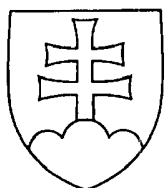


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

(11), (21) Číslo dokumentu:

1635-2000

- (22) Dátum podania prihlášky: **22. 4. 1999**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **198 19 835.3**
198 38 506.4
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **4. 5. 1998**
25. 8. 1998
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **DE, DE**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **2. 7. 2002**
Vestník ÚPV SR č.: **7/2002**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/DE99/01214**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO99/57117**

(13) Druh dokumentu: **A3**

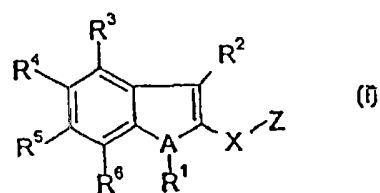
(51) Int. Cl.7 :

C07D471/00

- (71) Prihlasovateľ: **Zentaris AG, Frankfurt/Main, DE;**
(72) Pôvodca: **Mahboobi Siavosh, Regensburg, DE;**
Kuhr Sabine, Westerstede, DE;
Pongratz Herwig, Regensburg, DE;
Popp Alfred, Burghausen, DE;
Hufsky Harald, Gaimersheim, DE;
Böhmer Frank-D., Dorndorf, DE;
Teller Steffen, Jena, DE;
Uecker Andrea, Neuengönnna, DE;
Beckers Thomas, Frankfurt, DE;
(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov **Indolové deriváty, spôsob ich výroby, ich použitie na liečivá obsahujúce tieto zlúčeniny**

- (57) Anotácia:
Inhibítory tyrozínkinázy typu bis-indolylových zlúčenín všeobecného vzorca (I), liečivá s ich obsahom a ich použitie na liečenie malígnych a iných ochorení vyvolaných patologickou proliferáciou buniek.



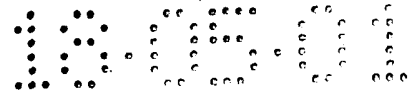
Indolové deriváty, spôsob ich výroby, ich použitie a liečivá obsahujúce tieto zlúčeniny

Oblasť techniky

Vynález sa týka inhibítorov tyrozínkinázy typu bis-indolylových zlúčenín, liečiv, ktoré ich obsahujú, a ich použitia na liečenie malígnych a iných chorôb vyvolaných patologickou proliferáciou buniek.

Doterajší stav techniky

Aktivácia tyrozín-špecifických proteínkináz je kľúčovým javom pre stimuláciu delenia živočíšnych buniek. Táto stimulácia nastáva zvyčajne prostredníctvom exogénnych faktorov, napríklad rastových faktorov, keď je potrebná proliferácia určitého typu buniek pre celkovú funkciu nejakého tkaniva alebo orgánu. V tumoroch je proliferácia buniek spojená taktiež s aktivitou tyrozínkináz. Často však existuje v nádorových bunkách aberantná aktivita kináz, ktorá je zapríčinená zvýšenou expresiou, konštitutívne aktívnymi kinázovými mutantmi alebo ektopickou aktivitou rastových faktorov. Receptor PDGF je jedným z rastových faktorov s relevanciou pre ľudské tumory. PDGF predstavuje jeden z hlavných mitogénov v sére a nachádza sa vo vysokých koncentráciách v krvných doštičkách. Jeho najdôležitejšou funkciou v dospelom organizme je hojenie rán. Nežiaduca aktivita PDGF-receptoru sa podieľa na proliferácii rozličných tumorov, napríklad gliómov, glioblastómov, sarkómov, karcinómov prsníka, karcinómov vaječníka a karcinómov hrubého čreva. Aberantná aktivácia PDGF/PDGF-receptorového systému zaujíma tiež



klúčové postavenie pre patologické hyperproliferácie mezenchymálnych buniek v súvislosti s artériosklerózou, restenózou po balónikovej angioplázií, artritídou a fibrotickými ochoreniami.

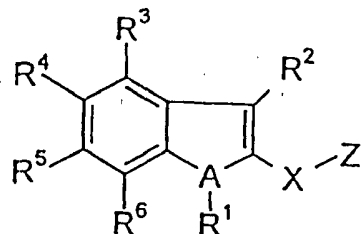
Niektoré receptorové tyrozínkinázy rastového faktora, ktorých tyrozínkinázové domény vykazujú vysokú sekvenčnú homológiu k tyrozínkinázovej doméne PDGF-receptorov, majú taktiež význam pre výskyt tumorov a patologické hyperproliferácie. K tomu patria receptory pre vaskulárny rastový faktor endotelových buniek (VEGF) KDR/Flk-1 a Flt-1 s veľkým významom pre tumorovú vaskularizáciu, Kit/SCF-receptor, pre ktorý sa pozorovali konštitutívne aktívne verzie v karcinómoch, a Flk-2/Flt-3, receptor podieľajúci sa na proliferácii leukemických buniek rozličných foriem ochorení. Môže sa očakávať, že ďalší členovia tejto kinázovej rodiny s relevanciou pre patologické proliferácie budú identifikovaní. K účinkom ligandov týchto receptorov patrí okrem mitogénnej stimulácie často aj stimulácia migrácie buniek, antiapoptotické účinky a účinky na membránové transportné systémy pre ióny, vodu a chemické zlúčeniny. Nekontrolované účinky tohto typu sa s rozličnou mierou podieľajú aj na patologickom dianí v tumoroch a iných ochoreniach.

Medzi rozličnými možnosťami vylúčenia signálu receptorových tyrozínkináz je najslubnejšia špecifická priama inhibícia aktivity kinázy.

Podstata vynálezu

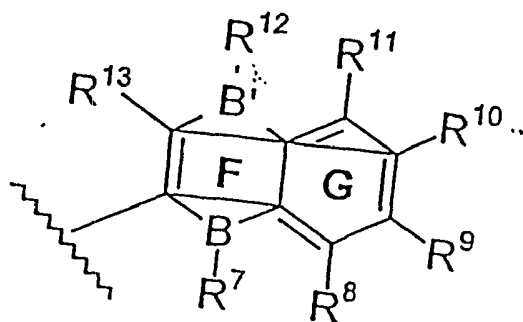
Vynález sa preto zameriava na vytvorenie zlúčenín, ktoré sú vhodné ako inhibítory tyrozínkináz, najmä PDGF-receptorových tyrozínkináz ako aj ďalších, príbuzných tyrozínkináz,

ako je KDR/Flk-1, Kit/SCF-receptor a FLK/Flt-3. Táto úloha sa rieši pomocou zlúčenín všeobecného vzorca I:



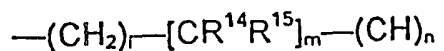
(I)

kde Z je skupina všeobecného vzorca (II)

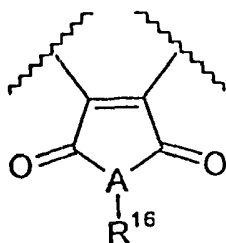


(II)

pričom A môže byť atóm dusíka, kyslíka alebo síry a B, B' môže byť atóm uhlíka, dusíka, kyslíka alebo síry a kruhovými systémami F a G môžu byť navzájom nezávisle nasýtené aj nenasýtené 5- a 6-členné kruhy, X predstavuje skupinu všeobecného vzorca III alebo IV



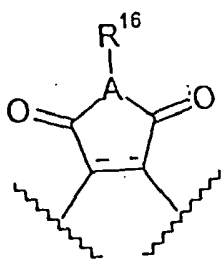
(III)



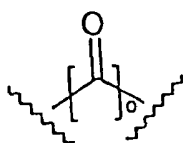
(IV)

kde A má ten istý význam ako vyššie, 1 a n môže byť číslo 0 až 6, m môže byť číslo 1 a 2 a R^{14} a R^{15} buď spoločne tvoria atóm kyslíka alebo R^{14} znamená hydroxyskupinu a R^{15} znamená atóm vodíka alebo R^{14} a R^{15} znamenajú atómy vodíka a pričom R^{16} znamená atóm vodíka, alkylový alebo arylový zvyšok, alkylový alebo arylový zvyšok substituovaný halogénom, aminoskupinou alebo azidoskupinou, alkyloxymetylový zvyšok alebo substituovaný alkyloxymetylový zvyšok,

R^2 a R^{13} tvoria spoločne spojenie všeobecného vzorca V alebo VI



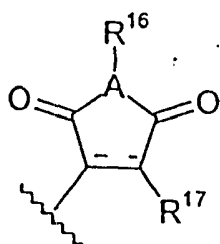
(V)



(VI)

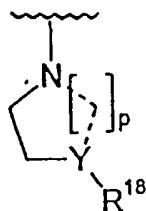
príčom prerušovaná väzba znamená dvojitú alebo jednoduchú väzbu, A a R^{16} má ten istý význam ako vyššie a o môže znamenať číslo 1 a 2,

R^2 a R^{13} znamenajú rovnaké alebo rôzne zvyšky všeobecného vzorca VII alebo atómy vodíka



(VII)

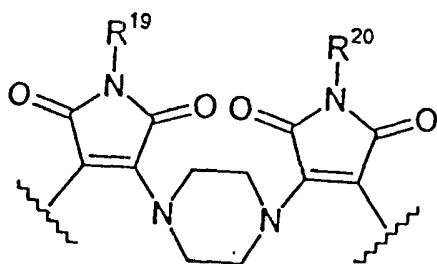
pričom prerušovaná väzba znamená dvojitú alebo jednoduchú väzbu, A a R^{16} má ten istý význam ako vyššie a R^{17} znamená atóm halogénu alebo zvyšok všeobecného vzorca VIII



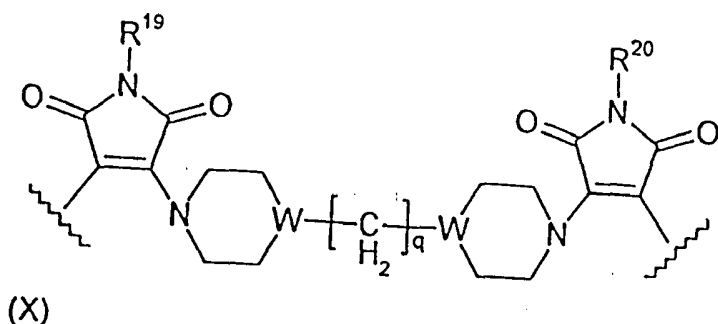
(VIII)

tak, že p môže byť 0, 1 alebo 2 (ak $p = 0$, potom sa jedná o acyklický primárny amín a Y nesie prídavný atóm vodíka), Y môže byť atóm uhlíka, kyslíka alebo dusíka a keď Y je atóm uhlíka alebo dusíka, R^{18} znamená atóm vodíka alebo alkýlový alebo arylový zvyšok, substituovaný alkylový alebo arylový zvyšok, nasýtený alebo nenasýtený heterocyklus, alkoxykar-bonylový zvyšok, aminokarbonylmetylový zvyšok, substituovaný aminokarbonylmetylový zvyšok,

R^2 a R^{13} spoločne tvoria spojenie všeobecného vzorca IX alebo X



(IX)



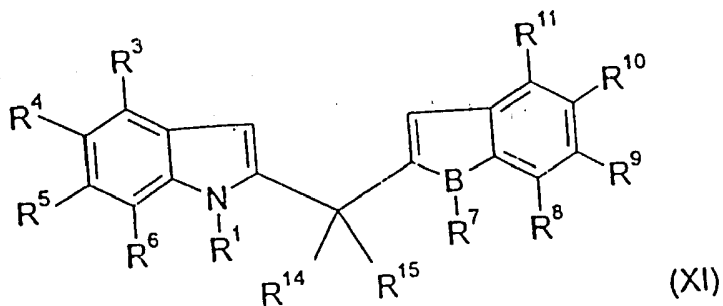
pričom W znamená buď atóm uhlíka, alebo dusíka, q môže byť číslo 0 až 6 a R^{19} a R^{20} môžu znamenať atómy uhlíka, alkylové alebo substituované alkylové zvyšky,

kde R^1 a R^7 sú rovnaké alebo odlišné a znamenajú atómy vodíka, alkylové a aminoalkylové zvyšky, fenylsulfonylové zvyšky, alkylsilylmetoxymetylové zvyšky, sacharid alebo substituovaný sacharid,

pričom R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , R^{10} a R^{11} sú rovnaké alebo odlišné a znamenajú atóm vodíka, alkoxykupinou, halogénom, cykloalkylom, cykloheteroalkylom, arylom alebo heteroarylom substituovanú alkylovú skupinu, alkoxykupinu, alkoxyetyl-skupinu, nitroskupinu, atóm halogénu alebo O-alkoxykupinu všeobecného vzorca $-O-(C=O)-R^{21}$, pričom R^{21} znamená alkoxykupinou, aminoskupinou, halogénom, cykloalkylom, cykloheteroalkylom, arylom alebo heteroarylom substituovanú alkylovú skupinu, alkoxykupinu, alkoxyetyl-skupinu.

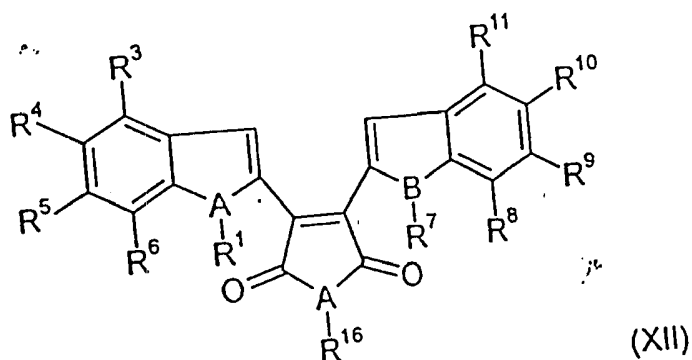
Prednostné sú zlúčeniny podľa vynálezu vyššie uvedeného všeobecného vzorca I, v ktorom Z znamená skupinu všeobecného vzorca II a X znamená skupinu všeobecného vzorca III, R^2 a R^{13} znamenajú atómy vodíka, A znamená atóm dusíka a B znamená atóm dusíka, kyslíka alebo síry a R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 ,

R^{10} , R^{11} , R^{14} a R^{15} majú ten istý význam ako vyššie, pričom tieto zlúčeniny zodpovedajú nasledujúcemu vzorcu XI:

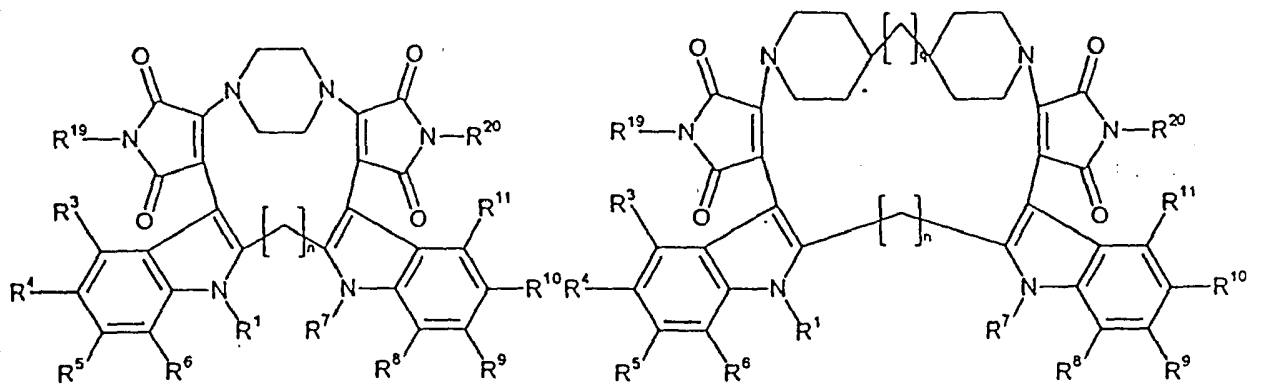


Obzvlášť prednostné sú zlúčeniny vzorca XI, v ktorom R^{14} a R^{15} spoločne tvoria atóm kyslíka.

