

27090

A2

P04 0584

Tumorellenes és kemoszenzitizáló hatású bisz-

heterociklusos vegyületek és ezeket

tartalmazó gyógyszerkészítmények

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgya (I') és (I'') általános képletű vegyület -
a képletben

X jelentése $(CH_2)_nCH_3$, ahol n értéke 1-től 3-ig terjedő szám,

R jelentése H, hidroxilcsoport, amely adott esetben 1-4 szén-
atomos acil-, 1-4 szénatomos mono- vagy dialkanoil-,
karboxi-, alkiloxikarbonil-csoporttal észterezett, halogén-
atom, 1-4 szénatomos alkilcsoport,

Alk jelentése benzil-, vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport.

A találmány szerinti vegyületek kemoszenzitizáló hatásúak
ismert hatóanyagokra rezisztens tumorok kezelésénél. A találmány
kiterjed a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre is.

RL

feltüntetett ábrák (I') és (I'') általános képletek

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Budapest

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Tumorellenes és kemoszenzitizáló hatású bisz-

heterociklusos vegyületek és ezeket

tartalmazó gyógyszerkészítmények

A találmány tumorellenes és/vagy kemoszenzitizáló aktivitású bisz-heterociklusos vegyületekre vonatkozik.

A találmány szerinti vegyületeket általánosságban az (I) általános képlettel írjuk le - a képletben

A és A' jelentése azonosan vagy különbözően egy mono- vagy biciklusos rendszer, amely 5-7 atomot és egy vagy több, az N, S, O atomok közül választott heteroatomot tartalmaz egyik vagy mindkét gyűrűjében,

A és A' kötődhet a C-X csoporthoz szimmetrikusan vagy aszimmetrikusan,

X és X' lehet azonos vagy különböző és jelentése

- a) H, OH vagy X és X' jelentése együttesen =O, =CH-(CH₂)_nCH₃, ahol n értéke 1-3,
- b) telített vagy telítetlen, egyenes vagy elágazó láncú 1-18 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben valamely következő csoporttal szubsztituálva van: 1) 3-7 szénatomos cikloalkil, 2) NR₁R₂ csoport, ahol R₁ és R₂ lehet azonos vagy különböző és jelentésük H vagy egyenes vagy elágazó láncú 1-5 szénatomos alkilcsoport, 3) azid-, 4) halogénatom, 5) egy vagy több OR₃ csoport, ahol R₃ jelentése H, egyenes vagy



elágazó láncú 1-5 szénatomos acilcsoport vagy mezil-, tozil-, trifilcsoport vagy együttesen egy vicinális OH csoporttal R_3 jelentése egy izopropilidércsoport, 6) fenil-, amely a következő csoportokkal szubsztituálva lehet: halogénatom, nitro-, hidroxil-, alkoxi- vagy NR_1R_2 általános képletű csoport, ahol R_1 és R_2 jelentése a fenti, 7) szabad vagy egyenes vagy elágazó láncú 1-5 szénatomos alkilcsoporttal észterezett karboxilcsoport, 8) morfolin or metoximorfolin-csoport

- c) 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport,
- d) fenil- vagy naftilcsoport, amelyek adott esetben a következő csoportokkal szubsztituálva lehetnek: halogénatom, nitro-, hidroxil-, alkoxi- vagy NR_1R_2 képletű csoport, ahol R_1 és R_2 jelentése a fenti,
- e) 5-7 szénatomos heterociklusos csoport, amely adott esetben valamely következő csoporttal szubsztituálva van: halogénatom, nitro-, hidroxil-, alkoxi- vagy NR_1R_2 általános képletű csoport, ahol R_1 és R_2 jelentése a fenti,
- f) telített heterociklusos csoport, amely egy vagy több heteroatomot tartalmaz az N vagy O atomok közül és adott esetben OH, CN, O-1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituálva van,

azzal a megkötéssel, hogy ha $A = A1 = \text{indol}$, $X = H$, X' jelentése heterociklusos vagy fenil- vagy alkilcsoporttól eltérő;

R és R' jelentése azonosan vagy különbözően H, hidroxil-, amely adott esetben 1-4 szénatomos acilcsoporttal észterezett, metiléndioxi-, nitro-, aminocsoport, amely adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal mono- vagy dialkilezett, mono- vagy di-1-4 szénatomos alkanoil-, karboxi-, alkiloxikarbonil-, halogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport;

ha A és A', amely lehet azonos vagy különböző, nitrogénatomot tartalmaz, az lehet benzilezve vagy 1-6 szénatomos alkilcsoporttal alkilezve,

ha A és A', amely lehet azonos vagy különböző, S atomot tartalmaz, az oxidálva lehet az egyik vagy mindkét gyűrűben.

A daganatellenes hatóanyagok alkalmazása a humán terápiában számos toxikus és mellékhatással rendelkezik, ami az adagolásra kerülő hatóanyagok csökkentését és bizonyos esetekben a terápia megszakítását eredményezi. A hatóanyag mennyiségének csökkentése vagy a terápia megszakítása a primer daganatok növekedését és/vagy tumor metasztázisok előfordulását eredményezi. Nyilván az ilyen esetekben növekszik, a rák következtében meghalt betegek száma. Egy másik igen fontos és érzékelhető szempontja a daganatos terápiáknak a tumorsejtek kezelésére alkalmazott hatóanyagokkal szembeni rezisztencia kialakulása. Azok a sejtek, amelyeknél rezisztencia alakul ki egy hatóanyaggal szemben, gyakran rezisztensekké válnak számos más tumorellenes szerrel is, még akkor is, ha azok kémiaiilag nem rokon vegyületek vagy eltérő hatásmechanizmusúak. Ezt a típusú rezisztenciát nevezzük multidrug re-



zisztenciának (MDR) (Annu. Rev. Med 1991, 42: 277-286; Drugs of the Future 1997, 22: 653-660).

Számos tumor esetében, így például a mellékvesekéreg, vastagbél, vese és jejunum, valamint máj karcinóma esetén a hatóanyag rezisztencia már a tumorelles szerekekkel való kezelés kezdetén kialakul (Barrows, L.R. Antineoplastic and Immunoactive Drugs, 1995; 75; 1236-1262).

Más esetekben a tumorsejtekben a rezisztencia hasonlóképpen alakul ki, mint a baktériumok rezisztenciája az antibiotikumokkal szemben. Ez a típusú rezisztencia genetikus változáson alapul, amely a tumorsejtekben következik be a kezelés során; ezek a változások lehetővé teszik, hogy a lánysejtek (daughter cells) szaporodjanak olyan közegben, ahol a tumorelles szer van jelen.

Bármilyen legyen is a rezisztencia oka, az a tumorelles kezelés elégtelen voltához vezet.

Számos tanulmány sugallta, hogy a hatóanyag rezisztencia általános formája a humán tumorok esetében a glükoprotein P jelenlétéből származik (Ann. Med. Interna 1997. március; 14(3): 145-53; Acta Scient Venez. 2000; 51(1):45-52).

Ez a glükoprotein mint egy energia-függő membránszivattyú működik, amely eltávolítja a tumorelles szert a sejt belsejéből és így csökkenti a hatóanyag celluláris koncentrációját.

A kemoszenzitizáló anyagok olyan vegyületek, amelyek változásokat hoznak létre a tumorsejtekben vagy a szervezetben és kedvezően növelik az alkalmazott tumorelles szerekek terápiás hatásosságát.

A kemoszenzitizálókrol ismert, hogy képesek modulálni a glükoprotein P működést, ilyenek például a kalciumcsatorna blokkolók (verapamil), a calmodulin inhibitorok (trifluoperazine), indol-alkaloidok (reserpine), lysosomotrop szerek (chloroquin), szteroidok (progesterone), triparanol analógok (tamoxifen), detergenssek (cremophor EL), valamint ciklusos peptid antibiotikumok (ciklosporinok) (Cancer, Principles & Practice of Oncology, 1993; 4. kiadás, J.B. Lippincott Co., Philadelphia, Pa., 2661-2664).

A bisz-heterociklusos szerkezetű vegyületek ismertek, például a WO 95/08540 számú iratban vírusellenes hatású bisz-(amidinobenzimidazolil)alkán vegyületeket ismertetnek.

A WO 99/00381 számú iratban antimetasztatikus aktivitású bisz-indol-származékokat ismertetnek.

Az US 5 780 461 számú szabadalmi leírásban tumorellenes hatású bisz-indol-származékokat ismertetnek.

A WO 95/08540, WO 99/00381 és US 5 780 461 számú iratokban ismertetett bisz-indol vegyületek azonban különböznek a jelen találmány szerinti vegyületektől.

Orvosi területen továbbra is rendkívüli szükség van olyan terápiás eszközökre, amelyek alkalmasak daganatok kezelésére és alkalmasak önmagukban vagy más ismert daganatellenes hatóanyagokkal kombinációban történő felhasználásra.

Ezen a területen továbbá igen nagy szükség van új vegyületekre, amelyek tumorellenes és/vagy kemoszenzitizáló hatásúak, azaz olyan vegyületekre, amelyek hatásosak hatóanyag-rezisztens tumoroknál és/vagy képesek ismert tumorellenes szereket aktívvá tenni tumorokkal szemben, amelyek esetében

azok hatástalanok voltak a fentiekben említett hatóanyag rezisztencia kialakulása következtében.

Felismertük, hogy az (I) általános képletű vegyületek alkalmasak mind tumorellenes hatású vegyületként, mind kemoszenzitizáló szerként való alkalmazásra.

A találmány szerinti vegyületek kemoszenzitizáló mechanizmusa, amely révén, hogy képesek a hatóanyag rezisztenciát megfordítani, jelenleg még nem ismert. Úgy gondoljuk, hogy a hatás a daganatos sejtekkel való kölcsönhatás révén jön létre és nem a tumorellenes szerekkel való kölcsönhatás révén, amelyekkel szemben a daganatos sejtek rezisztenssé váltak.

A kísérleti eredményeink azt mutatják, hogy az (I) általános képletnek megfelelő vegyületek mind önmagukban, mind más ismert daganatellenes szerekkel (daganat növekedést gátló szerekkel) kombinációban alkalmasak daganatok kezelésére.

A találmányunk az (I) általános képletű vegyületekre vonatkozik.

A találmány vonatkozik továbbá az (I) általános képletű vegyületek gyógyászati alkalmazására is.

A találmány vonatkozik továbbá a gyógyszerkészítményekre, amelyek hatóanyagként (I) általános képletű vegyületet és valamely gyógyszerészetiileg elfogadható excipienst és/vagy hígítót tartalmaznak.

A találmányunk vonatkozik továbbá az (I) általános képletű vegyületek előállítási eljárására is.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények alkalmasak daganatos betegségek kezelésére, amelynél a daganat különösen szarkóma, kar-

cinóma, karcinoid, csont tumor, neuroendokrin tumor, lymphoid leukémia, akut promyelocytikus leukémia, myeloid leukémia, monocytikus leukémia, megakaryoblastikus leukémia vagy Hodgkin betegség.

A találmány szerinti (I) általános képletű hatóanyagot tartalmazó gyógyszerkészítmények alkalmasak daganatos elváltozások kezelésére, amelynél a daganat hatóanyag rezisztenciát mutat korábbi, a kezelésre alkalmazott antibiotikumokkal szemben és amely (I) általános képletű vegyületek kemoszenzitizáló hatást fejtenek ki az említett hatóanyag rezisztens daganatra.

A találmányunk vonatkozik továbbá olyan gyógyszerkészítményekre, amelyek hatóanyagként (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak egy vagy több ismert tumorellenes szerrel kombinációban és a tumorellenes vegyület valamely következő csoportba tartozik: alkilezőszerek, topoizomeráz inhibitorok, antitubulin szerek, beágyazódó (közbeépülő) vegyületek, antimetabolitok, természetes termékek, így például vinca alkaloidák, epipodophyllotoxinok, antibiotikumok, enzimek, taxánok vagy cytodifferenciáló vegyületek.

A cytodifferenciáli tumorellenes szerek közül különösen előnyös az all-transz retinsav.

A találmány oltalmi körébe tartozik továbbá az (I) általános képletű vegyületek alkalmazása a daganatos elváltozások kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

A találmány oltalmi körébe tartozik továbbá az (I) általános képletű vegyületek alkalmazása daganatos betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására, amely

esetekben a daganat hatóanyag rezisztenciát mutat előzőleg alkalmazott tumorellenes szerekkel szemben és ahol az (I) általános képletű vegyület kemoszenzitizáló hatást fejt ki a hatóanyag rezisztens daganatra.

A találmány oltalmi körébe tartozik továbbá az (I) általános képletű vegyületek egy vagy több ismert tumorellenes szerrel kombinációban történő alkalmazása daganatos betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

A találmány oltalmi körébe tartozik az (I) általános képletű vegyületek all-transz retinsavval kombinációban történő alkalmazása akut promyelocita leukémia kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

A következő példákkal a találmányt mutatjuk be közelebről.

1. példa

Az e példa szerinti vegyületet az 1 reakcióvázlat szerint állítjuk elő, amelynél az A és B lépést a következő, irodalomból ismert eljárásokkal végezzük (Casiraghi G. és mtársai, Tetrahedron 1992, 48 (27), 5619; Casiraghi G. és mtársai, J. Org. Chem 1994, 59 (7), 1801; Cornia M. és mtársai, J. Org. Chem 1991, 56 (7), 5466; Cornia M. és mtársai, Tetrahedron: Asymmetry 1997, 8 (17), 2905)

A lépés

Alkil magnézium sók előállítása

2 mól, alkil-Br-ből és 2 mól Mg-ből vízmentes oldószerben (például etil-éter vagy tetrahydrofuran) 2 mól alkil-MgBr-t állítunk elő és ennek vízmentes éteres oldatához 2 mól indolt

vagy egy indol-származékot vagy annak valamely analógját adagoljuk keverés közben környezeti hőmérsékleten.

Az oldószert ezután vákuumban elpárologtatjuk és a visszamaradó anyagot közvetlenül használjuk a következő lépésnél.

B lépés

Bisz-indol-származékok előállítása

Az előző lépés során nyert visszamaradó anyagot feloldjuk egy inert oldószerben (például CH_2Cl_2 vagy CHCl_3 vagy $\text{CHCl}_2\text{CHCl}_2$), hozzáadunk két vagy több mól Lewis savat (például SnCl_4 , TiCl_4 , CeCl_3 , $\text{TiCl}(\text{OPr})_3$) és 1 mól aldehidet. A keveréket 12-72 órán át -80°C - $+80^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleten keverjük, majd a reakciót leállítjuk enyhén alkalikus vagy semleges NaHCO_3 , Na_2CO_3 oldattal.

A szerves fázist összegyűjtjük, kis mennyiségű vízzel mossuk, vízmentes MgSO_4 felett szárítjuk, szűrjük és szárazra pároljuk. A végterméket elválasztjuk és a szokásos módon kromatográfiásan tisztítjuk.

1/1. példa

2,3-5,6-di-O-izopropilidén-1,1-di-7-azaindol-3-il-1-dezoxi-D-mannit (ST 1353)

50 ml vízmentes CH_2Cl_2 -ben feloldunk 890 mg (4 mmól) 7-azaindolil-magnézium-bromidot, amelyet külön állítottunk elő 7-azaindolból és etil-magnézium-bromidból vízmentes etil-éterben, majd az oldathoz 4 ml SnCl_4 -et adagolunk 1 M CH_2Cl_2 oldatban, majd hozzáadunk 260,3 mg (1 mmól) 2,3-5,6-di-O-izopropilidén-di-alfa-D-mannofuranózt.



A kapott keveréket visszafolyatás közben nitrogénatmoszférában 24 órán át melegítjük, majd hozzáadunk 50 ml telített vizes NaHCO_3 oldatot. A kapott keveréket 3x100 ml etil-éterrel extraháljuk, majd az extraktumokat egyesítjük, kis mennyiségű vízzel mossuk, MgSO_4 felett szárítjuk, szűrjük és szárazra pároljuk. A kapott nyers anyagot kromatografáljuk (SiO_2 oszlop, hexán/etil-acetát gradiens 9/1 $\rightarrow$ 6/4). A tiszta terméket elválasztjuk, kihozatal 8%.

$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5$ (478); o.p.: = bomlik 210°C-on; $R_f = 0,17$
($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_2\text{COCH}_3$ 1/1)

^1H (CD_3OD) $\delta = 8,15\text{-}8,08$ (2H,dd, CH aromás); 8,10-8,05 (1H, d, CH aromás); 7,95-7,9 (1H, d, CH aromás); 7,60 (1H, s, CH 15 aromás); 7,08 (1H, s, CH aromás); 7,06-6,95 (2H, m, CH aromás); 5,05-5,35 (2H, 2m, CH alifás); 4,42 (1H, d, CH gem); 3,98-3,9 (1H, m, CH alifás); 3,84-3,76 (1H, m, CH alifás); 3,45-3,38 (1H, m, CH alifás); 1,45; 1,35; 1,16; 0,78 (12H, 4s, CH_3)

MS (IS) $M^- = 477$

Elemanalízis:

számított: C65,26, H6,32, N11,70;

mért: C65,47 H6,35 N12,01.

1/2. példa

4,4-di-(7-Azaindol-3-il)-1-butanol (ST 1866)

A cím szerinti vegyületet az 1/1. példában leírtak szerint állítjuk elő 7-azaindolból és 2-metoxi-tetrahidrofuránból kiindulva.

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$ (306,37); o.p.: = bomlik 221°C-on; $R_f = 0,18$
(hexán/AcOEt);



^1H (CD_3OD) $\delta = 8,10$ (2H, t, CH); 7,80 (7,8 d, 2H, d, CH);
7,30 (2H, s, CH_2); 6,90 (2H, m, CH); 4,40 (4,4 t, 1H, t, CH);
3,60 (t, 2H, t, CH_2); 2,30 (2H, m, CH_2); 1,60 (2H, m, CH_2),

MS (IS) $M^- = 305$,

Elemanalízis:

számított: C70,57, H5,92 N18,29;

mért: C70,67, H5,6,00 N18,10.

2. példa

A 2. példa szerinti vegyületet a 2 reakcióvázlat szerint állítjuk elő.

Bisz-indol-származékok előállítása

Alkohol és víz elegyében (például víz és etanol vagy metanol vagy izopropanol különböző arányokban) feloldunk 2 mól indolt és 1-8 mól butil-aldehydet. Ezután katalizátort adagolunk, ami egy szervetlen ásványi sav (például sósav) vagy szerves sav (például CH_3COOH) vagy egy Lewis sav (különösen valamely lantanida-triflát, $\text{Ln}(\text{OTf})_3$), amelyeket kinyerhetünk és ismételten felhasználhatunk.

A kapott oldatot 12-72 órán át keverjük 20-80°C-on, majd az alkoholt egy szerves oldószerrel extraháljuk. A szerves fázist kis mennyiségű vízzel vagy alkalikus vízzel mossuk, vízmentes Na_2SO_4 felett szárítjuk, szűrjük, és szárazra pároljuk.

A végterméket elválasztjuk és szokásos módon kromatográfiásan tisztítjuk.

2/1. példa

1,1-di-Indol-3-il-bután (ST 1385)



282 mg (2,4 mmól) indolt feloldunk 10 ml CH₃OH 5 ml H₂O elegyében, hozzáadunk 72 mg (1 mmól) butiraldehidet és 240 mg (0,393 mmól) diszprózium-triflátot (CF₃SO₃)₃Dy) .

A kapott oldatot környezeti hőmérsékleten 24 órán át keverjük, majd a metanolt vákuumban eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot 3x50 ml etil-acetáttal extraháljuk, a szerves extraktumokat egyesítjük, kis mennyiségű vízzel mossuk, vízmentes Na₂SO₄ felett szárítjuk, szűrjük és szárazra pároljuk. A végterméket elválasztjuk, szilikagélen kromatografáljuk (hexán/etil-éter gradiens 9/1 → 7/3). Így 284 mg (84%) cím szerinti terméket nyerünk.

C₂₀H₂₀N₂(288); o.p.: = 150-151°C-on; R_f = 0,3 (etil-éter/hexán 1/1);

¹H (CD₃CN) δ = 9,10 (2H, br-s, NH); 7,60-7,50 (4H, d, H4'-H7'); 7,30 (2H, br-s, NH); 7,00-7,20 (4H, t, CH aromás); 4,60 (1H, t, CH); 2,30 (2H, m, CH₂); 1,50 (2H, m, CH₂); 1,10 (3H, t, CHs),

MS (IS) M⁺ = 287,

Elemanalízis:

számított: (0,77% H₂O), C82,65, H7,02, N9,63;

mért: C82,36, H7,17, N9,35.

2/2. példa

1,1-di-(5-Nitroindol-3-il)-bután (ST 1429)

A cím szerinti vegyületet a 2/1. példában leírtak szerint állítjuk elő 5-nitroindolból és butiraldehiddől kiindulva. A reakciókeveréket azonban visszafolyatás közben 48 órán át melegítjük.

A kapott végterméket szilikagélen kromatografáljuk (hexán/etil-éter gradiens 6/4 → 2/8), kihozatal 85%.

