou působit mechanismem umocňujícím inhibici topoisomerasy II.

US patent 5,017,593 popisuje deriváty kyseliny cyklohept[b]indol alkanoylové jako leukotrienového antagonisty.

EP 0496237 popisuje N-imidazolylové deriváty tetrahydrokarbazolu a cyklohept[b]indolů jako antagonistů tromboxanu (TXA-2), vhodné k léčbě kardiovaskulárních poruch (myokardiální infarkt a angina), cerebrovaskulárních onemocnění (mrtvice, přechodné ischemické ataky, migréna), periferních vaskulárních onemocnění (mikroangiopatie), onemocnění ledvin (glomerulární skleroza, lupulus nephritis, diabetická nefropatie), respiračních onemocnění (bronchokonstrikce a astma) a atherosklerozy.

J. Med. Chem., 41, 451 – 467, 1998 popisuje sloučeniny s tetrahydrocyklopent[b]indolovou (1), tetrahydrokarbazolovou (2) a hexahydrocyklohept[b]indolovou strukturou používané ke studiu melatoninových receptorů majících strukturu:



(1) $n = 0$ tetrahydrocyklopent[b]indol

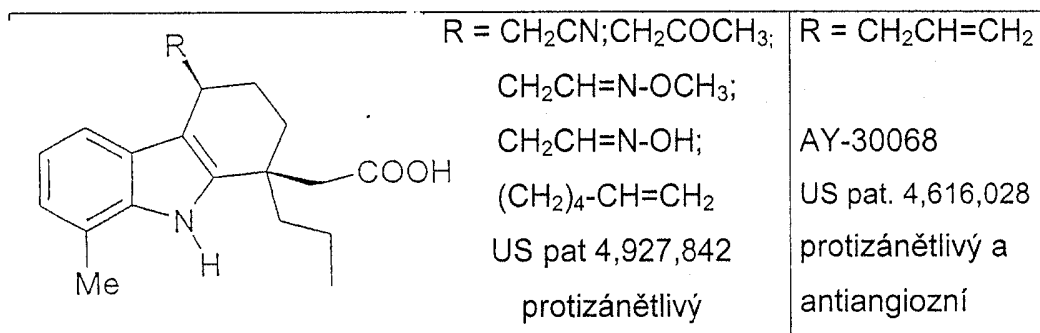
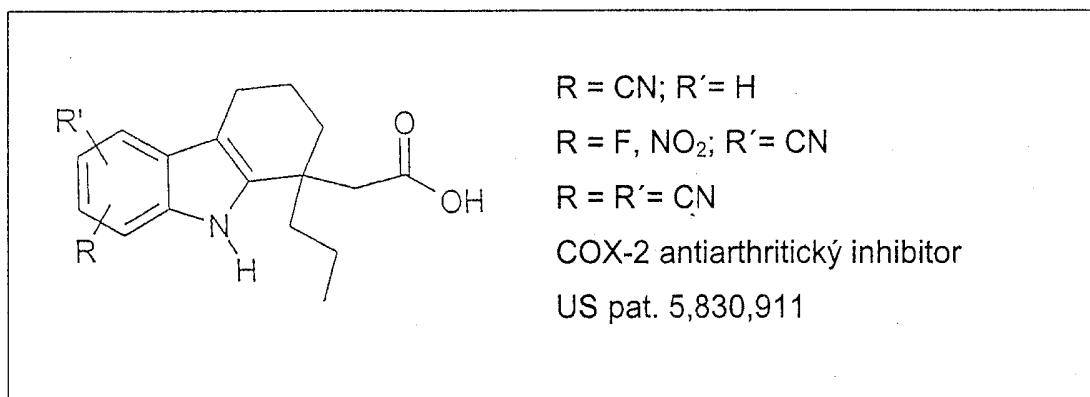
(2) $n = 1$ tetrahydrokarbazol

(3) $n = 2$ hexahydrocyklohept[b]indol

15.05.03

- 6 -

US patent 5,830,911; US patent 4,927,842 a US patent 4,616,028 popisují sloučeniny tetrahydrokarbazolu s protizánětlivými účinky obecného vzorce:



Sloučeniny popisované ve výše uvedených publikacích jsou odlišné od sloučenin nárokových v předkládaném vynálezu.

Přes pokrok v posledních letech se na farmaceutický průmysl zabývající se vyhledáváním nových léčiv pro léčbu nádorových onemocnění a poruch charakterizovaných abnormální angiogenezí, spoléhá ještě mnoho odborníků z oblasti medicíny jako na jednu z nejslibnějších oblastí.

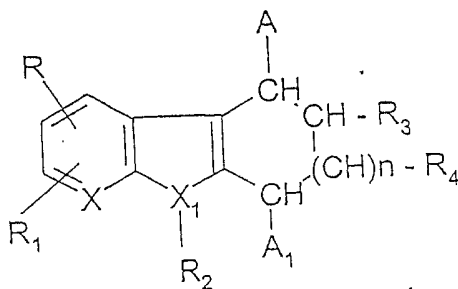
Ve skutečnosti až dosud přetrvává velká potřeba nových sloučenin schopných blokovat nebo interferovat s nádorovými onemocněními a

onemocněními způsobenými abnormální angiogenezí. Jak již bylo výše zmíněno, mezi tato onemocnění patří nádory, metastázy nádorů, arthritická onemocnění, diabetická retinopatie, psoriáza, chronické záněty a arterioskleróza.

Podstata vynálezu

Zde popisovaný vynález se týká sloučenin majících tricyklickou strukturu typu tetrahydrocyklopent[b]indolu (1), tetrahydrokarbazolu (2) a hexahydrocyklohept[b]indolu (3), postupu jejich přípravy a farmaceutických přípravků, které je obsahují pro léčbu nádorů a onemocnění spojených s abnormální angiogenezí.

Jmenované sloučeniny mají následující obecný vzorec (I):



(I)

kde:

$X = \text{CH}, \text{N}$

$X_1 = \text{O}, \text{S}, \text{N}, \text{CH}$

R a R_1 , které mohou být stejné nebo různé, se vybírají ze skupiny sestávající z: $-\text{H}$, OH , OR_5 , kde R_5 může být C_1 - C_4 alkyl nebo benzyl, a pokud obě skupiny OR_5 spolu sousedí, je R_5 methylen; nebo mohou být R a R_1 nezávisle na sobě nitroskupinou, aminoskupinou, případně mono- nebo disubstituovaným C_1 - C_4 alkylem; karboxylem; alkoxy (C_1 - C_4) karbonylem;

R a R_1 mohou společně vytvářet alifatickou nebo aromatickou cyklickou skupinu s 5 nebo 6 atomy;

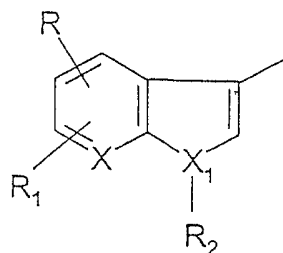
pokud $X_1 = N, CH$, potom se

R_2 vybírá ze skupiny sestávající z $-H$, fenyly, benzylu, lineárního nebo rozvětveného C_1-C_6 alkylu;

n = celé číslo od 0 do 4;

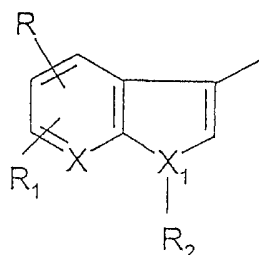
R_3 , která může být stejná nebo odlišná od R_4 může být: $-H$, $-OH$, $-OR_6$, kde R_6 je lineární nebo rozvětvený C_1-C_4 alkyl, nebo pokud $R_3 = R_4 = OR_6$ a sousedí spolu, je R_6 isopropyliden

A =



a $A_1 = H$

$A_1 =$



a $A = H, R_7$

$R_7 = C_1-C_4$ lineární nebo rozvětvený alkyl, případně substituovaný jednou nebo dvěma skupinami OH , OR_6 , v případě dvou sousedních skupin je OR_6 isopropylidenem; nebo je R_7 formyl (CHO), nebo oxim ($CH=NOH$).

Vynález zahrnuje všechny možné isomery, stereoisomery a jejich směsi, metabolity a jejich možné metabolické prekurzory nebo bioprekurzory (nazývané prekurzory léčiva) uvedeného obecného vzorce.

Nyní bylo zjištěno, že sloučeniny obecného vzorce (I) charakterizované přítomností dvou aromatických bází (indolu nebo jednoho z jeho derivátů), u kterých je první kondenzována na nasycený kruh tetrahydrokarbazolového typu v poloze 2 – 3, a druhá aromatická báze vázaná v poloze 3 je přítomna jako substituent v benzylové poloze nasyceného kruhu, mají neočekávané protinádorové a antiangiogenní vlastnosti.

Sloučeniny obecného vzorce (I) jsou tudíž předmětem zde popisovaného vynálezu.

Dalším předmětem zde popisovaného vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce (I) a jejich použití v oblasti medicíny.

Dalším předmětem zde popisovaného vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce (I) a postup jejich přípravy.

Dalším předmětem zde popisovaného vynálezu je farmaceutický přípravek obsahující jako účinnou složku sloučeninu obecného vzorce (I) a alespoň farmaceuticky přijatelný excipient a/nebo ředící látku.

Dalším předmětem zde popisovaného vynálezu je farmaceutický přípravek obsahující jako účinnou složku sloučeninu obecného vzorce (I) k léčbě patologických nádorů, ve kterých nádor náleží do skupiny skládající se ze sarkomu, karcinomu, karcinoidu, kostního nádoru, neuroendokrinního nádoru, lymfoidní leukemie, akutní promyelocytární leukemie, myeloidní leukemie, monocytické leukemie, megakaryoblastické leukemie a Hodgkinsovy choroby.

Dalším předmětem zde popisovaného vynálezu je použití sloučenin obecného vzorce (I) k přípravě léčiva s antiangiogenními účinky.

Dalším předmětem zde popisovaného vynálezu je použití sloučenin obecného vzorce (I) k prevenci nastupujících nádorových metastáz.

Dalším předmětem zde popisovaného vynálezu je použití sloučenin obecného vzorce (I) k léčbě arthritického onemocnění.

Dalším předmětem zde popisovaného vynálezu je použití sloučenin obecného vzorce (I) k léčbě diabetické retinopatie.

Dalším předmětem zde popisovaného vynálezu je použití sloučenin obecného vzorce (I) k léčbě psoriazy.

Dalším předmětem zde popisovaného vynálezu je použití sloučenin obecného vzorce (I) k léčbě chronických zánětlivých onemocnění.

Dalším předmětem zde popisovaného vynálezu je použití sloučenin obecného vzorce (I) k léčbě arteriosklerozy.

Jak již bylo výše uvedeno, růst primárního nádoru je podporován dobrou vaskularizací nádorové tkáně a nadbytečná neoangiogeneze může být vysoce nepříznivým faktorem v prognóze neoplasmy. Odpovídající přísun kyslíku a živin do místa nádoru ve skutečnosti podporuje rychlý růst nádoru samotného.

Je dobře známo, že lékařům dostupné terapeutické úkony při léčbě nádorů jsou stále pro prevenci u mnoha pacientů umírajících na tato onemocnění nedostačující. Také je velmi dobře známo, že většina onkologických pacientů je léčena ne jedním protirakovinovým léčivem, ale kombinací několika protirakovinových látek.

Nutnost podávání protirakovinových léčiv v kombinaci přihlíží k tomu, že působení v různých metabolických oblastech vede v některých případech k úplnému vymizení nádoru, zatímco jiné látky prodlužují pacientovi život a/nebo zlepšují kvalitu života tohoto léčeného pacienta.

Až dosud stále přetrvává potřeba hledání nových sloučenin, které by se použily v boji proti rakovině v kombinaci se známými sloučeninami.

Sloučeniny podle zde popisovaného vynálezu mohou být použity v kombinaci s jedním nebo více protirakovinovými léčivy.

Dalším předmětem zde popisovaného vynálezu je kombinace sloučenin obecného vzorce (I) s jedním nebo více známými protirakovinnými léčivy.

Dalším předmětem zde popisovaného vynálezu je farmaceutický přípravek obsahující kombinaci sloučenin obecného vzorce (I) s jedním nebo více protirakovinovými léčivy a jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými excipienty nebo vehikuly.

Dalším předmětem zde popisovaného vynálezu je farmaceutický přípravek obsahující jako účinnou složku sloučeninu obecného vzorce (I) v kombinaci s jednou nebo více známými protinádorovými sloučeninami, ve kterých se protinádorová sloučenina vybírá ze skupiny sestávající z alkylačních látek, topoisomérázových inhibitorů, antitubulinových látek, interkalačních (vložených) sloučenin, antimetabolitů, přírodních produktů, jako je například alkaloid z barvínku, epipodophyllo toxinů, antibiotik, enzymů, taxanů a cytodiferenciačních sloučenin.

Dalším předmětem zde popisovaného vynálezu je použití kombinace sloučenin obecného vzorce (I) s protirakovinovými sloučeninami k přípravě léčiva k léčbě nádoru charakterizovaná tím, že sloučenina obecného vzorce (I) je přítomna jako koadjuvans protirakovinové sloučeniny.

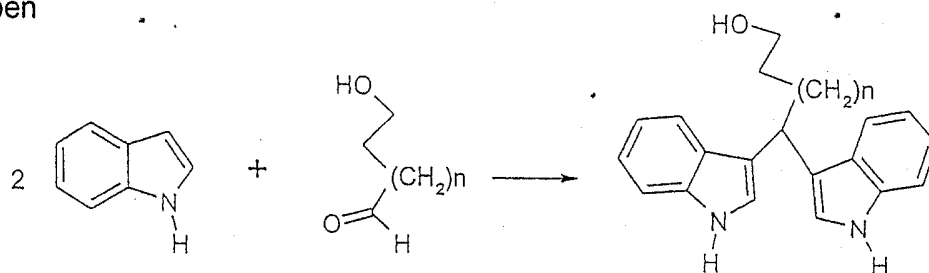
Následující příklady vynález ilustrují.