Okrem toho sú prednostné zlúčeniny podľa vynálezu vyššie uvedeného všeobecného vzorca I, v ktorom Z znamená skupinu všeobecného vzorca II a X znamená skupinu všeobecného vzorca III, R^1 a R^2 znamenajú atómy vodíka, A a B znamenajú atómy dusíka a R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} a R^{16} majú ten istý význam ako vyššie, pričom tieto zlúčeniny zodpovedajú nasledujúcemu vzorcu XII:

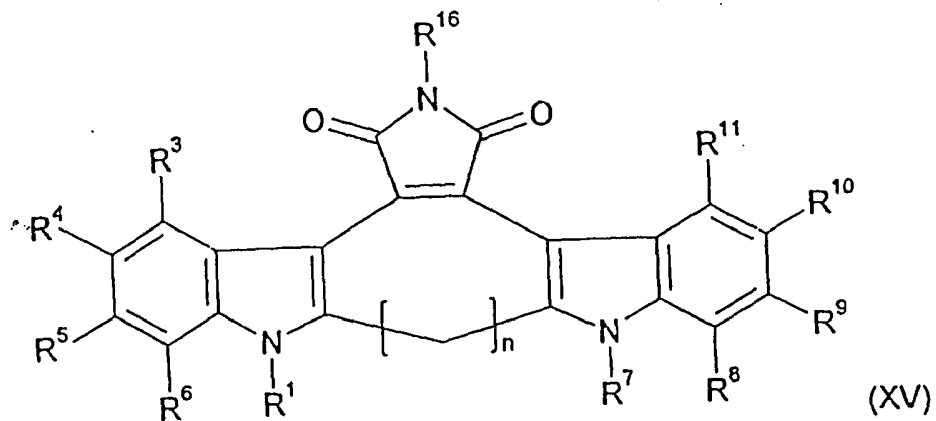


Okrem toho sú prednostné zlúčeniny nižšie uvedených všeobecných vzorcov XIII a XIV



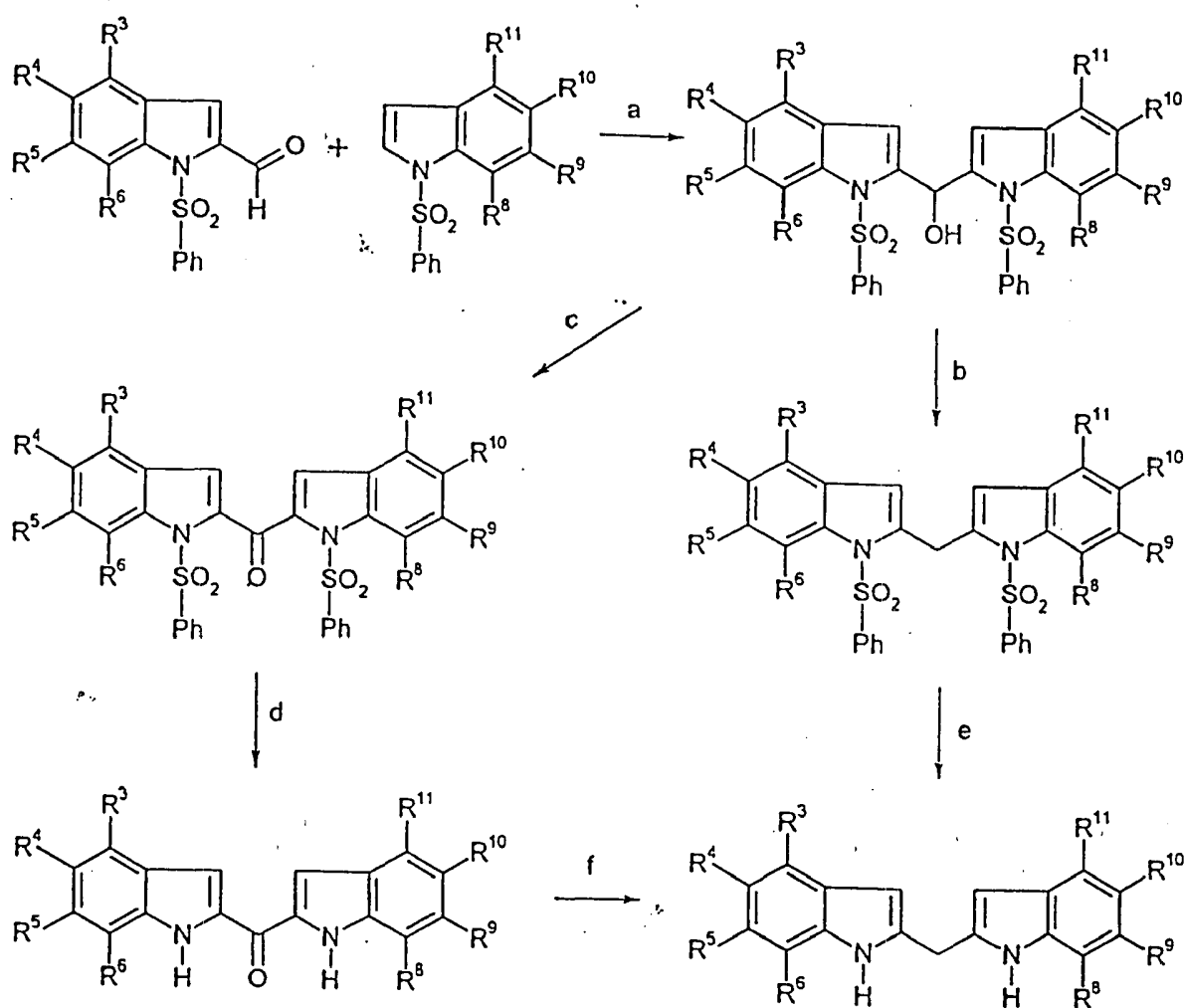
v ktorých n je číslo 3, 4, 5, 8, 12, q je číslo 0, 1, 2, 3, 5, 6 a R^{19} , R^{20} znamenajú atómy vodíka alebo alkylové skupiny a R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} a R^{16} sú rovnaké alebo odlišné a majú taký istý význam ako vyššie.

Okrem toho sú prednostné zlúčeniny podľa vynálezu nasledujúceho všeobecného vzorca XV



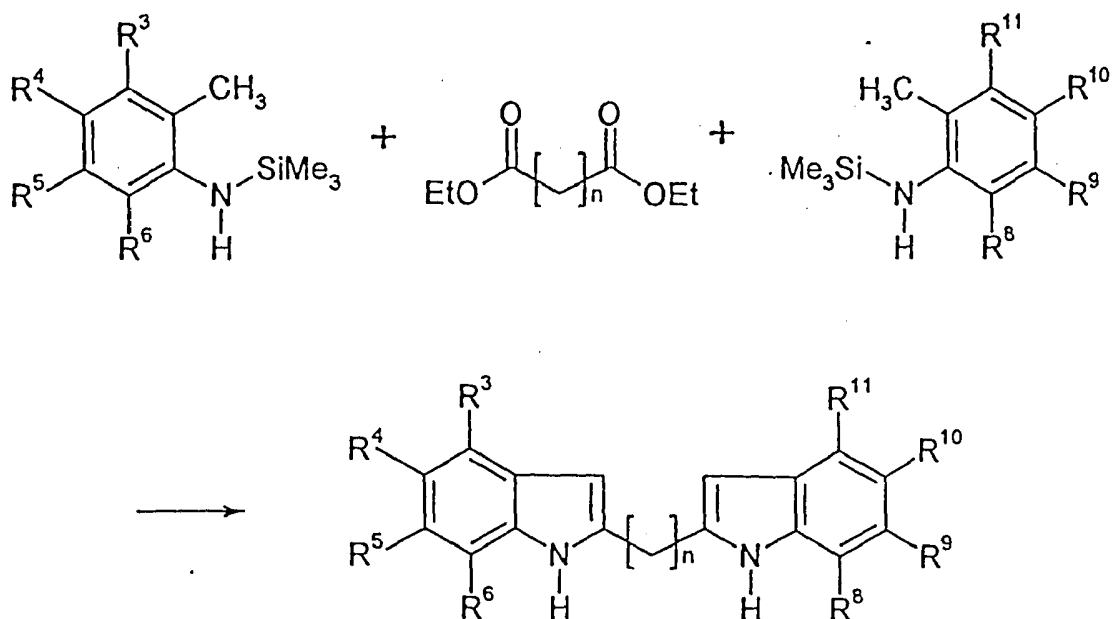
v ktorom n je číslo 1, 2, 3, R^{16} znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu a R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} a R^{16} sú rovnaké alebo odlišné a majú taký istý význam ako vyššie.

Zlúčeniny vzorca XI sa dajú vyrobiť podľa jednej z obidvoch nasledujúcich schém:



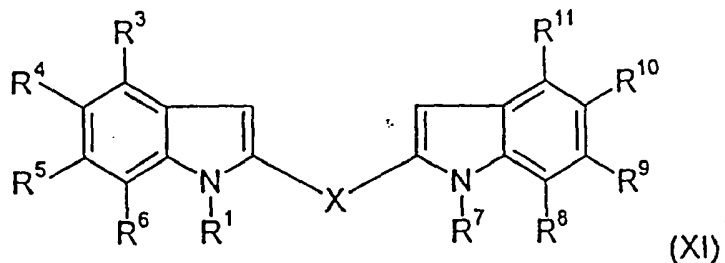
a) LDA/ THF, b) HSiPh₃/ THF, c) PDC/ DMF, d) 10% NaOH/ EtOH, e) K₂CO₃/

MeOH, f) N₂H₄/ 2-(2-hydroxyetyloxy)-1-etalol



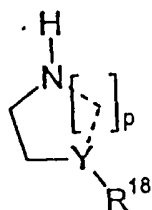
$n = 2$ alebo 3

Na výrobu zlúčenín podľa vynálezu, pri ktorých R^2 a R^{13} znamenajú zvyšok vyššie uvedeného všeobecného vzorca VII alebo spoločne tvoria spojenie všeobecného vzorca V, IX alebo X, reaguje najskôr 2,2'-bis-1H-indolylalkán alebo jeho derivát všeobecného vzorca XI

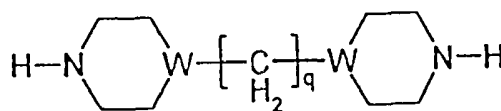


v ktorom $X, R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ a R^{11} majú ten istý význam ako vyššie, s dibrómmaleínimidom.

Zlúčeniny všeobecného vzorca, pri ktorých R^2 a R^{13} spoločne tvoria spojenie všeobecného vzorca VII, následne reagujú s primárnym alebo sekundárnym amínom nasledujúceho všeobecného vzorca XVI alebo XVII alebo piperazínom



(XVI)



(XVII)

kde p , q , R^{17} a W majú taký istý význam ako vyššie.

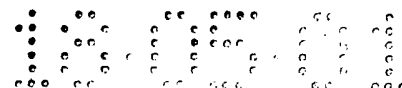
Nasledujúce príklady objasňujú vynález bez toho, aby ho obmedzovali.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Bis(*N*-fenylsulfonylindol-2-yl)-1-metanol

Pri -78 °C sa pripraví lítiumdiizopropylamid z 30,40 ml (216,3 mmol) diizopropylamínu a 125,3 ml (200,5 mmol) *n*-butyllítia (1,6M v hexáne) v 200 ml absolútneho THF. Roztok sa mieša 10 minút pri -78 °C a potom 30 minút pri 0 °C predtým, ako sa pri 0 °C prikvapká v priebehu 10 minút 49,13 g (190,9 mmol) 1-fenylsulfonylindolu v 300 ml absolútneho THF. Reakčný roztok sa mieša ďalších 30 minút pri 0 °C. Po opätovnom ochladení na -78 °C sa prikvapká 60,00 g (210,3 mmol) fenylsulfonyl-2-karbaldehydu v 200 ml absolútneho THF a zmes sa nechá cez noc zohriať na izbovú teplotu. Zmes sa



Příklad 7

Di-(5-metyloxy-*N*-fenylsulfonylindol-2-yl)fenylmetyloxymetán

T.t.: 100 - 101 °C

Příklad 8

(3-Dimetylaminometyl-1-fenylsulfonylindol-2-yl)-(1-fenylsulfonylindol-2-yl)metan-1-ol

T.t.: 116 - 117 °C

Příklad 9

(7-Metoxy-*N*-fenylsulfonylindol-2-yl)-(N-fenylsulfonylindol-2-yl)-1-metanol

T.t.: 149 - 151 °C

Příklad 10

Dibenzotiofen-2-yl-1-metanol

T.t.: 130 - 131 °C

Příklad 11

6-Metoxy-1-fenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl-(1-fenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl)metanol

T.t.: 180 °C

Příklad 12

7-Metoxy-1-fenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl-(1-fenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl)metanol

T.t.: 148 - 150 °C

Příklad 13

Benzo[*b*]tiofen-2-yl-(5-metoxy-1-fenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl)--1-metanol

T.t.: 71 - 73 °C

Príklad 14

Benzo[b]tiofen-2-yl-(7-metoxy-1-fenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl)-
-1-metanol

T.t.: 118 - 119 °C

Príklad 15

Benzo[b]furan-2-yl-(5-metoxy-1-fenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl)-1-
-metanol

T.t.: 71 - 73 °C

Príklad 16

Bis(*N*-fenylsulfonylindol-2-yl)metan-1-ón

Roztok 20,00 g (36,9 mmol) bis(*N*-fenylsulfonylindol-2-yl)-1-metanolu v 200 ml absolútneho DMF sa ochladí na 0 °C. Po pridaní 90,4 g pyridíniumdichrómanu (PDC) sa 20 hodín mieša pri teplote miestnosti. Na spracovanie sa pridá 700 ml H₂O a 700 ml CH₂Cl₂. Vodná fáza sa extrahuje 2 x 200 ml CH₂Cl₂. Spojené organické extrakty sa premyjú 500 ml H₂O. Po odsatí rozpúšťadla vo vákuu a pridaní CH₂Cl₂ sa vyzráža produkt: bezfarebné kryštály, výtazok 15,0 g (75 %).