$C_{20}H_{18}N_4O_4$ (378); $R_f = 0,4$ (Et_2O /hexán = 8:2);

1H ($CDCl_3$) δ =10,63 (2H, br, NH); 8,0 (2H, s, CH aromás); 7,58 (2H, d, CH aromás); 7,18-6,86 (4H, m, CH aromás); 4,17 (1H, t, CH); 1,94-1,72 (2H, q, CH); 1,02-0,8 (2H, m, CH_2); 0,55 (3H, 15 t, CH_3),

MS (IS) $M^+ = 377$

Elemanalízis:

számított: C63,48, H4,79, N14,80;

mért: C63,90, H4,75, N14,34.

2/3. példa

1,1-di-(5-Fluorindol-3-il)-bután (ST 1438)

A cím szerinti vegyületet 2/2. példában leírtak szerint állítjuk elő 5-fluorindolból és butiraldehiddből kiindulva. A reakciókeveréket azonban visszafolyatás közben 24 órán át melegítjük. A végterméket elválasztjuk, kromatográfiával szilikagélen tisztítjuk (hexán/etil-éter gradiens 7/3 → 4/6), kihozatal 45%.

$C_{20}H_{18}F_2N_2$ (324); o.p.: bomlik $>200^\circ C$ -on; $R_f = 0,36$ (hexán/ $AcOEt$ = 7/3);

1H ($CDCl_3$) δ = 8,95 (2H,br, NH); 7,35-7,02 (6H, m, CH aromás); 6,92-6,8 (2H, m, CH aromás); 4,33 (1H, t, CH gem); 2,18 (2H, q, CH_2); 1,44-1,32 (2H, m, CH_2); 0,96 (3H, t, CH_3),

MS (IS) $M^+ = 323$;

Elemanalízis:

számított: C74,05 H5,59 N8,63 F11,71;

mért: C73,78 H6,01, N8,29, F11,98.

2/4. példa

1,1-di-(5-Hidroxi-indol-3-il)-bután (ST 1393)

A cím szerinti vegyületet a 2/2. példában leírtak szerint állítjuk elő 5-hidroxi-indolból és butiraldehidből kiindulva. A kapott terméket kromatográfiásan szilikagélen tisztítjuk (etil-éter/hexán gradiens 7/3, kihozatal 65%.

$C_{20}H_{20}N_2O_2$ (320); o.p.: bomlik $>200^\circ\text{C}$ -on; $R_f = 0,3$ (etil-éter/hexán 2/8)

^1H (DMSO) $\delta = 8,40$ (2H, s, NH); 7,10-7,00 (2H, d, CH aromás); 6,98-6,90 (2H, m, CH aromás); 6,80-6,70 (2H, m CH aromás); 6,60-6,40 (2H, m, CH aromás); 4,20-4,00 (1H, t, CH); 2,10-2,0 (2H, m, CH_2); 1,40-1,20 (2H, m, CH_2); 1,00-0,80 (3H, t, CH_3),

MS (IS) $M^+ = 319$;

Elemanalízis:

számított: C74,97, H6,29, N8,74;

mért: C74,57, H6,00, N8,41.

2/5. példa

1,1-di-(5,6-Metiléndioxi-indol-3-il)-bután (ST 1478)

A cím szerinti vegyületet a 2/2. példában leírtak szerint állítjuk elő 5,6-metiléndioxi-indolból és butiraldehidből kiindulva. A végterméket elválasztjuk, kromatográfiásan szilikagél oszlopon tisztítjuk (hexán/etil-acetát gradiens 7/3), kihozatal 38%.

$C_{22}H_{20}N_2O_4$ (376); o.p.: bomlik $>200^\circ\text{C}$ -on; $R_f = 0,58$ (hexán/AcOEt 6-4);

^1H (CD_3CN): $\delta = 9,10$ -8,90 (2H, br-s, NH); 7,20 (1H, s, CH aromás); 7,00 (2H, d, CH aromás); 6,80-6,90 (2H, d, CH

aromás); 6,30 (1H, s, CH); 5,90 (4H, s, CH₂); 4,30 (1H, t, CH);
2,30 (2H, m, CH₂); 1-50 (2H, m, CH₃); 1,10 (3H, t, H₄),

MS (IS) $M^+ = 375$,

Elemanalízis:

számított: C 66,65, H6,10, N7,06;

mért: C65,98 H5,90 N6,96.

2/6. példa

1,1-di-(Indol-3-il)-ciklohexilmetán (ST 1487)

A cím szerinti vegyületet a 2/2. példában leírtak szerint állítjuk elő indolból és ciklohexánkarboxialdehidből kiindulva. A reakciókeveréket azonban visszafolyatás közben 48 órán át melegítjük.

A kapott terméket szilikagélen kromatografálással tisztítjuk (hexán/éter 7/3), kihozatal 75%.

C₂₃H₂₄N₂ (328); o.p.: = bomlik >210°C-on; R_f = 0,20 (hexán/Et₂O = 6/4);

¹R (CDCl₃) δ= 7,84 (2H, br, NH); 7,63 (2H, d, CH aromás); 7,25 (2H, d, CH aromás); 7,18-6,90 (4H, m, CH aromás); 4,25 (1H, d, CH); 2,35-2,15 (1H, m, CH); 1,90-0,85 (10H, mm, CH₂),

MS (IS) $M^+ = 327$;

Elemanalízis:

számított: C84,10, H7,36, N8,52;

mért: C83,81, H7,43, N8,30.

2/7. példa

1,1-di-(7-Azaindol-3-il)-bután (ST 1436)

A cím szerinti vegyületet 2/2. példában leírtak szerint állítjuk elő 7-azaindolból és butiraldehidből kiindulva. A reak-

ciókeveréket 48 órán át melegítjük. A végterméket elválasztjuk és kromatográfiásan szilikagélen tisztítjuk ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{COCH}_3$ gradiens 9/1 $\rightarrow$ 4:6), kihozatal 15%.

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4$ (291); o.p.: bomlik $>200^\circ\text{C}$ -on $R_f = 0,26$
($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{COCH}_3 = 6/4$);

^1H (DMSO- D_6) δ - 11,32 (2H, br, NH); 8,12 (2H, d, CH aromás); 7,85 (2H, d, CH aromás); 7,40 (2H, s, CH aromás); 6,98-6,82 (2H, m, CH aromás); 4,35 (1H, t, CH); 2,15 (2H, q, CH_2); 1,35-1,05 (2H, m, CH_2); 0,88 (3H, t, CH_3 alifás),

MS (IS) $M^- = 290$;

Elemanalízis:

számított: C74,95, H6,24, N19,29;

mért: C74,52 H6,38 N18,98.

2/8. példa

1,3-Dihidrox-2,2-(diindol-3-il)-propán (ST 5 1368)

A cím szerinti vegyületet a 2/4. példában leírtak szerint állítjuk elő, az aldehid helyett dihidroacetont alkalmazunk. Kihozatal 60%.

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (306,3); o.p.: bomlik 223°C -on; $(\alpha)_D = 23,8^\circ$
(0,4% CHCl_3); $R_f = 0,77$ (etil -éter);

^1H (CD_3OD) $\delta =$ 7,30-7,20 (4H, m, CH aromás); 7,70-7,60 (2H, m, CH aromás); 7,30-7,05 (4H, m, CH aromás); 7,04-6,96 (2H, d, CH aromás); 6,90-6,80 (2H, m, CH); 6,62-6,58 (2H, m, CH aromás); 4,40 (4H, s, CH_2),

MS (IS) $M^- (-\text{H}_2\text{O}) = 287$;

Elemanalízis:

számított: C74,48, H5,92, N9,14,

mért: C74,08, H5,65, N8,97.

2/9. példa

1,1-Diindol-3-il-tetradekán (ST 1369)

A cím szerinti vegyületet a 2/4. példában leírtak szerint állítjuk elő indol és tetradekánaldehid reagáltatásával. Kihozatal 80%.

$C_{30}H_{40}N_2$ (428,6); o.p.: puhul 50°C-on; $R_f = 0,28$ (hexán/AcOEt 85/15);

1H ($CDCl_3$) $\delta = 7,80$ (2H, s, NH); 7,60-7,44 (2H, d, CH aromás); 7,30-7,20 (2H, d, CH aromás); 7,10-7,00 (2H, m, CH aromás); 7,00-6,90 (4H, m, CH aromás); 4,42-3,938 (1H, t, CH); 2,20-2,00 (2H₃ m, CH₂); 1,40-1,00 (22H, m, CH₂); 0,90-0,70 (3H, t, CH₃),

MS (IS) $M^+(+Na) = 451$,

Elemanalízis:

számított: C84,05, H9,40, N6,53;

mért: C83,70, H9,77, N6,17.

2/10. példa

1,1-Diindol-3-il-1-dezoxi-D-glükóz (ST 1350)

A cím szerinti vegyületet a 2/4. példában leírtak szerint állítjuk elő indol és glükóz reagáltatásával. Kihozatal 60%.

$C_{22}H_{24}N_2O_5$ (396,45); o.p.: bomlik 60°C-on; $(\alpha)_{DC} = +66,3^\circ$ (0,5% CH_3OH); $R_f = 0$, ($CHCl_3/CH_3OH$ 7/3);

1H (CD_3OD) $\delta = 7,70$ (1H,d, CH aromás); 7,60 (1H, d, CH aromás); 7,40 (1H, s, CH aromás); 7,30-7,20 (2H, m, CH aromás); 7,10 (1H, s, CH aromás); 7,10-6,8 (4H, m, CH aromás); 5,0 (1H,d, CH); 4,70-4,60 (1H, dd, CH); 3,92-3,85 (1H, m, CH); 3,80- 3,60 (3H, m, CH₂ OH és CH); 3,58-3,40 (1H, m, CH),

MS (IS) $M^+ = 395$,

Elemanalízis:

számított: (2,2% H_2O) $C_{65,18}$, $H_{6,20}$, $N_{6,87}$;

mért: $C_{65,10}$, $H_{6,23}$, $N_{6,40}$.

2/11. példa

(R,S)-1,1-(Indol-2-il, indol-3-il)bután (ST 1625)

282 mg (2,4 mmól) indolt feloldunk 10 ml CH_3OH -ban és 5 ml 1 N HCl elegyében és hozzáadunk 72 mg (1 mmól) butiraldehidet. A kapott oldatot $80^\circ C$ -on 16 órán át melegítjük, majd a metanolt vákuumban eltávolítjuk és a visszamaradó anyagot CH_2Cl_2 -vel extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, vízzel mossuk, vízmentes Na_2SO_4 felett szárítjuk, szűrjük és szárazra pároljuk. A kapott terméket elválasztjuk, szilikagélen kromatografáljuk (hexán/etil-éter gradiens 9/1 $\rightarrow$ 7/3), kihozatal 62%.

$C_{20}H_{20}N_2$ (288) o.p.: = bomlik $>250^\circ C$ -on; $R_f = 0,25$ (etil-éter/hexán 1/1);

1H ($CDCl_3$) $\delta = 8,10$ (1H, br-s, NH); $5 = 7,80$ (1H, br-s, NH); $7,60-7,50$ (4H, d, CH aromás); $7,30$ (1H, br-s, NH); $7,20-7,00$ (4H, t, CH aromás); $6,50$ (1H, br-s, CH); $4,60$ (1H, t, CH); $2,30$ (2H, m, CH_2); $1,50$ (2H, m, CH_2); $1,10$ (3H, t, CHs),

MS (IS) $M^+ = 287$,

Elemanalízis:

számított: $C_{83,29}$, $H_{6,99}$, $N_{9,71}$;

mért: $C_{82,77}$, $H_{6,90}$, $N_{9,41}$.

2/12. példa

(R,S)-5-Hidroxi-1,1-(indol-2-il, indol-3-il)-pentán (ST 1345)

A cím szerinti vegyületet a 2/11. példában leírtak szerint állítjuk elő indol és 5-hidroxipentánál reagáltatásával, kihozatal 40%.

2/13. példa

R,S-5-Hidroxi-1,1-(5,6-metiléndioxi-indol-2-il, 5,6-metiléndioxi-indol-3-il)pentán (ST 1423)

A cím szerinti vegyületet a 2/11. példában leírtak szerint állítjuk elő 5,6-metiléndioxi-indol-származékból kiindulva, kihozatal 20%.

$C_{23}H_{22}N_2O_5$ (406); o.p.: bomlik 220°C-on; $R_f = 0,63$ (hexán/iPrOH = 97,5/2,5);

1H (CD_3CN) $\delta = 9,1-8,90$ (2H, br-s, NH); 7,20 (1H, s, CH aromás); 7,00 (2H, d, CH aromás); 6,80-6,90 (2H, d, CH aromás); 6,30 (1H, s, CH aromás); 5,90 (4H, s, CH_2); 4,30 (1H, t, H1); 3,50 (2H, m, H5); 2,20 (2H, m, CH_2); 1,40-1,60 (2H, m, CH_2),

MS (IS) $M^+ = 407$,

Elemanalízis:

számított: C67,98, H5,42, N6,89;

mért: C67,90; H5,50, N6,82.

2/14. példa

[di-(2-Pirril)-fenil]-metán (ST 1430)

A cím szerinti vegyületet a 2/4. példában leírtak szerint állítjuk elő, a pirrol-származékot benzaldehiddel reagáltatva, kihozatal 40%.

$C_{15}H_{14}N_2$ (222) $R_f = 0,25$ (hexán/AcOEt = 8/2); o.p.: bomlik 200°C-on;

^1H (CDCl_3) δ = 7,90 (2H, br-s, NH); 7,30 (5H, m, CH aromás); 6,70 (2H, m CH aromás); 6,20 (2H, s CH aromás); 5,90 (2H, s, CH aromás); 5,50 (1H, s, CH),

MS (IS) M^- = 221,

Elemanalízis:

számított: C67,56, H6,30 N12,61;

mért: C67,90; H6,50, N12,45,

2/15. példa

di-(5-Etoxikarbonil-pirrol-2-il)-fenil-metán (ST 1431)

A cím szerinti vegyületet a 2/14. példában leírtak szerint állítjuk elő a pirrol-származék és benzaldehyd reagáltatásával, kihozatal 30%.

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ (366); o.p.: = bomlik 200°C-on; R_f = 0,25 (hexán/AcOEt = 7/3);

^1H (CDCl_3) δ = 9,40 (2H, br-s, NH); 7,30 (5H, m, CH aromás); 5,90-6,80 (4H, t, CH aromás); 5,50 (1H, s, CH); 4,20 (4H, q, CH_2); 1,30 (6H, t, CHs),

MS (IS) M^- = 365

Elemanalízis:

számított: C57,37, H6,01, N7,65;

mért: C57,00; H6,50, N7,52.

2/16. példa

1,1-di-(2-Pirril)-bután (ST 1432)

A cím szerinti vegyületet a 2/4. példában leírtak szerint állítjuk elő a pirrol-származékot butiraldehyddel reagáltatva, kihozatal 45%.

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2$ (188); o.p.: = bomlik 200°C-on; R_f = 0,32 (hexán/AcOEt/ NEt_3 = 80/19/1);



^1H (CDCl_3): 7,40 (2H, br-s, NH); 6,60 (2H, s, CH aromás); 10 6,20 (2H, s, CH aromás); 6,10 (2H, s, CH aromás); 4,00 (1H, t, CH); 2,00 (4H, q, CH_2); 1-30 (3H, m, CH_3),

MS (IS) $M^- = 187$,

Elemanalízis:

számított: C76,59, H8,51, N14,S9;

mért: C76,44; H8,50, N14,38.

2/17. példa

4,4-di-(1H-Indolil)-butánsav (ST 1961)

282 mg (2,4 mmól) indolt feloldunk 10 ml CH_3OH és 5 ml H_2O elegyében és hozzáadunk 102 mg (1 mmól) szemiborostyánkőaldehidet és 240 mg (0,393 mmól) diszprózium-triflátot (CF_3SO_3) $_3\text{Dy}$. A kapott oldatot 35°C -on 24 órán át keverjük, majd a metanolt vákuumban eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot 3x50 ml etil-acetáttal extraháljuk, a szerves extraktumokat egyesítjük, kis mennyiségű vízzel mossuk vízmentes Na_2SO_4 felett szárítjuk, szűrjük és szárazra pároljuk. Ezután a terméket elválasztjuk, kromatográfiásan szilikagélen tisztítjuk (hexán/izopropil-alkohol gradiens 9/1 $\rightarrow$ 8/2). Így 108 mg terméket nyerünk, kihozatal 34%.

$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (318,37); o.p.: = bomlik $>200^\circ\text{C}$ -on; $R_f = 0,31$ (hexán/izopropil-alkohol 8/2);

^1H ($\text{DMSO}-d_6$) $\delta =$ 9,18 (2H, br-s, NH); 7,55 (2H, d, CH aromás); 7,30 (2H, t, CH aromás); 7,14-6,82 (6H, m, CH aromás); 5,40 (1H, br-s $_3$ COOH); 4,45 (1H, t, CH); 2,58-2,39 (2H, m, CH_2); 2,39-2,25 (2H, m, CH_2),

MS(IS) $M^- = 317$,

Elemanalízis:

számított: C 75,45; H 5,70 N 8,80;

mért: C 75,12; H 5,49; N 8,56.

2/18. példa

**4-Hidroxi-1,1-di-(5,6-metiléndioxi-indol-3-il)-bután
(ST1730)**

A cím szerinti vegyületet a 2/4. példában leírtak szerint állítjuk elő 5,6-metiléndioxi-indolból és 2-metoxi-tetrahidrofuránból, kihozatal 35%.

$C_{22}H_{20}N_2O_5$ (392,41); o.p.: = bomlik $> 240^\circ\text{C}$ -on; $R_f = 0,44$ (hexán/iPrOH = 75/25);

^1H (CD_3CN) $\delta = 9,00$ (2H, széles, NH); 7,20 (2H, s, CH aromás); 6,90 (4H, m, CH aromás); 6,00 (4H, m, CH_2); 4,30 (1H, t, CH); 3,60 (2H, q, CH_2); 2,30 (2H, m, CH_2); 1,60 (2H, m, CH_2),

MS(IS) $M^+ = 393$,

Elemanalízis:

számított: C67,34, H5,14, N7,14;

mért: C67,30, H5,20, N7,100.

2/19. példa

(R,S)-4-Hidroxi-1,1-di-(5,6-metiléndioxi-indol-2-il, 5,6-metiléndioxi-indol-3-il)-bután (ST 1731)

A cím szerinti vegyületet a 2/11. példában leírtak szerint állítjuk elő 5,6-metiléndioxi-indolból és indolból kiindulva, kihozatal 15%.

$C_{22}H_{20}N_2O_5$ (392,41); o.p.: = bomlik 205°C -on; $R_f = 0,41$ (hexán/iPrOH = 75/25);

^1H (CD_3CN) $\delta = 9,10$ (1H, széles, NH); 8,90 (1H, széles, NH); 7,20 (1H, s, CH aromás); 7,00 (2H, s, CH aromás); 6,90-

6,80 (2H, m, CH aromás); 6,40 (1H, s, CH aromás); 6,00 (4H, m, CH₂); 4,30 (1H, t, CH); 3,70 (2H, m, CH₂); 2,20 (2H, m, CH₂); 1,60 (2H₃ m, CH₂),

MS(IS) M⁺=391,

Elemanalízis:

számított: C_{67,34}, H_{5,14}, N_{7,14};

mért: C_{67,14}, H_{5,36}, N_{7,10}

2/20. példa

1,1-di(Indol-3-il)-4-hidroxi-bután (ST 1707)

A cím szerinti vegyületet a 2/4. példában leírtak szerint állítjuk elő indolból és 2-metoxi-tetrahidrofuránból kiindulva.

C₂₀H₂₀N₂O (304,39); o.p.: - 110-115°C; R_f = (hexán/AcOEt = 1/1)

¹H (CD₃CN) δ= 10,70 (2H, széles, NH); 7,50 (2 H, d, CH aromás); 7,20 (4H, m, CH aromás); 6,90 (2H, m, CH aromás); 6,80 (2H, m, CH aromás); 4,30 (1H, t, CH); 3,40 (2H, m, CH₂); 2,20 (2H, m, CH₂); 1,40 (2H, m, CH₂),

MS(IS) M⁺=303,

Elemanalízis:

számított: C_{78,92}, H_{6,62}, N_{9,20};

mért: C_{78,88}, H_{6,70}, N_{9,10}.

2/21. példa

4-Hidroxi-1,1-di-(5,6-metiléndioxi-indol-3-il)-bután (ST 1750)

A cím szerinti vegyületet a 2/20. példa szerinti reakciókeverékből izoláljuk.

C₂₂H₂₀N₂O₅ (392,41); o.p.: = bomlik 250°C-on; R_f = 0,60 (hexán/iPrOH= 75/25);

^1H (CD_3CN) δ = 9,10 (2H, széles, NH); 7,00-6,90 (4H, m, CH aromás); 6,40 (2H, s, CH aromás); 6,00 (4H, s, CH_2); 4,30 (1H t, CH); 3,60 (2H q, CH_2); 2,30 (2H, m, CH_2); 1,60 (2H, m, CH_2),

MS(IS) M^- = 391,

Elemanalízis:

számított: C67,34, H5,14, N7,14;

mért: C67,26, H5,35, N7,10.

2/22. példa

1,1-di-(5-Hidroxi-indol-3-il)-5-hidroxipentán

A cím szerinti vegyületet a 2/4. példában leírtak szerint állítjuk elő 5-hidroxi-indolból kiindulva.

