

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY  
**PIRIDOPIRIDOPIRROLOPIRROLOINDOL- ÉS PIRIDOPIRROLOPIRROLOKARBAZOL-  
 -SZÁRMAZÉKOK, ELŐÁLLÍTÁSUK ÉS EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉ-  
 SZÍTMÉNYEK**

5

**KIVONAT**

A találmány tárgyát az (I) általános képletű vegyületek, előállításuk és ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények képezik – a képletben

- $W_1$  és  $W_2$  mindegyike, a szénatomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, fenil- vagy piridilcsoportot alkot, ahol a  $W_1$  vagy  $W_2$  csoportok legalább egyike piridilcsoportot alkot,
- $R_1$  és  $R_2$  azonos vagy különböző, jelentésük egymástól függetlenül U-V általános képletű csoport, ahol:
- $X$  és  $X_1$  mindegyike hidrogénatom, hidroxil-, alkoxi-, merkapto- és/vagy alkiltiocsoport,
- $Y$  és  $Y_1$  mindegyike hidrogénatom vagy
- $X$  és  $Y$ , valamint  $X_1$  és  $Y_1$  a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak karbonil- vagy tiokarbonilcsoportot alkotnak,
- $R_3, R_4$  és  $R_5$  jelentése a leírásban megadott,
- $Q_1$  és  $Q_2$  jelentése hidrogénatom, vagy
- $Q_1$  és  $Q_2$  a szénatomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, aromás kötést alkotnak.

Jelölés ábra: (I) általános képlet

PK

A2

PIRIDOPIRIDOPIRROLOPIRROLOINDOL- ÉS PIRIDOPIRROLOPIRROLOKARBAZOL-  
-SZÁRMAZÉKOK, ELŐÁLLÍTÁSUK ÉS EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK  
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

5 A találmány tárgyát új piridopiridopirrolo[3,2-g]pirrolo[3,4-e]indol- és piridopirrolo[2,3-a]pirrolo[3,4-c]karbazol-származékok, előállításuk, valamint ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények képezik.

A rákellenes terápia követelményei szükségessé teszik új antiproliferatív szerek folyamatos kifejlesztését azzal a céllal, hogy olyan gyógyszereket nyerjenek, amelyek egyidejűleg hatékonyabbak és jobban tolerálhatóak. A találmány szerinti  
10 vegyületek tumor ellenes jellemzőkkel bírnak, amelyek rák kezelésében hasznossá teszi ezeket.

A WO 95/07910 és WO 96/04906 közzétételi számú PCT szabadalmi bejelentésekben indolszármazékokat ismertetnek és igényelnek egyrészt vírusellenes  
15 aktivitásuk révén, másrészt restenózis kezelésére és megelőzésére. A WO 00/47583, WO 97/21677 és WO 96/11933 közzétételi számú PCT szabadalmi bejelentésekben olyan ciklopenta[g]pirrolo[3,4-e]indol-származékokat ismertetnek, amelyek a vegyület indol-egysége és ciklopentén-egysége révén aromás vagy nem-aromás, adott esetben heteroatomokat tartalmazó gyűrűrendszerrel összeolvadtak.  
20 Ezeket a vegyületeket farmakológiai aktivitásuk különösen rákos sejtek kezelésére teszi alkalmassá.

A találmány szerinti vegyületek nagymértékben különböznek a technika állásából ismert vegyületektől, sajátos farmakológiai jellemzőkkel bírnak, különösen meglepő különféle sejtvonalakkal szembeni in vivo és in vitro aktivitásuk, amely rák  
25 kezelésére alkalmassá teszi ezeket a vegyületeket.