Syntéza cyklizovaných produktů sestává ze dvou stupňů: první stupeň zahrnuje kondenzaci hydroxyaldehydu v geminální poloze se 2 aromatickými bázemi;

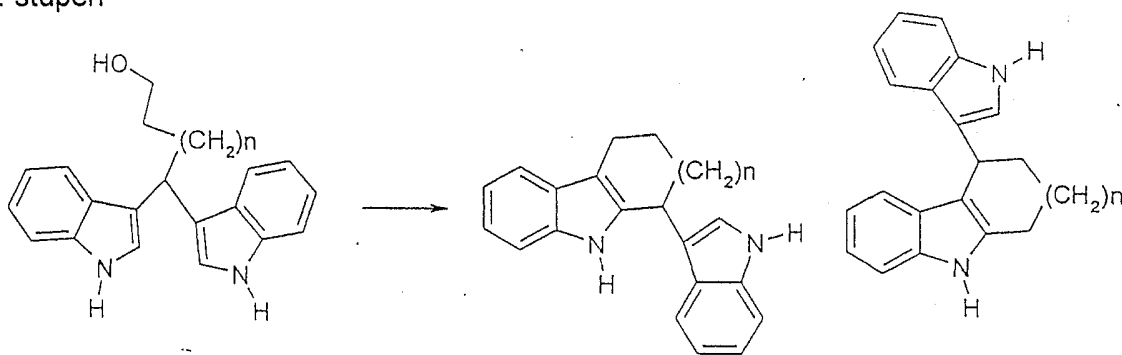
druhý stupeň spočívá v cyklizační reakci s DAST (diethylaminosulfo trifluorid).

Toto pořadí syntézy, i když s výjimkami, může reprezentovat postup syntézy použitý k přípravě všech zde popisovaných derivátů. V zájmu jednoduchosti popisu to je ilustrováno na sloučeninách obecného vzorce (I), kde X je CH, X_1 je NH a R_3 a R_4 je vodík. Je jasné, že odborníci z této oblasti mohou sloučeniny obecného vzorce (I) připravovat z vhodných výchozích látek a použít vhodné chemikálie jednoduše podle svých vlastních obecných znalostí nebo s ohledem na dostupné standardní příručky.

1. stupeň



2. stupeň



Jak odborníci z této oblasti jistě postihnou, první stupeň syntézy zahrnuje přípravu meziproduktů s bisindolovou strukturou.

Jejich příprava může být prováděna různými způsoby.

Postup A: Syntéza derivátů s manofuranosou.

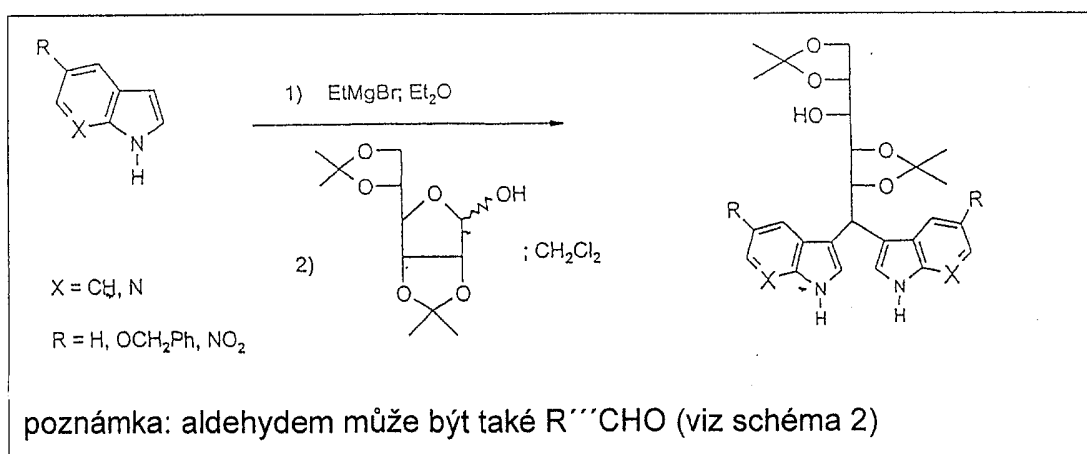
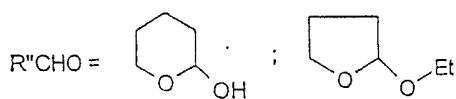
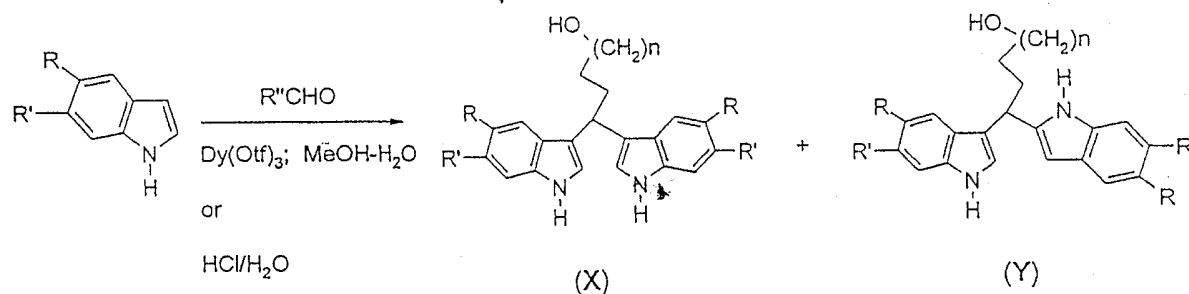


Schéma (1)

Reakce (Tetrahedron Asymmetry, 8,(17), 2905 – 2912, 1997): Indol nebo jeho deriváty (1 mmol) byl rozpuštěn v bezvodém Et₂O (50 ml). Pomalu byl k němu přidáván roztok ethylmagneziumbromidu v etheru (3M) (0,33 ml; 1 mmol). Takto získaný roztok byl ponechán za míchání po několik minut v bezvodém prostředí; byla získána bílá hořčnatá sůl tohoto derivátu. Ether byl odpařen a získaný bílý zbytek byl rozpuštěn v bezvodém CH₂Cl₂. Roztok byl ponechán za laboratorní teploty po dobu 12 a pod refluxem 16 hodin. Zpracování: roztok byl ochlazen (nejde spíše o vysolení ? – pozn. překl.) přidavkem nasyceného roztoku NaHCO₃ a 10 % NH₄Cl. Organická fáze byla oddělena, vysušena nad Na₂SO₄ a odpařeno. Požadovaný produkt byl přečištěn flash chromatografií (hexan/acetone).

Postup B: Syntéza derivátů hydroxyaldehydu



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

Schéma (2)

Reakce: indol nebo jeho derivát (2 mmol) byl rozpuštěn s aldehydem (5-hydroxypentanal nebo 2-ethoxytetrahydrofuran) (1 mmol) v 15 ml MeOH/H₂O (2 : 1). Nakonec byl přidán dysprosium triflát a směs ponechána za laboratorní teploty reagovat po dobu 6 hodin a při 80°C 36 hodin.

Zpracování: Reakční směs byla ochlazená (?spíše vysolena ?) 10 % NaHCO₃ a extrahováno CH₂Cl₂. Extrakty byly vysušeny nad Na₂SO₄ a odpařeny. Surový zbytek byl přečištěn preparativní HPLC a izolovány dva stereoizomery (X) a (Y).

Postup C: Cyklizační reakce mannofuranosových derivátů

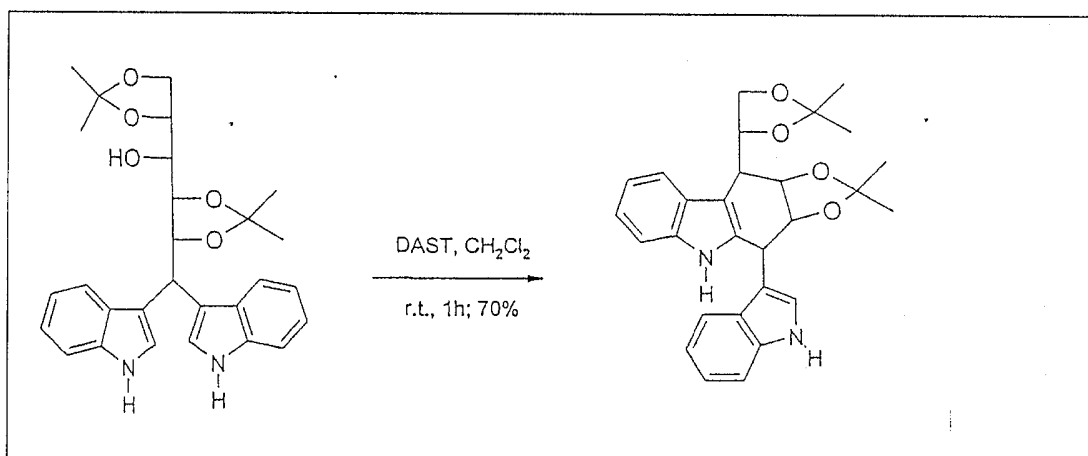


Schéma (3)

Reakce: Bis-indolylový derivát (476 mg; 1 mmol) byl rozpuštěn v CH₂Cl₂ (80 ml). Do roztoku byl za laboratorní teploty přidán diethylaminosulftrifluorid (DAST) (400 µl; 3 mmol).

Jde o rychlou reakci.

Zpracování: po 60 minutách byl přidán 10 % roztok NaHCO₃ a extrahováno CH₂Cl₂. Organické extrakty byly vysušeny nad Na₂SO₄ a odpařeny. Reakční

produkty přítomné v této surové směsi byly izolovány preparativní TLC nebo lépe preparativní HPLC RP-18.

Postup D: Cyklizační reakce derivátů s hydroxyaldehydem

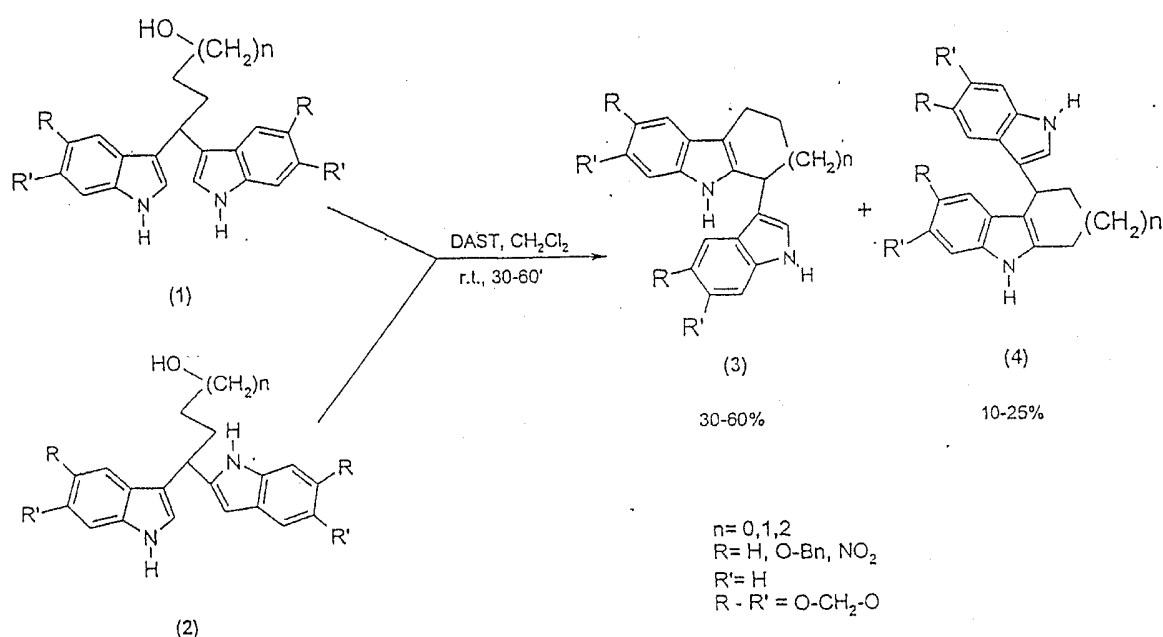


Schéma (4)

Reakce: Symetrický derivát (1) nebo asymetrický derivát (2) (1 mmol) byl rozpuštěn v CH_2Cl_2 (20 ml). K roztoku byl za teploty od 0 °C do laboratorní teploty přidán roztok DAST (200 μ l; 1,5 mmol). Jde o rychlou reakci. Po 15 až 20 minutách výchozí produkt zreagoval téměř úplně.

Zpracování: Po 30 minutách byl přidán 10 % roztok $NaHCO_3$ a takto získaný roztok extrahován CH_2Cl_2 . Organická fáze byla vysušena nad Na_2SO_4 a odpařeno. Reakční produkty obsažené v tomto surovém produktu byly

izolovány preparativní TLC chromatografií nebo lépe preparativní HPLC – RP-18.

Z výchozích symetrických nebo asymetrických látek byl vytvořen jak derivát se sekundárním indolovým zbytkem směrem k dolní části (3) s výtěžkem 30 až 60 %, tak derivát s indolovým zbytkem směrem k horní části (4); ten je přítomen v poměru k ostatním v množství mezi 10 a 25 %.

Postup E: Debenzylační reakce

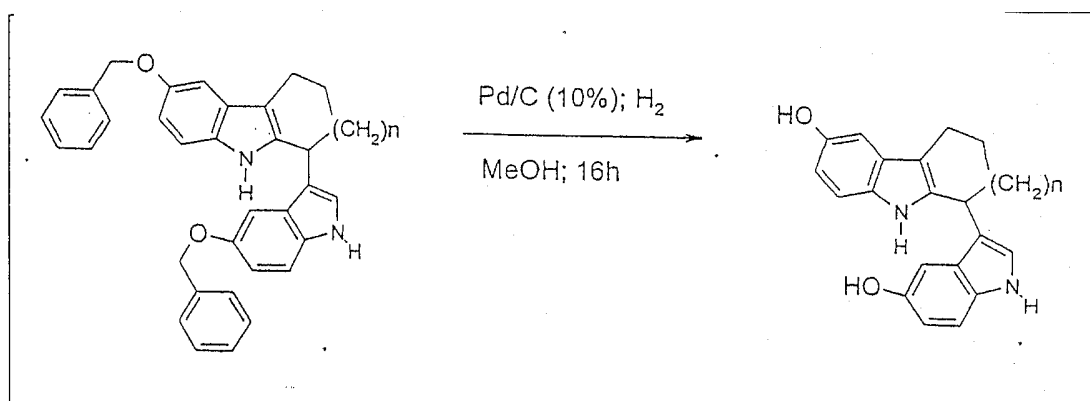


Schéma (5)

Reakce: Benzylovaný derivát (1 mmol) byl rozpuštěn v CH₃OH (50 ml).

K roztoku byl za laboratorní teploty přidán katalyzátor (10 % Pd/C; 30 mg).