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ (350,42); o.p.: = bomlik $>200^\circ\text{C}$ -on; R_f = 0,58 (AcOEt);

^1H (CD_3OD) δ = 7,20-7,00 (2H, d, CH aromás); 7,00-6,90 (2H, m, CH aromás); 6,90-6,80 (2H, m, CH aromás); 6,70-6,50 (2H, m, CH aromás); 4,30-4,20 (1H, t, CH); 3,60-3,40 (2H, t, CH_2); 2,30- 2,05 (2H, m, CH_2); 1,70- 1,50 (2H, m, CH_2); 1,50- 1,40 (2H, m, CH_2),

MS(IS) M^- =349,

Elemanalízis:

számított: C71,97, H6,32, 7,99;

mért: C71,00, H6,46, N7,50.

3. példa

A 3. példa szerinti vegyület előállítását a 3 reakcióvázlat szerint végezzük, az A lépést a következő publikációkban ismertett módon végezzük: Dondoni G. és mtársai,

Tetrahedron Lett. 1992, 33 (29), 4221; Dondoni G. és mtársai, Synth. Commun. 1994, 24 (18), 2537.

A. lépés

Nitron-származék előállítása

B. lépés

Bisz-indol-származék előállítása

Az A. lépésnél nyert nitron-származékot feloldjuk egy vízmentes oldószerben (például CH_2Cl_2 , AcOEt, THF, dioxán) sztöchiometrikus mennyiségű indollal vagy feleslegben adagolt indollal együtt. A kapott oldathoz szerves vagy szervetlen savat (például HCl, ecetsav, trifluorecetsav, SnCl_4 , trimetilszilil-klorid) adagolunk szobahőmérsékleten. A reakciót az indol vagy indol-származék elfogyásáig végezzük, majd egy szerves oldószert adagolunk, erőteljesen egy bázikus vizes oldattal kizrázzuk az oldat savasságának eliminálására. A szerves oldatot ezután szárítjuk egy dehidratálószerrel, majd betöményítjük. A szilárd anyagot szilikagélen kromatografáljuk a bisz-indol-származék izolálására és tisztítására.

3/1. példa

(2S)-2,3-O-Izopropilidén-2,3-dihidroxi-1,1-diindol-3-il-propán (ST 1330)

1,8 g (14 mmól) 2,3-O-izopropilidén-gliceraldehidet (frissen előállítva D-mannit diizopropilidén-származékából) és 1,23 g (10 mmól) N-benzil-hidroxilamint feloldunk 20 ml CH_2Cl_2 -ben egy lombikban, majd a kapott oldatban 10 g Na_2SO_4 -et szuszpendálunk és 16 órán át környezeti hőmérsékleten keverjük. A reakció végén az oldatot szűrjük, betöményítjük és a kapott szilárd anyagot hexánból kikristályosítjuk. A



nitron-származékot fehér, szilárd anyag formájában nyerjük 2,1 g (89%).

A kapott szilárd anyag egy részét (1,2 g, 5,11 mmól) bemérjük egy lombikba, feloldjuk 30 ml vízmentes CH_2Cl_2 -ben 1,5 g (12,8 mmól) indollal együtt és hozzácsepegtetünk 20 ml CH_2Cl_2 -t környezeti hőmérsékleten.

A kapott anyagot környezeti hőmérsékleten 16 órán át keverjük, majd feloldjuk 70 ml CH_2Cl_2 -ben, telített NaHCO_3 oldattal erőteljesen kirázzuk, a tölcsérben fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist szárazra pároljuk, a kapott szilárd anyagot szilikagélen kromatografáljuk (etil-éter/hexán 1/1), így nyerjük a cím szerinti vegyületet, mennyisége 1,59 g (kihozatal 90%).

$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ (346,4); o.p.: = bomlik 100-110°C-on; $(\alpha)_D = 18,3^\circ$ (0,5% CHCl_3); $R_f = 0,5$ (etil-éter/hexán 1/1);

^1H (CDCl_2) $\delta = 8,00$ (2H, s, NH); 7,60-7,44 (2H, dd, CH aromás); 7,26-7,24 (2H, dd, CH aromás); 7,20-6,86 (6H, m, CH aromás); 5,00-4,84 (1H, m CH); 4,64 (1H, d, CH); 4,00-3,80 (2H, dd, CH); 1,40 (6 H, s, CH_3),

MS (IS) $M^+ = 345$,

Elemanalízis:

számított: (4% H_2O , 2,3% AcOEt) C74,34, H6,50, N7,70;

mért: C74,66, H6,84, N7,26.

4. példa

A 4. példa szerinti vegyületet a 4 reakcióvázlat szerint állítjuk elő.

Bisz-benziimidazol és bisz-benzotiazol-származékok előállítása



Egy keverővel ellátott lombikba bemérünk 1,5 - 20 mól dehidratálószer (például polifoszforsav vagy észtere, tionil-klorid, foszforsav-anhidrid), 1-2 mól malonsav-észter-származékot és 1-4 mól 1,2-fenildiamint vagy valamely származékát, a bisz-benziimidazol előállításához vagy 2-tioamino-fenil vegyületeket vagy származékait (1-4 mól) a bisz-benzotiazolok előállításához. Az adagolás befejezése után a keveréket igen lassan 160-200°C-ra melegítjük, ezen a hőmérsékleten tartjuk 20-30 órán át vízmentes közegben és oxigénmentesített atmoszférában. A reakcióidő után a lehűtött keverékhez bázikus vizes oldatot adagolunk egy vízzel nem elkeverhető szerves oldószerrel (például metilén-klorid, etil-acetát, etil-éter, tetrahidrofurán) együtt. A teljes oldódás után a szerves fázist a vizes fázistól elválasztjuk, betöményítjük, így egy félig szilárd, nyers terméket nyerünk.

Mindegyik végterméket elválasztás után direkt fázisú kromatográfiával szilikagélen tisztítjuk.

4/1. példa

Fenil-dibenzotiazol-2-il-metán (ST 1433)

6 g PPA-t (polifoszforsav), 2,54 ml (23 mmól) 2-amino-tiofenolt (technikai 90%) és 2,60 ml (11 mmól) dietil-fenilmalonátot egy vízmentes lombikba mérünk argonatmoszférában, majd a kapott keveréket lassan 140-145°C-ra melegítjük és ezen a hőmérsékleten hagyjuk kb. 16 órán át vagy addig, amíg az amin elfogy.

A reakciókeverékhez ezután 300 ml etil-acetátot és 200 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát oldatot adagolunk, a szerves fázist elválasztjuk és vákuumban az oldószer teljesen eltávolít-



juk. A visszamaradó szilárd anyagot szilikagélen tisztítjuk (mobil fázis hexán/dioxán gradiens $\rightarrow$ 8/2), így 500 mg kívánt terméket nyerünk (kihozatal 12%).

$C_{21}H_{14}N_2S_2$ (358,5); o.p.: = 178°C-on; R_f = 0,41 (hexán/dioxán 8/2);

(DMSO) δ = 7,80-7,70 (3H, m, CH aromás); 7,60-7,40 (5H, m, CH aromás); 7,40-7,20 (3H, m, CH aromás); 7,20-7,00 (3H, m, CH aromás, CH),

MS (IS) M^+ ($-H_2O$) = 359,

Elemanalízis:

számított: C70,36, H3,93, N7,81;

mért: C70,10, H3,85, N7,49.

4/2. példa

1,1-di-(Benzimidazol-2-il)-bután (ST 1435)

3 g PPA-t és 1,165 g (11 mmól) 1,2-fenildiamint 1,153 ml (5,5 mmól) dietil-propilmalonáttal együtt vízmentes körülmények között bemérünk egy lombikba argonatmoszférában keverés közben. Az adagolás befejezése után a keveréket lassan 150-155°C-ra melegítjük és ezen a hőmérsékleten tartjuk további 16 órán át. Ezután lehűtjük, hozzáadunk 100 ml telített nátrium-hidrogén-karbonátot és 150 ml etil-acetátot, majd a nyers terméket szilikagélen flash kromatográfiával tisztítjuk (mobil fázis hexán/ THF 8/2), így nyerjük a kívánt terméket, kihozatal 10%.

$C_{18}H_{18}N_4$ (290,3); o.p.: bomlik 260°C-on; R_f = 0,38 (AcOEt/MeOH 95/0,5);

1H (DMSO + D₂O) δ = 7,50-7,40 (4H, m, CH aromás); 7,20- 7,00 (4H, m, CH aromás); 4,60-4,50 (1H, t, CH); 2-40-



2,20 (2H, m, CH₂); 1,40-1,20 (2H, m, CH₂); 1,00-0,90 (3H, t, CH₃),

MS (IS) M⁺=289,

Elemanalízis:

számított: C₇₄,45, H₆,24, N₁₉,29;

mért: C₇₄,21, H₅,98, N₁₈,90.

5. példa

A példa szerinti vegyületet az 5 reakcióvázlat szerint állítjuk elő.

N-Oxo-bisz-benziimidazol és S-oxo-bisz-benzotiazol-származékok előállítása

Egy keverővel felszerelt lombikba bemérünk egy dehidratálószer (például polifoszforsav vagy észtere, tionil-klorid, foszforsavanhidrid, 1,5 - 20 mól), 1-2 mól malonsav-észtert és 1-4 mól 1,2-fenildiamint vagy valamely származékát, így nyerjük a bisz-benziimidazokat vagy 2-tioaminofenilt vagy származékait (1-4 mól) a bisz-benzotiazolok előállításához. Az adagolás befejezésével a keveréket igen lassan 160-200°C-ra melegítjük és ezen a hőmérsékleten hagyjuk további 20-30 órán át. Ezután a keveréket lehűtjük, bázikus vizes oldatot adagolunk hozzá egy vízzel nem elkeverhető szerves oldószerrel (például metilén-klorid, etil-acetát, etil-éter vagy tetrahidrofurán), majd az oldódás befejeződése után a szerves fázist a vizes fázistól elválasztjuk, betöményítjük, így egy félig szilárd, nyers terméket nyerünk.

A végtermékeket a nyers reakciókeveréktől elválasztjuk és direkt fázisú kromatográfiával szilikagélen tisztítjuk.

5/1. példa

(Benzotiazol-2-il, benzotiazol-3 oxid-2-il)fenilmetán (ST 1424)

6 g PPA-t (polifoszforsav), 2,54 ml (23 mmól) 2-amino-tiofenolt (technikai 90%) és 2,60 ml (11 mmól) dietil-fenil-malonátot bemérünk keverés közben egy lombikba, majd lassan 140-160°C-ra melegítjük és ezen a hőmérsékleten hagyjuk kb. 16 órán át.

Ezen idő elteltével a keverékhez 300 ml etil-acetátot adagolunk, erőteljesen 200 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal kirázzuk, a szerves fázist elválasztjuk és vákuumban betöményítjük. A kapott szilárd anyagot először szilikagélen kromatografáljuk (hexán/dioxán 8/2), majd egy második tisztítást végzünk reverz fázisú HPLC preparatív oszlopon (Hibar oszlop, 250 x 25 mm, RP-IS; áramlási sebesség 10 ml/perc; RT 28 perc; UV detektor 360 nm), benzotiazol-2-ilt, benzotiazol-(3-oxid-2-il)fenilmetánt nyerünk, kihozatal 15%.

$C_{21}H_{14}N_2OS_2$ (374,5); o.p.: = 152°C-on; R_f = 0,33 (hexán/dioxán 8/2);

1H (DMSO) δ = 8,5 (1H, s, NH); 8,14-8,08 (2H, d, CH aromás); 8,04-7,98 (2H, d, CH aromás); 7,80-7,68 (2H, d, CH aromás); 7,60-7,40 (7H, m, CH aromás),

MS (IS) M^+ ($-H_2O$) = 357,

Elemanalízis:

számított: C67,38, H3,70, N7,47;

mért: C67,39, H3,80, N7,39.



6. példa

A példa szerinti vegyületet a 6 reakcióvázlat szerint állítjuk elő, az A. lépést a szakirodalomból ismert módon (Diez-Barra E. és mtársai, Synth Commun, 1993, 23(13), 1783) és a B. lépést is a szakirodalomból ismert módon (H. Lasta D. J. Tetrahedron Lett. 1990, 31 (41), 5833) végezzük.

A. lépés

Imidazol-N-alkil-származékok

B. lépés

N-Alkil-imidazol-N-alkil-2-alkanoil- vagy N-alkil-2-aroil-származékok

C. lépés

Bisz-imidazol-származékok előállítása

1 mól N-alkilimidazolt (előállítása: Diez-Barra E. és mtársai, Synth Commun 1993, 23(13), 1783) feloldunk vízmentes, szerves oldószerben (például hexán, etil-éter, dioxán, vagy tetrahidrofurán) egy keverővel ellátott lombikban vízmentes közegben inert atmoszférában. A kapott oldathoz ezután alacsony hőmérsékleten (-10 - -70°C) a bázikus reagens (például butil-lítium, nátrium-hidrid, lítium-dialkilamin, nátrium-amid, terc-butil-lítium) oldatát vagy diszperzióját adagoljuk moláris mennyiségben vagy enyhe feleslegben. Az adagolás után a keveréket 10 perc - 1 órán át reagáltatjuk, majd hozzáadjuk cseppenként az N-alkil-imidazol keton-származékát (előállítása: H. Lasta D. J. Tetrahedron Lett. 1990,31 (41), 5833) az N-alkil-imidazolhoz viszonyított sztöchiometrikus mennyiségben vagy feleslegben (1 - 2 mmól).

További 30 percen át reagáltatjuk a keveréket az eredeti hőmérsékleten, majd hagyjuk szobahőmérsékletre (25 - 30°C) felmelegedni keverés közben, amíg az N-alkil-imidazol teljesen eltűnik. A reakciókeverékhez ezután szerves oldószert és telített vizes nátrium-klorid oldatot adagolunk, majd a szerves oldószert a vizes fázistól elválasztjuk, ez utóbbit nátrium-szulfáton szárítjuk és betöményítjük. A kapott szilárd anyagot szilikagélen kromatografáljuk vagy kristályosítjuk, így nyerjük a kívánt terméket.

6/1. példa

Fenil, hidroxil, di-(N,N-dibenzil-imidazol-2-il)metán (ST 1440)

0,8 g (5 mmól) N-benzil-imidazol (előállítás: Diez-Barra E. és mtsai, Synth Commun 1993, 23(13), 1783) feloldunk 10 ml vízmentes THF-ben, lehűtjük -70°C-ra, majd ha a hőmérsékletet elértük, hozzáadunk 3,5 ml (5,6 mmól) n-butillítium 1,6 M/hexán (5,6 mmól) oldatot. Ezután hozzáadunk 1,47 g (5,6 mmól) N-benzil-2-benzoil-imidazol (előállítás: H. Lasta D. J. Tetrahedron Lett. 1990, 31 (41), 5833) cseppenként, amelyet előzőleg 1,5 ml THF-ben oldottunk. Az adagolás befejezése után a keverék hőmérsékletét 25°C-ra emeljük, majd ezen a hőmérsékleten 16 órán át keverjük. Ezután az oldatot 200 ml CH₂Cl₂-vel hígítjuk és erőteljesen kirázzuk 100 ml telített NaCl oldattal. A szerves fázist a vizes fázistól elválasztjuk, Na₂SO₄ felett szárítjuk és betöményítjük. Az így kapott nyers, szilárd anyagot etil-acetátból kristályosítással tisztítjuk, így nyerjük a fenil, hidroxil, di-(N,N-dibenzil-imidazol-2-il)-t, kihozatal 71,4%.

$C_{27}H_{24}N_4O$ (420,51); o.p.: bomlik 160°C-on; $R_f = 0,72$
(AcOEt/NHs 98/0,2);

1H (CDCl₃) $\delta = 7,30-7,10$ (12H, m, CH aromás, OH); 7,00
(2H, s, CH imid.) 6,98-6,82 (4H, m, CH aromás); 6,80 (2H, s,
CH imid.; 5,40 8 (4H₅ d, CH₂),

MS (IS) $M^+ = 421$,

Elemanalízis:

számított: C77,11, H5,75, N13,32;

mért: C77,07, H5,44, N13,45.

7. példa

A 7. példa szerinti vegyület előállítását a 7 reakcióvázlaton mutatjuk be, az A. lépést a következő szakirodalmi helyen leírtak szerint: Cornia M. és mtársai, Tetrahedron: asymmetry 1997, 8 (17) 2905; Casiraghi G. és mtársai, Tetrahedron 1992, 48 (27)), valamint az 1. példa A. lépése szerint végezzük.

A. lépés

Az indol só és származékai előállítása

B. lépés

Kondenzációs reakció bisz-indol és bisz-indol-származékok előállítására

Az A. lépésben nyert sót (1 mól) feloldunk vízmentes, szerves, inert oldószerben (például sósav oldószer, dioxán, THF, etil-éter) és foszgén szerves oldószerrel (így CH₂Cl₂, toluol, THF, etil-éter) nyert -15 - -50°C-ra lehűtött oldatához adagoljuk. 1 óra elteltével a hőmérsékletet hagyjuk 0-50°C-ra emelkedni, majd az oldatot ezen a hőmérsékleten tartjuk további 10-24 órán át. Ezután a keveréket szűrjük, a folyadékot be-



töményítjük, a kapott szilárd anyagot szilikagélen kromatografáljuk, így nyerjük a kondenzációs terméket.

7/1. példa

1,1-Diindol-3-il-oxometán (ST 1463)

Indol-magnézium sók (2,43 g, 11 mmól) (előállítás: Casiraghi G. és mtársai, Tetrahedron 1992, 48 20 (27), 5619) feloldunk 12 ml CH_2Cl_2 -ben, majd foszgén 20%-os toluolos oldatához (6,2 ml) és CH_2Cl_2 (10 ml) adagoljuk. A keveréket $+5^\circ\text{C}$ -on tartjuk 16 órán át, majd a szerves fázist a szilárd anyagtól szűréssel elválasztjuk és szárazra pároljuk. A kapott szilárd anyagot szilikagélen tisztítjuk (etil-acetát/hexán 6/4 mobil fázis), így nyerjük a diindol-oxometán-származékot sárga, szilárd anyag formájában, kihozatal 90%.

$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ (260,29); o.p.: = bomlik 300°C -on; $R_f = 0,54$ (hexán/etil-acetát 4/6);

^1H (DMSO- D_6) $\delta = 8,36$ - $8,24$ (2H, d, CH aromás); $8,20$ (2H, s, CH indol); $7,90$ (2H, br, NH); $7,60$ - $7,50$ (2H, d, CH aromás); $7,30$ - $7,10$ (4H, m, CH aromás),

MS (IS) $M = 259$,

Elemanalízis:

számított: C77,84, H5,38, N10,68;

mért: C77,79, H5,02, N10,62.

8. példa

A 8. példa szerinti vegyületet a 8 reakcióvázlat szerint állítjuk elő következő szakirodalmi helyen leírtak szerint: Diez-Barra E. és mtársai, Synth Commun 1993, 23(13), 1783.

8/1. példa

di-(N-Benzil-indol-3-il)-oxometán (ST 1473)

A vegyületet a következő irodalmi helyen leírtak szerint állítjuk elő: Diez-Barra E. és mtársai, Synth Commun 1993, 23(13), 1783, a 7/1. példa szerinti termékből kiindulva.

Sárga, szilárd anyagot nyerünk, kihozatal 90%.

$C_{31}H_{24}N_2O$ (440,54); o.p.: = bomlik 305°C-on; $R_f = 0,52$ (hexán/etil-acetát 7/3);

1H (DMSO- D_6) $\delta = 8,50-8,48$ (2H, m, CH aromás); 8,40-8,30 (2H, m, CH aromás); 7,60-7,50 (2H, m, CH aromás); 7,42-7,20 (14H, m, CH aromás, indol); 5,62-5,58 (4H, m, CH_2),

MS (IS) $M^+ = 441$,

Elemanalízis:

számított: C84,51, H5,49, N6,35;

mért: C84,19, H5,98, N6,29,

9. példa

A 9. példa szerinti vegyületet a 9 reakcióvázlat szerint állítjuk elő.

Oxometán-származékok alkilezése és alkilezése/dehidratációja

Vízmentes oldószerben (például THF, dioxán, etil-éter) feloldunk 1 mól oxometán-származékot (előállítás a 8/1. példa szerint) és hozzáadjuk az előállítani kívánt alkil sóját (például lítium, magnézium, réz, foszfónium só) alacsony hőmérsékleten (-50 - +10°C) a szubsztrátumhoz viszonyított feleslegben (2 to 10 mól). Az adagolás befejezése után a keverék hőmérsékletét hagyjuk környezeti hőmérsékletre emelkedni (22 - 30°C), majd a reakció befejezése után az oldatot vákuumban az oldószer eltávolításával betöményítjük, és a kapott félszilárd anyagot CH_2Cl_2 -vel hígítjuk.



Az oldatot vízzel, majd telített NaCl oldattal mossuk. A szerves fázist ismételten betöményítjük, a kapott szilárd anyagot tisztítjuk, így nyerjük a kívánt terméket.

9/1. példa

1,1-di-(N-benzil-indol-3-il)-1-butén és (N-benzil-indol-3-il, N-benzil-2-propil-indol-3-il)-oxometán (ST 1492 és ST 1494)

1 g (2,3 mmól) 8/1. példa szerinti vegyületet feloldunk 13 ml vízmentes THF-ben, a kapott oldatot lehűtjük +5°C-ra, majd 7 ml propilmagnézium-klorid oldatot adunk hozzá (2M etil-éterben). 1 óra elteltével hozzáadunk 100 ml CH₂Cl₂-t és 50 ml vizet, a szerves fázist 100 ml telített NaCl oldattal mossuk, majd szárazra pároljuk. A kapott nyers terméket szilikagélen kromatografáljuk (hexán/etil-acetát 8/2). A kapott végterméket ezután tisztítással elválasztjuk a nyers reakcióterméktől (mindkét vegyületre a kihozatal 10%).