T.t.: 244 °C (MeOH/éter)

Analogicky sa pripravili:

Príklad 17

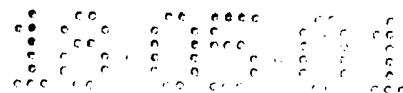
(5-Metoxy-*N*-fenylsulfonylindol-2-yl)-(N-fenylsulfonylindol-2-yl)metan-1-ón

T.t.: 205 °C (MeOH)

Príklad 18

Bis(5-metoxy-*N*-fenylsulfonylindol-2-yl)-1-metanón

T.t.: 190 - 191 °C



Príklad 19

Bisindol-2-ylmetan-1-ón

10,0 g (18,5 mmol) bis(*N*-fenylsulfonylindol-2-yl)-metan-1-ónu sa rozpustí v 380 ml 99% EtOH. Po pridaní 210 ml 10% NaOH sa roztok 20 hodín zohrieva pri spätnom toku. Na spracovanie sa EtOH odsaje, pridá sa 500 ml nasýteného roztoku NaCl a 500 ml CH₂Cl₂ a fázy sa oddelia. Vodná fáza sa extrahuje 2 x 200 ml CH₂Cl₂, spojené organické extrakty sa vysušia pomocou Na₂SO₄ a zahustia vo vákuu. Bisindol sa vyzráža ako surový produkt a môže sa vykryštalizovať z CH₂Cl₂, žlté kryštály, výtazok 4,5 g (93 %).
T.t.: 272 - 273 °C (CH₂Cl₂)

Analogicky sa pripravili:

Príklad 20

(5-Metoxyindol-2-yl)-(indol-2-yl)metan-1-ón

T.t.: 233 - 235 °C (MeOH)

Príklad 21

Bis(5-metoxyindol-2-yl)-1-metanón

T.t.: 202 - 204 °C

Príklad 22

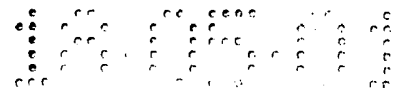
Dibenzotiofen-2-yl-1-metanón

T.t.: 161 °C

Príklad 23

5-Metoxy-1-fenylsulfonyl-3-indolyl-(1-fenylsulfonyl-2-indolyl)-1-metanón

T.t.: 114 - 116 °C



Príklad 39

1-Benzyl-1*H*-2-indolyl-(1-benzyl-5-metoxy-1*H*-2-indolyl)-1-metanón

T.t.: 132 °C

Príklad 40

1*H*-2-Indolyl-(1-benzyl-5-metoxy-1*H*-2-indolyl)-1-metanón

T.t.: 180 - 182 °C

Príklad 41

1-Benzyl-1*H*-2-indolyl-(5-metoxy-1*H*-2-indolyl)-1-metanón

T.t.: 167 - 168 °C

Príklad 42

5-Benzyloxy-1*H*-2-indolyl-(1*H*-2-indolyl)metanón

T.t.: 199 - 201 °C

Príklad 43

5-Hydroxy-1*H*-2-indolyl-(1*H*-2-indolyl)metanón

T.t.: > 220 °C

Príklad 44

5-Etoxy-1*H*-2-indolyl-(1*H*-2-indolyl)metanón

T.t.: 168 - 169 °C

Príklad 45

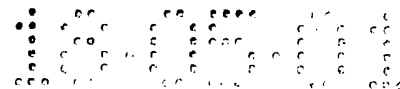
1*H*-2-Indolyl-[5-(2-morfolin-1-yletyloxy)-1*H*-2-indolyl]metanón

T.t.: 98 - 101 °C

Príklad 46

1*H*-2-Indolyl-[5-(3-dimetylaminopropyloxy)-1*H*-2-indolyl]-metanón

T.t.: 163 - 166 °C



Príklad 47

5-(4-Jódbutyloxy)-1*H*-2-indolyl-(1*H*-2-indolyl)metanón

T.t.: 110 - 113 °C

Príklad 48

1*H*-2-Indolyl-[5-(2-dimetylaminoetyloxy)-1*H*-2-indolyl]metanón

T.t.: 143 - 145 °C

Príklad 49

5-Cyklohexylmetyloxy-1*H*-2-indolyl-(1*H*-2-indolyl)metanón

T.t.: 185 °C (rozklad)

Príklad 50

5-(5-Jódpentyloxy)-1*H*-2-indolyl-(1*H*-2-indolyl)metanón

T.t.: 127 - 130 °C

Príklad 51

1-*H*-2-Indolyl-[5-(1-fenyletyloxy)-1*H*-2-indolyl]metanón

T.t.: 151 - 153 °C

Príklad 52

1*H*-2-Indolyl-[5-(2-piperidin-1-yletyloxy)-1*H*-2-indolyl]-
metanón

T.t.: 104 - 106 °C

Príklad 53

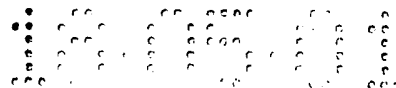
[2-(1*H*-2-Indolylkarbonyl)-1*H*-5-indolyl]etanoát

T.t.: 223 - 224 °C

Príklad 54

[2-(1*H*-2-Indolylkarbonyl)-1*H*-5-indolyl]-4-metoxybenzoát

T.t.: > 230 °C



Príklad 55

[2-(1*H*-2-Indolylkarbonyl)-1*H*-5-indolyl]]butanoát

T.t.: 201 - 204 °C

Príklad 56

[2-(1*H*-2-Indolylkarbonyl)-1*H*-5-indolyl]]-2-(*N,N*)-dimetyl-
aminoetanoát

T.t.: 215 - 217 °C

Príklad 57

[2-(1*H*-2-Indolylkarbonyl)-1*H*-5-indolyl]]propanoát

T.t.: > 230 °C

Príklad 58

[2-(1*H*-2-Indolylkarbonyl)-1*H*-5-indolyl]]-2-tiofenyletanoát

T.t.: 224 - 226 °C

Príklad 59

[2-(1*H*-2-Indolylkarbonyl)-1*H*-5-indolyl]]-*O*-acetylsalicylát

T.t.: 133 - 135 °C

Príklad 60

[2-(1*H*-2-Indolylkarbonyl)-1*H*-5-indolyl]]-4-fenylbenzoát

T.t.: > 220 °C

Príklad 61

[2-(1*H*-2-Indolylkarbonyl)-1*H*-5-indolyl]]-2-fenylpropanoát

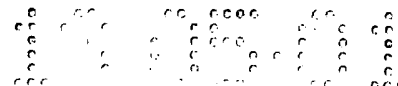
T.t.: 211 - 313 °C

Príklad 62

[2-(1*H*-2-Indolylkarbonyl)-1*H*-5-indolyl]]- α -acetylfenyletanoát

T.t.: 194 - 196 °C

Príklad 63



[2-(1*H*-2-Indolylnonyl)-1*H*-5-indolyl]benzoát

T.t.: > 230 °C

Príklad 64

[2-(1*H*-2-Indolylnonyl)-1*H*-5-indolyl]-3-metoxifenyletanoát

T.t.: 212 - 215 °C

Príklad 65

[2-(1*H*-2-Indolylnonyl)-1*H*-5-indolyl]-2-chlórbenzoát

T.t.: > 230 °C

Príklad 66

[2-(1*H*-2-Indolylnonyl)-1*H*-5-indolyl]-4-nitrobenzoát

T.t.: > 230 °C

Príklad 67

[2-(1*H*-2-Indolylnonyl)-1*H*-5-indolyl]-3,4,5-trimetoxybenzoát

T.t.: 216 - 219 °C

Príklad 68

[2-(1*H*-2-Indolylnonyl)-1*H*-5-indolyl]cinamát

T.t.: 226 - 228 °C

Príklad 69

[2-(1*H*-2-Indolylnonyl)-1*H*-5-indolyl]-2-furanylnonylkarboxylát

T.t.: > 230 °C

Príklad 70

Di-(1-fenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl)metán

K roztoku 26,67 g (49,2 mmol) bis(*N*-fenylsulfonylindol-2-yl)-1-metanolu a 15,00 g (57,8 mmol) trifenylsilánu v 400 ml absolútneho CH₂Cl₂ sa po 30 minút prikvapká 22,4 ml kyseliny trifluóroctovej (TFA). Po 1 hodine miešania pri teplote miestnosti sa pridá H₂O a zmes sa opatrne za chladenia neutralizuje tuhým Na₂CO₃. Po oddelení fáz, vysušení organickej fázy pomocou Na₂SO₄ a oddestilovaní rozpúšťadla sa surový produkt vyčistí pomocou sc (SiO₂; CH₂Cl₂/hexán 6:4), bezfarebné kryštály, výťažok 22,5 g (87 %).
T.t.: 144 - 145 °C (éter)

Analogicky sa pripravili:

Príklad 71

Bis(5-metoxy-*N*-fenylsulfonylindol-2-yl)metán

T.t.: 159 - 160 °C (CH₂Cl₂/hexán)

Príklad 72

(5-Metoxy-*N*-fenylsulfonylindol-2-yl)-(*N*-fenylsulfonylindol-2-yl)metán

T.t.: 98 - 100 °C (CH₂Cl₂/hexán)

Príklad 73

(5-Metoxy-*N*-fenylsulfonylindol-2-yl)-(7-metoxy-*N*-fenylsulfonylindol-2-yl)metán

T.t.: 168 - 170 °C (CH₂Cl₂/hexán)

Príklad 74

Di-(1*H*-2-indolyl)metán

15,0 g (28,5 mmol) 57 sa varí s 20 g K₂CO₃ v 800 ml MeOH a 200 ml H₂O 14 dní. Na spracovanie sa pridá 500 ml nasýteného roztoku NaCl a fázy sa oddelia. Po vysušení

organickéj fázy sa rozpúšťadlo odsaje vo vákuu. Surový produkt sa vyčistí pomocou sc, bezfarebné kryštály, výťažok 5,4 g (76 %).

T.t.: 189 - 191 °C

Analogicky sa pripravili:

Príklad 75

(5-Metoxyindol-2-yl)-(indol-2-yl)metán

T.t.: 112 °C (MeOH)

Príklad 76

(1H-Indol-2-yl)-(1-H-indol-3-yl)-1-metán

T.t.: 161 - 163 °C (aq. EtOH)

Príklad 77

1,3-Di-(1H-2-indolyl)propán

38,0 g (0,21 mmol) trimetylsilyl-O-toluididu sa rozpustí v 950 ml absolútneho hexánu, pri teplote miestnosti sa prikvapká 291,0 ml (0,47 mmol) n-butyllítia (1,6M v hexáne) a zmes sa zohrieva 4 hodiny pri spätnom toku. Potom sa zmes ochladí na -78 °C a pri tejto teplote sa prikvapká 20,5 ml (0,11 mmol) dietylesteru kyseliny glutárovej v 380 ml absolútneho THF. Potom sa zmes mieša 1 hodinu pri -78 °C, nechá pomaly cez noc ochladiť na teplotu miestnosti a potom ešte zohrieva 2 hodiny za varu. Po ochladiení sa zmes naleje na 1 l ľadovej vody a extrahuje 5 x 500 ml etylacetátu, spojené organické fázy sa vysušia Na₂SO₄ a rozpúšťadlo sa odsaje vo vákuu. Biele kryštály, výťažok: 6,55 g (23,9 mmol, 22 %).

T.t.: 143 - 145 °C (etanol)

Analogicky sa pripravili:

Príklad 78

1,3-Di(1*H*-2-indolyl)etán

T.t.: 264 - 267 °C

Príklad 79

1,2-Di-(1-fenylsulfonyl-1*H*-2-indolyl)-1-etén

(17,9 mmol) TiCl_4 striekačkou a k tomu sa potom pridajú 2,0 g (30,5 mmol) prášku Zn. Zmes sa zohrieva 30 minút pri spätnom toku. Potom sa zasa pri 0 °C prikvapajú 3 g (10,5 mmol) 22 a rozpustia v 50 ml THF. Roztok sa zohrieva cez noc pri spätnom toku. K ochladenému roztoku sa prileje 300 ml 20% roztoku K_2CO_3 a ďalej mieša cez noc pri teplote miestnosti. Kalný zvyšok sa potom prefiltruje a premyje THF, od filtrátu sa oddelí organická fáza, vodná sa extrahuje CH_2Cl_2 . Spojené organické fázy sa premyjú vodou, vysušia pomocou Na_2SO_4 a rozpúšťadlo sa odsaje vo vákuu. Čistenie sa uskutočňuje pomocou sc (SiO_2 ; CH_2Cl_2 /hexán 2:1), výťažok 1,1 g (2,0 mmol, 39 %), žlté kryštály.

T.t.: 272 °C

Príklad 80

Bis(5-metoxy-*N*-fenylsulfonylindol-2-yl)fenoxymetán

K roztoku 2 g (3,7 mmol) bis(*N*-fenylsulfonylindol-2-yl)-1-metanolu v 20 ml THF sa pri 0 °C pridá 188 mg NaH (60% v parafíne). Potom sa pridá 13,5 mg tetrabutylamóniumjodidu a 0,45 ml benzylbromidu a mieša sa pri 20 °C. Následne sa opatrne pridá voda a éter, oddelí sa éter a vodná fáza sa premyje dvakrát éterom. Organická fáza sa vysuší pomocou

Na₂SO₄ a potom sa rozpúšťadlo odsaje. Výťažok: 0,86 mg (81 %).