Takto získaný roztok byl ponechán pod vodíkovou atmosférou (60 psi).

Po 16 hodinách výchozí produkt zcela zreagoval.

Zpracování: Katalyzátor se odfiltroval. Organická fáze byla odpařena. Produkt s odstraněnou ochranou byl přečištěn flash chromatografií. Výtěžek je 85 %.

Postup F: Reakce k odstranění ochrany

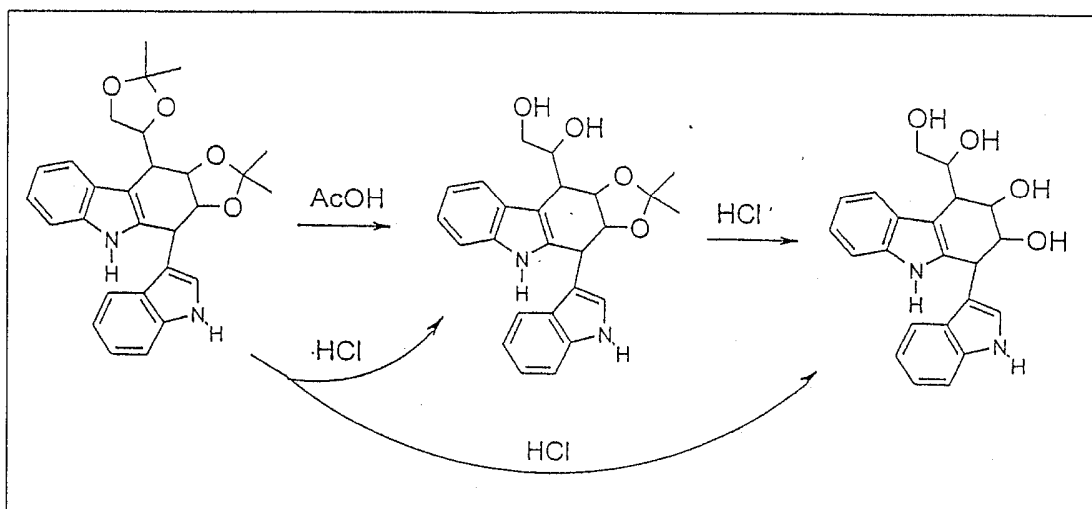


Schéma (6)

Reakce: chráněný produkt (1 mmol) byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (THF) (50 ml). K roztoku byla přidána 1 N HCl. Takto získaný roztok byl ponechán stát 1 hodinu při 20 až 40 °C. Za tu dobu výchozí produkt zcela zreagoval. Získaný základní produkt s odstraněnou ochranou byl požadovaným produktem.

Pokud se zmiňujeme pouze o produktu s odstraněnou ochranou na hexacyklickém zbytku, lze tohoto odstranění ochrany dosáhnout kyselou hydrolýzou za nízké teploty (extrakce 1N HCl za nízké teploty po dobu 30 až 60 minut).

Zpracování: Získaný produkt (vedi es. 1) byl třepán s nasyceným roztokem NaHCO_3 . THF byl odpařen a potom byl produkt extrahován AcOEt.

Organická fáze byla odpařena a konečný produkt s odstraněnou ochranou byl přečištěn flash chromatografií.

Výtěžek je 85 %.

Postup G: Oxidační reakce

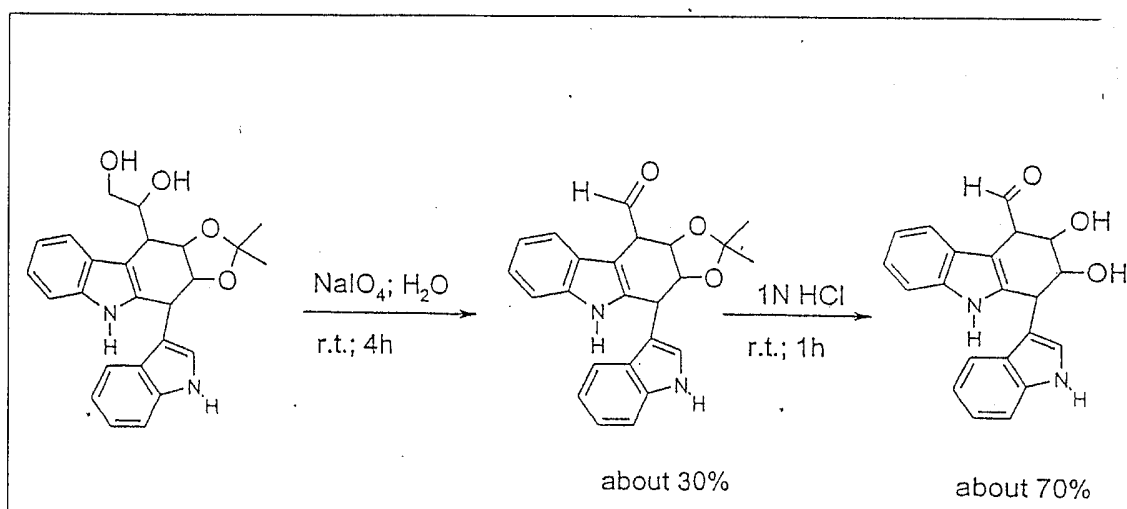


Schéma (7)

Reakce: Aldehyd (1 mmol) byl rozpuštěn ve 20 ml MeOH. K roztoku byl přidán NaIO_4 (1 mmol) a rozpuštěno ve 2 ml H_2O .

Takto získaný roztok byl ponechán stát při laboratorní teploty po dobu 4 hodin.

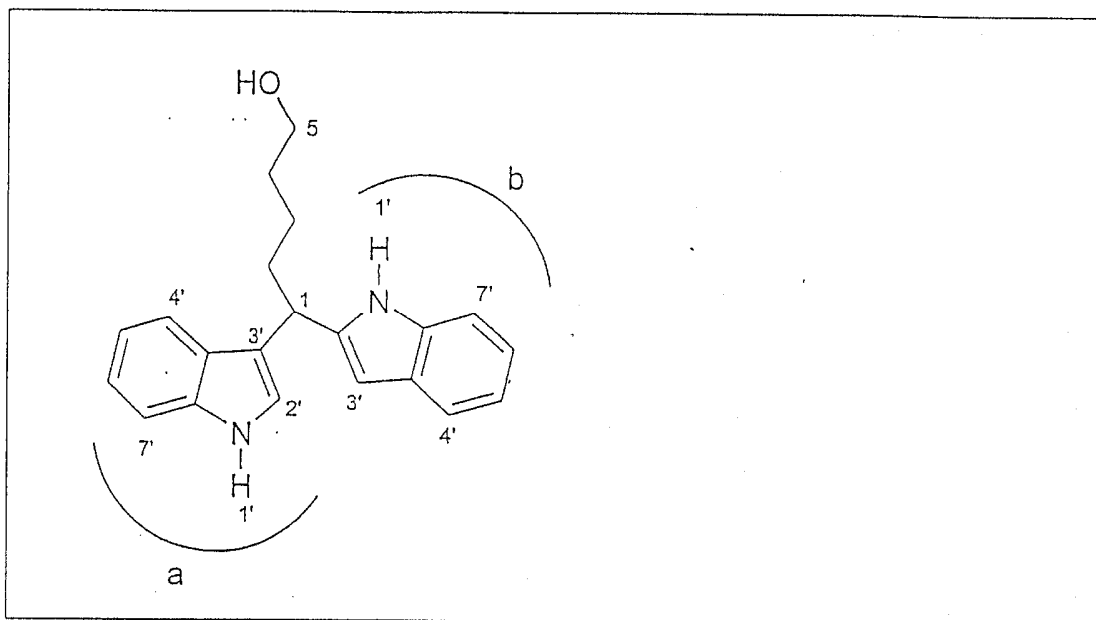
Zpracování: 1. stupeň: Byl přidán vodný roztok $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Organické rozpouštědlo bylo odpařeno a zbytek extrahován AcOEt.

2. stupeň: Z chráněného meziproductu lze ochranu odstranit podle popisu ve schématu 6.

Příklady provedení

Příklad 1

- ST 1345



(R,S)-5-hydroxy-1,1-(indol-2-yl, indol-3-yl)-pentan

TLC (Hexan/isopropanol = 97,5/2,5) : 0,5

HPLC RP-18 Waters 250 x 4,6 (70 % H₂O, 30 % CH₃CN, průtok 1 ml.min⁻¹):
6,16

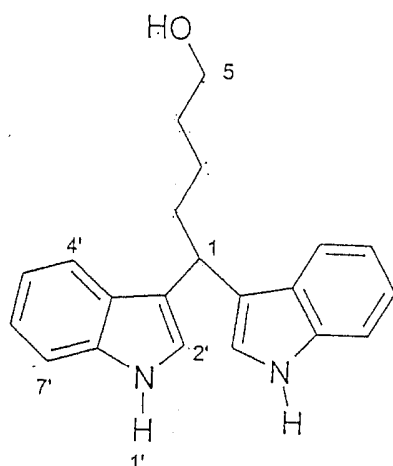
NMR 300 MHz (H⁻¹, CDCl₃): H₁ (4,30 t, 1H); H₅ (3,5 t, 2H); H₂₋₄ (1,4 - 1,5 - 2,1 m, 6H); H_{1'b} - H_{1'a} (7,8 - 8,0 s, 2H); H_{4'b} (7,5 m, 1H); H_{7'a} (7,4 d, 1H); H_{7'b} (7,22 d, 1H); H_{4'a}; 5'a; 5'b; 6'a; 6'b; (6,9 - 7,2 m, 5H); H_{2'a} (6,96 d, 1H); H_{3'b} (6,4 d, 1H).

Molekulová hmotnost ionizované sloučeniny (M⁻): 317

Elementární analýza: vypočteno: C = 79,21 %; H = 6,96 %; N = 8,79 %;
nalezeno: C = 78,64 %; H = 7,15 %; N = 8,45 %.

Příklad 2

ST 1346



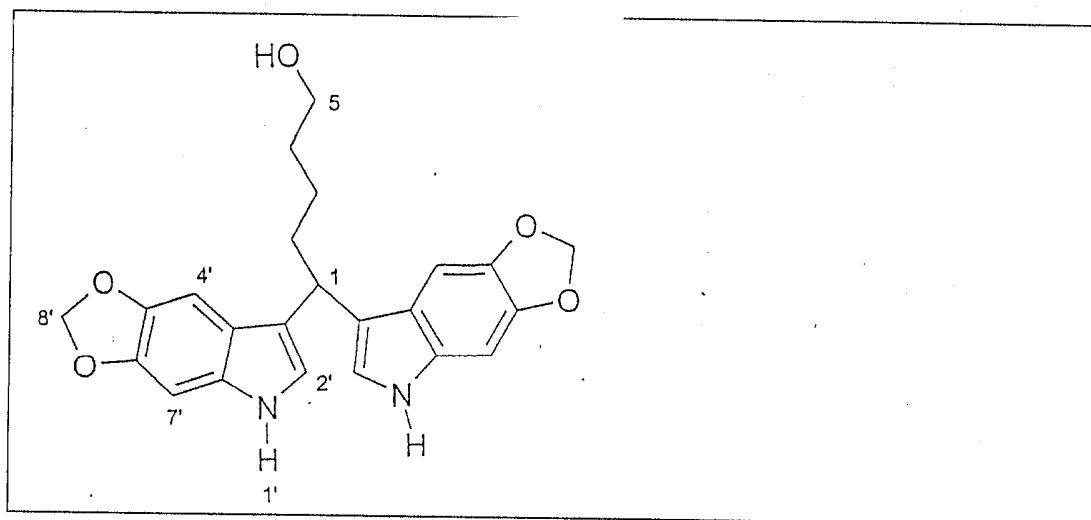
5-hydroxy-1,1-di-(indol-3-yl)-pentan

TLC (Hexan/isopropanol = 97,5/2,5) : 0,43

HPLC RP-18 Waters 250 x 4,6 (40 % H₂O, 60 % CH₃CN, průtok 1 ml.min⁻¹):
5,36NMR 300 MHz (H -1, CDCl₃): H₁ (4,7 t, 1H); H₅ (3,8 t, 2H); H₄ (2,3 m, 2H); H₃ (1,7 m, 2H); H₂ (1,8 m, 2H); H_{2'} (7,2 s, 2H); H_{5'} (7,15 t, 2H); H_{6'} (7,4 t, 2H); H_{4'} (7,5 d, 2H); H_{7'} (7,8 d, 2H); H_{1'} (8,15 br.s, 2H).NMR 300 MHz (C - 13, CDCl₃): C₁ (34,2); C₂ (33,0); C₃ (24,6); C₄ (35,7); C₅ (63,2); C_{7'} (111,2); C_{6'} (119,2); C_{4'} (119,8); C_{3'} (120,4); C_{5'} (121,6); C_{2'} (122); C_{3'}bis (127,2); C_{7'}bis (136,7).Molekulová hmotnost ionizované sloučeniny (M⁺): 317Elementární analýza: vypočteno: C = 79,21 %; H = 6,96 %; N = 8,79 %;
nalezeno: C = 78,70 %; H = 7,29 %; N = 8,39 %.

Příklad 3

ST 1422



5-hydroxy-1,1-di-(5,6-methylenedioxy-indol-3-yl)-pentan

TLC (Hexan/isopropanol = 97,5/2,5) : 0,55

HPLC RP-18 (50 % H₂O, 50 % CH₃CN, průtok 1 ml.min⁻¹): 6,7

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

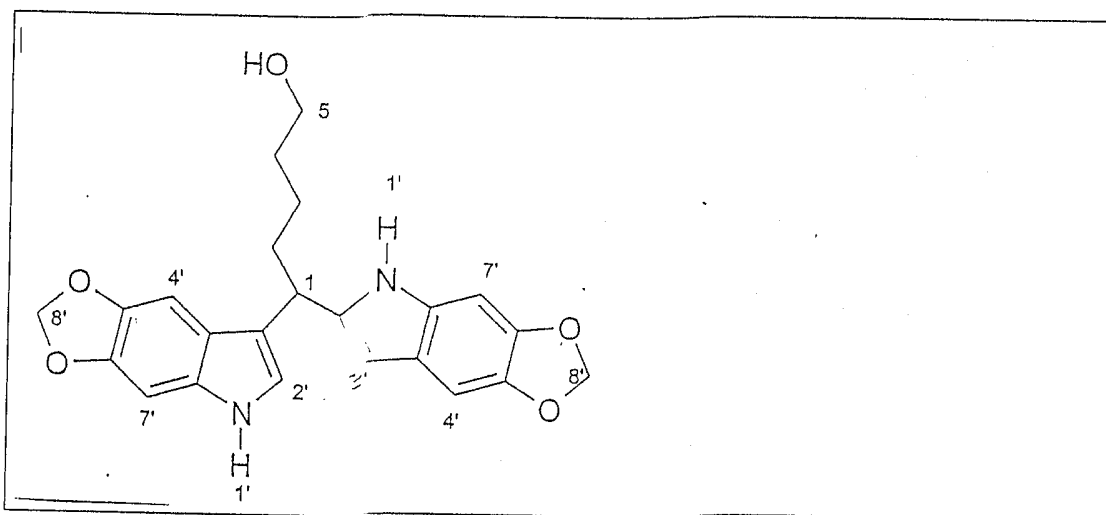
Molekulová hmotnost ionizované sloučeniny (M⁺): 407

Elementární analýza: vypočteno: C = 67,97 %; H = 5,46 %; N = 6,89 %; nalezeno v souladu s teorií.