(ST1492) C₃₄H₃₀N₂(466,63); o.p.: = bomlik 240°C-on; R_f = 0,31 (hexán/ etil-acetát 9/1);

¹H (DMSO-D₆) δ= 7,60-6,80 (20H, m, CH aromás, indol); 6,20-6,00 (1H₃ t, CH); 5,42 (2H, s, CH₂); 5,30 (2H, s, CH₂); 2,24-2,18 (2H, q, CH₂); 1,10-1,00 (3H, t, CH₃),

MS (IS) M⁺ = 465,

Elemanalízis:

számított: C87,51, H6,48, N6,00;

mért: C87,74, H6,48, N5,79.

(ST1494) C₃₄H₃₀N₂O(482,63); o.p.: bomlik 325°C-on; R_f = 0,68 (hexán/etil-acetát 7/3);

^1H (DMSO- D_6) δ = 8,20-8,10 (1H, m, CH aromás, indol);
8,00 (1H, s, CH); 7,70-6,60 (1H, m, CH); 7,40-7,00 (16 H, m,
aromás, indol); 5,60 (2H, s, CH_2); 5,50 (2H, s, CH_2); 3,00-2,90
(2H, q, CH_2); 1,60-1,40 (2H, m, CH_2); 0,90-0,80 (3H, t, CH_3),

MS (IS) $M^+ = 465$,

Elemanalízis:

számított: C84,61, H6,26, N5,80;

mért: C84,54, H6,38, N5,69.

10. példa

A 10. példa szerinti vegyületet a 10 reakcióvázlat szerint
állítjuk elő.

10/1. példa

Fenil-di-(1-N-benzil-imidazol-2-il)-metán (ST1447)

0,84 g (2 mmól) 6/1. példa szerint előállított vegyületet
feloldunk 12 ml HCOOH -ban 2 g szénnel együtt, majd a kapott
keveréket visszafolyatás közben 24 órán át melegítjük. Ezután
az oldatot lehűtjük, 50 ml MeOH -val hígítjuk, celiten szűrjük
és szárazra pároljuk. A végterméket a nyers reakcióterméktől
szilikagélen kromatografálással elválasztjuk (hexán/etil-acetát
7/3), kihozatal 40%.

$\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_4$ (404,51); o.p.: bomlik $> 200^\circ \text{C}$ -on; $R_f = 10$ 0,66
(hexán/etil-acetát 7/3);

^1H (DMSO- D_6) δ = 8,30-8,20 (4H, m, CH aromás); 7,80-
7,70 (2H, m, CH aromás); 7,68-7,50 (4H, m, CH aromás és
imid.); 7,40-7,20 (10H, m, CH aromás, imid. és CH); 5,70-5,60
(4H, m, CH_2),

MS (IS) $M^+ = 403$,

Elemanalízis:

számított: C80,16, H5,98, N13,85;

mért: C80,10, H5,89, N13,54.

11. példa

A 11. példa szerinti vegyületet a következő szakirodalomban leírtak szerint állítjuk elő: Diez-Barra E. és mtársai, Synth Commun 1993, 23(13),1783.

11/1. példa

1,1-di-(N-benzil-indol-3-il)-bután (ST 1442)

290 mg (1 mmól) ST 1385 1,1-diindol-3-il-butánt alaposan elkeverünk 280 mg kálium-terc-butiláttal és 20 mg tetrabutilammónium-bromiddal. A kapott keveréket ultrahanggal keverjük környezeti hőmérsékleten. Ezután hozzáadunk 640 mg (5 mmól) benzil-kloridot 0°C-on és az ultrahangos keverést további 2 órán át szobahőmérsékleten még folytatjuk. Ezután a keveréket H₂O/CHCl₃ eleggyel kezeljük, a kloroformos fázist elválasztjuk, kis mennyiségű vízzel mossuk, Na₂SO₄ felett szárítjuk, szűrjük és szárazra pároljuk. A végterméket elválasztjuk, szilikagélen kromatografálással tisztítjuk (hexán/etil -éter 95/5). Így 351 mg terméket nyerünk, kihozatal 78%.

C₃₄H₃₂N₂ (468); o.p.: = bomlik >210°C-on; R_f = 0,53 (hexán/-éter = 8/2);

¹H (CDCl₃) δ= 7,55 (2H,d, CH aromás); 7,16-7,05 (10H, mm, CH aromás); 7,04-6,88 (12H, mm, CH aromás); 5,22 (4H, s, CH₂ aromás); 4,42 (1H, t, CH); 2,13 (2H, q, CH₂); 1,40-1,23 (2H, m, CH₂) 0,98 (3H, t, CH₃),

MS (IS) M⁺=467,

Elemanalízis:

számított: C87,13, H6,88, N5,17;

mért: C86,83, H7,04, N4,99.

11/2. példa

1,1-di-(N-metil-indol-3-il)-bután (ST 1534)

A cím szerinti vegyületet a 11/1. példában leírtak szerint állítjuk elő ST 1385 vegyületből és metil-jodidból kiindulva.

$C_{22}H_{24}N_2$ (316); o.p.: = bomlik $>200^\circ\text{C}$ -on; $R_f = 5,045$
(hexán/AcOEt = 9/1);

^1H (CDCl_3) $\delta = 7,29$ (2H, d, CH aromás); $7,24$ (2H, d, CH aromás); $7,21$ (2H, t, CH aromás); $7,08$ (2H, t, CH aromás); $6,88$ (2H, s, CH aromás); $4,52$ (1H, s, CH); $3,72$ (6H, s, CH_3); $2,22$ (2H, q, CH_2); $1,56$ - $1,39$ (2H, m, CH_2); $0,99$ (3H, t, CH_3),

MS (IS) $M^+ = 315$,

Elemanalízis:

számított: C83,50, H7,64, N8,85;

mért: C82,98, H7,49, N8,72.

11/3. példa

5,5-bisz-(1-metil-1H-indol-3-il)-1-pentanol (ST 1974)

A cím szerinti vegyületet a 11/1. példában leírtak szerint állítjuk elő ST 1346 vegyületből és metil-jodidból kiindulva, kihozatal 75%.

$C_{23}H_{26}N_2O$ (346,47); $R_f = 0,25$ (hexán/AcOEt 7/3);

^1H (CDCl_3): $\delta = 7,62$ (2H, d, CH aromás); $7,35$ - $7,15$ (4H, m, CH+CH aromás); $7,12$ - $6,98$ (2H, m, CH aromás); $6,85$ (2H, s, CH aromás); $4,60$ (1H, t, CH); $3,75$ (6H, s, N- CH_3); $3,65$ (2H, t, CH_2O); $2,35$ - $2,16$ (2H, m, CH_2); $1,76$ - $1,58$ (2H, m, CH_2); $1,58$ - $1,39$ (2H, m, CH_2),

MS(IS) $M^+ = 345$,

Elemanlízis:

számított: C ,79,73;H 7,56; N 8,08;

mért: C 79,61; H 7,49; N8,01.

12. példa

A 12. példa szerinti vegyületet a következő szakirodalomban leírtak szerint állítjuk elő: Angyal S.J., Beveridge R.J. Carbohydr. Res. 1978, 65, 229.

12/1. példa

(2S)-2,3-Dihidroxi-1,1-diindol-3-il-propán (ST 1331)

A cím szerinti vegyületet 95%-os kihozattal a következő szakirodalomban leírtak szerint állítjuk elő: Angyal S.J., Beveridge R.J. Carbohydr. Res. 1978, 65, 229 a 3/1. példa szerint előállított vegyületből kiindulva.

$C_{19}H_{18}N_2O_2$ (306,4); o.p.: = bomlik 200°C; $(\alpha)_D = +38,5^\circ$ (0,5% CH_3OH); $R_f = 0,5$ (etil-acetát);

1H ($CDCl_3$) $\delta = 8,00$ (2H, br, NH); 7,62-7,48 (2H, dd, CH aromás); 7,26-7,20 (2H, m, CH aromás); 7,20-6,86 (6H, m, CH aromás); 4,64 (1H, d, CH); 4,60-4,20 (1H, d CH); 3,80-3,26 (2H, 20 dd, CH); 1,80 (2H, br, OH),

MS (IS) $M^- = 305$,

Elemanalízis:

számított: (4% H_2O , 2,7% etil -éter) C72,03, H6,60, N8,81;

mért: C72,51? H6,47, N7,75.

12/2. példa

1,1-di-Indol-3-il-1-dezoxi-D-mannit (ST 1349)

A cím szerinti vegyületet a következő szakirodalomban leírtak szerint állítjuk elő: Angyal S.J., Beveridge R.J.

Carbohydr. Res. 1978, 65, 229 az 1. példa A. lépése szerinti vegyületből kiindulva, kihozatal 84%.

$C_{22}H_{24}N_2O_5$ (396); o.p.: = bomlik 60°C; $(\alpha)_D = -38,6$
(0,07% in CH_3OH); $R_f = 0,5$ ($CHCl_3/CH_3OH = 7/3$);

1H (DMSO- D_6) $\delta = 10,60-10,70$ (2H, br-s, NH); 7,50 (2H, t, CH aromás); 7,25 (2H, d, CH aromás); 7,13 (2H, s, CH aromás); 6,90 (2H, m, CH aromás); 6,80 (2H, m, CH aromás); 5,00 (1H, br-s, CH); 4,00-4,40 (5H, m, OH); 3,30-3,60 (6H, m, CH_2),

MS (IS) $M^+ = 395$,

Elemanalízis:

számított: (3% H_2O) $C_{65,18}$, $H_{6,20}$, $N_{6,87}$;

mért: $C_{65,00}$, $H_{6,40}$, $N_{6,35}$.

13. példa

A 13. példa szerinti vegyületet a következő irodalmi helyen leírtak szerint állítjuk elő: Sainbury M., Hogan I.T., Synthesis 1984, 4, 872.

13/1. példa

1,3-Diacetoxi-2,2-(diindol-3-il)-propán (ST 1370)

A cím szerinti vegyületet a 2/8. példa szerinti vegyületből a következő irodalmi helyen leírtak szerint állítjuk elő: Sainbury M., Hogan I.T., Synthesis 1984, 4, 872, az Ac_2O $AcONa$ mólmennyiségét megkettőzve, kihozatal 70 %.

$C_{23}H_{22}N_2O_4$ (390,4); o.p.: = 183°-185°C-on; R_f 0,78 (etil -éter);

1H ($CDCl_3$) $\delta = 8,10$ (2H, s, NH); 7,32-7,24 (2H, d, CH aromás); 7,22-7,16 (2H, m, CH aromás); 7,14-7,08 (2H, d, CH

aromás); 7,04-6,98 (2H, -t, CH aromás); 6,80-6,64 (2H, t, CH aromás); 4,84 (4H, s, CH₂); 1,90 (6H, s, CH₃),

MS (IS) M⁻ = 390,

Elemanalízis:

számított: C70,75, H5,68, N7,17;

mért: C70,50, H5,35, N6,83.

13/2. példa

5-Acetoxi-1,1-diindol-3-il-pentán (ST 1371)

A cím szerinti vegyületet a következő irodalmi helyen leírtak szerint állítjuk elő: Sainbury M., Hogan I.T., Synthesis 1984, 4, 872 a 2/4. példa szerinti vegyületből kiindulva, kihozatal 80%.

C₂₃H₂₄N₂O₂(360,4); o.p.: = bomlik >200°C-on; R_f = 0,42 (etil-éter/hexán 7/3);

¹H (CDCl₃) δ= 7,80 (2H, br, NH); 7,62-7,48 (2H, dd, CH 2O aromás); 7,24-7,20 (2H, d, CH aromás); 7,16-7,10 (2H, m, CH aromás); 7,00-6,86 (4H, m, CH aromás); 4,42-4,40 (1H, t, CH); 4,00-3,84 (2H, t, CH₂); 2,22-1,86 (2H, m, CH₂); 1,90 (3H, s, CH₃); 1,80-1,60 (2H, m, CH₂); 1,50-1,40 (2H, m, CH₂),

MS (IS)M⁺=361,

Elemanalízis:

számított: C76,57, H6,65, N7,77;

mért: C76,27, H6,78, N7,25.

13/3. példa

1,1-Diindol-3-il-1-dezoxi-pentaacetyl-D-glükóz (ST 1363)

A cím szerinti vegyületet a2/10. példa szerinti vegyületből kiindulva a következő irodalmi helyen leírtak szerint állítjuk

elő: Sainbury M., Hogan I.T., Synthesis 1984, 4, 872, tízszeres mennyiségű Ac_2O és AcONa alkalmazásával, kihozatal 70%.

$\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_{10}$ (606,1); o.p.: 190°C ; $(\alpha)_D = -23,8^\circ$ (0,4% CHCl_3); $R_f = 0,8$ ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 9/1);

^1H (CDCl_3) $\delta = 8,00$ (2H, s, NH); 7,70-7,60 (2H, m, CH aromás); 7,30-7,05 (4H, m, CH aromás); 7,04-6,90 (4H, m, CH aromás); 5,80-5,70 (1H, t, CH); 5,40-5,20 (2H, m, CH); 5,0 (2H, m, CH); 4,00-3,80 (2H, m, CH); 2,10 (3H, s, CH_3); 2,00 (3H, s, CH_3); 1,82 (3H, s, CH_3); 1,68 (3H, s, Ac); 1,64 (3H, s, Ac),

MS (IS) $M^- = 605$,

Elemanalízis:

számított: (3,4% H_2O) $\text{C}_{65},18$, $\text{H}_{6},20$, $\text{N}_{6},87$;

mért: $\text{C}_{65},10$, $\text{H}_{6},23$, $\text{N}_{6},40$.

14. példa

1,1-di-(Indol-3-il)-5-meziloxi-pentán (ST 1488),

A cím szerinti vegyületet a 2/4. példa szerinti vegyületből kiindulva a következő irodalmi helyen leírtak szerint állítjuk

elő: Kim, J.H.; Yang, M. és mtársai, J. Chem. Soc. Perkin.

Trans. 1; 1998, (17), 2877-2880, kihozatal 60%.

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (396); o.p.: = bomlik $>200^\circ\text{C}$ -on; $R_f = 0,18$ ($\text{Et}_2\text{O}/\text{hexán} = 6/4$);

^1H (CDCl_3) $\delta = 7,90$ (2H, s, NH); 7,3-7,5 (2H, d, CH aromás); 6,95-7,10 (2H, t, CH aromás); 6,90 (1H, s, CH aromás); 4,20 (1H, t, CH); 2,80 (3H, s, CH_3S); 1,60-2,40 (8H, m, CH_2),

MS (IS) $M^- = 395$,

Elemanalízis:

számított: $\text{C}_{66},66$, $\text{H}_{6},06$, $\text{N}_{7},07$:

mért: C66,54, H6,24, N6,98.

15. példa

A 15. példa szerinti vegyületet a következő irodalmi helyen leírtak szerint állítjuk elő: Tao, M. és mtsai, Bioorg. Med. Chem. Lett. 1996, 6 (24), 3009.

15/1. példa

Fenil, hidroxil, di-(imidazol-2-il)-metán (ST 1441)

4,20 g (10 mmól) 6/1. példa szerinti vegyületet és 1 g Pd(OH)₂-t elkeverünk 200 ml metanolban és H₂-vel hidrogénezzük 60 psi nyomáson. A hidrogénezési reakciót környezeti hőmérsékleten 16 órán át végezzük.

Ezután a Pd-t szűréssel eltávolítjuk, az oldatot betöményítjük, a kapott szilárd anyagot tisztítjuk. A végterméket elválasztjuk és szilikagélen kromatografáljuk (mobil fázis AcOEt/MeOH 1/1), kihozatal 98%.

C₁₃H₁₂N₄ (240,26); o.p.: bomlik 200°C-on; R_f= 0,65 (AcOEt/MeOH/NH₃ 90:10:0,2);

¹H (DMSO-D₆) δ= 12,10-11,80 (2H, széles, NH); 7,40-7,34 (3H, m, CH aromás); 7,30-7,14 (4H, m, CH imid,) 7,20-6,8 (4H, m, CH aromás, OH),

MS (IS) M⁺-241,

Elemanalízis:

számított: C64,98, H5,03, N23,32;

mért: C64,36, H5,23, N23,00.

15/2. példa

1,1-di-(5-Amino-indol-3-il)-bután. 2HCl (ST 1437)

250 mg (0,66 mmól) ST 1429, 1,1-di-(5-nitroindol-3-il)-butánt hidrogénezzük 15 psi nyomáson 100 mg 5% Pd/C katalizátorral.

lizátor jelenlétében etanolos oldatban 2 ml 15% HCl/abszolút etanol jelenlétében. 4 óra elteltével a redukció teljesen végbe-
megy. Az oldatot szűrjük, kis térfogatra betöményítjük, majd
acetont adunk hozzá keverés közben. A termék kicsapódik, ezt
vákuumban szűrjük, szárítjuk. Így 216 mg tiszta terméket nye-
rünk, kihozatal 84%.

$C_{20}H_{22}N_4$, 2HCl (391); o.p.: bomlik 248- 243°C-on; $R_f =$
0,62 ($CH_3CN/EtOH = 6/4$);

1H (DMSO- D_6) $\delta =$ 11,95 (2H, br, NH); 10,50 (4H, br,
NH₂); 7,55 (2H, s, CH aromás); 7,50-7,25 (3H, m, CH aromás);
7,10-6,90 5 (2H, m, CH aromás); 4,35 (1H, t, CH); 2,15 (2H, q,
CH₂); 1,40-1,15 (2H, m, CH₂); 0,90 (3H, t, CH₃ alifás),

MS (IS) $M^+ = 319$,

Elemanalízis:

számított: C61,38, H6,18, N14,31, C118,11;

mért: C61,08, H6,25, N14,02, C118,48.

16. példa

A 16. példa szerinti vegyületet a következő irodalmi he-
lyen leírtak szerint állítjuk elő: Smith, S.O. és mtársai, J. Org.
Chem. 1997, 62 (11), 3638.

16/1. példa

1,1-(Diindol-3-il)-5-fluor-pentán (ST 1381)

318 mg (1 mmól) 2/4. példa szerinti vegyületet feloldunk
20 ml CH_2Cl_2 -ben, az oldatot 25°C-on tartjuk és hozzáadunk
200 μ l (1,5 mmól) DAST-t és a kapott anyagot 30 percig rea-
gáltatjuk. Ezután hozzáadunk 10 ml 10% $NaHCO_3$ oldatot és 10
ml CH_2Cl_2 -t, a szerves fázist elválasztjuk, Na_2SO_4 felett szárít-
juk és betöményítjük. A kapott szilárd anyagot elválasztjuk,



HPLC-vel tisztítjuk reverz fázisú preparatív oszlop alkalmazásával (RP-18 oszlop, mobil fázis $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ 60/40), kihozatal 15%.

$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2$ (300); o.p.: = 206-208°C-on; $R_f = 0,78$ (hexán/*i*PrOH= 9/1);

^1H (DMSO- D_6) δ =10,40-10,80 (2H, br-s, NH); 7,52 (1H, d, CH aromás); 7,45 (1H, m, CH aromás); 7,37 (1H, d, CH aromás); 7,20 (1H, m, CH aromás); 7,07 (1H, t, CH); 6,95 (2H, m, CH); 6,68 (1H, s, CH); 4,65 (1H, br-s, CH); 2,75-3,00 (2H, m, CH_2); 1,95-2,40 (2H, m, CH_2); 1,90-1,60 (2H, m, CH_2); 1,70 (2H, m, CH_2),

MS (IS) $\text{M}^- = 299$,

Elemanalízis:

számított: C84,00, H6,66, N9,33;

mért: C84,19, H6,50, N9,03.

16/2. példa

(R,S)-5-Fluor-1,1-(indol-2-il, indol-3-il)-pentán

(ST 1421)

318 mg (1 mmól) 2/12. példa szerinti vegyületet feloldunk 20 ml CH_2Cl_2 -ben, a kapott oldatot 25°C-on tartjuk, majd hozzáadunk 200 μl (1,5 mmól) DAST-t és további 30 percig reagáltatjuk. Ezután hozzáadunk 10 ml 10% NaHCO_3 oldatot és 10 ml CH_2Cl_2 -t, majd a szerves fázist elválasztjuk, Na_2SO_4 felett szárítjuk és betöményítjük. A kapott szilárd anyagot elválasztjuk, HPLC-vel tisztítjuk reverz fázisú preparatív oszlop alkalmazásával (RP-18 oszlop, mobil fázis $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 60/40), kihozatal 15%.



$C_{21}H_{21}FN_2(320)$; o.p.: 77-81°C-on; $R_f = 0,44$ (hexán/iPrOH = 85/15);

1H (CH_3CN) $\delta = 9,00-8,80$ (2H, br-s, NH); 7,40 (4H, m, CH aromás); 7,30 (1H, br-s, CH); 6,95 (4H, m, CH aromás); 6,60 (1H, s, H3'b); 4,65 (1H, t, CH); 4,50-4,75 (2H, t, CH_2); 2,20 (2H, m, CH_2); 1,70-1,80 (2H, m, CH_2); 1,40 (2H, m, CH_2),

MS (IS) $M^- = 319$,

Elemanalízis:

számított: C78,75, H6,56, F 5,93, N8,75;

mért: C78,85, H6,70, F 5,90, N8,94.