T.t.: 192 °C (rozklad)

Príklad 81

1,2,3,8,9,10-Hexahydroindolo[3',2':5,6]pyrolo[3',4':3,4]-cyklohepta[b]indol-1,3-dión

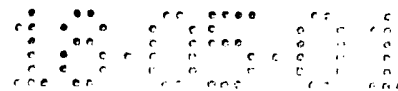
K 236 mg (9,75 mmol) horčikových hoblín v 6 ml absolútneho THF sa pridá polovica z 0,73 ml (9,75 mmol) bezvodého etylbromidu. Po iniciácii reakcie sa prikvapká zvyšok etylbromidu tak, aby sa roztok naďalej vrel. Potom sa zmes varí až do rozpustenia horčikových hoblín (približne 30 minút). Po ochladení na teplotu miestnosti sa prikvapká 1,00 g (4,06 mmol) metylén-2,2'-bisindolu v 25 ml absolútneho toluénu a 1 ml absolútneho THF a zmes sa mieša 45 minút pri 45 °C. Po novom ochladení na teplotu miestnosti sa v priebehu 1 hodiny prikvapká 1,04 g (4,06 mmol) dibrómmaleínimidu v 50 ml absolútneho toluénu a 2 ml absolútneho THF a potom sa zmes zohrieva cez noc pri spätnom toku. Na spracovanie sa pridá 100 g ľadu a 50 ml 20% kyseliny citrónovej, potom sa zmes dvakrát vytrepe s 50 ml etylacetátu. Organické extrakty sa premyjú vodou, vysušia Na₂SO₄ a zahustia. Surový produkt sa vyčistí pomocou sc (SiO₂; 1. CH₂Cl₂/etylacetát 8:2; 2. CH₂Cl₂/etylacetát 7:1); červené kryštály, výťažok 290 mg (22 %), t.t.: > 350 °C (etylacetát).

Analogicky sa pripravili:

Príklad 82

1,2,3,8,9,10-Hexahydro-5-metoxyindolo[3',2':5,6]pyrolo[3',4':3,4]cyklohepta[b]indol-1,3-dión

T.t.: > 350 °C (EtOH)



Príklad 83

1,2,3,8,9,10,11,12-Oktahydroindolo[3',2':5,6]pyrolo-
[3',4':3,4]cyklonona[b]indol-1,3-dión

T.t.: 137 °C (CH₂Cl₂) (rozklad)

Príklad 84

1,2,3,8,9,10,11-Heptahydro-2-metylindolo[3',2':5,6]pyrolo-
[3',4':3,4]cyklookta[b]indol-1,3-dión

T.t.: > 350 °C

Príklad 85

2-Benzyloxymetyl-1,2,3,8,9,10-hexahydroindolo[3',2':5,6]-
pyrolo[3',4':3,4]cyklohepta[b]indol-1,3-dión

T.t.: > 350 °C (EtOH)

Príklad 86

1,2,3,8,9,10-Hexahydro-2-metylindolo[3',2':5,6]pyrolo-
[3',4':3,4]cyklohepta[b]indol-1,3-dión

T.t.: > 350 °C (CH₂Cl₂)

Príklad 87

3,8,9,10-Tetrahydro-8-[2-(*N,N*-dimetylamino)etyl]-1*H*-indo-
lo[3',2':5,6]furo[3',4':3,4]cyklohepta[b]indol-1,3-dión

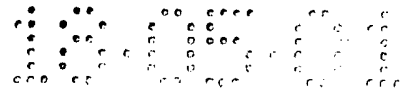
T.t.: > 350 °C (MeOH)

Príklad 88

2-Benzyloxymetyl-1,2,3,8,9,10-hexahydro-8-[2-(*N,N*-dimetyl-
amino)etyl]indolo[3',2':5,6]pyrolo[3',4':3,4]cyklohepta[b]-
indol-1,3-dión

T.t.: 164 - 165 °C (MeOH)

Príklad 89



1,2,3,8,9,10-Hexahydro-2-metyl-8-[2-(*N,N*-dimetylamino)-etyl]indolo[3',2':5,6]pyrolo[3',4':3,4]cyklohepta[*b*]indol-1,3-dión

T.t.: 185 °C (MeOH)

Príklad 90

1,2,3,8,9,10-Hexahydro-8-[2-(*N,N*-dimetylamino)etyl]-indolo[3',2':5,6]pyrolo[3',4':3,4]cyklohepta[*b*]indol-1,3-dión

T.t.: 213 - 214 °C (EtOH)

Príklad 91

3-Bróm-4-(2-(2-(1*H*-2-indolyl)etyl)-1*H*-3-indolyl)-1-metyl-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-2,5-dión

T.t.: 169 °C

Príklad 92

3-Bróm-4-(2-(4-(1*H*-2-indolyl)butyl)-1*H*-3-indolyl)-1-metyl-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-2,5-dión

T.t.: 165 °C (rozklad)

Príklad 93

3-Bróm-4-(2-(5-(1*H*-2-indolyl)pentyl)-1*H*-3-indolyl)-1-metyl-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-2,5-dión

T.t.: 125 °C (rozklad)

Príklad 94

Bis(indol-3-yl)metanón

Podobne ako v príklade 31 s trifosgénom namiesto dibrómmaleínimidu.

T.t.: 297 - 299 °C

Príklad 95

Zmes diastereomérov 8-(3,4,6-tri-O-benzyl- β -D-glukopyranozyl)-2-benzyloxymetyl-1,2,3,8,9,10-hexahydroindolo[3',2':5,6]pyrolo[3',4':3,4]cyklohepta[b]indol-1,3-diónu a 8-(3,4,6-tri-O-benzyl- α -D-manopyranozyl)-2-benzyloxymetyl-1,2,3,8,9,10-hexahydroindolo[3',2':5,6]pyrolo[3',4':3,4]-cyklohepta[b]indol-1,3-diónu

Zmes diastereomérov disubstituovaných O-glykozidov

468,7 mg (1,02 mmol) 2-benzyloxymetyl-1,2,3,8,9,10-hexahydroindolo[3',2':5,6]pyrolo[3',4':3,4]cyklohepta[b]indol-1,3-diónu sa pridá k suspenzii 91,8 mg (3,06 mmol) NaH (80% v parafínovom oleji) v 16 ml absolútneho THF. Po 30 minút sa prikvapká roztok 1,2-anhydro-3,4,6-tri-O-benzyl-D-glukopyranózy v 16 ml absolútneho THF. Zmes sa mieša 5 hodín pri 50 °C a 1 hodinu pri 60 °C. Reakčný roztok sa na spracovanie naleje na 10 ml nasýteného roztoku NaHCO₃ a trikrát extrahuje 10 ml etylacetátu. Spojené organické extrakty sa premyjú 15 ml nasýteného roztoku NaCl, vysušia pomocou Na₂SO₄ a zahustia vo vákuu. Produkt sa oddelí pomocou sc (1. kolóna: SiO₂; toluén/izopropylamín 8:2; 2. kolóna: SiO₂; CH₂Cl₂/MeOH 12:1) od vedľajších produktov a nezreagovanej východiskovej látky. Delenie zmesi diastereomérov sa uskutočňuje pomocou HPLC.

Príklad 96

Zmes diastereomérov 8-(β -D-glukopyranozyl)-1,2,3,8,9,10-hexahydroindolo[3',2':5,6]pyrolo[3',4':3,4]cyklohepta[b]indol-1,3-diónu a 8-(α -D-manopyranozyl)-1,2,3,8,9,10-hexahydroindolo[3',2':5,6]pyrolo[3',4':3,4]cyklohepta[b]indol-1,3-diónu

150 mg (0,17 mmol) 8-(3,4,6-tri-O-benzyl-D-glukopyranozyl)-2-benzyloxymetyl-1,2,3,8,9,10-hexahydroindolo[3',2':5,6]pyrolo[3',4':3,4]cyklohepta[b]indol-1,3-diónu ako

zmesi diastereomérov sa rozpustí v 50 ml absolútneho EtOH a po pridaní 200 mg Pd/C (5 %) sa mieša 5 hodín pod tlakom vodíka 0,7 MPa. Potom sa odsaje cez celit, dodatočne opláchnu 50 ml CH₂Cl₂ a roztok sa zahustí vo vákuu. Bez čistenia sa surový produkt rozpustí v 15 ml absolútneho THF a roztok sa ochladí na 0 °C. Potom sa privádza 10 minút NH₃ a zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti. Po odstránení THF vo vákuu sa zvyšný olej čistí pomocou sc (SiO₂; CH₂Cl₂/MeOH 8:2): červený olej, výťažok 10 mg (12 %).

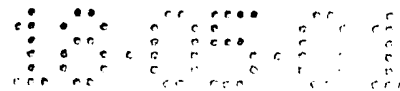
Príklad 97

1,2,3,3a,8,9,10,14c-Oktahydroindolo[3',2':5,6]pyrolo-[3',4':3,4]cyklohepta[b]indol-1,3-dión

1,20 g (18,4 mmol) granulovaného zinku sa premyje 2 x 3 ml 2N HCl a potom ihneď pridá k 90 mg (0,33 mmol) HgCl₂ a 1,5 ml koncentrovanej HCl a pretrepáva 10 min pri teplote miestnosti. Vodná fáza sa dekantuje a amalgám zinku sa ešte premyje 2 x 3 ml zriedenej HCl predtým, ako sa pridá k roztoku 60,0 mg (0,18 mmol) 1,2,3,8,9,10-hexahydroindolo-[3',2':5,6]pyrolo[3',4':3,4]cyklohepta[b]indol-1,3-diónu v 1,5 ml 5N HCl, 1,5 ml EtOH a 1,5 ml toluénu a zohrieva pri spätnom toku. Po 1 hodine, len čo sa rekačný roztok ochladí na teplotu miestnosti, sa pridá voda a zmes sa extrahuje 2 x 10 ml CH₂Cl₂. Organické extrakty sa vysušia pomocou Na₂SO₄, zahustia vo vákuu a prečistia pomocou sc (SiO₂; CH₂Cl₂/etylacetát/MeOH 8:2:0,5); bezfarebný vosk, výťažok 14 mg (23 %).

Príklad 98

2,5-Dihydro-3,4-bis(N-trimetylsilyletoxymetylindol-2-yl)-1H--pyrolo-2,5-dión



K roztoku 22,65 mg (0,22 mmol) tetrakistrifenyľfosfín-paládium a 450,0 mg (1,77 mmol) 3,4-dibróm-2,5-dihydro-1*H*-pyrolo-2,5-diónu v 10 ml absolútneho DMF sa prikvapká 1,05 g (1,96 mmol) 2-tributylstannyl-*N*-trimetylsilyletoxymetyľindolu v 5 ml absolútneho DMF a potom zohrieva 1 hodinu pri 110 °C. Po ochladiení sa zmes naleje na 50 ml H₂O a extrahuje 2 x 50 ml éteru. Éterové fázy sa premyjú 100 ml H₂O, vysušia Na₂SO₄ a zahustia. Pomocou SC (1. kolóna: SiO₂; CH₂Cl₂/MeOH/hexán 20:1:2, 2. kolóna: SiO₂; CH₂Cl₂/etylacetát 20:1) sa môžu produkty oddeliť.

žltý vosk, výťažok: 200 mg (19 %)

Analogicky sa pripravili:

Príklad 99

2,5-Dihydro-3,4-bisindol-2-yl-1*H*-pyrolo-2,5-dión

T.t.: 197 °C (rozklad) (CH₂Cl₂/hexán)

Príklad 100

2,5-Dihydro-3,4-bis(*N*-fenylsulfonylindol-2-yl)-1*H*-pyrolo-2,5-dión

T.t.: 196 až 197 °C (rozklad) (acetón)

Príklad 101

2,5-Dihydro-1-metyl-3,4-bis(*N*-fenylsulfonylindol-2-yl)-1*H*-pyrolo-2,5-dión

T.t.: 147 °C (éter)

Príklad 102

2,5-Dihydro-3,4-bisindol-2-yl-1-metyl-1*H*-pyrolo-2,5-dión

T.t.: 247 °C (CH₂Cl₂/hexán) (rozklad)

Príklad 103



2,5-Dihydro-3-indol-2-yl-1-[2-(*N,N*-dimetylamino)etyl]-4-(*N*-
-fenylsulfonylindol-2-yl)-1*H*-pyrolo-2,5-dión

2,5-Dihydro-1-[2-(*N,N*-dimetylamino)etyl]-3,4-bis(*N*-fenyl-
sulfonylindol-2-yl)-1*H*-pyrolo-2,5-dión

4,12 mmol 2,5-dihydro-3,4-bis(*N*-fenylsulfonylindol-2-
-yl)-1*H*-pyrolo-2,5-diónu sa rozpustí v 30 ml absolútneho DMF
a za miešania sa opatrne pridá 200 mg (5,00 mmol) KH. Po 1
hodine miešania pri teplote miestnosti sa pridá halogenid a
zmes sa mieša 24 hodín pri teplote miestnosti. Na spracovanie
sa zmes naleje na ľadovú vodu. DMF a H₂O sa oddestiluje vo
vákuu, zvyšok sa rozpustí v CH₂Cl₂ a premyje H₂O. Po vysušení
pomocou Na₂SO₄ sa vo vákuu odsaje rozpúšťadlo a zvyšok sa
prečistí pomocou SC (SiO₂; etylacetát). Výťažok 448 mg. 121
a 122 sa nedali oddeliť pomocou SC.

Analogicky sa získali:

Príklad 104

2,5-Dihydro-3,4-bis(indol-2-yl)-1-[2-(*N,N*-dimetylamino)etyl]-
-1*H*-pyrolo-2,5-dión

oranžový vosk

Príklad 105

1-(2-Brómetyl)-2,5-dihydro-3,4-bis(*N*-fenylsulfonylindol-2-
-yl)-1*H*-pyrolo-2,5-dión

žltohnedý vosk

Príklad 106

1-(2-Brómetyl)-2,5-dihydro-3-indol-2-yl-4-(*N*-fenylsulfonyl-
indol-2-yl)-1*H*-pyrolo-2,5-dión

T.t.: 160 °C (rozklad)

Príklad 107

1-(2-Brómetyl)-2,5-dihydro-3,4-bis(indol-2-yl)-1H-pyrol-2,5-dión

T.t.: 104 - 109 °C

Príklad 108

1-(2-Azidoetyl)-2,5-dihydro-3,4-bis(N-fenylsulfonylindol-2-yl)-1H-pyrol-2,5-dión

T.t.: 165 °C (rozklad)

Príklad 109

1-(2-Azidoetyl)-2,5-dihydro-3-indol-2-yl-4-(N-fenylsulfonylindol-2-yl)-1H-pyrol-2,5-dión

T.t.: 190 °C (rozklad)

Príklad 110

1-(2-Aminoetyl)-2,5-dihydro-3-indol-2-yl-4-(N-fenylsulfonylindol-2-yl)-1H-pyrol-2,5-dión

T.t.: 180 °C (rozklad)

Príklad 111

3-Bróm-4-(2-(3-(3-(4-bróm-1-metyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-3-pýrolyl)-1H-2-indolyl)propyl)-1H-3-indolyl)-1-metyl-2,5-dihydro-1H-pyrol-2,5-dión

200 mg (0,7 mmol) 1,3-di-(1H-2-indolyl)propánu sa rozpustí v 4 ml absolútneho THF a ochladí na 0 °C. Potom sa prikvapká 1,09 ml (1,7 mmol) n-butyllítia (1,6M v hexáne) v priebehu 30 minút a zmes sa mieša 2 hodiny pri teplote miestnosti. Potom sa pomaly prikvapká 0,46 g (1,71 mmol) N-metyldibrómmaleínimidu v 4 ml absolútneho THF. Zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti a potom sa naleje na 10 ml 2N HCl. Zmes sa potom extrahuje éterom (2 x 10 ml) a

etylacetátom (3 x 10 ml), organická fáza sa vysuší pomocou Na₂SO₄ a rozpúšťadlo sa odsaje vo vákuu. Zvyšok sa prečistí pomocou sc (SiO₂, CH₂Cl₂). Červený prášok, výťažok: 0,20 g (44 %).