Bod tání: 200 °C

• Příklad 4

ST 1423



(R,S)-5-hydroxy-1,1-di-(5',6'-methylenedioxy-indol-2-yl, 5'', 6''-methylenedioxy-indol-3-yl)-pentan

TLC (Hexan/isopropanol = 97,5/2,5) : 0,63

HPLC RP-18 (50 % H₂O, 50 % CH₃CN, průtok 1 ml.min⁻¹): 8,2

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

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

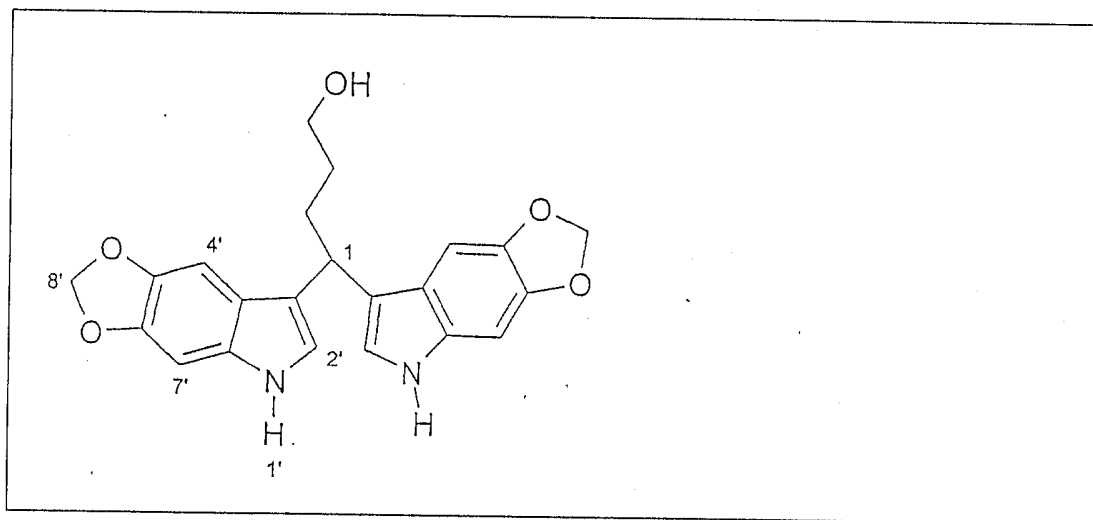
Molekulová hmotnost ionizované sloučeniny (M⁺): 407

Elementární analýza: vypočteno: C = 67,97 %; H = 5,46 %; N = 6,89 %; nalezeno v souladu s teorií.

Bod tání: 220°C

Příklad 5

ST 1730



4-hydroxy-1,1-di-(5',6'-methylenedioxy-indol-3-yl)- butan

TLC (Hexan/isopropanol = 75/25) : 0,44

HPLC RP-18 (60 % H₂O, 40 % CH₃CN, průtok 1 ml.min⁻¹): 17,5

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

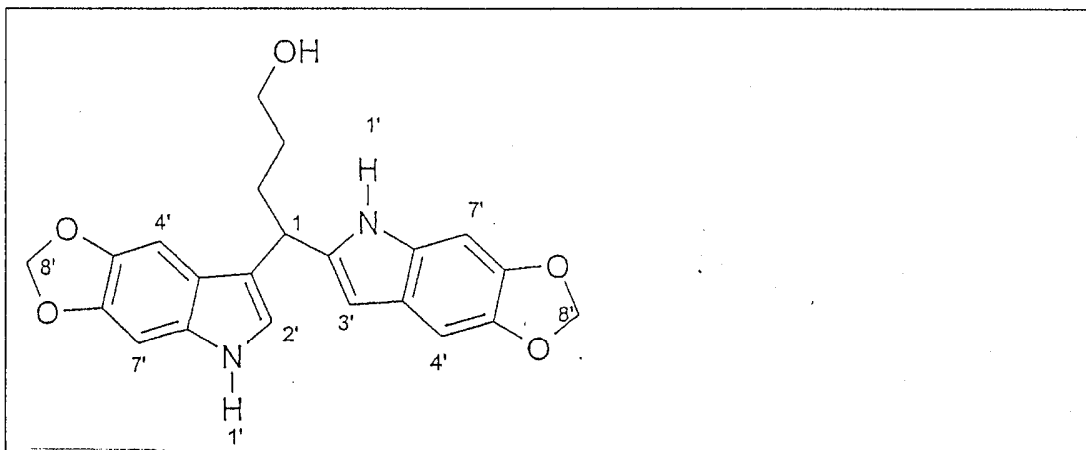
Molekulová hmotnost ionizované sloučeniny (M⁺): 393

Elementární analýza: vypočteno: C = 67,34 %; H = 5,14 %; N = 7,14 %;
 nalezeno v souladu s teorií.

Bod tání: 240°C

Příklad 6

ST 1731



(R,S)-4-hydroxy-1,1-di-(5',6'-methylenedioxy-indol-2-yl,5'',6''- methylenedioxy-indol-3-yl)-butan

TLC (Hexan/isopropanol = 75/25) : 0,41

HPLC RP-18 (60 % H₂O, 40 % CH₃CN, průtok 1 ml.min⁻¹): 23,4

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

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

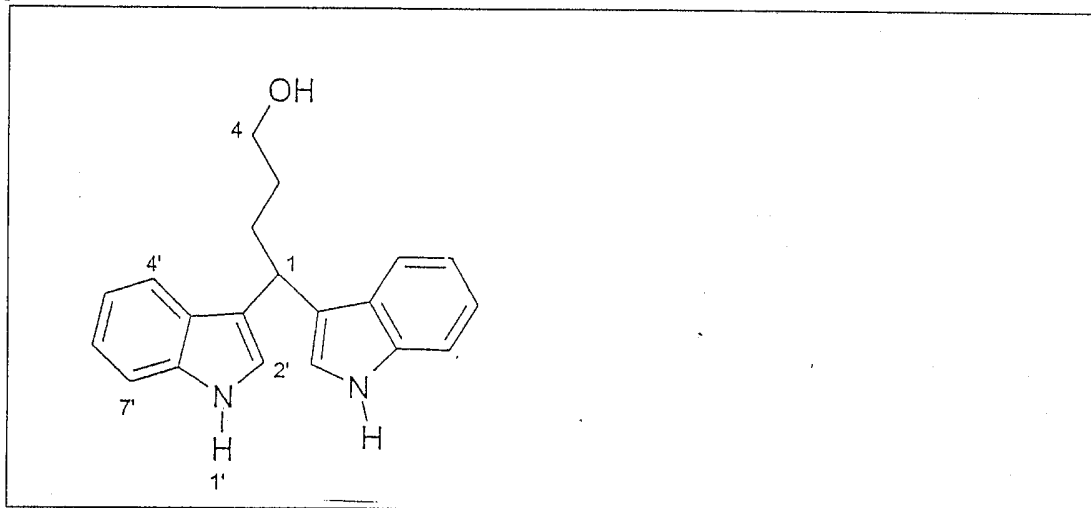
Molekulová hmotnost ionizované sloučeniny (M⁺): 391

Elementární analýza: vypočteno: C = 67,34 %; H = 5,14 %; N = 7,14 %; nalezeno v souladu s teorií.

Bod tání: 205 °C

Příklad 7

ST 1707



1,1-di-(indol-3-yl)-4-hydroxy-butan

TLC (Hexan/AcOEt = 1/1) : 0,26

HPLC RP-18 (50 % H₂O, 50 % CH₃CN, průtok 1 ml.min⁻¹): 8,3

NMR 300 MHz (H -1, CD₃CN) : H₁ (4,3 t, 1H); H₂ (2,2 m, 2H); H₃ (1,4 m, 2H);
 H₄ (3,4 t, 2H); H_{2'} (7,2 s, 2H); H_{5'} (6,8 t, 2H); H_{6'} (6,9 t, 2H); H_{4'} (7,2 d, 2H);
 H_{7'} (7,5 d, 2H); H_{1'} (10,7 br.s, 2H).

NMR 300 MHz (C – 13, CD₃CN): C₁ (61,5); C₂₋₃ (32,2); C₄ (34); C_{7'} (112); C_{6'}
 (118,5); C_{3'} - C_{4'} (119,5 – 119,7); C_{5'} (121,2); C_{2'} (121,6); C_{3'}bis (127,4); C_{7'}bis
 (137,1).

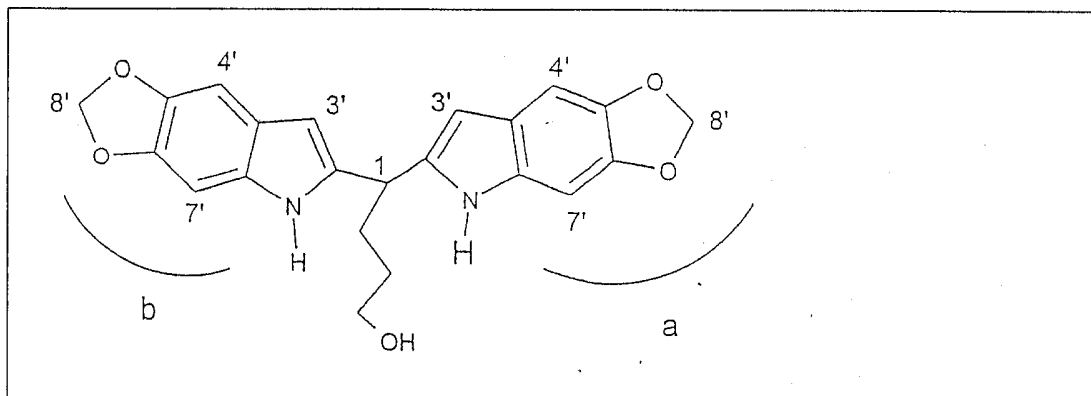
Molekulová hmotnost ionizované sloučeniny (M⁺): 303

Elementární analýza: vypočteno: C = 78,92 %; H = 6,62 %; N = 9,20 %;
 nalezeno v souladu s teorií.

Bod tání: 110 – 115 °C.

Příklad 8

ST 1750



4-hydroxy-1,1-di-(5',6'-methylenedioxy-indol-2-yl)-butan

TLC (Hexan/isopropanol = 75/25) : 0,60

HPLC RP-18 (60 % H₂O, 40 % CH₃CN, průtok 1 ml.min⁻¹): 19,9

NMR 300 MHz (H⁻1, CD₃CN): H₁ (4,3 t, 1H); H₂ (2,3 m, 2H); H₃ (1,6 m, 2H);
 H₄ (3,6 q, 2H); H₈ (6,0 s, 4H); H_{4'}-H_{7'} (6,9 – 7,02 s, 4H); H_{3'} (6,4 s, 2H); H_{1'}
 (9,1 brs, 2H).

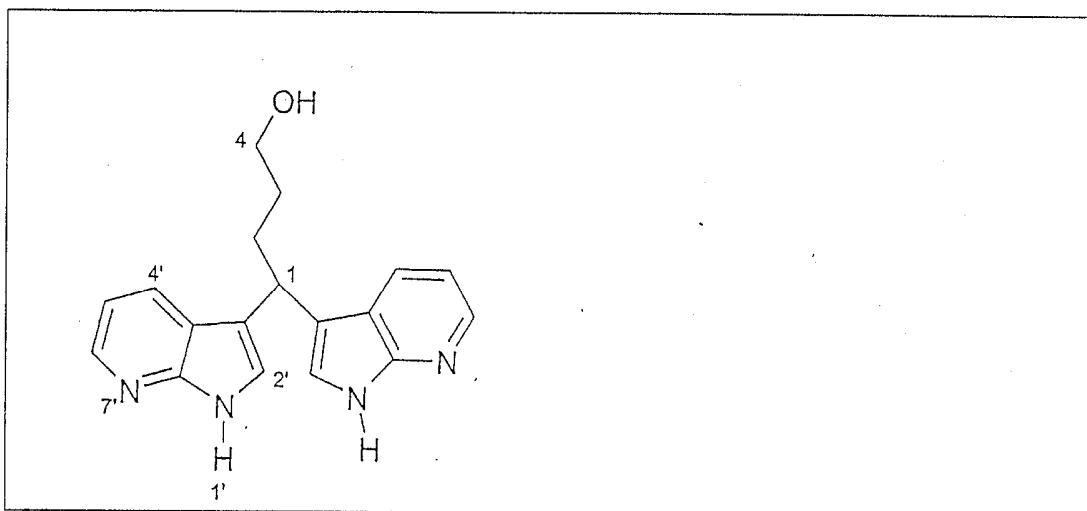
Molekulová hmotnost ionizované sloučeniny (M⁻): 391

Elementární analýza: vypočteno: C = 67,34 %; H = 5,14 %; N = 7,14 %;
 nalezeno v souladu s teorií.

Bod tání: 250 °C.

Příklad 9

ST 1866



1,1-di-(7'-aza-indol-3-yl)-4-butanol

TLC (Hexan/AcOEt = 75/25) : 0,18

HPLC RP-18 (60 % H₂O, 40 % CH₃CN, průtok 1 ml.min⁻¹): 4,4

NMR 300 MHz (H -1, CD₃OD) : H₁ (4,4 t, 1H); H₂ (2,3 m, 2H); H₃ (1,6 m, 2H);
H₄ (3,6 t, 2H); H_{2'} (7,3 s, 2H); H_{5'} (6,9 m, 2H); H_{4'} (8,1 t, 2H); H_{6'} (7,8 d, 2H).