17. példa

bisz-[1,1-di-(N-karbonil-indol-3-il)-bután] (ST 1533)

580 mg (2 mmól) ST 1385 vegyületet és 500 mg (3 mmól) karbonil-diimidazolt feloldunk 10 ml vízmentes dimetilszulfoxidban és 125°C-on 2 órán át keverés közben reagáltatjuk. Ezután a keveréket lehűtjük, hozzáadunk 200 ml jeges vizet lassan, majd a kiváló csapadékot szűrjük, a szűrletet jéghideg vízzel mossuk, majd metanolból kikristályosítjuk. Így 520 cím szerinti vegyületet nyerünk, kihozatal 82,7%.

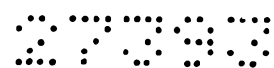
A termék két sztereoizomer keveréke, a két butiril-lánc egyike transz-helyzetű (65%), a másik cisz-helyzetű (35%).

$C_{21}H_{14}N_2S_2(358,5)$; o.p.: = 178°C-on; $R_f = 0,41$ (hexán/dioxán 8/2)

1H ($DMSO-D_6$) $\delta = 7,80-7,70$ (3H, m, CH aromás); 7,60-7,40 (5H, m, CH aromás); 7,40-7,20 (3H, m, CH aromás); 7,20-7,00 5 (3H, m, CH aromás, CH),

MS (IS) $M^+ (-H_2O) = 359$,

Elemanalízis:



számított: C70,36, H3,93, N7,81;

mért: C70,10, H3,85, N7,49.

18. példa

3-[5-Bróm-1-(1H-indol-3-il)-pentil]-1H-indol (ST 1880)

A cím szerinti vegyületet a következő irodalmi helyen leírtak szerint állítjuk elő: Campbell, J.A. és mtársai, J. Org. Chem. 1996, 61(18), 6313-6325, ST 1346 vegyületből kiindulva.

318 mg (1 mmól) ST 1346 vegyületet feloldunk 20 ml vízmentes CH₂Cl₂-ben, a kapott oldatot -5°C-ra lehűtjük és először hozzáadunk 904 mg trifenil-foszfint (4 mmól), majd 1,324 g tetrabróm-metánt (4 mmól), az adagolást lassan, egymást követően végezzük. A reakciókeveréket -5°C-on 42 órán át tartjuk, majd ha a reakció teljesen végbement, a keveréket teljesen szárazra betöményítjük. A visszamaradó anyagot SiO₂ oszlopon kromatografáljuk (hexán/etil-acetát 8/2), így 297 mg tiszta terméket nyerünk, kihozatal 78%.

C₂₁H₂₁BrN₂ (381,32); R_f = 0,68 (hexán/AcOEt = 6/4);

¹H (CDCl₃): δ = 7,86 (2H, br-s, -NH); 7,66 (2H, d, CH aromás); 7,34 (2H, d, CH aromás); 7,27-7,16 (2H, m, CH aromás); 7,16- 7,03 (2H, m, CH aromás); 6,37 (2H, s, CH aromás); 4,53 (1H, t, CH); 3,40 (2H, t, CH₂Br); 2,37-2,19 (2H, m, CH₂); 2,05-1,97 (2H, m, 5 CH₂); 1,71-1,49 (2H, m, CH₂),

MS(IS) M⁺ = 380,

Elemanalízis:

számított: C 66,15 ;H 5,55; Br 20,95; N 7,35;

mért: C 66,28; H 5,51; Br 20,64; N 7,29.



19. példa

4-(5,5-di-(1H-Indol-3-il)-pentil)-2-morfolinil-metil-éter (ST 1860)

A cím szerinti vegyületet a következő irodalmi helyen leírtak szerint állítjuk elő: Dutta, A.K. és mtársai, J. Med. Chem., 1996, 39 (3), 749-756, ST 1880 vegyületből és 2-metoxi-morfolinból kiindulva, amelyet a következő irodalmi helyen leírtak szerint állítjuk elő: Caviraghi, G. és mtársai, J. Heterocy Chem. 18, 825 (1981).

381 mg (1 mmól) ST 1880 vegyületet, 234 mg (2 mmól) 2-metoxi-morfolint, és 690 mg (5 mmól) finomra őrölt K_2CO_3 -at alaposan elkeverünk 5 ml vízmentes DMA-val és keverés közben $80^\circ C$ -on 5 órán át melegítjük. Ezután hozzáadunk 30 ml vizet, és az anyagot 3x50 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, kis mennyiségű vízzel mossuk, vízmentes Na_2SO_4 felett szárítjuk és szárazra pároljuk. A visszamaradó anyagot SiO_2 oszlopon kromatografáljuk (hexán/etil-acetát gradiens 7/3 $\rightarrow$ 4/6), így 160 mg (38%) kívánt terméket nyerünk.

$C_{26}H_{31}N_3O_2$ (417,55) $R_f = 0,19$ (hexán/AcOEt = 6/4);

1H ($CDCl_3$): $\delta = 7,93$ (2H, br-s, -NH); 7,55 (2H, d, CH aromás); 5 7,32 (2H, d, CH aromás); 7,19-7,07 (2H, m, CH aromás); 7,06- 6,93 (4H, m, 2 CH aromás); 4,60 (1H, t, CH morf.); 4,45 (1H, t, CH gem.); 4,02-3,89 (1H, m, CH morf.); 3,72-3,58 (1H, m, CH morf.); 3,42 (3H, s, CH_3); 2,52-2,43 (2H, m, CH_2); 2,42-2,28 (2H, m, CH_2 morf.); 2,28-2,15 ($2H_3$ m, CH_2); 1,82-1,47 (4H, m, CH_2 e 10 CH_2 morf.) 1,47-1,35 (2H, m, CH_2),



MS(IS) $M^+ = 416$,

Elemanalízis:

számított: : C 74,79; H 7,48; N 10,06;

mért: C74,98; H 7,36; N 9,93.

20. példa

Citotoxicitási teszt szenzitív tumorsejtvonalakon

A vizsgálat célja kiértékelni az MCF-7 (humán emlő carcinoma), LoVo (humán vastagbél adenocarcinoma), és MES-SA (humán méh sarcoma) humán sejtvonalak túlélését. A tumorsejteket a vizsgálati vegyületekkel inkubáltuk 24 órán át sorozat koncentrációkban ($500 \mu\text{M} \div 0,97 \mu\text{M}$); a vegyületeket ezután eltávolítottuk és a sejtek túlélését 48 óra elteltével vizsgáltuk a szulforodamin B teszttel (J. Natl. Cancer Inst. 82, 1107-1112). A vegyületek anti-proliferatív aktivitását IC_{50} értékekben fejeztük ki (az a koncentráció, amely 50%-ban gátolja a sejtek túlélését), ezt görbe illesztési programmal végeztük (Am. J. Physiol. 1978, 235, E97-E102) és $\mu\text{M} \pm \text{S.D.}$ értékekben fejeztük ki.

A vizsgált vegyületekkel kapott adatokat a következő 1., 2. és 3. táblázatokban foglaltuk össze.

1. táblázat

Antiproliferatív aktivitás MCF-7 sejtvonalon

ST ^(a)	Vizsgált vegyület ^(b)	MCF-7 ^(c)
1363	1,1-diindol-3-il-1-dezoxi-pentaacetyl-D-glükóz	25±2,8
1371	5-acetoxi-1,1-diindol-3-il-pentán	27,7±4,2
1382	1,1-(diindol-3-il)-5-fluor-pentán	28,5±6
1385	1,1-di-(indol-3-il)-bután	27±3,2



1393	1,1-di-(5-hidroxi-indol-3-il)-bután	5,9+0,8
1421	(R,S)-5-fluor-1,1-(indol-2-il,indol-3-il)-pentán	20,4±2,8
1422	5-hidroxi-1,1-di(5,6-metiléndioxi-indol-3-il)-pentán	43,1+1,2
1429	1,1-di-(5-nitro-indol-3-il)-bután	10,4+0,3
1431	di-(5-etoxikarbonil-pirrol-2-il)-fenil-metán	20,3±1,4
1437	1,1-di-(5-amino-indol-3-il)-bután-dihidroklorid	8,3+1,2
1438	1,1-di-(5-fluor-indol-3-il)-bután	28,1+0,9
1440	Fenil, hidroxi, di(N,N-dibenzil-itridazol-2-il)-metán	17+2,9
1477	1,1-di-(5-acetamido-indol-3-il)-bután	33,1+2,9
1478	1,1-di-(5,6-metiléndioxi-indol-3-il)-bután	11,8±0,4
1487	1,1-di-(indol-3-il)-ciklohexil-metán	29,9+0,006
1488	1,1-di-(indol-3-il)-5-meziloxi-pentán	13,4±2,2
1625	(R,S)-1,1-(indol-2-il,indol-3-il)-bután	13,4±1
1730	4-hidroxi-1,1-di-(5,6-metiléndioxi-indol-3-il)-bután	24,5±3,7
1731	(R,S)-4-hidroxi-1,1-(5,6-metiléndioxi-indol-2-il, 5,6-metiléndioxi-indol-3-il)-bután	30,1+4

^(a)A vizsgált vegyület azonosítási kódja

^(b)A vizsgált vegyület kémiai neve

^(c)Antiproliferatív aktivitás IC₅₀ értékben kifejezve (μM ± S.D.)



2. táblázat

Antiproliferatív aktivitás Mes-Sa sejtvonalon

ST ^(a)	Vizsgáltvegyület ^(b)	Mes-Sa ^(c)
1363	1,1-di-indol-3-il-1-dezoxi-pentaacetyl-D-glükóz	33,6+5,9
1371	5-acetoxi-1,1-diindol-3-il-pentánnd	nd
1382	1,1-(diindol-3-il)-5-fluor-pentán	40,2±4,1
1385	1,1-di-(indol-3-il)-bután	19,5+4,0
1393	1,1-di-(5-hidroxi-indol-3-il)-bután	5,7±0,1
1421	(R,S)-5-fluor-1,1-(indol-2-il,indol-3-il)-pentán	nd
1422	5-hidroxi-1,1-di-(5,6-metiléndioxi-indol-3-il)-pentán	79,3+7,8
1429	1,1-di-(5-nitro-indol-3-il)-bután	15+2,5
1431	di-(5-etoxikarbonil-pirrol-2-il)-fenil-metán	nd
1437	1,1-di-(5-amino-indol-3-il)-bután-dihidroklorid	4,4±0,06
1438	1,1-di-(5-fluor-indol-3-il)-bután	21,8+4,4
1440	fenil,hidroxi, di-(N,N-dibenzil-imidazol-2-il)-metán	4,7±0,4
1477	1,1-di-(5-acetamido-indol-3-il)-bután	28,7+0,2
1478	1,1-di-(5,6-metiléndioxi-indol-3-il)-bután	17±2
1487	1,1-di-(indol-3-il)-ciklohexil-metán	38,7±0,03
1488	1,1-di-(indol-3-il)-5-meziloxi-pentán	15,8±1,8
1625	(R,S)-1,1-(indol-2-il,indol-3-il)-bután	14,1±3,8
1730	4-hidroxi-1,1-di-(5,6-metiléndioxi-indol-3-il)-bután	nd



1731	R,S)-4-hidroxi-1,1-(5,6-metiléndioxi-indol-2-il, 5,6-metiléndioxi-indol-3-il)-bután	nd
------	--	----

^(a) A vizsgált vegyület azonosítási kódja

^(b) A vizsgált vegyület kémiai neve

^(c) Antiproliferatív aktivitás IC₅₀ értékben kifejezve (μM ± S.D.)

nd = nincs adat

3. táblázat

Antiproliferatív aktivitás LoVo sejtvonalon

ST ^(a)	Vizsgáltvegyület ^(b)	Lovo ^(c)
1363	1,1-di-indol-3-il-1-dezoxi-pentaacetyl-D-glükóz	31,3±1,6
1371	5-acetoxi-1,1-diindol-3-il-pentán	33±3
1382	1,1-(diindol-3-il)-5-fluor-pentán	33,5±3,7
1385	1,1-di-(indol-3-il)-bután	26,4±0,4
1393	1,1-di-(5-hidroxi-indol-3-il)-bután	3,0±0,5
1421	(R,S)-5-fluor-1,1-(indol-2-il,indol-3-il)-pentán	20,7±0,7
1422	5-hidroxi-1,1-di-(5,6-metiléndioxi-indol-3-il)- pentán	23±4,4
1429	1,1-di-(5-nitro-indol-3-il)-bután	23,6±0,5
1431	di-(5-etoxikarbonil-pirrol-2-il)-fenil-metán	35,6±0,5
1437	1,1-di-(5-amino-indol-3-il)-butándi-hidroklorid	16,7±3,4
1438	1,1-di-(5-fluor-indol-3-il)-bután	20±0,8
1440	fenil, hidroxi, di-(N,N-dibenzil-imidazol-2-il)- metán	11,7±0,2
1477	1,1-di-(5-acetamido-indol-3-il)-bután	59,4±6,9
1478	1,1-di-(5,6-metiléndioxi-indol-3-il)-bután	15,4±1,8



1487	1,1-di-(indol-3-il)-ciklohexil-metán	24,9+0,1
1488	1,1-di-(indol-3-il)-5-meziloxi-pentán	11±1,6
1625	(R,S)-1,1-(indol-2-il,indol-3-il)-bután	17,1+3,8
1730	4-hidroxi-1,1-di-(5,6-inetiléndioxi-indol-3-il)-bután	9,3+0,9
1731	(R,S)-4-hidroxi-1,1-(5,6-nietiléndioxi-indol-2-il, 5,6-metilenedioxi-indol-3-il)-bután	23,9+0,7

^(a) A vizsgált vegyület azonosítási kódja

^(b) A vizsgált vegyület kémiai neve

^(c) Antiproliferatív aktivitás IC₅₀ értékben kifejezve (μM ± S.D.)

21. példa

Citotoxicitási teszt rezisztens tumorsejtvonalakon

A vizsgálat célja doxorubicinnel szemben rezisztens (kb. 100-szoros) és a következőkkel szemben kereszt-rezisztens humán sejtvonalak vizsgálata: daunorubicin, actinomycin D, mitoxantron, vincristin, vinblastin, taxol, colchicin és etoposid.

A vizsgálatokhoz a következő sejtvonalakat alkalmaztuk: MCF-7-Dx (humán emlő carcinoma), LoVo-Dx (humán vastagbél adenocarcinoma), MES-SA Dx (humán méh sarcoma).

A vizsgálati adatokat a következő 4., 5. és 6. táblázatokban foglaljuk össze. Mielőtt az összetett doxorubicin-vizsgált vegyületeket felhasználtuk, a sejtek citotoxicitását vizsgáltuk a vizsgálati vegyületeken (önmagukban) a következők szerint: a sejteket a vegyületekkel inkubáltuk sorozat koncentrációban (500 μM÷0,97 μM) 24 órán át; a vegyületeket ezután eltávolítottuk, 48 óra elteltével vizsgáltuk a sejtek túlélését a fentiek szerinti szulforodamin B tesztel. A vegyületek antiproliferatív

aktivitását IC_{50} értékben fejeztük ki (az a koncentráció, amely-nél a vegyület 50%-ban gátolja a sejtek túlélését), ezt a fenti-ekben említett görbe illesztési programmal határoztuk meg.

A görbéket felvettük csak doxorubicinre, majd doxorubicin és vizsgálati vegyület együttes jelenléte esetén, nem-toxikus koncentrációnál ($IC \leq 20$).

A Kapott IC_{50} értékeket a 4., 5. és 6. táblázatban foglaljuk össze, ezekből kitűnik a doxorubicin aktivitás potenciálása, amelyet a vegyületek váltottak ki (MDR arány).

4. táblázat

Kemoszenzitizáló aktivitás MCF-7 Dx sejtvonalon

ST ^(d)	Vizsgált vegyület ^(c)	MCF-7 Dx ^(f)	
		$IC_{50}(\mu M)$	MDR arány
1339	2,3-5,6-di-O-izopropilidén-1,1-di-indol-3-il-1-dezoxi-D-mannit	98,2±12	3,2/1,0=3,2*** (IC0=20); 3,6/1,6=2,2*** (IC0=10)
1350	1,1-di-indol-3-il-1-dezoxi-D-glükóz	70,8±3,7	6,6/1,6=4,1*** (IC2=50); 7,2/3,6=2,0** (IC0=25)
1353	2,3-5,6-di-O-izopropilidén-1,1-di-7-azaindol-3-il-1-dezoxi-D-mannit	>500	6,5/1,0=6,5*** (IC17=500)
1363	1,1-di-indol-3-il-1-dezoxi-pentaacetyl-D-glükóz	65,4±0,7	5,8/1,9=3** (IC6=20)
1371	5-acetoxi-1,1diindol-3-il-pentán	74,1±2,5	11,1/2,6=4,3*** (IC0=30) 5,5/2,5=2,2**** (IC5=40)



1382	1,1(diindol-3-il)-5-fluor-pentán	40,2±3	6,1/3,6=1,7* (IC4=10); 7,4/1,9=3,8*** (IC9=20)
1385	1,1-di-(indol-3-il)-butano	34,6±2,0	3,9/1,9=2,0** (IC2=20) 4,4/4,3=1,0 (IC0=10)
1393	1,1-di-(5-hidroxi-indol-3-il)-bután	9,2+0,4	5,3/4,5=1,1 (IC0=4) 6,1/4,6=1,3 (IC0=2)
1422	5-hidroxi-1,1-di(5,6-metiléndioxi-indol-3-il)-pentán	40,1+1,2	7,8/4,6=1,7 (IC3=20) 3,3/3,2=1 (IC7=10)
1429	1,1-di-(5-nitro-indol-3-il)-bután	12,9+0,7	nd
1437	1,1-di-(5-amino-indol-3-il)-butándi-hidroklorid	28,6+5,5 18,4±1,4	nd
1438	1,1 di-(5-fluor-indol-3-il)-bután	41,8±5,3	10,7/3,5=3* (IC1=20)
1440	fenil, hidroxi, di-(N,N-dibenzil-imidazol-2-il)-metán	29,7±2,6	14,2/5,6=2,5 (IC8=10) 1,8/1,3=1,4 (IC8=5)
1473	di-(N-benzil-indol-3-il)-oxo-metán	>500	3,4/1,1=3,2* (IC19=50)
1478	1,1-di-(5,6-metiléndioxi-indol-3-il)-bután	15,2+1,9	9,4/4,5=2,1* (IC0=2)
1487	1,1-di-(indol-3-il)-ciklohexil-metán	15,3+1	nd
1488	1,1-di-(indol-3-il)-5-meziloxi-pentán	9,7+1,3	7,1/1,2=5,7** (IC0=4) 2,6/4=0,65 (IC0=4)



1492	1,1-di-(N-benzil-indol-3-il)-1-butén	>500 117+7	8/0,8=9,6**** (IC5=50) 1,5/0,51=3*** (IC0=10) 2,4/0,3=7,1*** (IC0=5)
1494	(N-benzil-indol-3-il,N-benzil-2-propil-indol-3-il)-oxometán	> 200	2,1/0,17=12,2** * (IC10=50) 0,9/0,28=3,1* (IC8=5) 1,2/0,37=3,3** (IC3=10)

^(d) a vizsgált vegyület azonosítási kódja

^(e) a vizsgált vegyület kémiai neve

^(f) a kemoszénitizáló aktivitás értéke MDR arányban kifejezve, ezt a következőképpen számoltuk: IC_{50} doxorubicin/ IC_{50} doxorubicin plusz vizsgálati vegyület a toxikus koncentráció alatti értékben.

$P < 0,05$, $**P < 0,01$, $***P < 0,001$, $****P < 0,0001$ azokat a P értékeket jelenti, amelyeket a görbeillesztési programmal számoltunk a doxorubicin görbék összehasonlítására vizsgálati vegyület nélkül vagy annak jelenlétében.

A zárójelben lévő számok az MDR arány számításánál alkalmazott vizsgált vegyület μM -ban kifejezett koncentrációját jelentik, amely a toxikus érték alatti érték.

A baloldali oszlopban megadjuk az IC_{50} értékeket az önmagukban vizsgált vizsgálati vegyületekre $\mu M \pm SD$ értékben kifejezve; az IC_{50} értékek meghatározásához meghatároztuk a vizsgálati vegyületek $IC \leq 20$ toxikus érték alatti koncentráció értékeket is.