T.t.: 160 °C (rozklad)

Analogicky sa pripravili:

Príklad 112

3-Bróm-4-(2-(5-(3-(4-bróm-1-metyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-3-pyrol-2,5-diól)-1H-2-indolyl)pentyl)-1H-3-indolyl)-1-metyl-2,5-dihydro-1H-pyrol-2,5-diól

T.t.: 137 °C (rozklad)

Príklad 113

3-Bróm-4-(2-(3-(3-(4-bróm-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-3-pyrol-2,5-diól)-1H-2-indolyl)propyl)-1H-3-indolyl)-2,5-dihydro-1H-pyrol-2,5-diól

T.t.: > 350 °C

Príklad 114

3-Bróm-4-(2-(5-(3-(4-bróm-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-3-pyrol-2,5-diól)-1H-2-indolyl)pentyl)-1H-3-indolyl)-2,5-dihydro-1H-pyrol-2,5-diól

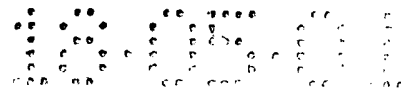
T.t.: > 350 °C

Príklad 115

3-Bróm-4-(2-(8-(3-(4-bróm-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-3-pyrol-2,5-diól)-1H-2-indolyl)oktyl)-1H-3-indolyl)-2,5-dihydro-1H-pyrol-2,5-diól

T.t.: 180 °C (rozklad)

Príklad 116



3-Bróm-4-(2-(2-(3-(4-bróm-1-metyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-3-pyrolyl)-1H-2-indolylyl)etyl)-1H-3-indolylyl)-1-metyl-2,5-dihydro-1H-pyrol-2,5-dión

T.t.: 179 °C (rozklad)

Príklad 117

3-Bróm-4-(2-(4-(3-(4-bróm-1-metyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-3-pyrolyl)-1H-2-indolylyl)butyl)-1H-3-indolylyl)-1-metyl-2,5-dihydro-1H-pyrol-2,5-dión

T.t.: 190 °C (rozklad)

Príklad 118

3-Bróm-4-(2-(8-(3-(4-bróm-1-metyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-3-pyrolyl)-1H-2-indolylyl)oktyl)-1H-3-indolylyl)-1-metyl-2,5-dihydro-1H-pyrol-2,5-dión

T.t.: 185 °C (rozklad)

Príklad 119

3-Bróm-4-(2-(10-(3-(4-bróm-1-metyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-3-pyrolyl)-1H-2-indolylyl)decyl)-1H-3-indolylyl)-1-metyl-2,5-dihydro-1H-pyrol-2,5-dión

T.t.: 164 °C (rozklad)

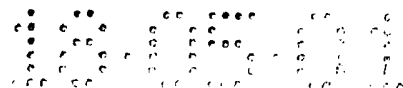
Príklad 120

3-Bróm-4-(2-(10-(3-(4-bróm-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-3-pyrolyl)-1H-2-indolylyl)decyl)-1H-3-indolylyl)-2,5-dihydro-1H-pyrol-2,5-dión

T.t.: 164 °C (rozklad)

Príklad 121

3-Bróm-4-(2-(12-(3-(4-bróm-1-metyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-3-pyrolyl)-1H-2-indolylyl)dodecyl)-1H-3-indolylyl)-1-metyl-2,5-dihydro-1H-pyrol-2,5-dión



T.t.: 126 - 129 °C

Reakciou zlúčeniny z príkladu 114 s dimetylaminom sa získal:

Príklad 122

3-N,N-dimetylamino-4-(2-(5-(3-(4-N,N-dimetylamino-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-3-pyrolyl)-1H-2-indolyl)-2,5-dihydro-1H-pyrol-2,5-dión

Príklad 123

1-Metyl-3-(1-pyrolidinyl)-4-(2-(5-(3-(1-metyl-4-(1-pyrolidinyl)-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-3-pyrolyl)-1H-2-indolyl)-pentyl)-1H-3-indolyl)-2,5-dihydro-1H-pyrol-2,5-dión

1,0 g (1,5 mmol) 3-bróm-4-(2-(5-(3-(4-bróm-1-metyl-2,5--dioxo-2,5-dihydro-1H-3-pyrolyl)-1H-2-indolyl)pentyl)-1H-3-indolyl)-1-metyl-2,5-dihydro-1H-pyrol-2,5-diónu sa rozpustí v 5 ml (60,6 mmol) pyrolidínu a nechá sa cez noc miešať pri teplote miestnosti. Potom sa nadbytočný pyrolidín oddestiluje. Zo zvyšku sa vo vákuu olejového čerpadla úplne odstránia zvyšky rozpúšťadla a potom sa zvyšok prečistí pomocou sc (SiO₂, CH₂Cl₂/etylacetát 95:5). Výtazok: 480 mg (49 %).

T.t.: 298 °C

Analogicky sa pripravili:

Príklad 124

1-Metyl-3-(1-piperidinyl)-4-(2-(5-(3-(1-metyl-4-(1-piperidinyl)-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-3-pyrolyl)-1H-2-indolyl)-pentyl)-1H-3-indolyl)-2,5-dihydro-1H-pyrol-2,5-dión

T.t.: 262 °C

Príklad 125

1-Metyl-3-(1-morfolinyl)-4-(2-(5-(3-(1-metyl-4-(1-morfolinyl)-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-3-pyrol-1H-2-indolyl)-pentyl)-1H-3-indolyl)-2,5-dihydro-1H-pyrol-2,5-dión

T.t.: 168 - 170 °C

Príklad 126

1-Metyl-3-(1-tetrahydroizochinolinyl)-4-(2-(5-(3-(1-metyl-4-(1-tetrahydroizochinolinyl)-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-3-pyrol-1H-2-indolyl)pentyl)-1H-3-indolyl)-2,5-dihydro-1H-pyrol-2,5-dión

T.t.: 141 - 142 °C

Príklad 127

1-Metyl-3-(1-(4-(3-trifluórmetylfenyl)piperazinyl))-4-(2-(5-(3-(1-metyl-4-(1-(4-(3-trifluórmetylfenyl)piperazinyl))-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-3-pyrol-1H-2-indolyl)pentyl)-1H-3-indolyl)-2,5-dihydro-1H-pyrol-2,5-dión

T.t.: 140 - 141 °C

Príklad 128

1-Metyl-3-(1-(4-izopropylaminokarbonylmetylpiperazinyl))-4-(2-(5-(3-(1-metyl-4-(1-(4-izopropylaminokarbonylmetylpiperazinyl))-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-3-pyrol-1H-2-indolyl)pentyl)-1H-3-indolyl)-2,5-dihydro-1H-pyrol-2,5-dión

T.t.: 126 - 128 °C

Príklad 129

1-Metyl-3-(1-(4-izopropylaminokarbonylmetylpiperazinyl))-4-(2-(5-(3-(4-bróm-1-metyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-3-pyrol-1H-2-indolyl)pentyl)-1H-3-indolyl)-2,5-dihydro-1H-pyrol-2,5-dión

T.t.: 156 °C

Příklad 130

1-Metyl-3-(1-(4-pyrolidinylkarbonylmetylpiperaziny))-4-(2-(5-(3-(1-metyl-4-(1-(4-pyrolidinylkarbonylmetylpiperaziny))-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-3-pyrolyl)-1H-2-indoly))pentyl)-1H-3-indoly)-2,5-dihydro-1H-pyrol-2,5-dión

T.t.: 158 °C (rozklad)

Příklad 131

1-Metyl-3-(1-(4-pyrolidinylkarbonylmetylpiperaziny))-4-(2-(5-(3-(4-bróm-1-metyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-3-pyrolyl)-1H-2-indoly))pentyl)-1H-3-indoly)-2,5-dihydro-1H-pyrol-2,5-dión

T.t.: 158 - 159 °C

Příklad 132

1-Metyl-3-(1-piperidinopiperidiny)))-4-(2-(5-(3-(1-metyl-4-(1-piperidinopiperidiny))-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-3-pyrolyl)-1H-2-indoly))pentyl)-1H-3-indoly)-2,5-dihydro-1H-pyrol-2,5-dión

T.t.: 230 - 232 °C (rozklad)

Příklad 133

1-Metyl-3-(1-piperidinopiperidiny))-4-(2-(5-(3-(4-bróm-1-metyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-3-pyrolyl)-1H-2-indoly))pentyl)-1H-3-indoly)-2,5-dihydro-1H-pyrol-2,5-dión

T.t.: 162 - 164 °C

Příklad 134

1-Metyl-3-(1-(4-etoxykarbonylpiperazin-1-yl))-4-(2-(5-(3-(1-metyl-(4-etoxykarbonylpiperazin-1-yl))-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-3-pyrolyl)-1H-2-indoly))pentyl)-1H-3-indoly)-2,5-dihydro-1H-pyrol-2,5-dión

T.t.: 149 - 150 °C

Príklad 135

1-Metyl-3-(1-(4-(*N*-(4-hydroxyfenyl)etylamin))-4-(2-(5-(3-(1--
-metyl-(4-bróm-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-3-pyrolyl)-1*H*-2-in-
dolylyl)pentyl)-1*H*-3-indolylyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-2,5-dión
T.t.: 120 - 122 °C (rozklad)

Príklad 136

1-Metyl-3-(1-(4-(*N*-1,2-diaminoetyl))-4-(2-(4-(3-(1-metyl-(4--
bróm-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-3-pyrolyl)-1*H*-2-indolylyl)-
butyl)-1*H*-3-indolylyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-2,5-dión
T.t.: 180 °C (rozklad)

Príklad 137

1-Metyl-3-(1-(4-(*N*-1,2-diaminoetyl))-4-(2-(4-(3-(1-metyl-(4--
-(*N*-1,2-diaminoetyl)-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-3-pyrolyl)-1*H*--
-2-indolylyl)butyl)-1*H*-3-indolylyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-2,5-dión
T.t.: > 240 °C (rozklad)

Príklad 138

4,39-Dimetyl-1,4,14,29,39,42-hexaazaoktacyklo-
[40..2.2.0(2,6).0(7,15).0(8,13).0(28,36).0(30,35).0(37,41)-
hexatetrakonta-
2(6),7(15),8(13),9,11,28((36),30(35),31,33,37(41))-dekaén-
3,5,38,40-tetraón

0,75 mmol 3-bróm-4-(2-(12-(3-(4-bróm-1-metyl-2,5-dioxo-
-2,5-dihydro-1*H*-3-pyrolyl)-1*H*-2-indolylyl)dodecyl)-1*H*-3-indo-
lylyl)-1-metyl-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-2,5-diónu sa rozpustí v 200
ml absolútneho DMF, zmieša s 0,5 ml absolútneho NEt_3 a
zohreje na 80 °C. Potom sa k teplému roztoku pomaly prikvapká

roztok 0,75 mmol piperazínu v 100 ml absolútneho DMF a 0,5 ml NEt_3 a potom sa mieša 48 hodín pri 80 °C. Rozpúšťadlo sa potom úplne odstráni vo vákuu a zvyšok sa zmieša so 100 ml 1N HCl. Tento roztok sa potom extrahuje etylacetátom (celkom približne 600 ml), spojeené extrakty sa vysušia pomocou Na_2SO_4 a rozpúšťadlo sa odsaje vo vákuu. Čistenie sa uskutoční pomocou sc (SiO_2 ; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EE}$, 9,5:0,5). Oranžové kryštály, výtazok: 0,267 g (52 %).

T.t.: 194 - 195 °C

Analogicky sa pripravili:

Príklad 139

8,43-Dimetyl-5,8,18,33,43,46-hexaazanonacyklo-
 [44.2.2.2.(2,5).0(6,10).0(11,19).0(12,17).0(32,40).0(34,39),0
 (41,45)]dopentakonta-
 6(10),11(19),12(17),13,15,32(40),34(39),35,37,41(45)-dekaén-
 7,9,42,44-tetraón

T.t.: > 250 °C

Príklad 140

9,44-Dimetyl-6,9,19,34,44,47-hexaazanonacyklo-
 [45.2.2.2(3,6).0(7,11).0(12,20).0(15,18).0(33,412).0(35,40).0
 (42,46)]tripentakonta-

7(11), 12(20), 13(18), 14, 16, 33(41), 35(40), 36, 38, 42(46) - dekaén-
8, 10, 43, 45 - tetraón

T.t.: 286 °C (rozklad)

Príklad 141

10, 45-Dimetyl-7, 10, 20, 35, 45, 48-hexaazanonacyklo-
[46.2.2.2.(4, 7).0(8, 12).0(13, 21).0(14, 19).0(34, 42).0(36, 41).0
(43, 47)]tetrapentakonta-
8(12), 13(21), 14(19), 15, 17, 34(42), 36(41), 37, 39, 43(47) - dekaén-
9, 11, 44, 46 - tetraón

T.t.: > 250 °C

Príklad 142

11, 46-Dimetyl-8, 11, 21, 36, 46, 49-hexaazanonacyklo-
[47.2.2.2(5, 8).0(9, 13).0(14, 22).0(15, 20).0(35, 43).0(37, 42).0(
44, 48)]pentapentakonta-
9(13), 14(22), 15(20), 16, 18, 35(43), 37(42), 38, 40, 44(48) - dekaén-
10, 12, 45, 47 - tetraón

T.t.: 276 °C (rozklad)

Príklad 143

13,48-Dimetyl -10,13,23,38,48,51-
 hexaazanonacyklo[49.2.2.2(7,10).0(11,15).0(16,24).
 0(17,22).0(37,45).0(39,44).0(46,50)]heptapentakonta-
 11(15),16(24),17(22),18,20,37(45),39(44),40,42,46(50)-dekaén-12,14,47,49-
 tetraón

T.t.: 245 °C (rozklad)

Príklad 144

14,49-Dimetyl -11,14,24,39,49,52-
 hexaazanonacyklo[50.2.2.2(8,11).0(12,16).0(17,25).0(18,23).0(38,46).0(40,45).0(47,51)]octapentakonta-12(16),17(25),18(23),19,21,38(46),40(45),41,43,47(51)-
 dekaén-13,15,48,50-tetraón

T.t.: 325 °C (rozklad)

Príklad 145

4,30-Dimetyl -1,4,14,20,30,33-
 hexaazaocyclo[31.2.2.0(2,6).0(7,15).0(8,13).0(19,27).0(21,26).0(28,32)]heptatria-
 konta-2(6),7(15),8(13),9,11,19(27),21(26),22,24,28(32)-dekaén-3,5,29,31-tetraón

T.t.: 314 - 318 °C

Príklad 146

8,34-Dimetyl -5,8,18,24,34,37-
 hexaazanonacyklo[35.2.2.2(2,5).0(6,10).0(11,19).0(12,17).0(23,31).0(25,30).0(32,36)]tritetrakonta-6(10),11(19),12(17),13,15,23(31),25(30),26,28,32(36)-dekaén-
 7,9,33,35-tetraón

T.t.: 197 - 200 °C

Příklad 147

9,35-Dime tyl -6,9,19,25,35,38-

hexaazanonacyklo[36.2.2.2(3,6).0(7,11).0(12,20).0(13,18).0(24,32).0(26,31).0

(33,37)]tetrakonta-7(11),12(20),13(18),14,16,24(32),26(31),27,29,33(37)-

dekaén-8,10,34,36-tetraón

T.t.: 337 °C (rozklad)

Příklad 148

10,36-Dime tyl -7,10,20,26,36,39-

hexaazanonacyklo[37.2.2.2(4,7).0(8,12).0(13,21).0(14,

19).0(25,33).0(27,32).0(34,38)]pentakonta-

8(12),13(21),14(19),15,17,25(33),27(32),28,30,34(38)-dekaén-9,11,35,37-tetraón

T.t.: 245 °C (rozklad)

Příklad 149

11,37-Dime tyl -8,11,21,27,37,40-

hexaazanonacyklo[38.2.2.2(5,8).0(9,13).0(14,22).0(15,

20).0(26,34).0(28,33).0(35,39)]hexakonta-

9(13),14(22),15(20),16,18,26(34),28(33),29,31,35(39)-dekaén-10,12,36,38-tetraón

T.t.: 325 °C (rozklad)

Příklad 150

13,39-Dime tyl -10,13,23,29,39,42-

hexaazanonacyklo[40.2.2.2(7,10).0(11,15).0(16,24).