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

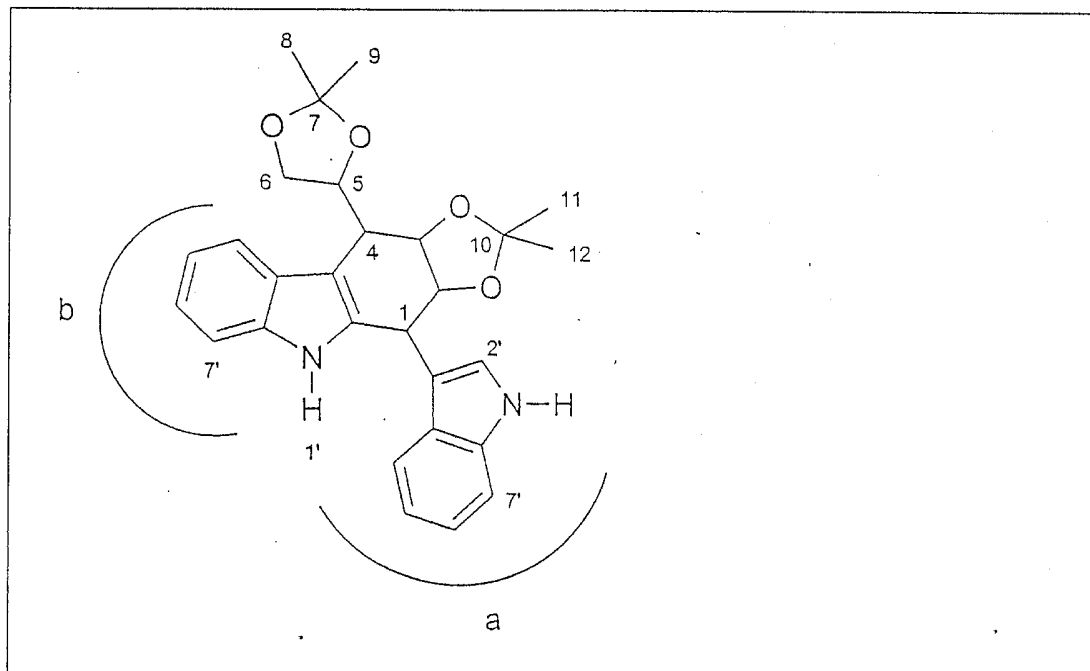
Molekulová hmotnost ionizované sloučeniny (M⁺): 305

Elementární analýza: vypočteno: C = 70,57 %; H = 5,92 %; N = 18,29 %;
nalezeno v souladu s teorií.

Bod tání: 221 °C.

Příklad 10

ST 1372



1-(indol-3-yl)-2,3-O-isopropyliden-4-(2,3-O-isopropylidenethyl)-
tetrahydrokarbazol

TLC (Hexan/acetone = 8/2) : 0,75

HPLC RP-18 Waters 300 x 3,3 (40 % H₂O, 60 % CH₃CN, průtok 1 ml.min⁻¹):
12,8

Racemická směs

NMR 300 MHz (H₂O, CH₃CN): H₁+ H₃ (4,52 m, 1H); H₂ (4,64 m, 1H); H₄ (3,66 m, 1H); H₅ (4,67 m, 1H); H₆ (3,97/3,69 m, 2H); H₈ (1,42 s, 3H); H₉ (1,32 s, 3H); H₁₁ (1,46 s, 3H); H₁₂ (1,38 s, 3H); H_{2'a} (6,94 s, 1H); H_{4'a} (7,51 d, 1H);

H_{4'b} (7,69 d, 1H); H_{6'a} (7,16 m, 1H); H_{6'b} (7,09 m, 1H); H_{7'a} (7,47 d, 1H); H_{7'b} (7,26 d, 1H); H_{1'a} (9,0 s, 1H); H_{1'b} (8,3 s, 1H).

NMR 300 MHz (C – 13, CH₃CN): C₁ (38,15); C₂ (80,77); C₃ (75,9); C₄ (40,77); C₅ (78,0); C₆ (68,33); C₈ (25,5); C₉ (26,8); C₁₁ (25,9); C₁₂ (28,3); C_{2'a} (124,5); C_{2'b} (135,7); C_{3'a} (115,9); C_{3'b} (107,6); C_{6'a} (122,7); C_{6'b} (121,9); C_{7'a} (112,5); C_{7'b} (111,9); C_{8'a} (127,5); C_{8'b} (128,2); C_{9'b} (137,7); C_{9'a} (137,9).

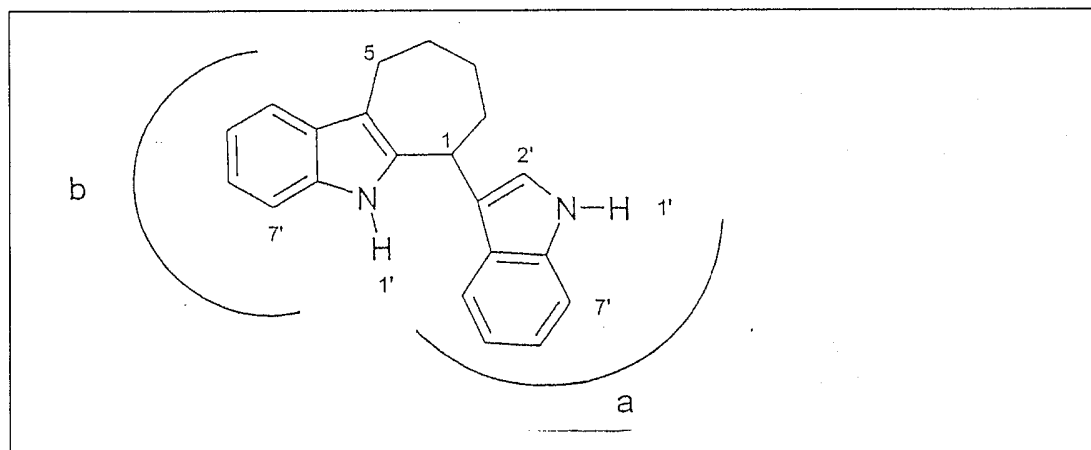
Molekulová hmotnost ionizované sloučeniny (M⁺): 459

Elementární analýza: vypočteno: C = 73,34 %; H = 6,59 %; N = 6,11 %;
nalezeno: C = 73,11 %; H = 6,63 %; N = 5,55 %;

Bod tání: 204 - 206 °C.

Příklad 11

ST 1381



1-(indol-3-yl)-indo[2,3a]cykloheptan ~

TLC (Hexan/isopropanol = 95/5 : 0,22

HPLC RP-18 Waters 300 x 3,3 (40 % H₂O, 60 % CH₃CN, průtok 1 ml.min⁻¹):
22,1

Racemická směs

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

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

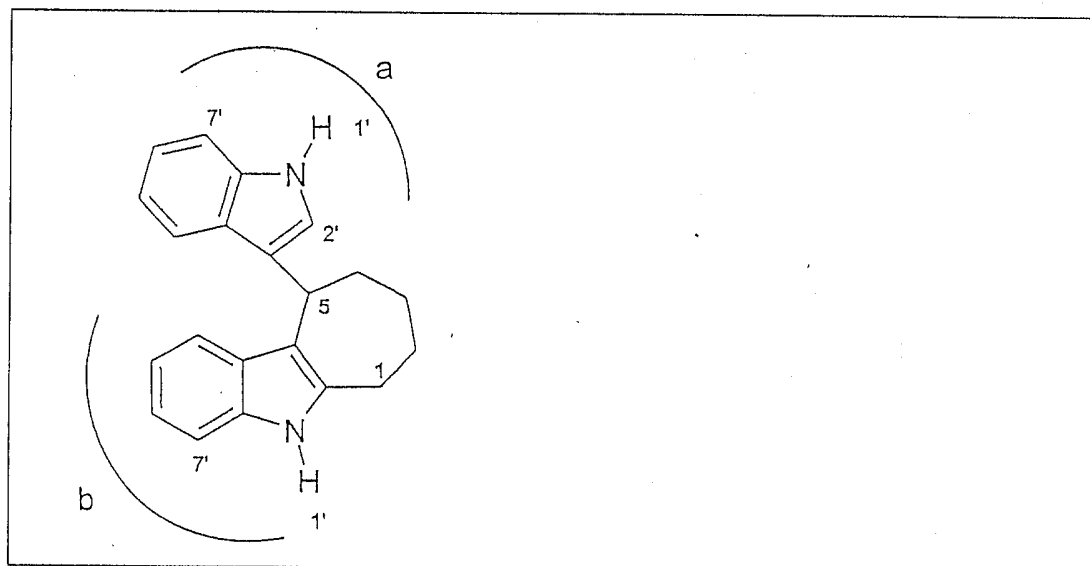
Molekulová hmotnost ionizované sloučeniny (M⁺): 299

Elementární analýza: vypočteno: C = 83,96 %; H = 6,71 %; N = 9,33 %;
nalezeno: C = 81,19 %; H = 6,50 %; N = 9,03 %;

Bod tání: 206 - 208 °C.

Příklad 12

ST 1621



5-(indol-3-yl)-indo[2,3a]cykloheptan

TLC (Hexan/isopropanol = 95/5 : 0,15

HPLC RP-18 (40 % H₂O, 60 % CH₃CN, průtok 1 ml.min⁻¹): 16,6

Racemická směs

NMR 300 MHz (H -1, DMSO - d₆): H₅ (4,8 br.s, 1H); H₄ (1,9 a 2,4 mm, 2H); H₃ (1,5 a 1,7 mm, 2H); H₂ (1,5 a 1,9 mm, 2H); H₁ (2,9 br.s, 2H); H_{2'a} (6,5 s, 1H); H_{5'a} (6,8 t, 1H); H_{6'b} (6,92 t, 1H); H_{5'a} (6,97 t, 1H); H_{6'a} (7,07 t, 1H); H_{4'b} (7,13 d, 1H); H_{7'b} (7,24 d, 1H); H_{7'a} (7,3 d, 1H); H_{4'a} (7,62 d, 1H); H_{1'a} (10,6 s, 1H); H_{1'b} (10,7 s, 1H).

NMR 300 MHz (C – 13, DMSO – d₆): C₃ (25,2); C₂ (27,3); C₁ (28,3); C₅ (31,8); C₄ (33,7); C_{7'b} (110,2); C_{7'a} (111,3); C_{3'b} (114,5); C_{4'b} (117,1); C_{3'a}

(117,4); C_{5'b} (117,7); C_{5'a} (117,9); C_{4'a} (118,6); C_{6'b} (119,6); C_{6'a} (120,5); C_{2'a} (123,5); C_{8'a} (126,2); C_{8'b} (128,5); C_{9'b} (134,3); C_{9'a} (136,6); C_{2'b} (137,4).

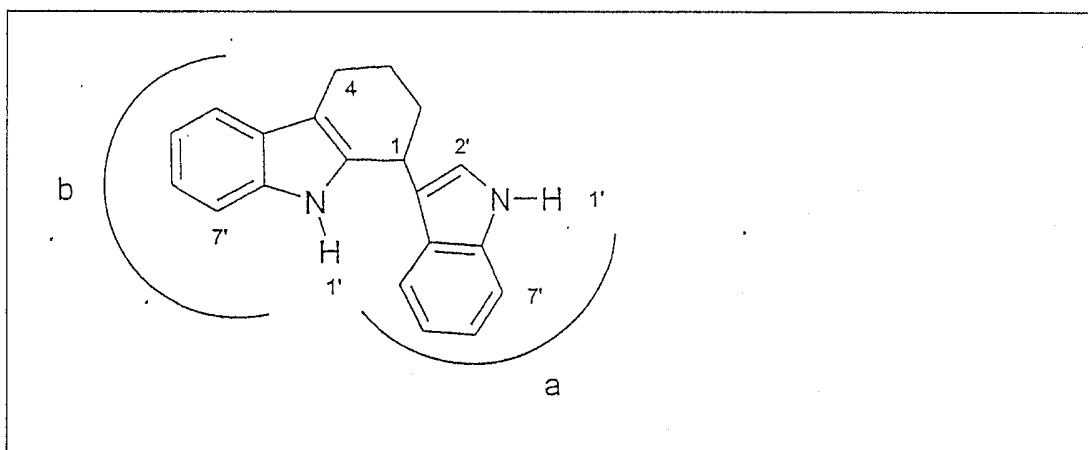
Molekulová hmotnost ionizované sloučeniny (M⁺): 299

Elementární analýza: vypočteno: C = 83,96 %; H = 6,71 %; N = 9,33 %;
nalezeno v souladu s teorií.

Bod tání: 170 °C.

Příklad 13

ST 1728



1-(1H-indol-3-yl)-tetrahydro-1H-karbazol

TLC (Hexan/isopropanol = 9/1: 0,66

HPLC RP-18 (40 % H₂O, 60 % CH₃CN, průtok 1 ml.min⁻¹): 18,4

Racemická směs

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

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

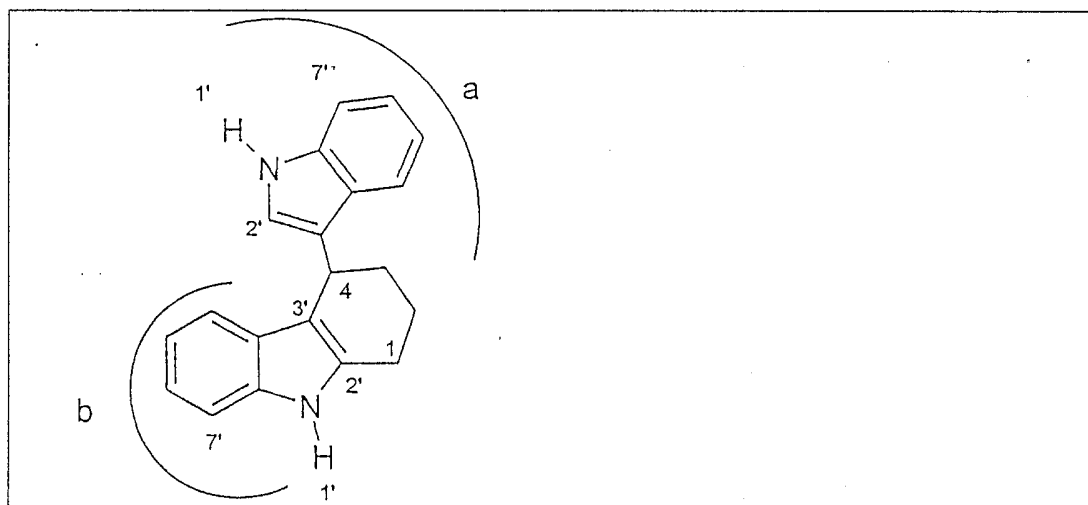
Molekulová hmotnost ionizované sloučeniny (M⁺): 287

Elementární analýza: vypočteno: C = 83,30 %; H = 6,99 %; N = 9,71 %;
nalezeno v souladu s teorií.