5. táblázat

Kemoszenzitizáló aktivitás Mes-Sa Dx sejtvonalon

ST ^(d)	Vizsgált vegyület ^(c)	Mes-Sa Dx ^(f)	
		IC ₅₀ (μM)	MDR arány
1339	2,3-5,6-di-O-izopropilidén-1,1-di-indol-3-il-1-dezoxi-D-mannit	56,1±11	nd
1350	1,1-di-indol-3-il-1-dezoxi-D-glükóz	81,4+8,0	2,4/1,4-1,7* (IC0-50)
1353	2,3-5,6-di-O-izopropilidén-1,1-di-7-azaindol-3-il-1-dezoxi-D-mannit	nd	nd
1363	1,1-di-indol-3-il-1-dezoxi-pentaacetyl-D-glükóz	nd	nd
1371	5-acetoxi-1,1-diindol-3-il-pentán	53+0,4	nd
1382	1,1-(diindol-3-il)-5-fluor-pentán	12,45±0,3	0,7/0,9-0,82 (IC20=5)
1385	1,1-di-(indol-3-il)-bután	33,6+2,9	nd
1393	1,1-di-(5-hidroxi-indol-3-il)-bután	7,5±0,3	3,03/2,2-1,4* (IC7=3)
1422	5-hidroxi-1,1-di-(5,6-metiléndioxi-indol-3-il)-pentán	73,3+2,7	1,8/1,8=1 (IC3=15)
1429	1,1-di-(5-nitro-indol-3-il)-bután	15,3+0,4	3,4/0,8=4,3*** (IC0=10)

1437	1,1-di-(5-amino-indol-3-il)- butándi-hidroklorid	12,2±0,8	2,8/2,4=1,2 (IC5=5) 3,2/2,4- 1,3 (IC5=2,5)
1438	1,1-di-(5-fluor-indol-3-il)- bután	35,6±1,7	2,6/2,2=1,2 (IC20=20) 2,1/3,2=0,7 (IC0=10)
1440	fenil,hidroxi, di-(N,N-dibenzil- imidazol-2-il)-metán	14,9±2,5	6/2,2-2,8** (IC8=5)
1473	di-(N-benzil-indol-3-il)-oxo- metán	>500	nd
1478	1,1-di-(5,6-metiléndioxi-indol- 3-il)-bután	7,8±1,5	1,2/1,5=0,8 (IC3-2)
1487	1,1-di-(indol-3-il)-ciklohexil- metán	16+3,5	1,3/1,6=0,8 (IC11=4)
1488	1,1-di-(indol-3-il)-5-meziloxi- pentán	10,3+1,9	0,95/0,72=1,3 (IC15=5)
1492	1,1-di-(N-benzil-indol-3-il)-l- butén	178,3±41	nd
1494	(N-benzil-indol-3-il,N-benzil- 2-propil-indol-3-il)-oxometán	>200	nd

^(d) a vizsgált vegyület azonosítási kódja

^(e) a vizsgált vegyület kémiai neve

^(f) a kemoszennitizáló aktivitás értéke MDR arányban kifejezve, ezt a következőképpen számoltuk: IC₅₀ doxorubicin/IC₅₀ doxorubicin plusz vizsgálati vegyület a toxikus koncentráció alatti értékben.

$P < 0,05$, $**P < 0,01$, $***P < 0,001$, $****P < 0,0001$ azokat a P értékeket jelenti, amelyeket a görbeillesztési programmal számoltunk a doxorubicin görbék összehasonlítására vizsgálati vegyület nélkül vagy annak jelenlétében.

A zárójelben lévő számok az MDR arány számításánál alkalmazott vizsgált vegyület μM -ban kifejezett koncentrációját jelentik, amely a toxikus érték alatti érték.

A baloldali oszlopban megadjuk az IC_{50} értékeket az önmagukban vizsgált vizsgálati vegyületekre $\mu\text{M} \pm \text{SD}$ értékben kifejezve; az IC_{50} értékek meghatározásához meghatároztuk a vizsgálati vegyületek $\text{IC} \leq 20$ toxikus érték alatti koncentráció értékeket is.

6. táblázat

Kemoszenzitizáló aktivitás LoVoDx sejtvonalon

ST ^(d)	Vizsgált vegyület ^(c)	Mes-Sa Dx ^(f)	
		$\text{IC}_{50}(\mu\text{M})$	MDR arány
1339	2,3-5,6-di-O-izopropilidén-1,1-di-indol-3-il-1-dezoxi-D-mannit	$11 \pm 0,6$	$3,8/1,4 = 2,8^{***}$ (IC ₉ =4) $3,5/1,8 = 2^{**}$ (IC ₁₅ =8)
1350	1,1-di-indol-3-il-1-deossi-D-glükóz	>500	nd
1353	2,3-5,6-di-O-izopropilidén-1,1-di-7-azaindol-3-il-1-dezoxi-D-mannit	367 ± 82	nd
1363	1,1-di-indol-3-il-1-dezoxi-pentaacetyl-D-glükóz	121 ± 12	nd

1371	5-acetoxi-1,1-diindol-3-il-pentán	47,9±4,7	1,93/1,95=0,98 (IC0=15)
1382	1,1-(diindol-3-il)-5-fluor-pentán	34,3+6,9	2,2/2,6=0,9 (IC16=20) 3,4/5,4=0,6 (IC0=10)
1385	1,1-di-(indol-3-il)-bután	17,6±0,9	2,7/1,4=1,9 (IC14=10) 1,4/2,8=0,5 (IC31=5)
1393	1,1-di-(5-hidroxi-indol-3-il)-bután	2,7+0,4	3,4/1,75=1,95 (IC7=0,5)
1422	5-hidroxi-1,1-di-(5,6-metiléndioxi-indol-3-il)-pentán	22,3+2,9	1,8/2,1=0,9 (IC11= 15) 4,2/1,7=2,4 (IC0=7,5)
1429	1,1-di-(5-nitro-indol-3-il)-bután	10,2+0,5	2,6/1,2=2,1* (IC0=5) 2,4/2,2=1,1 (IC14=2,5)
1437	1,1-di-(5-amino-indol-3-il)-bután-dihidroklorid	8+0,6	4,7/4,1=1,2 (IC14=2)
1438	1,1-di-(5-fluor-indol-3-il)-bután	25,9+3,1	5/9,2=0,5 (IC0=10)
1440	fenil, hidroxi, di-(N,N-dibenzil-imidazol-2-il)-metán	4,6+0,6	5,6/14,9=0,4 (IC0=2)
1473	di-(N-benzil-indol-3-il)-oxometán	8,6±2,9	3,7/1,2=3,1 (IC0=0,5)

1478	1,1-di-(5,6-metiléndioxi-indol-3-il)-bután	10,7±0,6	2,3/2,8=0,8 (IC19=4)
1487	1,1-di-(indol-3-il)-ciklohexil-metán	27,8±2,1	2,2/1,3=1,7* (IC0=2)
1488	1,1-di-(indol-3-il)-5-meziloxi-pentán	18,1±0,6	3,8/3,2=1,2 (IC15=3,5)
1492	1,1-di-(N-benzil-indol-3il)-1-butén	>350	1,8/0,4=4,4*** (IC9=50) 1,82/0,49=3,7** (IC2=25)
1494	(N-benzil-indol-3-il,N-benzil-2-propil-indol-3-il)-oxometán	>200	2,2/0,12=18*** (IC5=50)

(d) a vizsgált vegyület azonosítási kódja

(e) a vizsgált vegyület kémiai neve

(f) a kemoszenzitizáló aktivitás értéke MDR arányban kifejezve, ezt a következőképpen számoltuk: IC_{50} doxorubicin/ IC_{50} doxorubicin plusz vizsgálati vegyület a toxikus koncentráció alatti értékben.

$P < 0,05$, $**P < 0,01$, $***P < 0,001$, $****P < 0,0001$ azokat a P értékeket jelenti, amelyeket a görbeillesztési programmal számoltunk a doxorubicin görbék összehasonlítására vizsgálati vegyület nélkül vagy annak jelenlétében.

A zárójelben lévő számok az MDR arány számításánál alkalmazott vizsgált vegyület μM -ban kifejezett koncentrációját jelentik, amely a toxikus érték alatti érték.

A baloldali oszlopban megadjuk az IC_{50} értékeket az önmagukban vizsgált vizsgálati vegyületekre $\mu M \pm SD$ értékben kifejezve; az IC_{50} értékek meghatározásához meghatároztuk a

vizsgálati vegyületek $IC \leq 20$ toxikus érték alatti koncentráció értékeket is.

22. példa

Kemoszenzitizáló aktivitás all-transz retinsav (ATRA) esetén akut promyelocita leukémia sejteknél

Az ATRA hatásos indukálója a terminális differenciálódásnak akut promyelocita leukémia (APL) esetén.

Klinikai vizsgálatokkal kimutatták, hogy az APL betegek ATRA-val való kezelése indukálja és növeli a túlélést és az eset-mentes túlélést (event-free survival, EFS) (Blood 72(2): 567-72, 1988; Blood 76: 1704-09, 1990; N. Engl. J. Med. 324(20): 1385-93, 1991; Blood 78(6): 1413-19, 1991).

ATRA terápiás dózisban való adagolása (10^{-6} M) dermatotoxikus és hepatotoxikus-típusú reakciókat (ATRA szindróma) indukál a kezelt betegeknél (Blood 76: 260a (abstr. Suppl), 1990; Ann. Intern. Med. 117(4): 292-96, 1992).

Kísérleteket végeztünk annak igazolására, hogy lehetséges ATRA-t alkalmazni alacsonyabb dózisban, így csökkenteni a vegyület által okozott mellékhatásokat és ugyanakkor fenntartani ugyanazt a terápiás hatásosságot.

Ennek érdekében a találmány szerinti vegyületeket alkalmaztuk és vizsgáltuk az ATRA szenzitivitásának növelését és az antiproliferatív, sejt differenciáló és apoptogén hatások fokozását különböző leukémiás sejtvonalaknál.

A kísérletekhez két APL sejtvonalat alkalmaztunk.

Az első alkalmazott sejtvonal NB4 sejtvonal, ez t(15;17) kromoszóma transzlokációt hordoz, ami a PML/RAR α fúziós proteint generálja. Ez a sejtvonal igen érzékeny az ATRA far-

makológiai dózisa által kiváltott (10^{-7} - 10^{-6} M) differenciáló hatásra.

A második alkalmazott sejtvonal a HL60 sejtvonal, ez választ ad ATRA-ra (ez azonban kevésbé érzékeny, mint az NB4 sejtvonal). Ez a sejtvonal nem mutatja a fentiekben említett kromoszóma transzlokációt.

A HL60 és NB4 sejteket 150 000 sejt/ml koncentrációban RPMI 1640 tápközegbe oltottuk, ami még 10% magzati borjúsérumot tartalmaz, majd a vizsgálandó vegyületekkel kezeltük ATRA optimális dózisa alatti mennyiség jelenlétében vagy anélkül (5-10 nM NB4 és 0,5 μ M HL60 esetén), az inkubálást sötétben végeztük 3 napon át a tápközeg cseréje nélkül.

A maximális ATRA-indukált differenciáló hatást általában a kezelés 3-4. napján figyeltük meg egyidejű, szignifikáns növekedés-csökkenéssel együtt.

A kontroll tenyészeteket DMSO-val kezeltük azonos koncentrációban hígítva a vizsgálandó vegyületeket és az ATRA-t, ennél a hordozó maga is mutat bizonyos kísérleti körülmények között differenciálódást.

Sejt differenciálódás értékelése nitroblue-tetrazolium (NBT) redukálásával

A vegyületek differenciáló hatásának vizsgálatához az ATRA-hoz viszonyítva, a kísérlet 3. napján 500 000 élő sejtet gyűjtöttünk minden mintából, 10 percen át 1000 fordulat/perc értéknél centrifugáltuk, majd 1 ml RPMI 1640 tápközegben reszuszpendáltuk, amely még 10% magzati borjúsérumot, 1 mg/ml nitroblue-tetrazoliumot (NBT) és 100 ng PMA-t (forbol-12-mirisztát-13-acetát) is tartalmazott.



A reszuszpendált sejteket sötétben 37°C-on 60 percen át inkubáltuk.

Az inkubálás után a sejt szuszpenziót 10 percig 10 000 fordulat/percnél centrifugáltuk, a kapott pelleteket ismételen 1 ml PBS-ben szuszpendáltuk, amely 10% Triton X-100-at is tartalmaz, majd ultrahangos kezeléssel lizáltuk.

A kapott mintákat spektrofotometriásan vizsgáltuk 540 nm hullámhosszon: a differenciált sejteket tartalmazó minták eltolódtak a lila szín felé, míg kontroll minták és/vagy a nem differenciált sejteket tartalmazó minták színtelenek maradtak, de mindenképpen sokkal kevésbé intenzíven színeződtek.

Sejt ciklus citofluorimetriás analízise

Annak érdekében, hogy a vizsgált vegyületek hatását a sejt ciklus különböző fázisaira vizsgáljuk, egy harmadik kezelést végeztünk, ennél 500 000 sejtet gyűjtöttünk össze, 1000 fordulat/percnél 10 percig centrifugáltuk, kétszer PBS w/o-val mostuk (PBS kalcium és magnézium nélkül), majd fixáltuk a következő oldatban legalább 1 órán át: 50% PBS w/o + 50% metanol/aceton (1:4 tf/tf); majd a sejteket centrifugáltuk a fentiek szerint PBS w/o-val mostuk, majd ismét centrifugáltuk.

Ezután a sejt pellethez 200 µl propidium-jodidot (100 µg/ml) és 200 µl RNázt (150 kU/mg) adagoltunk.

A mintákat 30 percig sötét szobában inkubáltuk, majd folyamatos citofluorimetriával analizáltuk.

22/1. példa

5-Hidroxi-1,1-diindol-3-il)-pentánnal (ST 1346) és optimális mennyiség alatti dózisú ATRA-val kezelt NB4 sejtek differenciálódása



In vitro vizsgálatokat végeztünk NB4 sejteken, amelyeket önmagukban vagy ATRA-val kombinációban ST 1346 vegyülettel kezeltünk, ez utóbbiak dózisa 1, 5, 10 és 50 μM , az ATRA dózisa 0,5-0,01 μM , a vizsgálatokkal kimutattuk, hogy az ST 1346 vegyület képes lényegesen szenzitizálni az ATRA-t (optimális dózis alatti mennyiségben adagolva) a terminális differenciálódás indukálásával, a maximális hatás már 10 μM dózisonál jelentkezik.

A kapott eredményeket az 1. ábrán mutatjuk be, ezen látható, hogy a kombinált kezelésnél az AC_{50} értéke $1,5 \pm 0,5 \mu\text{M}$ (fold indukció: 3,0).

Az AC_{50} (aktiválási koncentráció) az a koncentráció, amelynél a vizsgált vegyület 50%-os sejt differenciálódást indukál.

A fold indukció jelenti a sejt minta differenciálódási értékének növekedését, amely sejtet vizsgálati vegyület plusz ATRA kombinációval kezeltünk, viszonyítva ahhoz az értékhez, ha a kezelést csak ATRA-val önmagában végeztük. Ez az érték mutatja a vizsgált vegyületek ATRA indukált sejt differenciálódás fokozására kifejtett képességét.

22/2. példa

ST 1346 hatása ATRA jelenlétében vagy anélkül az NB4 sejt vonal sejt ciklusára

A hatás vizsgálatához ST 1346 vegyületet alkalmaztunk önmagában 1, 5, 10 és 50 μM koncentrációban, illetve ATRA-val kombinációban, ezt az optimális alatti dózisban alkalmaztuk.

A kapott eredményekből kitűnik, hogy a vizsgált vegyület nagy dózisa önmagában növekedés csökkenést mutat (a sejtciklus G0/G1 fázisában), továbbá apoptosist indukál, míg a találmány szerinti vegyület és ATRA kombinációja nagymértékű (dózis függő) növekedés csökkenést mutat a sejtciklus G0/G1 fázisában sejtdifferenciálódás indukálásával (1. ábra). A kapott eredményeket a 7. táblázatban foglaljuk össze.

Meg kell jegyezni, hogy ha a találmány szerinti vegyületeket ATRA-val kombinációban adagoljuk, még a legnagyobb dózisokban is elvesztik apoptogén hatásukat.

7. táblázat

ST1346 kemoszenzitizáló hatása ATRA-ra NB4 sejtcikluson

Kezelés	G0/G1	G2/M	S	Apoptosis
Kontroll	46,2	12,3	41,5	18,5
ST1346 1 μ M	46,9	15,7	37,4	23
ST1346 5 μ M	47,4	13,8	38,8	24
ST1346 10 μ M	50,0	14,7	35,3	23
ST1346 50 μ M	59,4	7,3	33,3	46
ATRA 0,01 μ M	54,6	14,4	31,0	10
ATRA 0,01 μ M + ST1346 1 μ M	61,5	12,9	25,6	14
ATRA 0,01 μ M + ST1346 5 μ M	58,0	13,5	28,5	13,5
ATRA 0,01 μ M + ST1346 10 μ M	60,0	12,6	27,4	13

ATRA 0,01 μ M + ST1346 50 μ M	84,2	6,3	9,5	17
--	------	-----	-----	----

22/3. példa

ST 1346 hatása ATRA jelenlétében vagy anélkül a terminális differenciálódás indukálására HL60 sejtek esetén

A kísérletnél vizsgáltuk a találmány szerinti vegyületek terminális differenciálódás indukálására kifejtett hatását HL60 sejtek esetén.

Dózis-válasz görbét vettünk fel ST 1346 vegyületre 1, 5, 10 és 50 μ M koncentrációknál ATRA optimális alatti dózisának jelenlétében vagy anélkül HL60 sejtek esetén.

A kapott eredményeket a 2. ábrán mutatjuk be, ezekből kitűnik, hogy a találmány szerinti vegyületek képesek dózisfüggő mértékben lényegesen szenzitizálni az ATRA-t a tumorsejtek terminális sejt differenciálódásának indukálásával, az érték AC_{50} : $14,8 \pm 1,6$ μ M; fold indukálás: 2,7.

22/4. példa

1,1-di(indol-3-il)-4-hidroxi-bután (ST 1707) differenciáló hatása ATRA jelenlétében és anélkül NB4 sejtciklusra

A találmány szerinti vegyületek differenciálódást növelő hatásának vizsgálatára NB4 sejteket kezeltünk ST 1707 1, 5, 10 és 50 μ M koncentrációban ATRA optimális dózisának jelenlétében és anélkül.

A kapott eredményeket a 3. ábrán foglaljuk össze, ezekből kitűnik, hogy a vizsgált vegyületek képesek szignifikáns mér-

tékben fokozni az ATR-indukált terminális differenciálódást leukémiás sejteknél dózis-függő mértékben (AC_{50} : $8,3 \pm 0,05$ μ M; fold indukció: 2,5).

A sejtciklus analízisének kapott eredményeket a 8. táblázatban foglaljuk össze, ezekből kitűnik, hogy a találmány szerinti vegyületek önmagukban adagolva nem módosítják a sejtciklus különböző fázisaiban jelenlévő sejtek százalékos mennyiségét, viszonyítva a kontroll értékekhez és nem indukálnak apoptosist. Ha az ST 1707 vegyületet ATRA-val kombinálva adagoljuk, az szignifikáns mértékben dózis-függően gátolja a sejteket a sejtciklus G0/G1 fázisában, ami a sejt differenciálódás jele.

8. táblázat

ST1707 chemosensitizáló hatása ATRA-ra NB4 sejtciklusnál

Kezelés	G0/G1	G2/M	S	Apoptosis
Kontroll	52,9	9,6	37,5	20,5
ST1707 1 μ M	51,7	10,1	38,2	17,0
ST1707 5 μ M	52,5	11,1	36,4	19,5
ST1707 10 μ M	52,2	10,8	37,0	17,5
ST1707 50 μ M	52,0	12,0	36,0	17,0
ATRA 0,01 μ M	65,0	11,0	24,0	17,5
ATRA 0,01 μ M + ST1707 1 μ M	65,4	11,8	22,8	17,0
ATRA 0,01 μ M + ST1707 5 μ M	69,8	11,3	18,9	14,0

ATRA 0,01 μ M + ST1707 10 μ M	70,4	11,5	18,1	13,0
ATRA 0,01 μ M + ST1707 50 μ M	80,6	9,0	10,4	11,5

22/5. példa

5-Hidroxi-1,1-di-(5,6-metiléndioxi-indol-3-il)-pentán (ST 1422) hatása NB4 sejtek terminális differenciálódá- sának indukálása ATRA jelenlétében és anélkül

A kísérletnél vizsgáltuk az ST 1422 vegyület hatását NB4 sejtekre 1, 5, 10 és 50 μ M koncentrációban ATRA optimális dózis alatti mennyiségének jelenlétében és anélkül. A kapott eredményeket a 4. ábrán mutatjuk be, ezekből kitűnik, hogy a fentiekben említett NBT tesztel kimutatható a vizsgált vegyületek szenzitizáló hatása az ATRA indukált terminális differenciálódás növelésével, az AC_{50} értéke $9,8 \pm 0,1$ μ M, fold indukció: 1,85.

22/6. példa

5-Hidroxi-1,1-di-(5,6-metiléndioxi-indol-3-il)-pentán (ST 1422) hatása HL60 sejtciklus terminális differenci- álódásának indukálására ATRA jelenlétében és anélkül

A kísérletnél vizsgáltuk az ST 1422 hatását HL60 sejtciklusnál 1, 5, 10 és 50 μ M koncentrációban a terminális differenciálódás indukálására ATRA optimális dózis alatti mennyiségének jelenlétében és anélkül. A kapott eredményeket az 5. ábrán mutatjuk be, ezekből kitűnik, hogy a találmány szerinti vegyületek képesek jelentős mértékben indukálni az ATRA-indukált

terminális differenciálódást a vizsgált tumorsejtvonalaknál, az AC_{50} érték $13,6 \pm 2,6 \mu\text{M}$; fold indukció: 2,2.

Továbbá, a 9. táblázatban összefoglalt sejtciklus analízis értékekből kitűnik, hogy ebben az esetben is a találmány szerinti vegyületek képesek ATRA-közvetített sejtnövekedés csökkenés indukálására a G0/G1 fázisban. A találmány szerinti vegyületek önmagukban vizsgálva nincsenek hatással az apoptózis indukálására.