0(17,22).0(28,36).0(30,35).0(37,41)]oktaketakonta-

11(15),16(24),17(22),18,20,28(36),30(35),31,33,37(41)-dekaén-12,14,38,40-

tetraón

T.t.: 245 °C (rozklad)

Příklad 151

14,40-Dimetyl -11,14,24,30,40,43-hexaazanonacyklo[41.2.2.2(8,11).0(12,16).0(17,25).0(18,23).0(29,37).0(31,36).0(38,42)]nonatetrakonta-12(16),17(25),18(23),19,21,29(37),31(36),32,34,38(42)-dekaén-13,15,39,41-tetraón

T.t.: 325 °C (rozklad)

Príklad 152

1,4,14,22,32,35-

Hexaazaoktacyclo[33.2.2.0(2,6).0(7,15).0(8,13).0(21,29).0(23,28).0(30,34)]nonatriakonta-2(6),7(15),8(13),9,11,21(29),23(28),24,26,30(34)-dekaén-3,5,31,33-tetraón

T.t.: 314 - 318 °C

Príklad 153

5,8,18,26,36,39-

Hexaazanonacyklo[37.2.2.2(2,5).0(6,10).0(11,19).0(12,17).0(25,33).0(27,32).0(34,38)]pentatetrakonta-6(10),11(19),12(17),13,15,25(33),27(32),28,30,34(38)-dekaén-7,9,35,37-tetraón

T.t.: 197 - 200 °C

Príklad 154

9,37-Dimetyl -6,9,19,27,37,40-

hexaazanonacyclo[38.2.2.2(3,6).0(7,11).0(12,20).0(13,18).0(26,34).0(28,33).0(35,39)]hexatetrakonta-

7(11),12(20),13(18),14,16,26(34),28(33),29,31,35(39)-dekaén-8,10,36,38-tetraón

T.t.: > 350 °C

Príklad 155

7,10,20,28,38,41-Hexaazanonacyklo[39.2.2.2(4,7).0(8,12).0(13,21).0(14,19).0(27,35).0(29,34).0(36,40)]heptatetrakonta-

8(12),13(21),14(19),15,17,27(35),29(34),30,32,36(40)-dekaén-9,11,37,39-tetraón

T.t.: 290 - 292 °C

Příklad 156

11,39-Dimethyl -8,11,21,29,39,42-hexaazanocyclo[40.2.2.2(5,8).0(9,13).0(14,22).0(15,20).0(28,36).0(30,35).0(37,41)]oktatetrakonta-
9(13),14(22),15(20),16,18,28(36),30(35),31,33,37(41)-dekaén-10,12,38,40-tetraón
T.t.: 310 °C (rozklad)

Příklad 157

13,41-Dimethyl -10,13,23,31,41,44-hexaazanocyclo[42.2.2.2(7,10).0(11,15).0(16,24).0(17,22).0(30,38).0(32,37).0(39,43)]pentakonta-
11(15),16(24),17(22),18,20,30(38),32(37),33,35,39(43)-dekaén-12,14,40,42-tetraón
T.t.: 310 °C (rozklad)

Příklad 158

14,42-Dimethyl -11,14,24,32,42,45-hexaazanocyclo[43.2.2.2(8,11).0(12,16).0(17,25).0(18,23).0(31,39).0(33,38).0(40,44)]unpentakonta-
12(16),17(25),18(23),19,21,31(39),33(38),34,36,40(44)-dekaén-13,15,41,43-tetraón
T.t.: 321 - 324 °C

Příklad 159

6,13-Dimethyl -5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,19,20,21,22,23,24-hexadekahydrodipyrrolo-
[3',4':15,16:3',4':5,6]indolo[2',3':13,14][1,4]diazacyklohexadecino[8,7:b]indol-
5,7,12,14-tetraón
T.t.: > 240 °C

Příklad 160

1,4,14,29,39,42-

Hexaazaoktacyklo[40.2.2.0(2,6).0(7,15).0(8,13).0(28,36).0(30,35).0(37,41)]hexatetrakonta-2(6),7(15),8(13),9,11,28(36),30(35),31,33,37(41)-dekaén-3,5,38,40-tetraón

T.t.: 194 - 195 °C

Příklad 161

5,8,18,33,43,46-Hexaazanonacyklo[44.2.2.2(2,5).0(6,10).0(11,19).0(12,17).0(32,40).0(34,39).0(41,45)]dopentakonta-

6(10),11(19),12(17),13,15,32(40),34(39),35,37,41(45)-dekaén-7,9,42,44-tetraón

T.t.: 236 - 238 °C

Příklad 162

6,9,19,34,44,47-Hexaazanonacyklo[45.2.2.2(3,6).0(7,11).0(12,20).0(15,18).0(33,41).0(35,40).0(42,46)]tripentakonta-

(11),12(20),13(18),14,16,33(41),35(40),36,38,42(46)-dekaén-8,10,43,45-tetraón

T.t.: 231 - 233 °C

Příklad 163

7,10,20,35,45,48-Hexaazanonacyklo[46.2.2.2(4,7).0(8,12).0(13,21).0(14,19).0(34,42).0(36,41).0(43,47)]tetrapentakonta-

8(12),13(21),14(19),15,17,34(42),36(41),37,39,43(47)-dekaén-9,11,44,46-tetraón

T.t.: 209 - 211 °C

Příklad 164

8,11,21,36,46,49-Hexaazanonacyklo[47.2.2.2(5,8).0(9,13).0(14,22).0(15,20).

.0(35,43).0(37,42).0(44,48)]pentapentakonta-9(13),14(22),15(20),16,18,35(43),

37(42),38,40,44(48)-dekaén-10,12,45,47-tetraón

T.t.: 282 - 284 °C

Příklad 165

10,13,23,38,48,51-Hexaazanonacyklo[49.2.2.2(7,10).0(11,15).0(16,24).0(17,22).0(37,45).0(39,44).0(46,50)]heptapentakonta-11(15),16(24),17(22),18,20,37(45),39(44),40,42,46(50)-dekaén-12,14,47,49-tetraón

T.t.: 176 - 179 °C

Příklad 166

11,14,24,39,49,52-Hexaazanonacyklo[50.2.2.2(8,11).0(12,16).0(17,25).0(18,23).0(38,46).0(40,45).0(47,51)]oktapentakonta-12(16),17(25),18(23),19,21,38(46),40(45),41,43,47(51)-dekaén-13,15,48,50-tetraón

T.t.: 147 - 150 °C

Příklad 167

1,4,14,20,30,33-Hexaazaoktacyklo[31.2.2.0(2,6).0(7,15).0(8,13).0(19,27).0(21,26).0(28,32)]heptatriakonta-2(6),7(15),8(13),9,11,19(27),21(26),22,24,28(32)-dekaén-3,5,29,31-tetraón

T.t.: 350 °C (rozklad)

Příklad 168

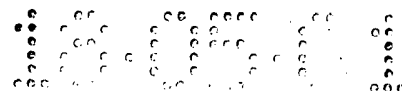
5,8,18,24,34,37-Hexaazanonacyklo[35.2.2.2(2,5).0(6,10).0(11,19).0(12,17).0(23,31).0(25,30).0(32,36)]tritetrakonta-6(10),11(19),12(17),13,15,23(31),25(30),26,28,32(36)-dekaén-7,9,33,35-tetraón

T.t.: 285 °C (rozklad)

Příklad 169

6,9,19,25,35,38-Hexaazanonacyklo[36.2.2.2(3,6).0(7,11).0(12,20).0(13,18).0(24,32).0(26,31).0(33,37)]tetratetrakonta-7(11),12(20),13(18),14,16,24(32),26(31),27,29,33(37)-dekaén-8,10,34,36-tetraón

T.t.: 215 °C



Príklad 170

7,10,20,26,36,39-Hexaazanonacyklo[37.2.2.2(4,7).0(8,12)-
0(13,21).0(14,19).0(25,33).0(27,32).0(34,38)]pentatetrakonta-
8(12),13(21),14(19),15,17,25(33),27(32),28,30,34(38)-dekaén-
9,11,35,37-tetraón

T.t.: 330 °C (rozklad)

Príklad 171

8,11,21,27,37,40-Hexaazanonacyklo[38.2.2.2(5,8).0(9,13).-
0(14,22).0(15,20).0(26,34).0(28,33).0(35,39)]hexatetrakonta-
9(13),14(22),15(20),16,18,26(34),28(33),29,31,35(39)-dekaén-
10,12,36,38-tetraón

T.t.: 335,5 °C (rozklad)

Príklad 172

10,13,23,29,39,42-Hexaazanonacyklo[40.2.2.2(7,10).0(11,15).-
0(16,24).0(17,22).0(28,36).0(30,35).0(37,41)]oktatetrakonta-
11(15),16(24),17(22),18,20,28(36),30(35),31,33,37(41)-dekaén-
12,14,38,40-tetraón

T.t.: 243 - 245 °C

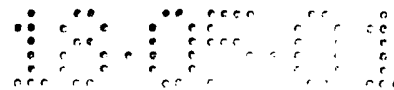
Príklad 173

11,14,24,30,40,43-Hexaazanonacyklo[41.2.2.2(8,11).0(12,16).-
0(17,25).0(18,23).0(29,37).0(31,36).0(38,42)]nonatetrakonta-
12(16),17(25),18(23),19,21,29(37),31(36),32,34,38(42)-dekaén-
13,15,39,41-tetraón

T.t.: 258 - 260 °C

Príklad 174

4,32-Dimetyl-1,4,14,22,32,35-
hexaazaoktacyklo[33.2.2.0(2,6).0(7,15).0(8,13).0(21,29).0(23,
28).0(30,34)]nonatriakonta-



2(6), 7(15), 8(13), 9, 11, 21(29), 23(28), 24, 26, 30(34)-dekaén-
3, 5, 31, 33-tetraón
T.t.: > 350 °C

Príklad 175

8, 36-Dimetyl-5, 8, 18, 26, 36, 39-
hexaazanonacyklo[37.2.2.2(2, 5).0(6, 10).0(11, 19).0(12, 17).0(25,
33).0(27, 32).0(34, 38)]pentatetrakonta-
6(10), 11(19), 12(17), 13, 15, 25(33), 27(32), 28, 30, 34(38)-dekaén-
7, 9, 35, 37-tetraón
T.t.: 310 °C (rozklad)

Príklad 176

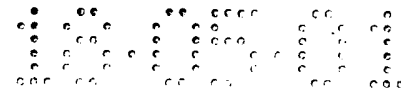
10, 38-Dimetyl-7, 10, 20, 28, 38, 41-
hexaazanonacyklo[39.2.2.2(4, 7).0(8, 12).0(13, 21).0(14, 19).0(27,
35).0(29, 34).0(36, 40)]heptatetrakonta-
8(12), 13(21), 14(19), 15, 17, 27(35), 29(34), 30, 32, 36(40)-dekaén-
9, 11, 37, 39-tetraón
T.t.: 280 °C (rozklad)

Príklad 177

13, 46-Dimetyl-7, 10, 13, 23, 36, 46, 49-
oktaazanonacyklo[47.2.2.2(7, 10).0(11, 15).0(16, 24).0(17, 22).0-
(35, 43).0(37, 42).0(44, 48)]pentapentakonta-
11(15), 16(24), 17(22), 18, 20, 35(43), 37(42), 38, 40, 44(48)-dekaén-
12, 14, 45, 47-tetraón
T.t.: > 220 °C

Príklad 178

4, 31-Dimetyl-1, 4, 14, 21, 31, 34-
hexaazaoktacyklo[32.2.2.2(2, 6).0(7, 15).0(8, 13).0(20, 28).0(22,
27).0(29, 33)]oktatriakonta-



2(6), 7(15), 8(13), 9, 11, 20(28), 22, (27), 23, 25, 29(33)-dekaén-
3, 5, 309, 32-tetraón

T.t.: > 240 °C (rozklad)

Príklad 179

8, 35-Dimetyl-5, 8, 18, 25, 35, 38-

hexaazanonacyklo[36.2.2.2(2,5).0(6,10).0(11,19).0(12,17).0(24,
32).0(26,31).0(33,37)]tetratetrakonta-

6(10), 11(19), 12(17), 13, 15, 24(32), 26, (31), 27, 29, 33(37)-dekaén-
7, 9, 34, 36-tetraón

T.t.: > 240 °C (rozklad)

Príklad 180

(1-(2-Dimetylaminoetyl)-1*H*-3-indolyl)-(1*H*-3-indolyl)-1-me-
tanón

0,5 g bis(indol-3-yl)metanónu sa rozpustí v 30 ml acetónu. Po pridání 0,92 g K₂CO₃ a 0,27 g hydrochloridu 2-dimetylamino-1-chlóretánu sa 70 hodín zahrieva pri spätnom toku. Acetón sa odsaje a zvyšok sa zmieša s 30 ml vody a 30 ml etylacetátu. Po 15 minútach miešania sa oddelí organická fáza a vodná fáza sa ešte dvakrát pretrepe s 15 ml etylacetátu. Spojené organické fázy sa vysušia pomocou Na₂SO₄ a rozpúšťadlo sa odsaje. Čistenie sa uskutočňuje pomocou sc (SiO₂, EE/MeOH 10:1). Výťažok: 0,14 g (20 %).