Bod tání: 207 °C.

Příklad 14

ST 1729



4-(1H-indol-3-yl)-tetrahydro-1H-karbazol

TLC (Hexan/isopropanol = 9/1: 0,55

HPLC RP-18 (40 % H₂O, 60 % CH₃CN, průtok 1 ml.min⁻¹): 12,4

Racemická směs

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

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

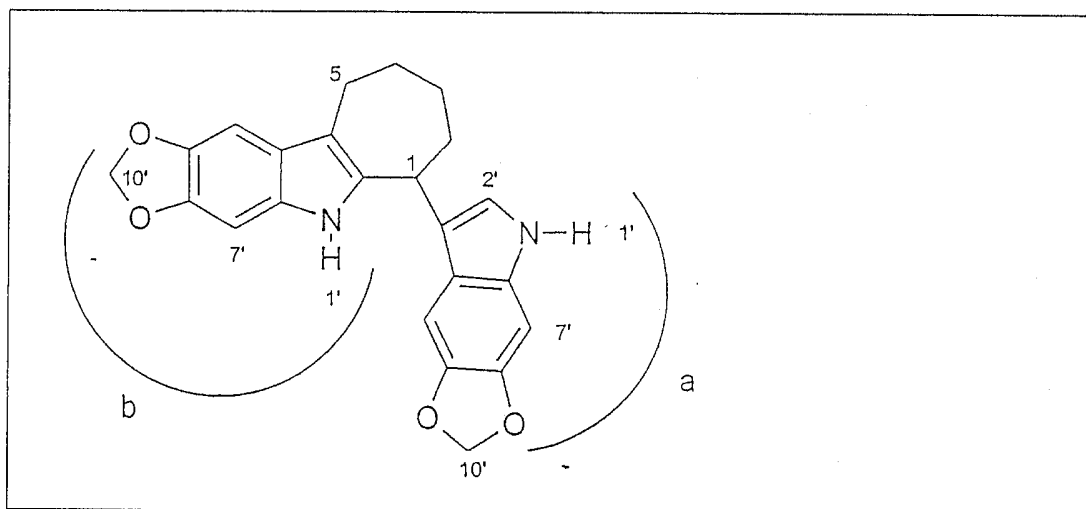
Molekulová hmotnost ionizované sloučeniny (M⁺): 287

Elementární analýza: vypočteno: C = 83,30 %; H = 6,99 %; N = 9,71 %.

Bod tání: 182 °C.

Příklad 15

ST 1749



1-(5'',6''-methylenedioxy-indol-3-yl)-5',6'-methylenedioxy-indo[2,3a]-
cykloheptan

TLC (Hexan/AcOEt = 8/2): 0,23

HPLC RP-18 (40 % H₂O, 60 % CH₃CN, průtok 1 ml.min⁻¹): 15,4

Racemická směs

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

NMR 300 MHz (C – 13, CD₃CN): C₅ (25,4); C₃ – C₄ (29,5); C₂ (35,3); C₁ (38,1); C_{7'b} (92,4); C_{7'a} (93,0); C_{4'a} (97,3); C_{4'b} (98,4); C_{10'b} (101,1); C_{10'a} (101,5); C_{3'b} (113,4); C_{3'a} (118,2); C_{8'a} (121,3); C_{2'a} (121,7); C_{8'b} (124,0); C_{9'b} (129,8); C_{9'a} (132,7); C_{2'b} (139,3); C_{6'b} (142,9); C_{6'a} (143,3); C_{5'b} (144,3); C_{5'a} (145,5).

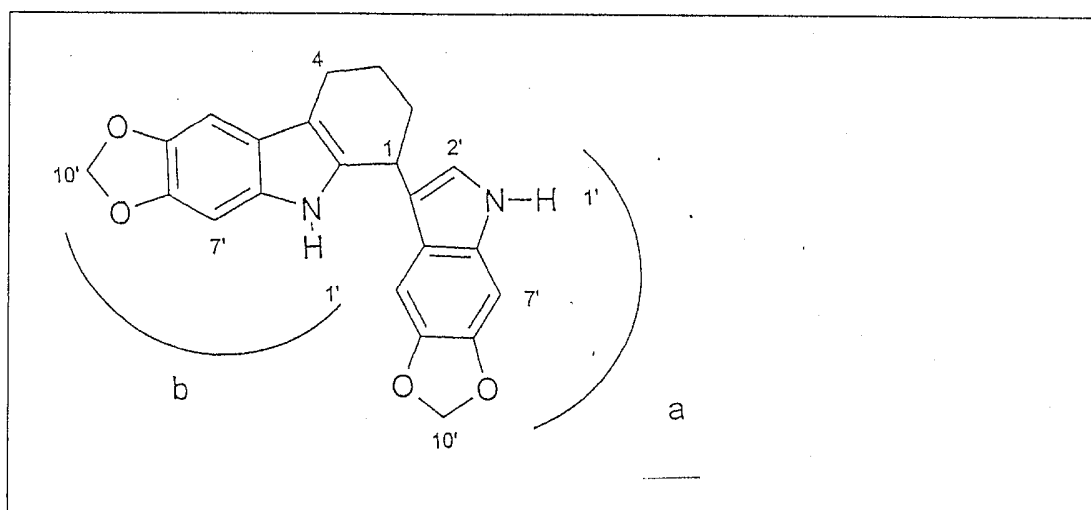
Molekulová hmotnost ionizované sloučeniny (M⁺): 389

Elementární analýza: vypočteno: C = 71,12 %; H = 5,19 %; N = 7,21 %.
nalezeno v souladu s teorií.

Bod tání: 184 °C.

Příklad 16

ST 1751



1-(5',6'-methylenedioxy-1H-indol-3-yl)-6,7-methylenedioxytetrahydro-1H-karbazol

TLC (Hexan/isopropanol = 9/1): 0,31

HPLC RP-18 (40 % H₂O, 60 % CH₃CN, průtok 1 ml.min⁻¹): 11,5

Racemická směs

NMR 300 MHz (H -1, CD₃CN): H₁ (4,32 t, 1H); H₂ (2,2 a 2,0 mm, 2H); H₃ (2,03 a 1,83 mm, 2H); H₄ (4,3 t, 2H); H_{10'a} - H_{10'b} (5,8 – 5,9 dd, 4H); H_{4'a} (6,65 s, 1H); H_{7'b} (6,72 s, 1H); H_{2'a} (6,88 d, 1H); H_{7'a} - H_{4'b} (6,90 s, 1H); H_{1'b} (8,4 s, 1H); H_{1'a} (9,0 s, 1H).

NMR 300 MHz (C - 13, CD₃CN): C₄ (21,8); C₃ (23,2); C₂ (33,0); C₁ (33,3); C_{7'b} (92,8); C_{7'a} (93,0); C_{4'b} (97,6); C_{4'a} (98,2); C_{10'a} (101,2); C_{10'b} (101,5); C_{3'b} (110,8); C_{3'a} (119,1); C_{8'a} (121,4); C_{2'a} - C_{8'b} (122,4); C_{9'b} (131,6); C_{9'a} (132,6); C_{2'b} (136,6); C_{6'b} (142,9); C_{6'a} (143,2); C_{5'b} (144,6); C_{5'a} (145,4).

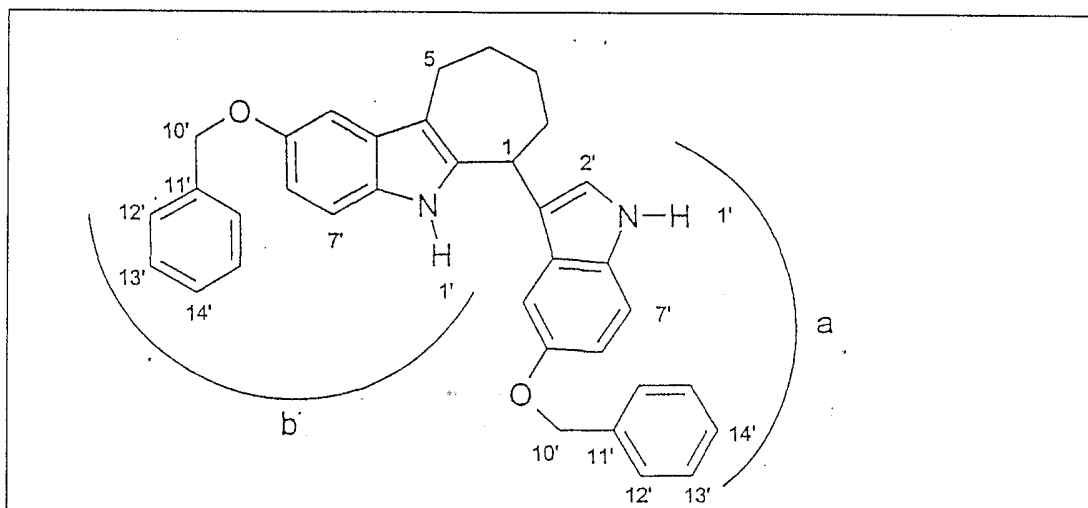
Molekulová hmotnost ionizované sloučeniny (M^+): 375

Elementární analýza: vypočteno: C = 70,58 %; H = 4,85 %; N = 7,48 %.
nalezeno v souladu s teorií.

Bod tání: 200 °C.

Příklad 17

ST 1765



1-(5'-benzyloxy-indol-3-yl)-5'-benzyloxy-indo[2,3a]-cykloheptan

TLC (Hexan/isopropanol = 9/1): 0,62

HPLC RP-18 (40 % H_2O , 60 % CH_3CN , průtok $1\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$): 27,1

Racemická směs

NMR 300 MHz (H^-1 , CD_3CN): H_1 (4,54 d, 1H); H_2 (2,32 a 2,08 mm, 2H); H_3 (1,83-m, 2H); H_4 (1,83 m, 2H); H_5 (2,88 m, 2H); $H_{10'a}$ (4,99 s, 2H); $H_{10'b}$ (5,13 s, 2H); $H_{5'a} - H_{5'b}$ (6,95 m, 2H); $H_{6'b}$ (6,74 q, 1H); $H_{6'a}$ (6,87 q, 1H); $H_{2'a}$ (6,90 d, 1H); $H_{4'a}$ (6,93 d, 1H); $H_{7'b}$ (7,07 d, 1H); $H_{4'b}$ (7,09 d, 1H); $H_{14'a} - H_{14'b}$ (7,31

– 7,27 m, 2H); H_{7'a} (7,34 m, 1H); H_{13'a} (7,33 m, 1H); H_{13'b} (7,38 m, 1H); H_{12'a} (7,39 d, 1H); H_{12'b} (7,47 d, 1H); H_{1'b} (8,47 s, 1H); H_{1'a} (9,0 s, 1H);

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

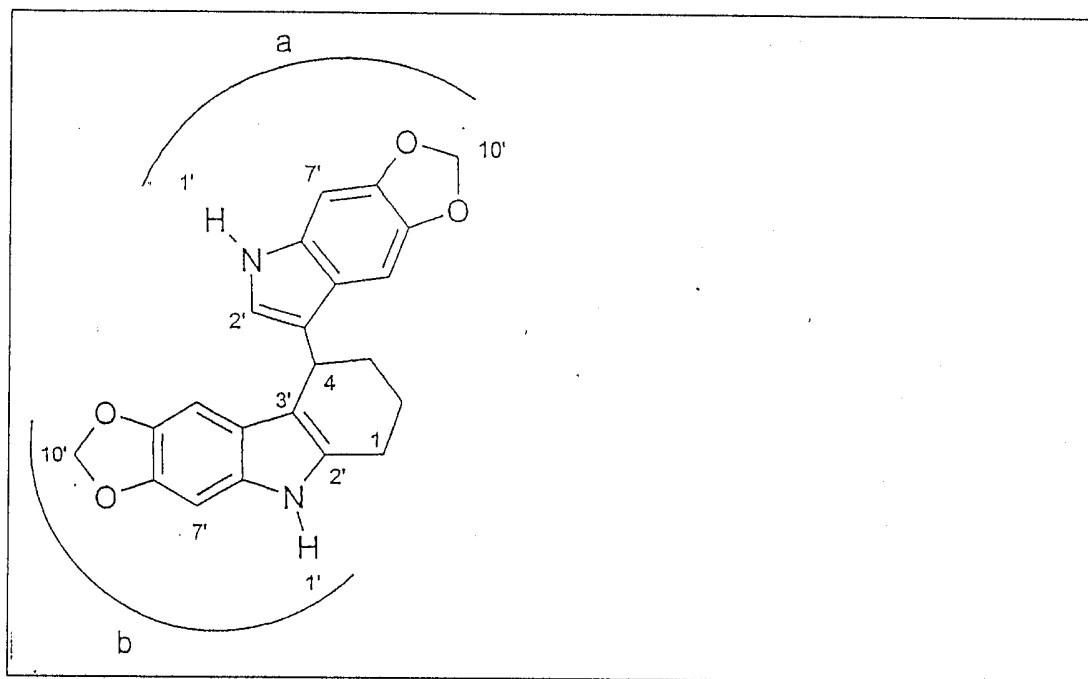
Molekulová hmotnost ionizované sloučeniny (M⁺): 513

Elementární analýza: vypočteno: C = 82,00 %; H = 6,29 %; N = 5,46 %.
nalezeno v souladu s teorií.

Bod tání: 286 °C.