9. táblázat

ST1422 kemoszenzitizáló hatása ATRA-ra HL60 sejtciklusnál

Kezelés	G0/G1	G2/M	S
Kontroll	59,1	9,2	31,7
ST1422 1 μM	56,2	10,0	33,8
ST1422 5 μM	57,6	10,4	32,0
ST1422 10 μM	57,8	10,5	31,7
ST1422 50 nM	65,8	16,4	17,8
ATRA 0,5 μM	63,3	11,0	25,7
ATRA 0,5 μM + ST 1422 1 μM	66,8	11,0	22,2
ATRA 0,5 μM + ST 1422 5 μM	65,1	11,4	23,5
ATRA 0,5 μM + ST 1422 10 μM	62,5	12,5	25,0
ATRA 0,5 μM + ST 1422 50 μM	75,7	13,8	10,5

22/7. példa

5,5-bisz(1-Metil-1H-indol-3-il)-1-pentanol (ST 1974) hatása NB4 sejtekre ATRA jelenlétében és anélkül

Ennél a kísérletnél vizsgáltuk a találmány szerinti vegyületek NB4 sejtekre kifejtett hatását 1, 5, 10 és 50 μM koncentrációknál ATRA optimális dózis alatti mennyiségének jelenlétében és anélkül.

A kapott eredményeket a 6. ábrán foglaljuk össze, ezekből kitűnik, hogy a találmány szerinti vegyületek képesek jelentős mértékben növelni az ATRA differenciáló hatását dózis-függő mértékben, az AC_{50} érték $7,8 \pm 2,6 \mu\text{M}$; fold indukció: 1,8.

22/8. példa

5,5-bisz(1-metil-1H-indol-3-il)-1-pentanol (ST 1974) hatása HL60 sejtciklus esetén a terminális differenciálódás indukálására ATRA jelenlétében és anélkül

Ennél a kísérletnél vizsgáltuk a találmány szerinti vegyületek terminális differenciálódás indukálására kifejtett hatását HL60 sejtciklus esetén 1, 5, 10 és 50 μM koncentrációknál ATRA optimális dózis alatti mennyiségének jelenlétében és anélkül.

A kapott eredményeket a 7. ábrán foglaljuk össze, ezekből kitűnik, hogy a fentiekben említett NBT teszt kimutatja a találmány szerinti vegyületek dózis-függő szenzitizáló hatását az ATRA-ra a terminális differenciálódás indukálására HL60 sejteknél, az AC_{50} értéke $9,5 \pm 2,6 \mu\text{M}$; fold indukció: 1,6.

Ha a találmány szerinti vegyületeket ATRA-val kombinációban adagoljuk, az jelentősen visszaszorítja a sejteket a sejtciklus G0/G1 fázisában.

A kapott eredményeket a 10. táblázatban foglaljuk össze.

10. táblázat

ST1974 kemoszenzitizáló hatása ATRA-ra HL60

sejtciklus esetén

Kezelés	G0/G1	G2/M	S
Kontroll	59,1	9,2	31,7
ST1974 1 μ M	58,9	11,1	30
ST1974 5 μ M	59,3	11,4	29,3
ST1974 10 μ M	57,8	12,2	30
ST1974 50 μ M	67,7	12,3	20
ATRA 0,5 μ M	63,4	11,0	25,6
ATRA 0,5 μ M + ST1974 1 μ M	62,0	11,7	26,3
ATRA 0,5 μ M + ST1974 5 μ M	63,8	10,5	25,7
ATRA 0,5 μ M + ST1974 10 μ M	65,4	10,5	24,1
ATRA 0,5 μ M + ST1974 50 μ M	81,8	10,6	7,6

22/9. példa

4,4-di-(1H-Indol-3-il)-butánsav (ST 1961) hatása terminális differenciálódás indukálására NB4 sejtciklusnál ATRA jelenlétében és anélkül

Ennél a kísérletnél vizsgáltuk a találmány szerinti vegyületek terminális differenciálódás indukálására kifejtett hatását NB4 sejtciklus esetén 1, 5, 10 és 50 μ M koncentrációknál

ATRA optimális dózis alatti mennyiségének jelenlétében és anélkül.

A kapott eredményeket a 8. ábrán foglaljuk össze, ezekből kitűnik, hogy a találmány szerinti vegyületek szenzitizáló hatást fejtenek ki az ATRA terminális differenciálódás indukáló hatásának elősegítésére, az AC_{50} értéke $6,6 \pm 2,0 \mu M$; fold indukció: 1,4.

A sejtciklus analízisre kapott eredményeket a 11. táblázatban foglaljuk össze, ezekből kitűnik, hogy nagy dózisokban a vizsgált vegyületek közel teljesen potenciálják az ATRA aktivitását a sejtek visszaszorítására a G0/G1 fázisban.

11. táblázat

ST1961 és ATRA kombinációjának hatása NB4 sejtciklus esetén

Kezelés	G0/G1	G2/M	S	Apoptosis
Kontroll	45,5	14,5	40,0	22,0
ST1961 1 μM	47,5	15,6	36,9	18,5
ST1961 5 μM	49,7	13,0	37,3	24,0
ST1961 10 μM	48,4	14,1	37,5	24,0
ST1961 50 μM	56,3	14,0	29,7	24,0
ATRA 0,11 μM	55,8	17,3	26,9	12,5
ATRA 0,01 μM + ST 1346 1 μM	57,1	13,9	29,0	17,5
ATRA 0,01 μM + ST1346 5 μM	58,4	13,9	27,7	17,0
ATRA 0,01 μM + ST 1346 10 μM	58,4	13,0	28,6	15,0
ATRA 0,01 p,M + ST 1346 50 μM	82,2	8,0	9,8	10,0

Szabadalmi igénypontok

1. (I') általános képletű vegyület - a képletben

X jelentése $(CH_2)_nCH_3$, ahol n értéke 1-től 3-ig terjedő szám,

R jelentése H, hidroxilcsoport, amely adott esetben 1-4 szénatomos acilcsoporttal észterezett, 1-4 szénatomos mono- vagy dialkanoil-, karboxi-, alkiloxikarbonil-csoport, halogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport,

Alk jelentése benzil-, vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport.

2. (I'') általános képletű csoport, ahol

X jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R jelentése H, hidroxil-, amely adott esetben 1-4 szénatomos acilcsoporttal észterezett, 1-4 szénatomos mono- vagy dialkanoil-, karboxi-, alkiloxikarbonil-csoport, halogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport,

Alk jelentése benzil-, vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport.

3. Az 1. igénypont szerinti (I') általános képletű vegyületnek megfelelő 1,1-di-(N-benzil-indo-3-il)-1-butén (ST1492).

4. A 2. igénypont szerinti (I'') általános képletnek megfelelő (N-benzil-indol-3-il,N-benzil-2-propil-indol-3-il)oxometán (ST1494).

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyület gyógyszerként való alkalmazásra.

6. Gyógyszerkészítmény, amely hatóanyagként valamely (I') vagy (I'') általános képletű vegyületet tartalmaz, legalább egy gyógyszerészetileg elfogadható excipienssel és/vagy hígítóanyaggal.

7. A 6. igénypont szerinti készítmény tumoros elváltozások kezelésénél való alkalmazásra.

8. A 6. igénypont szerinti készítmény tumoros elváltozások kezelésénél való alkalmazásra, amely tumor hatóanyag rezisztenciát mutat a kezelésre korábban alkalmazott tumorelleses hatóanyagokra, és amely alkalmazásnál az (I') vagy (I'') általános képletű vegyület kemoszenzitizáló hatású a hatóanyag rezisztens tumorra.

9. A 7. vagy 8. igénypontok szerinti készítmény, amelynél a tumor elváltozás szarkóma, karcinóma, karcinoid, csont tumor, neuroendokrin tumor, lymphoid leukémia, akut promyelocita leukémia, myeloid leukémia, monocita leukémia, megakaryoblasztikus leukémia vagy Hodgkin-féle betegség.

10. A 7. vagy 8. igénypont szerinti készítmény, amelynél az (I') vagy (I'') vegyület egy vagy több ismert anti-tumor szerrel kombinációban kerül alkalmazásra.

11. A 10. igénypont szerinti készítmény, amelynél a tumorelleses szer valamely következő szer: alkilező szer, topoizomeráz inhibitor, antitubulin szer, interkaláló (közbeépülő) vegyület, antimetabolit, valamely természetes termék, így valamely vinka alkaloida, epipodophyllotoxin, antibiotikum, enzim, taxán vagy cytodifferenciáló vegyület.

12. A 11. igénypont szerinti készítmény, amelynél a cytodifferenciáló anti-tumor vegyület all-transz retinsav.

13. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti (I') vagy (I'') általános képletű vegyület alkalmazása tumorelleses hatású gyógyszer előállítására.

14. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti (I') vagy (I'') általános képletű vegyület alkalmazása tumoros elváltozások kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására, amely tumor ható-

anyag rezisztenciát mutat a kezelésére előzetesen alkalmazott tumorelleses szerekekkel szemben és az (I') vagy (I'') általános képletű vegyület kemoszénitizáló hatású az említett hatóanyag-rezisztens tumorra.

15. A 13. vagy 14. igénypontok szerinti alkalmazás, amelynél a tumor valamely következő tumor: szarkóma, karcinóma, karcinoid, csont tumor, neuroendokrin tumor, lymphoid leukémia, akut promyelocita leukémia, myeloid leukémia, monocita leukémia, megakaryocita leukémia vagy Hodgkin-féle betegség.

16. A 15. igénypont szerinti alkalmazás, amelynél a tumor akut promyelocytikus leukémia.

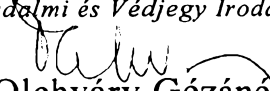
17. A 13. vagy 14. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, amelynél az (') vagy (I'') általános képletű vegyület egy vagy több ismert tumorelleses szerrel kombinációban van.

18. A 17. igénypont szerinti alkalmazás, amelynél a tumorelleses szer all-transz retinsav.

A meghatalmazott:

DANUBIA

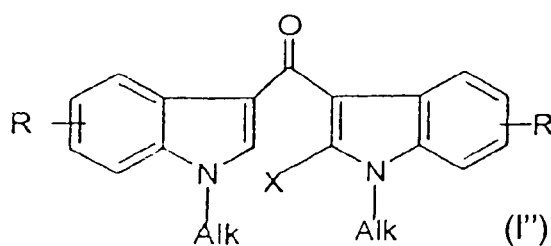
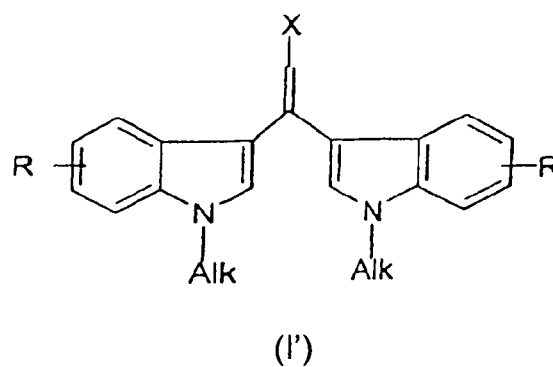
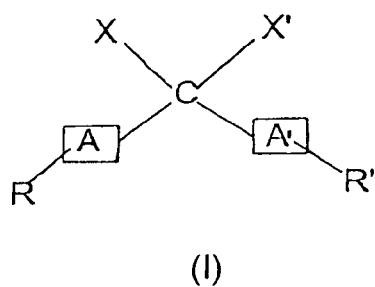
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.


Olchvr Gzn
szabadalmi gyviv

9 oldal rajzzal

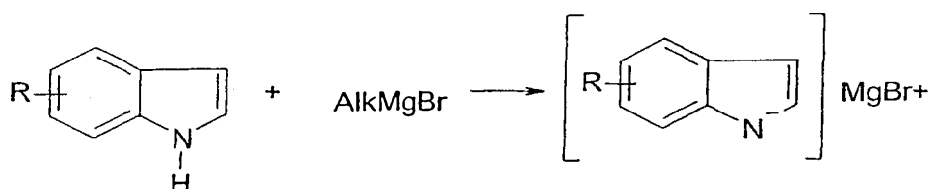
2004. 04. 05.

TK

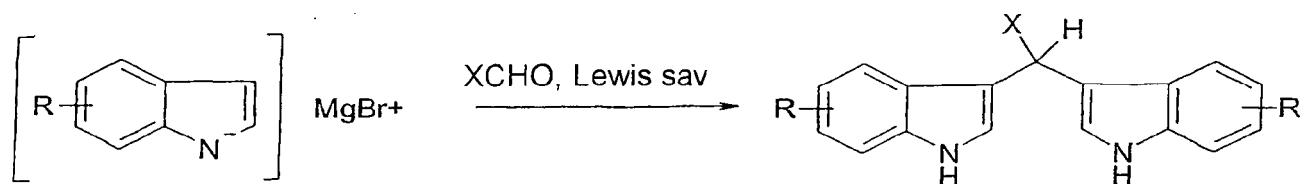


1. reakcióvázlat

A lépés

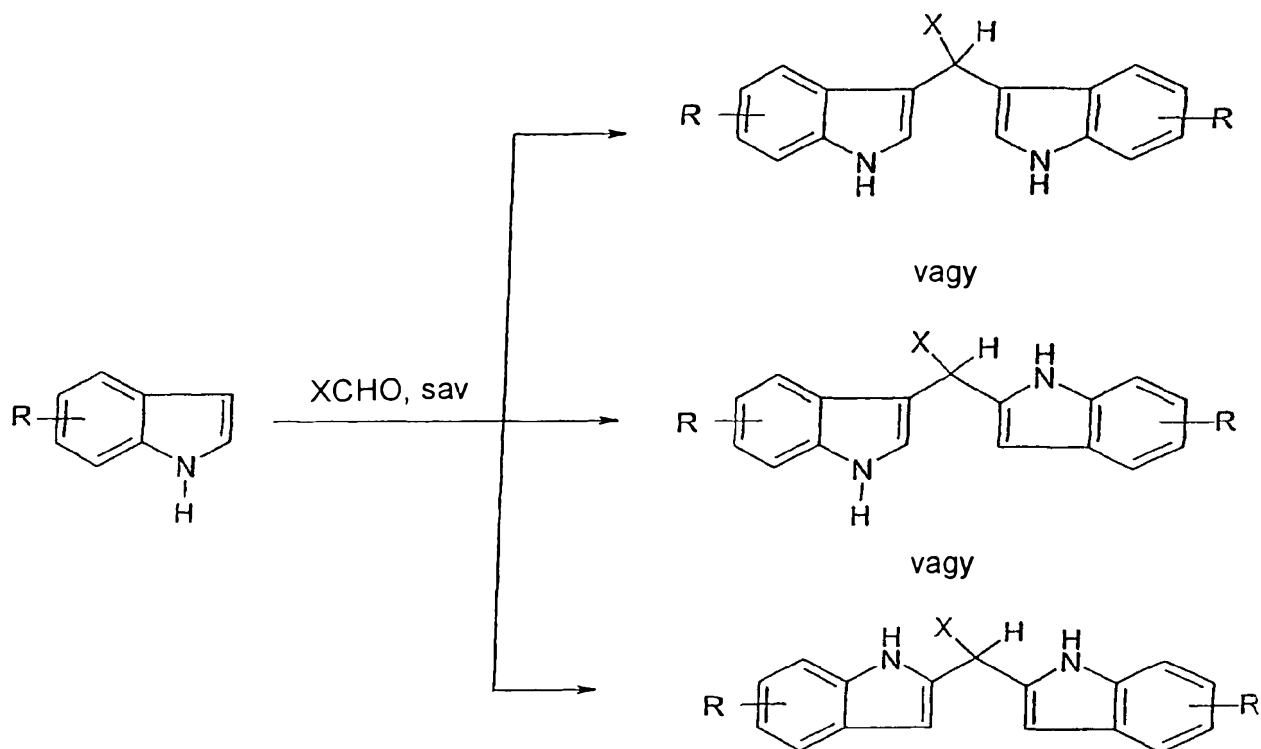


B lépés



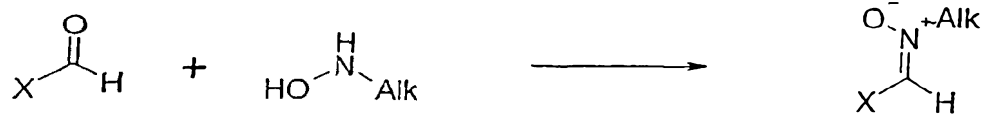
2. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

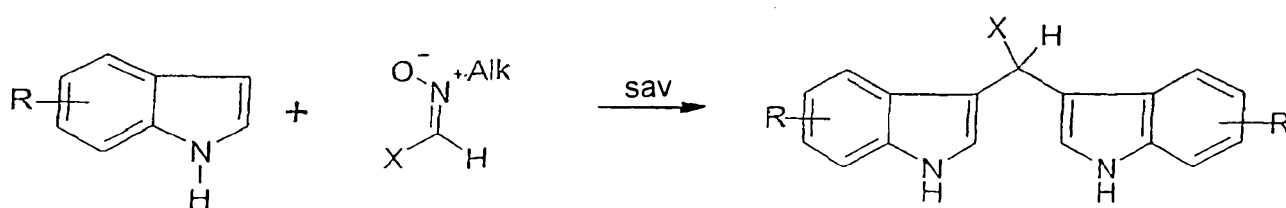


3. reakcióvázlat

A lépés

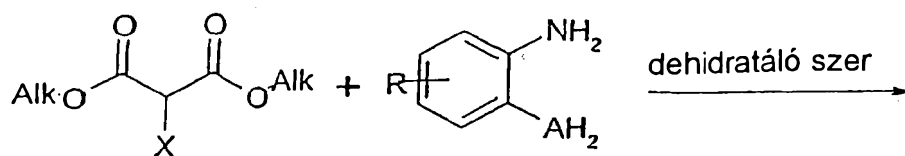


B lépés

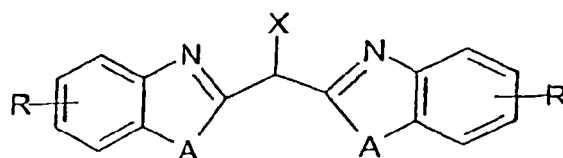


4. reakcióvázlat

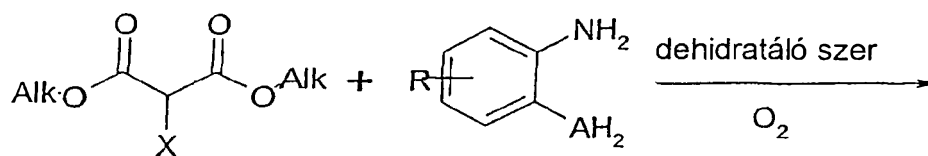
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