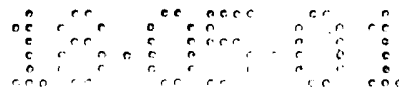
T.t.: 180 - 182 °C

Analogicky sa pripravili:

Príklad 181

(1-(2-Morfolinoetyl)-1*H*-3-indolyl)-(1*H*-3-indolyl)-1-metanón

T.t.: 192 - 194 °C



Príklad 182

Bis(1-(2-morfolinoetyl)-1*H*-3-indolyl)-1-metanón

T.t.: 91 - 93 °C

Príklad 183

(1-(2-Piperidinoetyl)-1*H*-3-indolyl)-(1*H*-3-indolyl)-1-metanón

T.t.: 223 - 225 °C

Príklad 184

Bis(2-piperidinoetyl)-1*H*-3-indolyl)-1-metanón

T.t.: 152 - 155 °C

Príklad 185

(1-(3-Dimetylaminoethyl)-1*H*-3-indolyl)-(1*H*-3-indolyl)-1-metanón

T.t.: 144 - 146 °C

Príklad 186

(1-(3-Pyrolidinopropyl)-1*H*-3-indolyl)-(1*H*-3-indolyl)-1-metanón

T.t.: 148 - 152 °C

Príklad 187

(1-(2-Dimetylaminoetyl)-1*H*-2-indolyl)-(1*H*-2-indolyl)-1-metanón

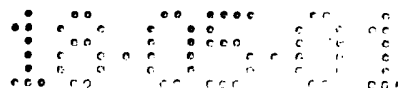
T.t.: 147 - 150 °C

Príklad 188

(1-(2-Morfolinoetyl)-1*H*-2-indolyl)-(1*H*-2-indolyl)-1-metanón
vosk

Príklad 189

(1-(2-Piperidinoetyl)-1*H*-2-indolyl)-(1*H*-2-indolyl)-1-metanón



vosk

Príklad 190

(1-(2-Pyrolidinoetyl)-1*H*-2-indolyl)-(1*H*-2-indolyl)-1-metanón
vosk

Príklad 191

11,46-Dimetyl-21,36-bis(2-(1-piperidiny)etyl)-
8,11,21,36,46,49-hexaazanonacyklo-
[47.2.2.2(5,8).0(9,13).0(14,22).0(15,20).0(35,43).0(37,42).0-
(44,48)]pentapentakonta-
9(13),14(22),15(20),16,18,35(43),37(42),38,40,44(48)-dekaén-
10,12,45,47-tetraón
T.t.: 125 130 °C

Príklad 192

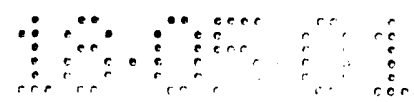
3,3'-Dimetoxydiglyoxyl-1,8-(2,2'-bisindolyl)oktán

Pod atmosférou N₂ sa k roztoku 1,15 g (4,00 mmol)
1,8-(2,2'-bisindolyl)oktánu v 20 ml absolútneho THF pri 0 °C
prikvapká oxalyldichlorid a zmes sa mieša pri teplote
miestnosti 2 hodiny. Potom sa prikvapká 20 ml MeOH. Zmes sa
mieša cez noc pri teplote miestnosti. Na spracovanie sa zmes
zmieša so 100 ml so 100 ml 1N HCl, neutralizuje 2N NaOH a
extrahuje pomocou EE (3 x 25 ml). Po vysušení pomocou Na₂SO₄,
sa odsaje rozpúšťadlo.

T.t.: > 250 °C (rozklad)

Príklad 193

3-(2-(4-(1*H*-2-indolyl)butyl)-1*H*-3-indolyl)-1-metyl-2,5-pyro-
lidindión



Pod atmosférou H_2 sa 24 hodín pri teplote miestnosti mieša roztok 240 mg (0,50 mmol) 3-bróm-4-(2-(4-(1*H*-2-indolyl)butyl)-1*H*-3-indolyl)-1-metyl-2,5-dihydro-1*H*-pyrol-2,5-diónu a 140 mg (0,25 mmol) $Pd(OH)_2/C$ (20 %) v 30 ml MeOH. Na spracovanie sa zmes filtruje, filtrát sa zahustí a zvyšok sa čistí pomocou sc (SiO_2 ; CH_2Cl_2/EE , 95:5). Pri zahusťovaní čistej frakcie sa produkt vykryštalizuje pridaním PE.

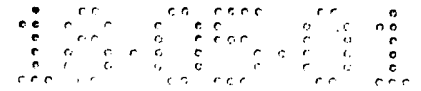
Výťažok: 48,0 mg (24 %), béžový prášok

T.t.: 180 - 182 °C

Príklad 194

Test merania inhibície PDGF-závislej fosforylácie tyrozínu pre zlúčeniny podľa vynálezu

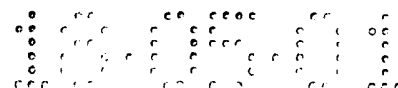
Bunky Swiss 3T3 sa kultivujú 1 týždeň za štandardných podmienok (DMEM s glutamínom, 4 g glukózy/l, 10% FKS antibiotiká, 5 až 7,5 % CO_2) a na konci kultivácie sú konfluentné a už neproliferujú. Médium sa nahradí DMEM bez séra a bunky sa inkubujú so zlúčeninami podľa vynálezu alebo v kontrolných pokusoch s DMSO (výsledná koncentrácia 0,1 - 1 %) 2 hodiny pri 37 °C. Bunky sa potom stimulujú prídavkom PDGF-BB na výslednú koncentráciu 100 ng/ml 5 minút pri teplote miestnosti, v kontrolách sa uskutoční prídanie príslušného rozpúšťadla. Potom sa uskutoční dvojnásobné premývanie buniek ľadovo studeným PBS a lýza buniek v lyzačnom tlmivom roztoku obsahujúcom Triton X-100 (zloženie a postup ako sa opisuje v Selective platelet-derived growth factor receptor kinase blockers reverse sis-transformation, M. Kovalenko, A. Gazit, A. Böhmer, C. Rorsman, L. Rönnstrand, C. H. Heldin, J. Waltenberger, F. D. Böhmer, A. Levitzki (1994) Cancer Res. 54, 6106-6114). Lyzáty sa centrifugujú a stanoví sa koncentrácia proteínov. 10 μ g proteínov lyzátu sa nanesie priamo na nitrocelulóзовé membrány (aparátúra dot-



blot alebo príslušné viacnadstavbové platne s nitroceluló-
zovými dnami.

Dôkaz fosforylácie tyrozínu sa uskutočňuje pomocou
antifosfotyrozínových protilátok štandardnými spôsobmi.
Typicky sa používa monoklonová antifosfotyrozínová protilátka
konjugovaná s chrenovou peroxidázou (POD) a detekcia aktivity
POD prostredníctvom chemoluminiscenčného dôkazu. Kvantifi-
kácia sa uskutočňuje analýzami sivých hodnôt filmov použitých
na luminiscenčnú detekciu alebo priamo pomocou luminometra.
Zvyčajne je výsledkom PDGF-stimulácie buniek 3- a 10-násobné
zosilnenie signálu.

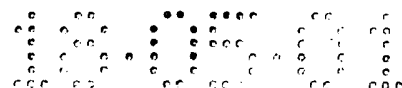
Zlúčeniny sa použili na začiatku dvakrát s konečnou
koncentráciou 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Pri aktívnych zlúčeninách sa
uskutočnila titrácia v stupňoch 30 μM , 10 μM , 3 μM , 1 μM , 0,3
 μM , a 0,1 μM ako dvojnásobné stanovenie. Výsledky sú uvedené
v tabuľke 1.



Tabuľka 1

Príklad	Zlúčenina	IC 50 (μM)
19	Bisindol-2-ylmetan-1-ón	1
20	(5-Metoxyindol-2-yl)-(indol-2-yl)metan-1-ón	0,1 - 0,3
21	Bis(5-metoxyindol-2-yl)-1-metanón	10 - 30
28	Benzo[b]tiofen-2-yl-(5-metoxy-1H-2-indolyl)-1-metanón	1
43	5-Hydroxy-1H-2-indolyl-(1H-2-indolyl)-metanón	0,1 - 0,3
45	1H-2-Indolyl-[5-(2-morfolin-1-yletyl-oxy)-1H-2-indolyl]metanón	1 - 3
48	1H-2-Indolyl-[5-(2-dimetylaminoetyl-oxy)-1H-2-indolyl]metanón	0,3 - 1
53	[2-(1H-2-Indolylkarbonyl-1H-5-indolyl)]etanoát	0,1 - 0,3
55	[2-(1H-2-Indolylkarbonyl-1H-5-indolyl)]butanoát	1 - 3
56	[2-(1H-2-Indolylkarbonyl-1H-5-indolyl)]-2-(N,N)-dimetylaminoetanoát	0,1
57	[2-(1H-2-Indolylkarbonyl-1H-5-indolyl)]propanoát	0,3 - 1
58	[2-(1H-2-Indolylkarbonyl-1H-5-indolyl)]-2-tiofenyletanoát	0,3 - 1

Kvalitatívny dôkaz účinkov na tyrozínovú fosforyláciu PDGF-receptora a celulárnych substrátov sa uskutočňuje štandardnými spôsobmi analýzou bunkových lyzátov pomocou elektroforézy v polyakrylamidovom géle a imunoblottingu s antifosfotyrozínovými protilátkami.



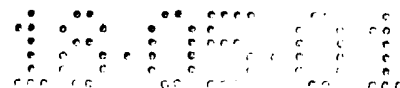
Ďalej sa zlúčeniny podľa vynálezu skúmali *in vitro* s izolovanými plazmovými membránami buniek Swiss 3T3 a s PDGF-receptorom vyčisteným zo zvýšene exprimujúcich buniek, v intaktných A431-bunkách (a čiastočne aj v plazmových membránach Swiss 3T3) testovali na možnú inhibíciu EGF receptorovej tyrozínkinázy a na inhibíciu rekombinantnej Src-kinázy. Výsledky sú uvedené v tabuľke 2.

Testy syntézy DNA v bunkách Swiss 3T3, ktoré sa stimulujú rozličnými rastovými faktormi, sú vhodné na charakterizovanie selektívnych antiproliferačných účinkov inhibítorov receptorovej tyrozínkinázy. Zlúčeniny sa testovali vzhľadom na ich účinok na syntézu DNA stimulovanú PDGF-BB, bFGF, FCS a kombináciou EGF a inzulínu v týchto bunkách. Tieto stimulanty sú približne ekvipotentné a 5-krát až 20-krát zvyšujú syntézu DNA v bunkách Swiss 3T3 vopred aretovaných na rast. Závislosti príslušných pokusov od dávky a získané hodnoty IC50 sú tiež uvedené v tabuľke 2.

Ďalej sa zlúčeniny podľa vynálezu testovali na možný antitransformačný účinok použitím *sis*-transformovaných buniek NIH3T3. V týchto bunkách sa pomocou expresie PDGF-BB a permanentnej aktivácie endogénnych PDGF-receptorov udržiava transformovaný fenotyp vyznačujúci sa medzi inými nepravidelným viacvrstvom rastom a tvorbou kolónií v mäkkom agare. Získané hodnoty IC50 sú tiež uvedené v tabuľke 2.

Podľa toho sa zistili účinky PDGF-receptorovej kinázy pomocou zlúčenín v nasledovných testoch:

- PDGF-receptorová autofosforylácia v intaktných bunkách Swiss 3T3,
- PDGF-receptorová autofosforylácia v izolovaných membránach fibroblastov Swiss 3T3 a



- PDGF-receptorová autofosforylácia vo vyčistených receptorových preparátoch.

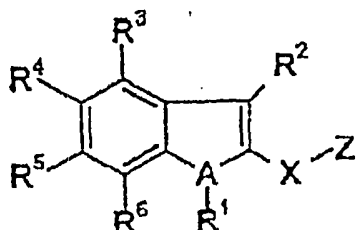
V analogických testoch s receptorovou tyrozínkinázou sa nepozorovali žiadne účinky pre epidermálny rastový faktor ani s cytosolovou tyrozínkinázou Src až do koncentrácie 30 μM . Teda tieto zlúčeniny vykazujú špecifitu pre inhibíciu PDGF-receptorovej tyrozínkinázy oproti iným tyrozínkinázam.

Tabuľka 2

Test		IC 50 (μM)		
		Príklad 19	Príklad 20	Príklad 21
PDGFR-fosforylácia in vivo (bunky Swiss 3T3)		1	0,1 - 0,3	10 - 30
PDGFR-fosforylácia in vitro (membrány Swiss 3T3)		0,3.- 1	< 0,03	n.d.
PDGFR-fosforylácia in vitro (vyčistený PDGF-receptor)		0,1 - 0,3	n.d.	n.d.
PGFR-fosforylácia in vivo (bunky A 431)		> 10	> 10	n.d.
src-kinázová fosforylácia in vivo (bunky src-NIH)		> 30	> 30	n.d.
Reverzia transformovanej morfológie buniek sis-3T3		+++	n.d.	n.d.
Syntéza DNA (buniek Swiss 3T3)	Stimulovaná PDGF	3 - 10	n.d.	n.d.
	Stimulovaná FGF	3 - 10	n.d.	n.d.
	Stimulovaná EGF/- inzulínom	> 30	n.d.	n.d.
	10 % FCS	> 30	n.d.	n.d.
Tvorba kolónií (bunky sis- 3T3)		3 - 10	n.d.	n.d.