Příklad 18

ST 1777



4-(5',6'-methylenedioxy-1H-indol-3-yl)-6,7-methylenedioxytetrahydro-1H-karbazol

TLC (Hexan/isopropanol = 9/1): 0,20

HPLC RP-18 (40 % H₂O, 60 % CH₃CN, průtok 1 ml.min⁻¹): 7,9

Racemická směs

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

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

Molekulová hmotnost ionizované sloučeniny (M⁺): 373

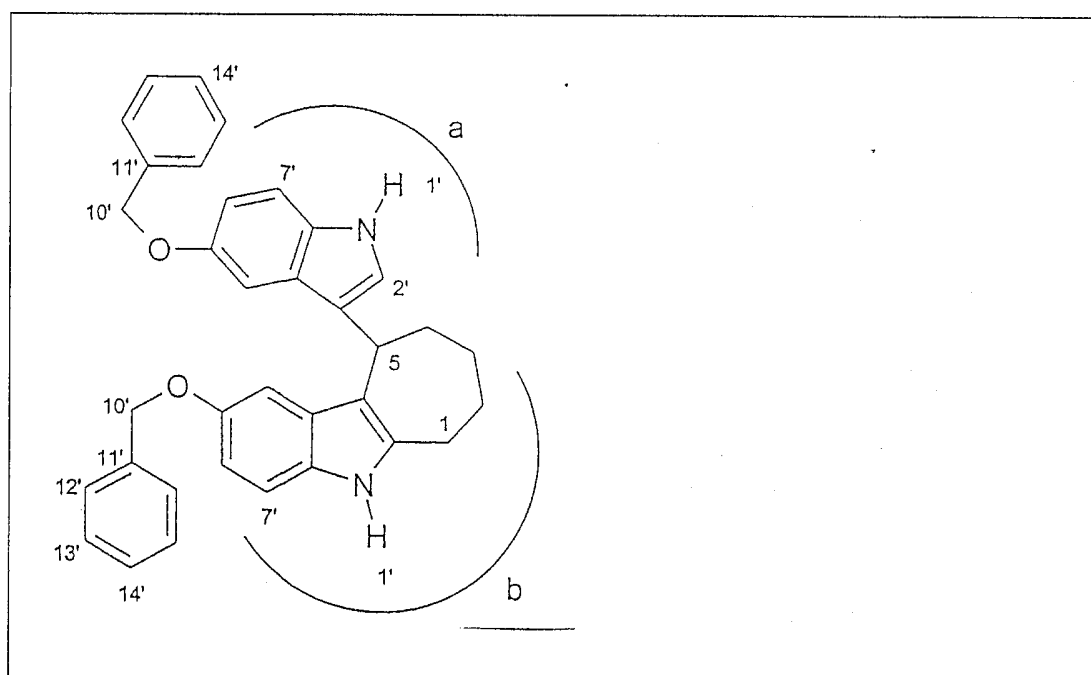
Elementární analýza: vypočteno: C = 70,20 %; H = 5,36 %; N = 7,44 %.

nalezeno v souladu s teorií.

Bod tání: 228 °C.

Příklad 19

ST 1778



5-(5'-benzyloxy-indol-3-yl)-5'-benzyloxy-indo[2,3a]-cykloheptan

TLC (Hexan/isopropanol = 9/1): 0,4

HPLC RP-18 (40 % H₂O, 60 % CH₃CN, průtok 1 ml.min⁻¹): 18,1

Racemická směs

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

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

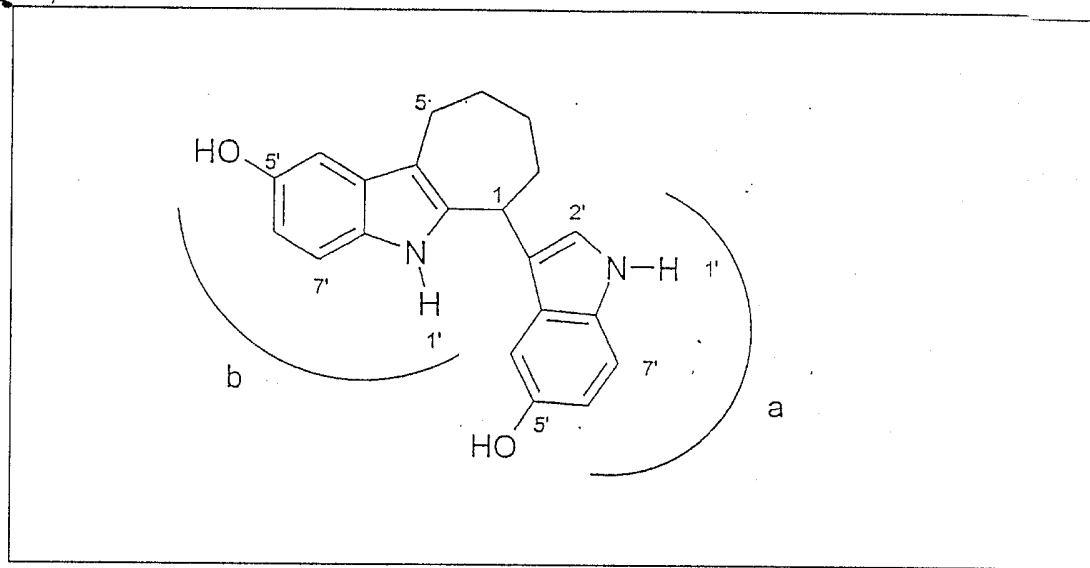
Molekulová hmotnost ionizované sloučeniny (M⁺): 511

Elementární analýza: vypočteno: C = 82,00 %; H = 6,29 %; N = 5,46 %.
nalezeno v souladu s teorií.

Bod tání: 237 °C.

Příklad 20

ST 1783



1-(5'-hydroxy-1H-indol-3-yl)-5'-hydroxy-indo[2,3a]-cykloheptan

TLC (Hexan/isopropanol = 9/1): 0,35

HPLC RP-18 Waters 300 x 3,3 (45 % H₂O, 55 % CH₃CN, průtok 1 ml.min⁻¹):
4,2

Racemická směs

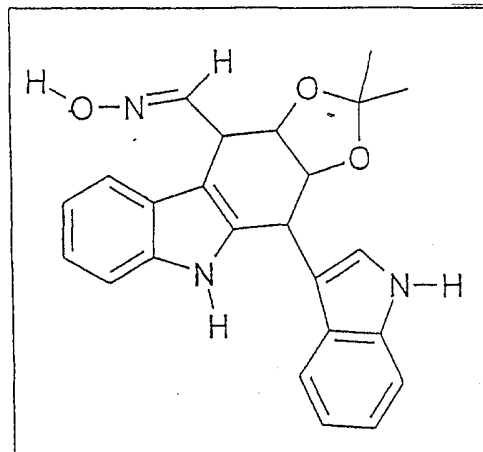
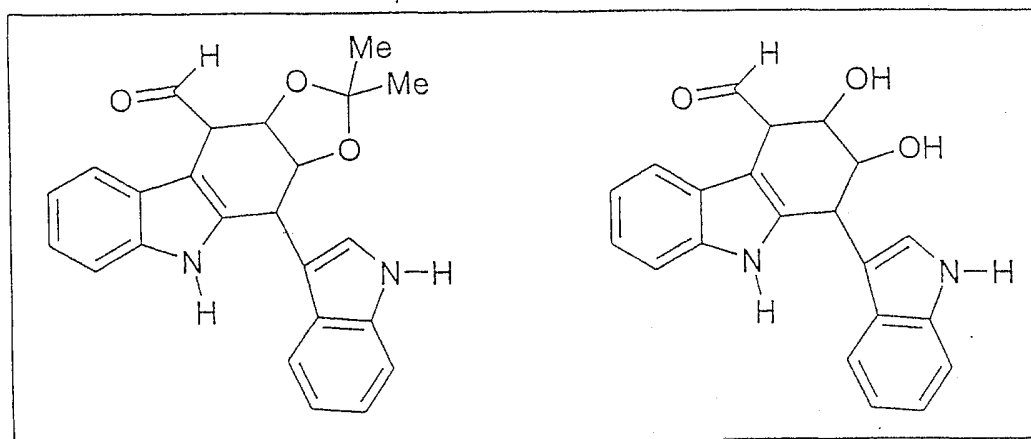
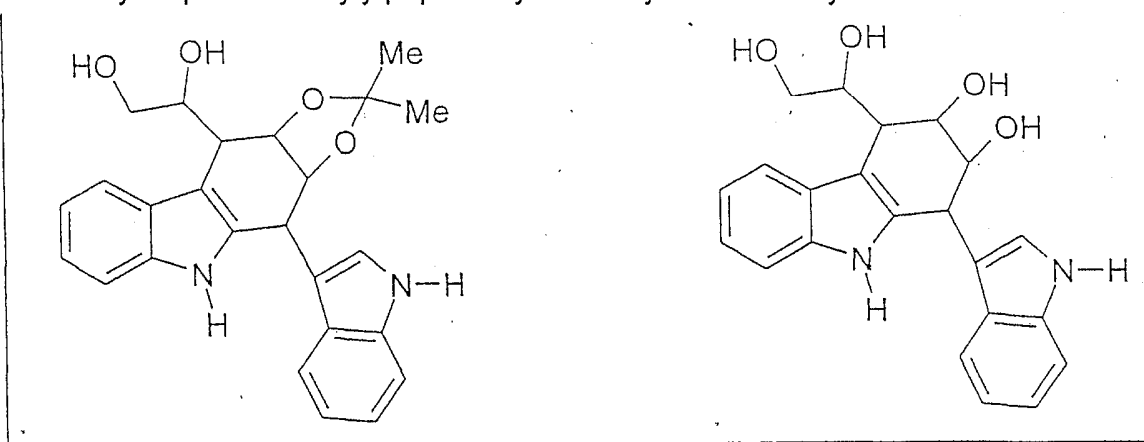
NMR 300 MHz (H -1, CD₃CN): H₁ (4,61 d, 1H); H₂ (2,3 a 2,0 mm, 2H); H₃ (1,9 m, 2H); H₄ (1,8 m, 2H); H₅ (2,97 m, 2H); OH (6,45 br.d, 2H); H_{7'b} (6,37 d, 1H); H_{7'a} (6,83 d, 1H); H_{4'a} H_{4'b} (6,95 s, 2H); H_{2'a} (7,0 s, 1H); H_{6'b} (7,1 d, 1H); H_{6'a} (6,4 d, 1H); H_{1'b} (8,44 s, 1H); H_{1'a} (9,01 s, 1H).NMR 300 MHz (C - 13, CD₃CN): C₁ (36,6); C₂ (33,6); C₃ (28,1); C₄ (28,0); C₅ (23,8); C_{4'b} (101,1); C_{4'a} (102,4); C_{6'b} (109,1); C_{7'b} (110,1); C_{7'a} (110,7); C_{3'b} - C_{6'a} (111,0); C_{3'a} (115,3); C_{2'a} (126,5); C_{8'a} (128,4); C_{8'b} (128,6); C_{9'b} (129,2); C_{9'a} (131,0); C_{2'b} (140,1); C_{5'a} - C_{5'b} (149,3).

Molekulová hmotnost ionizované sloučeniny (M^+): 333

Elementární analýza: vypočteno: C = 75,88 %; H = 6,06 %; N = 8,43 %.
nalezeno v souladu s teorií.

Příklad 21

Podobným způsobem byly připraveny následující sloučeniny:



Sloučenina	Postup	Poznámka
ST 1866	A	bis-7-azaindolyl přes magneziumbromid
ST 1345	B	bis-indolyl kyselou katalýzou
ST 1346	B	"
ST 1422	B	"
ST 1423	B	"
ST 1707	B	"
ST 1750	B	"
ST 1372	C	cyklizace fragmentů cukrů
ST 1381	D	cyklizace necukerných fragmentů
ST 1621	D	"
ST 1728	D	"
ST 1729	D	"
ST 1749	D	"
ST 1751	D	"
ST 1765	D	"
ST 1777	D	"
SR 1778	D	"
ST 1783	E	debenzylace
ST 1900	F	odstranění ochrany
ST 1901	F	odstranění ochrany
ST (všechny)	G	oxidace

Farmakologie

Zkratka ST následovaná číslem určuje sloučeniny v příkladech uváděných ve farmakologických zkouškách.

Ke zkouškám antiangiogenních účinků byla použita zkouška s Boydenovou komůrkou (Werner, F., Goodwin, R. H a Leonard, E. J., Journal of Immunological Methods, 33, 239 – 247, 1980) s použitím jak bovinních aortálních endotheliálních buněčných (BAEC) kultur, tak bovinních medulárních endotheliálních buněčných (BMEC) kultur. Zkoušky byly prováděny při IC_0 (maximální necytotoxická koncentrace), a výsledky byly vyjádřeny jako % inhibice migrace porézním filtrem jako odezva na chemotaktické stimuly (1 % bovinní sérum v kultivačním médiu DMEM). Přímým odečítáním buněk při pozorování optickým mikroskopem byly získány hodnoty, z nichž byla podle vzorce $(T - C/C) \times 100$, kde T = střední počet buněk migrujících do vzorku a C = střední počet buněk migrujících do kontrolního vzorku, počítána procentuální inhibice migrace. Kontrolní vzorek obsahoval buňky, které migrovaly proti séru neovlivněné studovanými sloučeninami a obsahoval je každý chemotaxický pokus. Hodnoty udávají odečtené hodnoty v 5 mikroskopických polích na jednu jamku ve 4 nezávislých chemotaxických jamkách pro každý vzorek. Získané výsledky jsou uvedeny v tabulce 4.

Ke stanovení cytotoxických účinků byla použita proliferační kontrolní zkouška s různými nádorovými liniemi, jako například MCF-7 (humánní prsní karcinom), LoVo (humánní střevní karcinom), MES-SA (humánní děložní sarkom), nebo K-562 (humánní chronický myeloidní leukemie).

Ke zkoušce kontroly protirakovinových látek byl v National Cancer Institute (Skehan, 1990) použit sulforodamin B. Látky ve skalárních koncentracích v rozmezí od 500 μM do 0,97 μM byly inkubovány souběžně s různými humánními buněčnými liniemi po dobu 24 hodin. Po odstranění látek byly přeživší buňky podrobeny po dalších 48 hodinách zkoušce NCI. Antiproliferační mohutnost sloučenin byla kvantifikována jako $\text{IC}_{50} \pm \text{std. odch.}$ (koncentrace látky, která inhibuje 50 % přeživších buněk) zpracováním programem pro aproximaci křivek (De Lean, et al., 1978). Výsledky jsou uvedeny v tabulce 1 a tabulce 2.