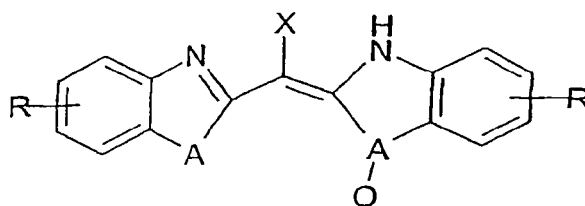
A=N vagy S



5. reakcióvázlat



A=N vagy S

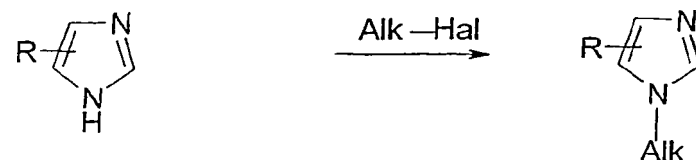


6. reakcióvázlat

4/9

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A lépés



Hal = Cl, Br

B lépés

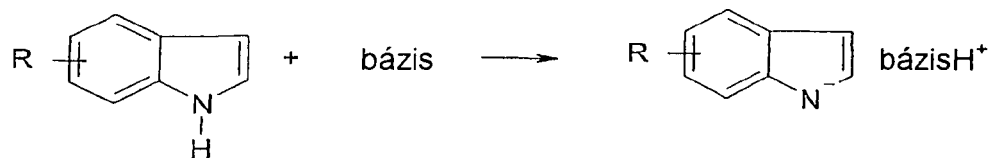


C lépés

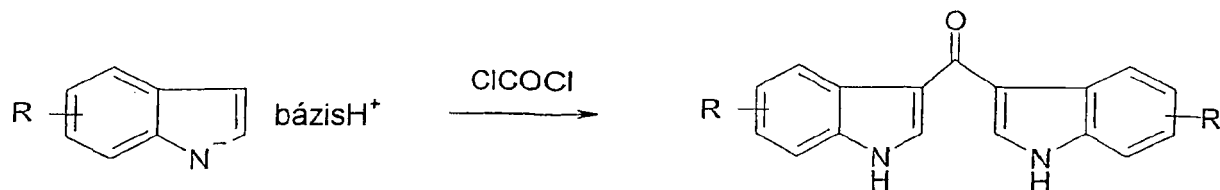


7. reakcióvázlat

A lépés

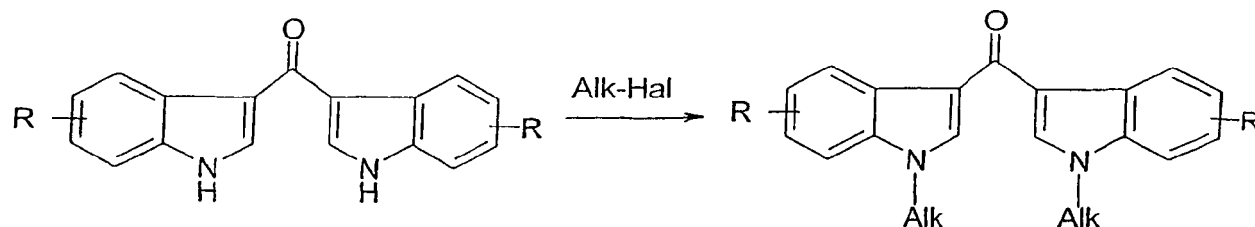


B lépés



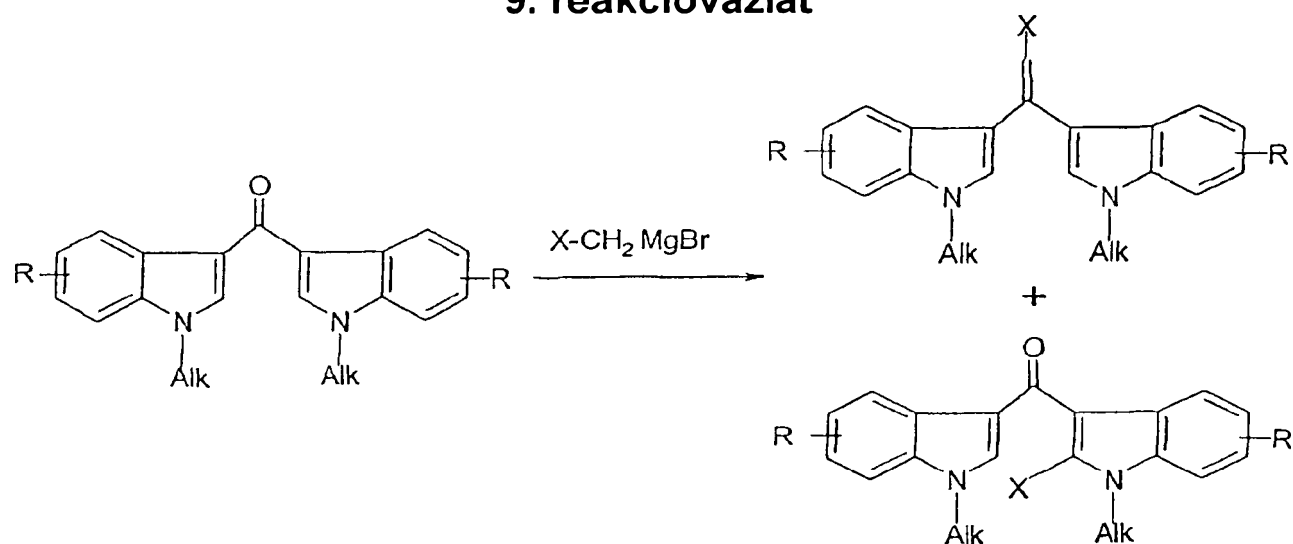
8. reakcióvázlat

KÖZZETETELI PÉLDÁNY

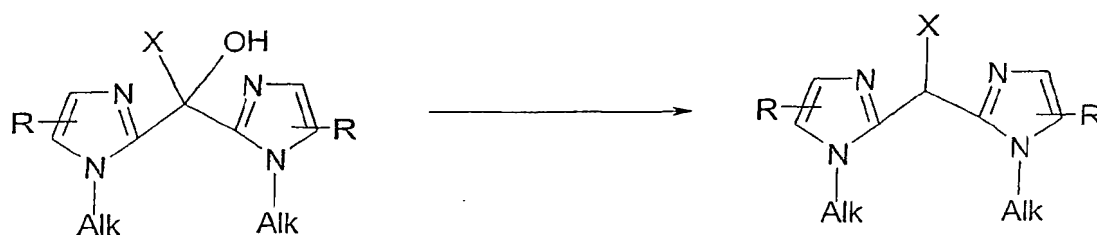


Hal=Cl, Br

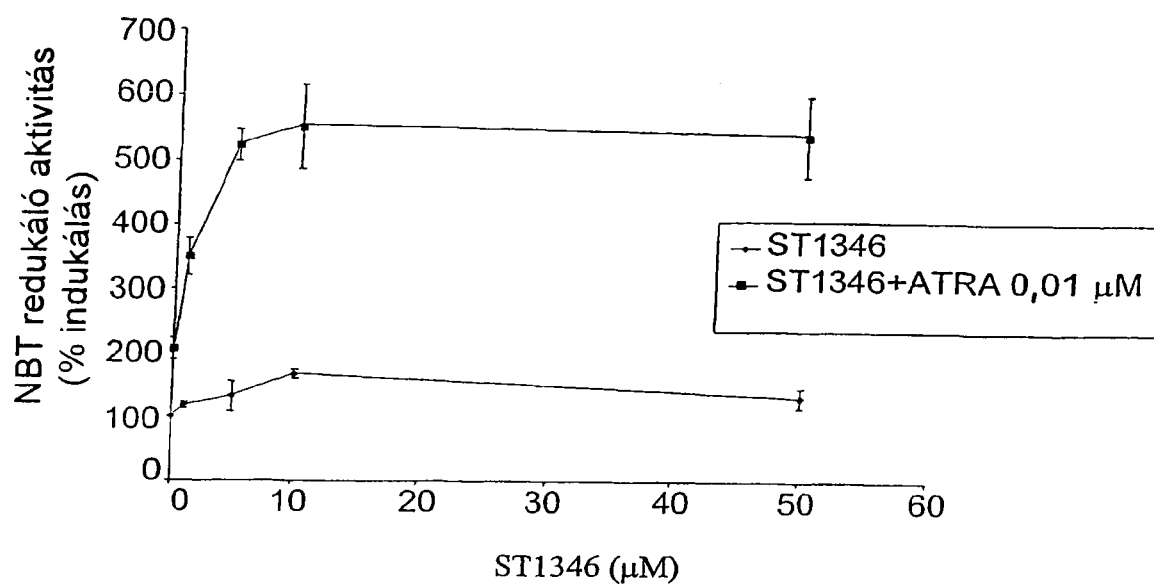
9. reakcióvázlat



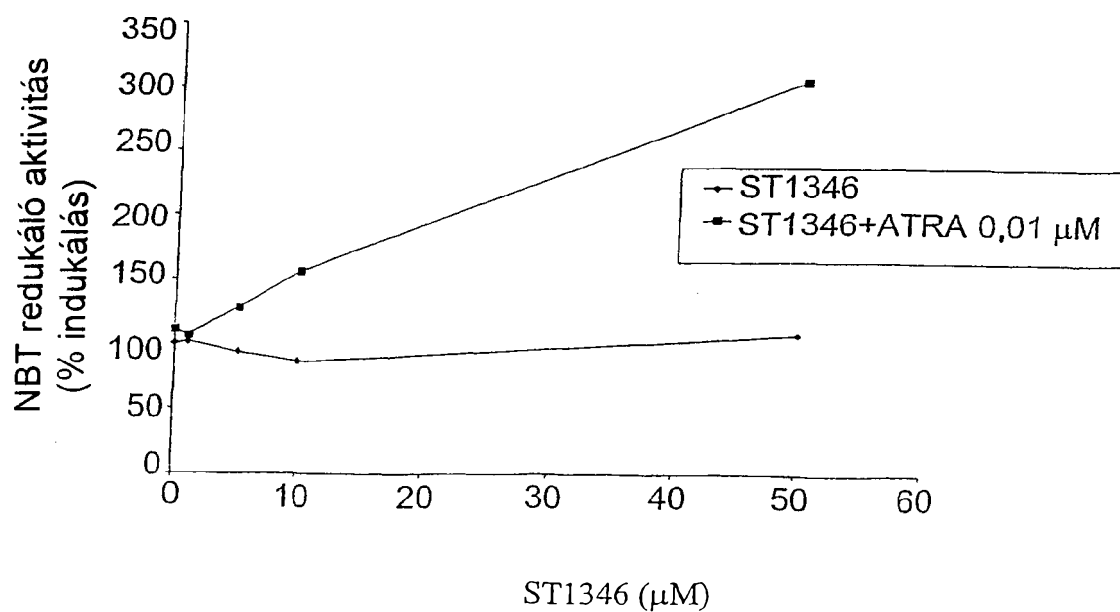
10. reakcióvázlat



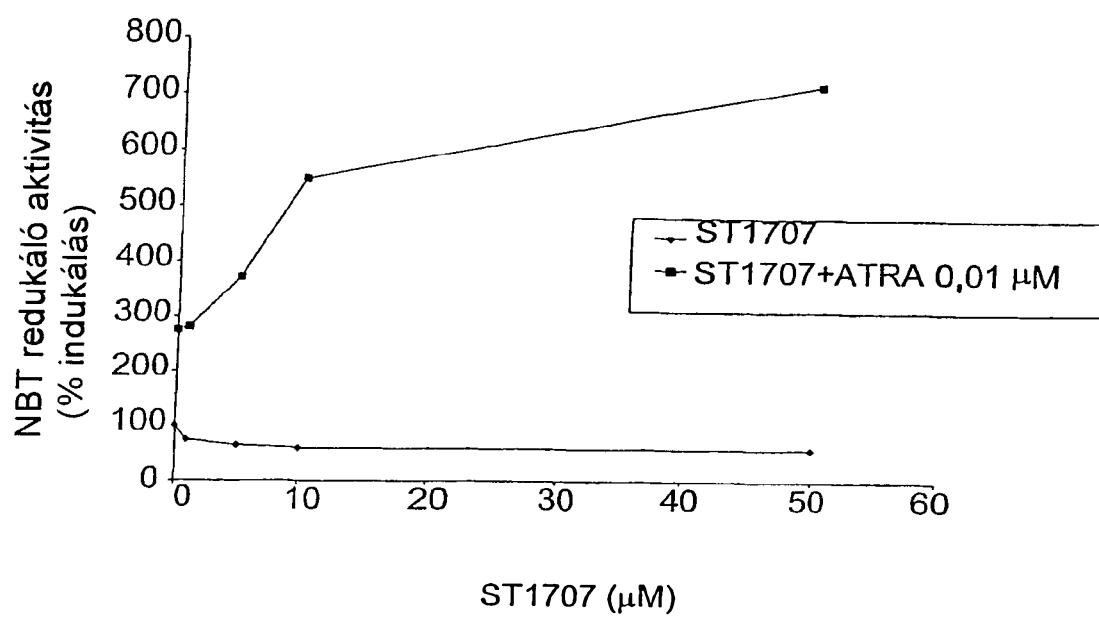
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



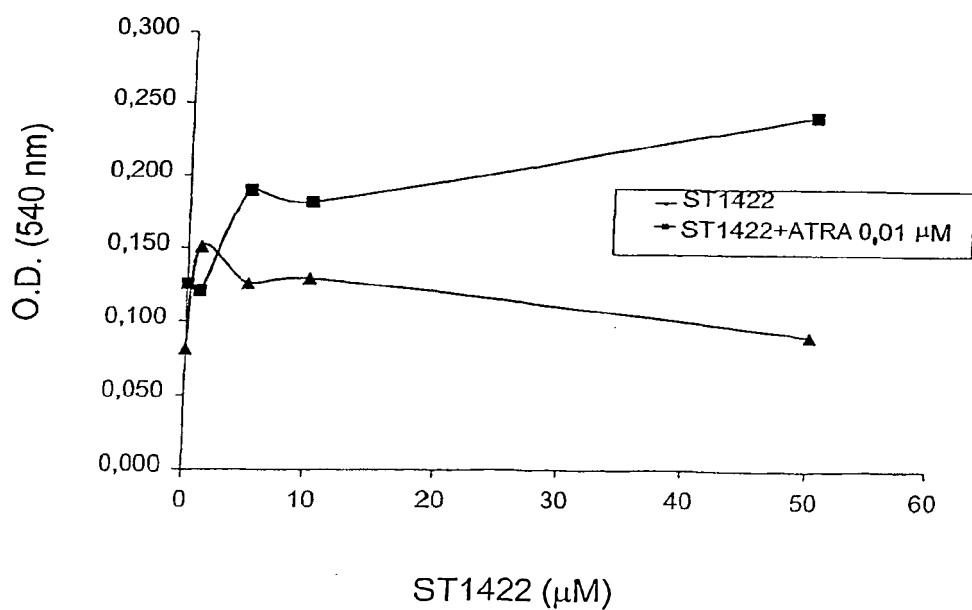
1. ábra



2. ábra

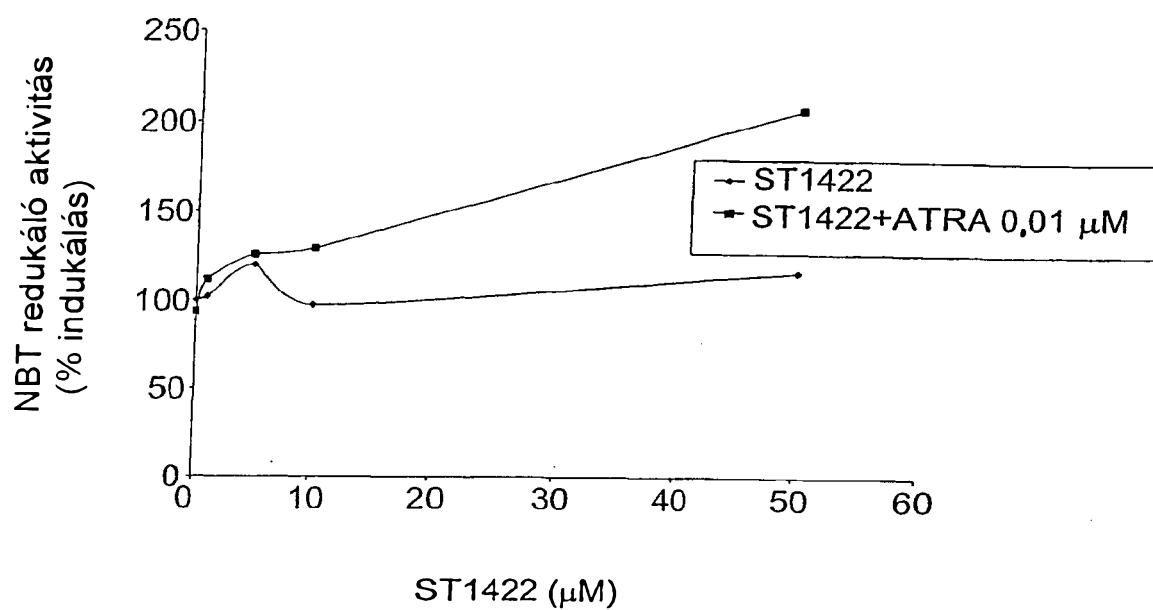


3. ábra

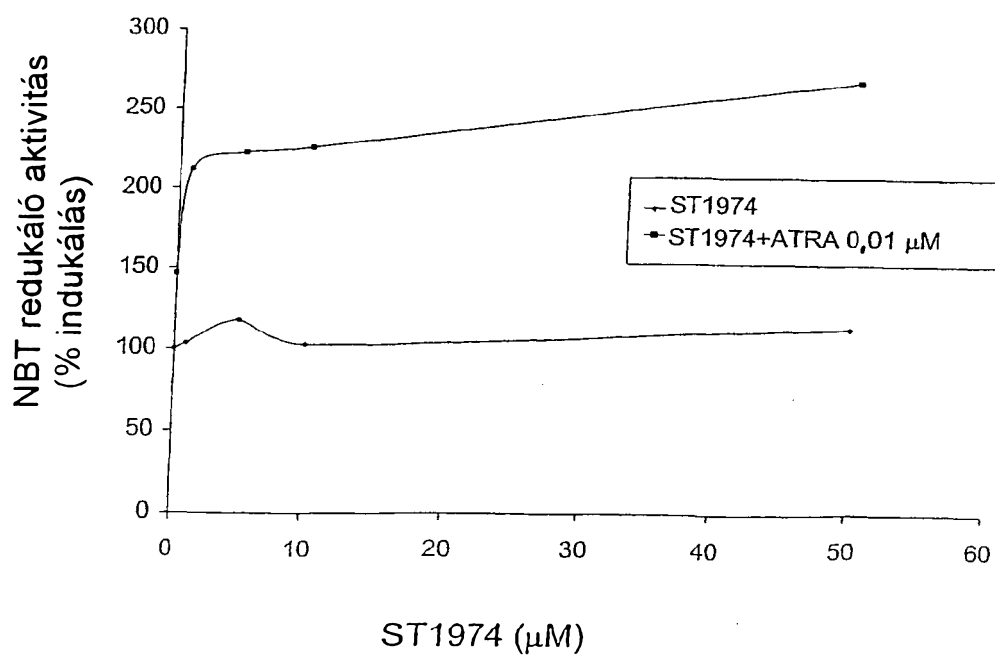


4. ábra

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

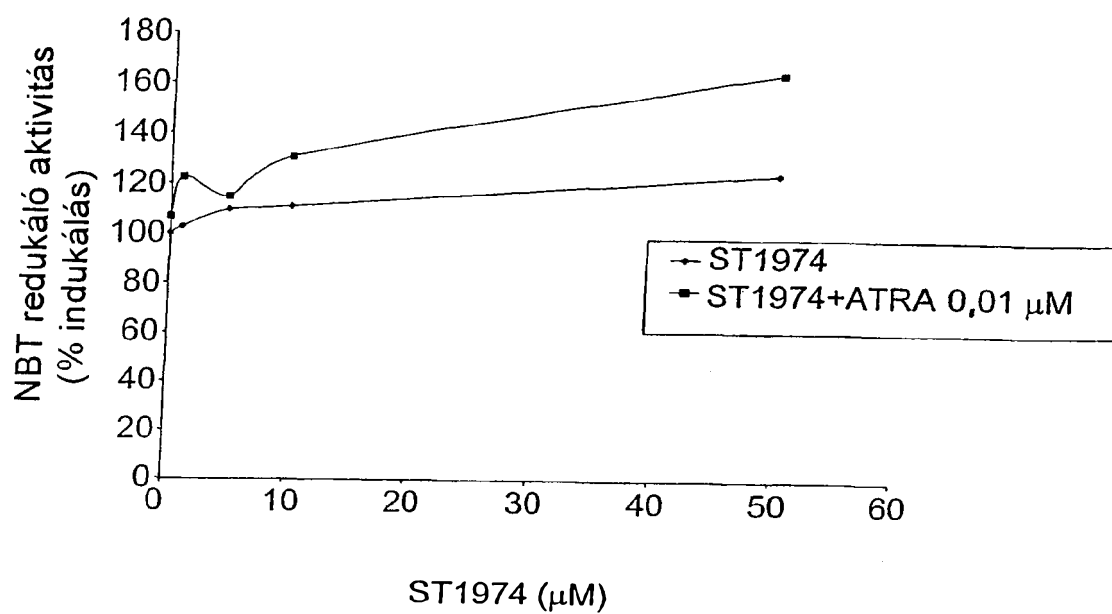


5. ábra

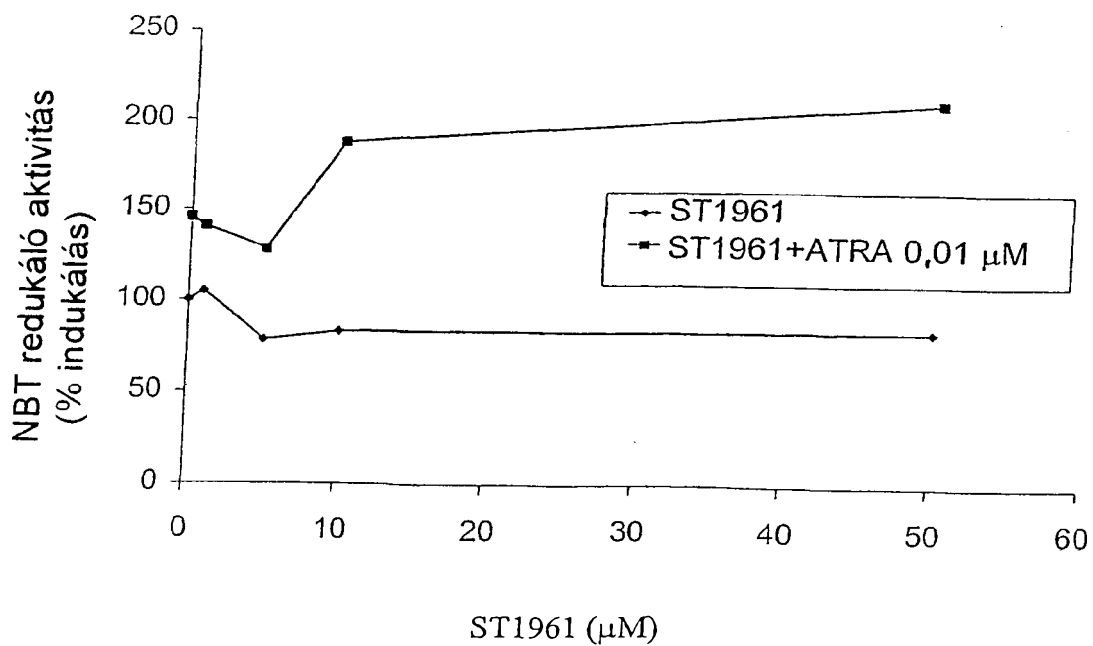


6. ábra

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



7. ábra



8. ábra