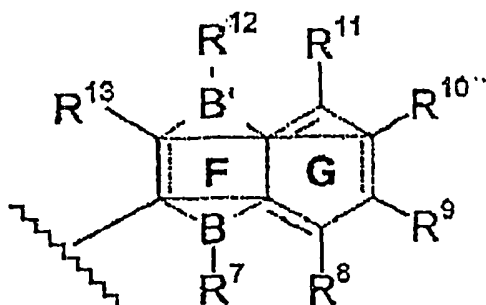
P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Zlúčeniny všeobecného vzorca I:



(I)

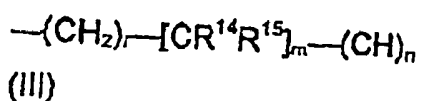
kde Z je skupina všeobecného vzorca (II)

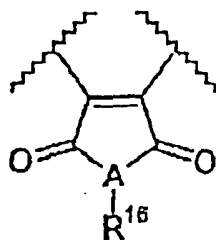


(II)

kde A môže byť atóm dusíka, kyslíka alebo síry a B, B' môže byť atóm uhlíka, dusíka, kyslíka alebo síry a kruhovými systémami F a G môžu byť navzájom nezávisle nasýtené aj nenasýtené 5- a 6-členné kruhy;

X predstavuje skupinu všeobecného vzorca III alebo IV

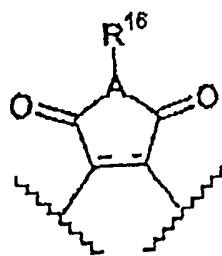




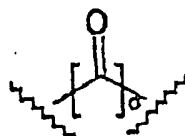
(IV)

kde A má ten istý význam ako vyššie, l a n môžu byť čísla 0 až 6, m môže byť číslo 1 a 2 a R^{14} a R^{15} buď spoločne tvoria atóm kyslíka alebo R^{14} znamená hydroxyskupinu a R^{15} znamená atóm vodíka alebo R^{14} a R^{15} znamenajú atómy vodíka, pričom R^{16} znamená atóm vodíka, alkylový alebo arylový zvyšok, alkylový alebo arylový zvyšok substituovaný halogénom, aminoskupinou alebo azidoskupinou, alkyloxymetylový zvyšok alebo substituovaný alkyloxymetylový zvyšok,

R^2 a R^{13} tvoria spoločne spojenie všeobecného vzorca V alebo VI



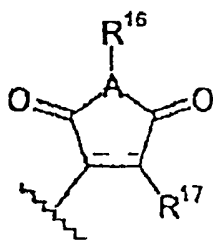
(V)



(VI)

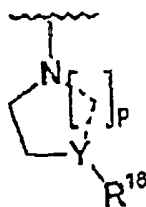
kde prerušovaná väzba znamená dvojitú alebo jednoduchú väzbu, A a R^{16} má ten istý význam ako vyššie a o môže znamenať čísla 1 a 2,

R^2 a R^{13} znamenajú rovnaké alebo rôzne zvyšky všeobecného vzorca VII alebo atómy vodíka



(VII)

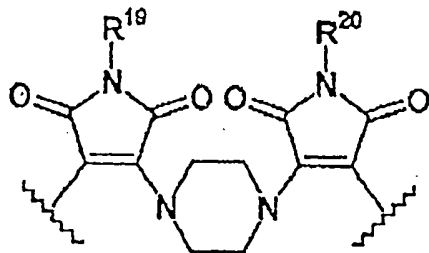
pričom prerušovaná väzba znamená dvojitú alebo jednoduchú väzbu, A a R^{16} má ten istý význam ako vyššie a R^{17} znamená atóm halogénu alebo zvyšok všeobecného vzorca VIII



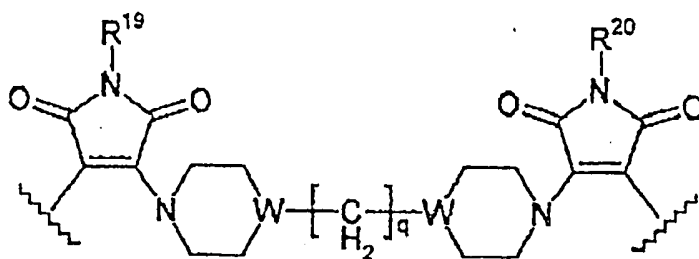
(VIII)

tak, že p môže byť 0, 1 alebo 2 (ak $p = 0$, potom sa jedná o acyklický primárny amín a Y nesie prídavný atóm vodíka), Y môže byť atóm uhlíka, kyslíka alebo dusíka a keď Y je atóm uhlíka alebo dusíka, R^{18} znamená atóm vodíka alebo alkylový alebo arylový zvyšok, substituovaný alkylový alebo arylový zvyšok, nasýtený alebo nenasýtený heterocyklus, alkoxykarbonylový zvyšok, aminokarbonylmetylový zvyšok, substituovaný aminokarbonylmetylový zvyšok,

R^2 a R^{13} spoločne tvoria spojenie všeobecného vzorca IX alebo X



(IX)



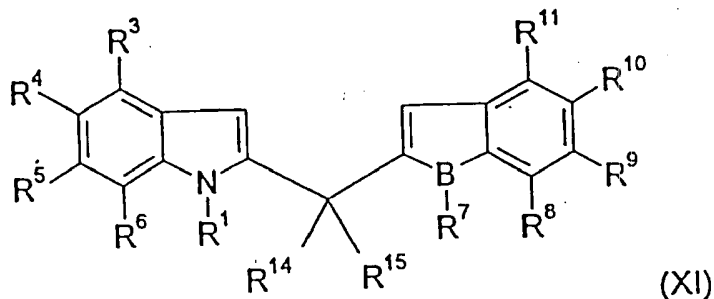
(X)

pričom W znamená buď atóm uhlíka, alebo dusíka, q môže byť číslo 0 až 6 a R^{19} a R^{20} môžu znamenať atómy uhlíka, alkylové alebo substituované alkylové zvyšky,

kde R^1 a R^7 sú rovnaké alebo odlišné a znamenajú atómy vodíka, alkylové a aminoalkylové zvyšky, fenylsulfonylové zvyšky, alkylsilylmetoxymetylové zvyšky, sacharid alebo substituovaný sacharid,

pričom R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , R^{10} a R^{11} sú rovnaké alebo odlišné a znamenajú atóm vodíka, alkoxy skupinou, halogénom, cykloalkylom, cykloheteroalkylom, arylom alebo heteroarylom substituovanú alkylovú skupinu, alkoxy skupinu, alkoxymetyl skupinu, nitroskupinu, atóm halogénu alebo O-alkoxy skupinu všeobecného vzorca $-O-(C=O)-R^{21}$, pričom R^{21} znamená alkoxy skupinou, aminoskupinou, halogénom, cykloalkylom, cykloheteroalkylom, arylom alebo heteroarylom substituovanú alkylovú skupinu, alkoxy skupinu alebo alkoxymetyl skupinu.

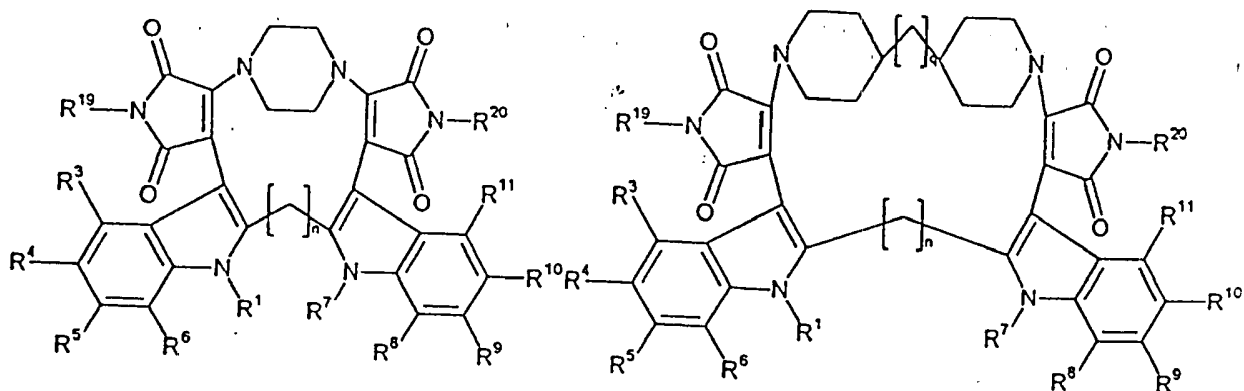
2. Zlúčeniny podľa nároku 1 všeobecného vzorca XI



kde A znamená atóm dusíka a B znamená atóm dusíka, kyslíka alebo síry a R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{14} a R^{15} majú taký istý význam ako vyššie.

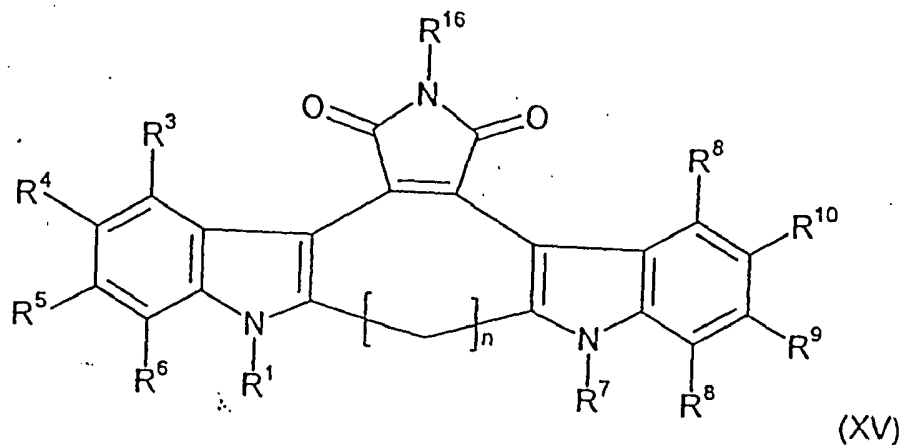
3. Zlúčeniny podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, kde X predstavuje skupinu všeobecného vzorca III alebo IV podľa nároku 1 a R^1 a R^2 znamenajú atómy vodíka, A a B znamenajú atómy dusíka a R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} a R^{16} majú taký istý význam ako vyššie.

4. Zlúčeniny podľa nároku 1 všeobecného vzorca XIII alebo XIV



kde n znamená číslo 3, 4, 5, 8, 12, q znamená číslo 0, 1, 2, 3, 5, 6 a R^{19} , R^{20} znamenajú atómy vodíka alebo alkylové skupiny a R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} a R^{16} sú rovnaké alebo odlišné a majú taký istý význam ako vyššie.

5. Zlúčeniny podľa nároku 1 všeobecného vzorca XV



kde n je číslo 1, 2, 3, R^{16} znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu a R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} a R^{16} sú rovnaké alebo odlišné a majú taký istý význam ako vyššie.

6. Bisindol-2-ylmetan-1-ón podľa nároku 1.

7. (5-Metoxyindol-2-yl)-(indol-2-yl)metan-1-ón podľa nároku 1.

8. Bis(5-metoxyindol-2-yl)-1-metanón podľa nároku 1.

9. Benzo[b]tiofen-2-yl-(5-metoxy-1H-2-indolyl)-1-metanón podľa nároku 1.

10. 5-Hydroxy-1H-2-indolyl-(1H-2-indolyl)-metanón podľa nároku 1.

11. 1H-2-Indolyl-[5-(2-morfolin-1-yletyloxy)-1H-2-

-indolyl)]metanón podľa nároku 1.

12. 1H-2-Indolyl-[5-(2-dimetylaminoetyloxy)-1H-2-indolyl)]metanón podľa nároku 1.

13. [2-(1H-2-Indolylkarbonyl-1H-5-indolyl)]etanoát podľa nároku 1.

14. [2-(1H-2-Indolylkarbonyl-1H-5-indolyl)]butanoát podľa nároku 1.

15. [2-(1H-2-Indolylkarbonyl-1H-5-indolyl)]-2-(N,N)-dimetylaminoetanoát podľa nároku 1.

16. [2-(1H-2-Indolylkarbonyl-1H-5-indolyl)]propanoát podľa nároku 1.

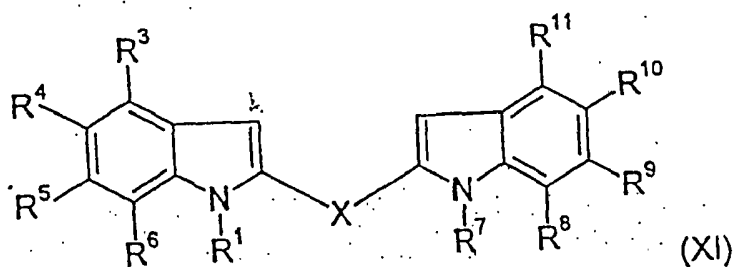
17. [2-(1H-2-Indolylkarbonyl-1H-5-indolyl)]-2-tiofenyl-etanoát podľa nároku 1.

18. Liečivá obsahujúce zlúčeninu podľa jedného z nárokov 1 až 17.

19. Použitie zlúčeniny podľa jedného z nárokov 1 až 17 ako inhibítora tyrozínkinázy.

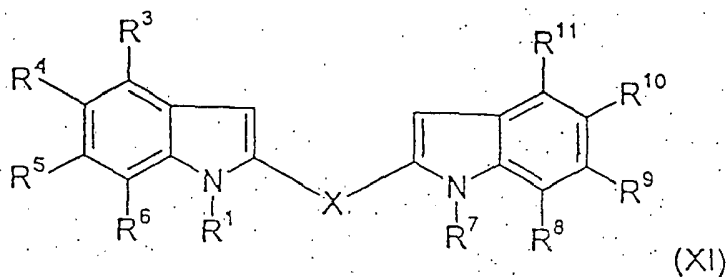
20. Použitie zlúčeniny podľa jedného z nárokov 1 až 17 ako inhibítora PDGF-receptorovej tyrozínkinázy alebo štruktúrne príbuznej receptorovej tyrozínkinázy.

21. Spôsob výroby zlúčenín podľa nároku 1, pri ktorých R^2 a R^{13} znamenajú zvyšok všeobecného vzorca V podľa nároku 1 alebo spoločne tvoria spojenie všeobecného vzorca VII podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že 2,2'-bis-1H-indolylalkán alebo jeho derivát všeobecného vzorca XI.

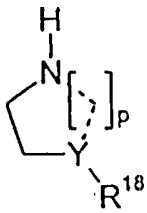


v ktorom X, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} a R^{11} majú ten istý význam ako vyššie, reaguje s dibrómmaleínimidom.

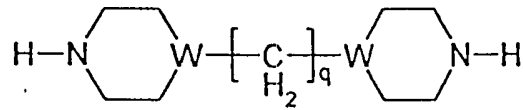
22. Spôsob výroby zlúčenín podľa nároku 1, pri ktorých R^2 a R^{13} spoločne tvoria spojenie všeobecného vzorca IX alebo X podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že najskôr 2,2'-bis-1H-indolylalkán alebo jeho derivát všeobecného vzorca XI



v ktorom X, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ a R¹¹ majú ten istý význam ako vyššie, reaguje s dibrómmaleínimidom a následne reaguje s primárnym alebo sekundárnym amínom nasledujúceho všeobecného vzorca XVI alebo XVII alebo piperazínom



(XVI)



(XVII)

kde p, q, R¹⁷ a W₂ majú taký istý význam ako vyššie.