Buněčný cyklus a apoptotická analýza nádorových linií byla provedena inkubací s látkami po dobu 24 hodin při koncentraci přibližně rovné hodnotám IC_{50} s buňkami MCF-7. Látky byly odstraněny a buněčný cyklus a apoptosa byly vyhodnocovány v různých časových obdobích (0, 24, 48 hodin). Buňky byly barveny propidium jodidem a analyzovány cytofluorimetrem (FACS) (Beckman Dickinson fluorescence activated cell sorter – třídič fluorescenčně aktivovaných buněk) excitací argonovým iontovým laserem při 488 nm. K procentuálnímu vyhodnocení buněk v různých fázích cyklu byly analyzovány lineární histogramy DNA pomocí programu zpracovaného pro buňky a dodávaným výrobcem zařízení. K analýze apoptosy byla oblast umístěná pod peak kontrolního souboru G0/G1 a hodnoty byly analyzovány softwarem dodaným společností (Lysis II – C32). Získané výsledky jsou uvedeny v tabulce 3.

Cytotoxicita látek na nádorové linie odolné chemosensitivizačním účinkům byla hodnocena na různých nádorových buněčných liniích odolných proti doxorubicinu (100 násobně) a křížově odolných proti daunorubicinu, actinomycinu D, mitoxantronu, vincristinu, vinblastinu, taxolu, kolchicinu a etoposidu expresí P-glykoproteinu. Cytotoxicita produktů byla hodnocena s použitím stejné zkoušky, která byla použita u citlivých nádorových buněk.

Později byly produkty hodnoceny s nižšími nebo stejnými koncentracemi, které inhibují 10 % přeživších buněk. Při těchto koncentracích byly látky souběžně zkoušeny v přítomnosti a nepřítomnosti doxorubicinu. Poměr MDR byl počítán pro hodnoty IC_{50} za účelem stanovení stupně potenciace cytotoxických účinků doxorubicinu vyvolaných produktem (poměr MDR) (De Lean, et al., A. J. Physiol., 235, E97 – 102, 1978); (Skehan, et al., J. Natl. Cancer Inst., 82, 1107 – 1112, 1990).

Tabulka 1

Antiproliferační účinky na citlivé buňky

Řada	Sloučenina	IC ₅₀ ± stř.odch. (μM)	
		MCF-7	LoVo
tetrahydrokarbazoly	ST 1372	21,1±0,3	21,7±4,3
"	ST 1728	22±2,8	22,8±2,9
"	ST 1729	35±6,1	50,5±4,8
"	ST 1777	0,96±0,19	0,64±0,003
hexahydrocyklohept [b]indoly	ST 1381	28.5±1,8	22.5±2.6
"	ST 1621	22.5±1.3	34,8±4.3
"	ST 1765	11,5±1,1	10,5±0,07
"	ST 1778	28,5±1,4	54,5±7,4
"	ST 1783	27±4	29±0,06

Tabulka 2

Antiproliferační účinky na odolávající buňky

Řada	Sloučenina	IC ₅₀ ± stř.odch. (μM)	
		MCF-7/DX	LoVo/DX
tetrahydrokarbazoly	ST 1372	26,9±1,6	26,3±3,7
"	ST 1751	58,6±9	
hexahydrocyklohept[b] indoly	ST 1381	28,4±3	25,2±4,2
"	ST 1621	68,3±4,6	23,8±3,7
"	ST 1765	24,8±3,8	17,03±0,91
"	ST 1778	71±0,4	65,1±8,1
"	ST 1783	39±0,03	

Tabulka 3

Buněčný cyklus a apoptosa MCF-7 buněk

Sloučenina	G0/G1 (%)	S (%)	G2+M (%)	apoptosa 48 hod (%)
ST 1372	C = 43,7	C = 47,6	C = 8,6	C = 3,3
	40 μM = 57,8	40 μM = 36,8	40 μM = 5,4	40 μM = 16
	20 μM = 54,4	20 μM = 34,2	20 μM = 11,4	
ST 1381	C = 43,8	C = 47,6	C = 8,6	C = 3,3
	30 μM = 57,7	30 μM = 32,2	30 μM = 10,1	30 μM = 3,3

ST 1372 při 40 μM zvyšuje a blokuje pro G0/G1 32 % buněk a při 20 μM zvyšuje a blokuje pro G0/G1 23 % buněk.

ST 1372 při 11 μM zvyšuje 3,5 krát účinky doxorubicinu jak u linie MCF-7/Dx, tak u buněčné linie LoVo/Dx.

ST 1381 při 30 μM zvyšuje a blokuje pro G0/G1 32 % buněčných linií; není cytotoxický pro endoteliální buňky ($\text{IC} > 100 \mu\text{M}$); a je účinný chemotaxický.

Tabulka 4

Cytotoxicita a chemotaxycita na BMEC

Řada	Sloučenina	MEC		
		IC_{50} (μM)	IC_0 (μM)	% inhibice migrace při IC_0 / std. odch.
Hexahydrocyklo hept[b]indoly	ST 1381	>100	30	-61,7 $\pm$ 6,3
"	ST 1621	10	0,1	-43 $\pm$ 4
"	ST 1749	>200	100	-40 $\pm$ 3
"	ST 1778	50	25	-40 $\pm$ 4
"	ST 1783	60	10	-46
"	ST 1729	80	25	-40 $\pm$ 3

Přes to, že je ST 1381 lepší antichemotaxickou sloučeninou, je důležité poznamenat, že chemotaxicitu endotheliálních buněk snižují všechny sloučeniny této skupiny.

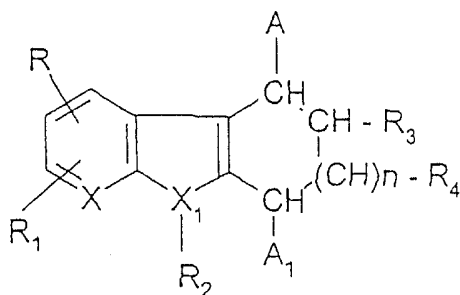
Přípravek podle vynálezu obsahuje jako účinnou složku alespoň (jednu) sloučeninu obecného vzorce (I) samotnou, nebo v kombinaci s dalšími účinnými složkami vhodnými k léčbě onemocnění uvedených ve zde popisovaném vynálezu, a to ve formě oddělených dávek nebo v takové formě, která je vhodná ke kombinované terapii. Účinná složka podle vynálezu bude ve směsi s odpovídajícími ve farmacii obvykle používanými vehikuly a/nebo excipienty, například takovými, které jsou popsány v posledním vydání „Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook“. Přípravky podle vynálezu musejí obsahovat terapeuticky účinné množství účinné složky. Dávky musejí být stanoveny odborníkem z oboru, například klinickým nebo praktickým lékařem, a to podle typu léčeného onemocnění a pacientova stavu, nebo podle dalších doprovodně podávaných účinných složek.

Mezi příklady farmaceutických přípravků patří takové přípravky, které umožňují orální, parenterální, intravenozní, intramuskulární, subkutánní nebo transdermální podávání. Farmaceutickými přípravky vhodnými pro tento účel jsou tablety, tuhé nebo měkké tobolky, prášky, roztoky, suspenze, sirupy a tuhé formy k improvizované přípravě kapalných preparátů. Přípravky pro parenterální podávání jsou například všechny intramuskulární, intravenozní a subkutánní injekční formy, a to ve formě roztoků, suspenzí nebo emulzí.

Zvláště je třeba uvést také liposomální přípravky. Mezi vhodné přípravky náležejí také takové formy, které jsou založeny na pomalém uvolňování účinné složky, a to ať už jde o formy pro orální podávání, tedy tablety potažené vhodnými vrstvami, mikrokapslované prášky, cyklodextrinové komplexy, nebo depotní formy, např. subkutánní, jako jsou například depotní injekce nebo implantáty.

Patentové nároky

1. Sloučeniny mající obecný vzorec (I):



kde:

$X = \text{CH}, \text{N}$

$X_1 = \text{O}, \text{S}, \text{N}, \text{CH}$

R a R_1 , které mohou být stejné nebo různé, se vybírají ze skupiny sestávající z: $-\text{H}$, OH , OR_5 , kde R_5 může být C_1 - C_4 alkyl nebo benzyl, a pokud obě skupiny OR_5 spolu sousedí, je R_5 methylen;

nebo mohou být R a R_1 nezávisle na sobě nitroskupinou, aminoskupinou, případně mono- nebo disubstituovaným C_1 - C_4 alkylem; karboxylem; alkoxy (C_1 - C_4) karbonylem;

R a R_1 mohou společně vytvářet alifatickou nebo aromatickou cyklickou skupinu s 5 nebo 6 atomy;

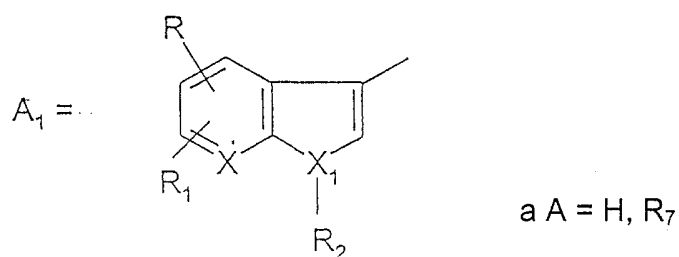
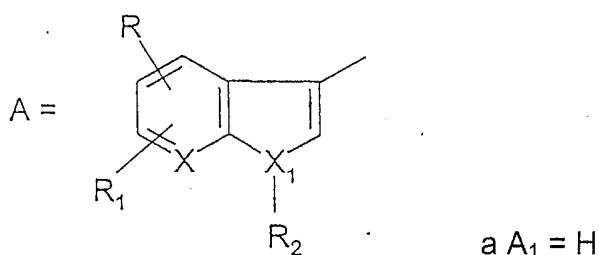
pokud $X_1 = \text{N}, \text{CH}$, potom se

R_2 vybírá ze skupiny sestávající z $-\text{H}$, fenylu, benzylu, lineárního nebo rozvětveného C_1 - C_6 alkylu;

$n = \text{celé číslo od } 0 \text{ do } 4$;

R_3 , která může být stejná nebo odlišná od R_4 může být: -H, -OH, -OR₆, kde

R_6 je lineární nebo rozvětvený C₁-C₄ alkyl, nebo pokud $R_3 = R_4 = \text{OR}_6$ a sousedí spolu, je R_6 isopropyliden



$R_7 = \text{C}_1\text{-C}_4$ lineární nebo rozvětvený alkyl, případně substituovaný jednou nebo dvěma skupinami OH, OR₆, v případě dvou sousedních skupin je OR₆ isopropylidenem; nebo je R_7 formyl (CHO), nebo oxim (CH=NOH),

jejich isomery a směsi, metabolity a jejich metabolické prekurzory nebo bioprekurzory.

2. Použití sloučeniny podle nároku 1 jako léčivo.

3. Farmaceutický přípravek vyznačující se tím, že obsahuje jako účinnou složku sloučeninu podle nároku 1 a alespoň (jeden) farmaceuticky přijatelný excipient a/nebo diluent.

4. Použití přípravku podle nároku 3 k léčbě patologických nádorů, u kterých tento nádor náleží do skupiny sestávající ze sarkomu, karcinomu, karcinoidu, kostního nádoru, neuroendokrinního nádoru, lymfoidní leukemie, akutní promyelocytické leukemie, myeloidní leukemie, monocytické leukemie, megakaryoblastické leukemie a Hodgkinovy choroby.
5. Použití přípravku podle nároku 3 k léčbě patologických stavů způsobených abnormální angiogenezí.
6. Použití podle nároku 5, vyznačující se tím, že patologický stav je způsoben abnormální angiogenezí ze skupiny sestávající z nádorových metastáz, arthritického onemocnění, diabetické retinopatie, psoriazy, chronických zánětlivých onemocnění nebo arteriosklerozy.
7. Přípravek vyznačující se tím, že obsahuje kombinaci sloučeniny obecného vzorce (I) s jedním nebo více známými protirakovinovými léčivy, kde se toto protirakovinové léčivo vybírá ze skupiny sestávající z alkylačních činidel, topoisomérázových inhibitorů, antitubulinových látek, interkalačních sloučenin, antimetabolitů, přírodních produktů, jako jsou barvínkové alkaloidy, epipodophyllotoxinů, antibiotik, enzymů, taxanů, cytodiferenciačních sloučenin nebo antiangiogenních sloučenin.
8. Farmaceutický přípravek podle nároku 7 vyznačující se tím, že obsahuje dále jeden nebo více farmakologicky přijatelných excipientů nebo vehikulů.

9. Přípravek podle nároku 8 vyznačující se tím, že sloučenina obecného vzorce (I) je přítomna jako koadjuvans protirakovinové sloučeniny.
10. Přípravek podle nároku 8 vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce (I) a známé protirakovinové sloučeniny podávají souběžně nebo postupně.
11. Přípravek podle nároku 3 nebo 8 vyznačující se tím, že je ve formě tablet, tobolek, prášků, roztoků, suspenzí, v tubách, jako sirupy, čípky, klizmata, pěny nebo ve formě liposomálních přípravků vhodných k orálnímu, parenterálnímu nebo rektálnímu podávání.
12. Použití sloučeniny podle nároku 1 k přípravě léčiva k léčbě patologických nádorů, kde tento nádor náleží do skupiny sestávající ze sarkomu, karcinomu, karcinoidu, kostního nádoru, neuroendokrinního nádoru, lymfoidní leukemie, akutní promyelocytické leukemie, myeloidní leukemie, monocytické leukemie, megakaryoblastické leukemie a Hodgkinovy choroby.
13. Použití sloučeniny podle nároku 1 k přípravě léčiva k léčbě patologických stavů způsobených abnormální angiogenezí.
14. Použití podle nároku 13, kde se patologické stavy způsobené abnormální angiogenezí řadí do skupiny sestávající z nádorových metastáz, arthritického onemocnění, diabetické retinopatie, psoriazy, chronických zánětlivých onemocnění a arteriosklerozy.

15. Použití sloučeniny podle nároku 1 v kombinaci s jedním nebo více známými protirakovinovými léčivy k přípravě léčiva s protinádorovým účinkem.
16. Použití podle nároku 15 v těch případech, kdy se protirakovinové léčivo vybírá ze skupiny skládající se z alkylačních činidel, topoisomérázových inhibitorů, antitubulinových látek, interkalačních sloučenin, antimetabolitů, přírodních produktů, jako jsou barvínkové alkaloidy, epipodophyllotoxinů, antibiotik, enzymů, taxanů, cytodiferenciačních sloučenin nebo antiangiogenních sloučenin.
17. Použití podle nároku 15 v těch případech, kdy se sloučenina obecného vzorce (I) a známá protirakovinová léčiva podávají souběžně nebo postupně.