Közelebbről, a találmány tárgyát az (I) általános képletű vegyületek képezik - a képletben

- $W_1$  és  $W_2$  mindegyike, a szénatomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, fenil- vagy piridilcsoportot alkot, ahol a  $W_1$  vagy  $W_2$  csoportok legalább egyike piridilcsoportot alkot,  
30
- $R_1$  és  $R_2$  azonos vagy különböző, jelentésük egymástól függetlenül U-V általános képletű csoport, ahol:

√ U jelentése egyszeres vegyértékkötés vagy egyenes vagy elágazó láncú 1 - 6 szénatomos alkilénlánc, amely adott esetben egy vagy több azonos vagy különböző csoporttal helyettesített lehet, a helyettesítők halogénatom és hidroxilcsoport, és/vagy az alkilénlánc adott esetben egy vagy több telítetlen kötést tartalmazhat,

5

√ V jelentése hidrogénatom, halogénatom, ciano-, nitro-, azido-, egyenes vagy elágazó láncú 1 - 6 szénatomos alkil-, aril-, aril(1 - 6 szénatomos alkil)- (ahol az alkil egység egyenes vagy elágazó láncú), hidroxil-, egyenes vagy elágazó láncú 1 - 6 szénatomos alkoxi-, ariloxi-, aril(1 - 6 szénatomos alkoxi)- (ahol az alkoxi egység egyenes vagy elágazó láncú), formil-, karboxil-, aminokarbonil-,  $-NR_6R_7$ ,  $-C(O)-T_1$ ,  $-C(O)-NR_6-T_1$ ,  $-NR_6-C(O)-T_1$ ,  $-O-C(O)-T_1$ ,  $-C(O)-O-T_1$ ,  $-O-T_2-NR_6R_7$ ,  $-O-T_2-OR_6$ ,  $-O-T_2-CO_2R_6$ ,  $-NR_6-T_2-NR_6R_7$ ,  $-NR_6-T_2-OR_6$ ,  $-NR_6-T_2-CO_2R_6$  és/vagy  $-S(O)_t-R_6$  általános képletű csoport,

10

ahol

15

$\Rightarrow R_6$  és  $R_7$  azonos vagy különböző, jelentésük hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú 1 - 6 szénatomos alkilcsoport, arilcsoport, és/vagy aril(1 - 6 szénatomos alkil)-csoport (ahol az alkil egység egyenes vagy elágazó láncú), vagy  $R_6 + R_7$  a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, telített monociklusos vagy biciklusos 5 - 10-atomos heterogyűrűt alkotnak, amely adott esetben a gyűrűrendszerben egy második oxigén vagy nitrogén heteroatomot is tartalmazhat, és adott esetben helyettesített lehet, a helyettesítők jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1 - 6 szénatomos alkil-, aril-, aril(1 - 6 szénatomos alkil)-csoport, ahol az alkil egység egyenes vagy elágazó láncú, hidroxil-, egyenes vagy elágazó láncú 1 - 6 szénatomos alkoxi-, amino-, egyenes vagy elágazó láncú mono(1 - 6 szénatomos alkil)amino- és/vagy di(1 - 6 szénatomos alkil)amino-csoport, ahol az alkil egység egyenes vagy elágazó láncú,

20

25

$\Rightarrow T_1$  jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1 - 6 szénatomos alkil-, aril-, aril(1 - 6 szénatomos alkil)-csoport, ahol az alkil egység egyenes vagy elágazó láncú, egyenes vagy elágazó láncú 1 - 6 szénatomos alkilencsoport, amely egy  $-OR_6$ ,  $-NR_6R_7$ ,  $-CO_2R_6$ ,  $-C(O)R_6$  és/vagy  $-C(O)NR_6R_7$  általános képletű csoporttal helyettesített, ahol  $R_6$  és  $R_7$  jelentése az előzőekben megadott, továbbá egyenes vagy elágazó láncú 2 - 6 szénatomos alkenilénlánc, amely

30

-OR<sub>6</sub>, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -C(O)R<sub>6</sub> és/vagy -C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> általános képletű csoporttal helyettesített, ahol R<sub>6</sub> és R<sub>7</sub> jelentése az előzőekben megadott,

⇒ T<sub>2</sub> jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1 – 6 szénatomos alkilénecsoport,

⇒ t jelentése egész szám, amelynek értéke 0 – 2, a szélsőértékeket is beleértve,

5

- R<sub>3</sub> jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú 1 – 6 szénatomos alkil-, aril-, aril(1 – 6 szénatomos alkil)- (ahol az alkil egység egyenes vagy elágazó láncú), cikloalkil-, cikloalkil(1 – 6 szénatomos alkil)- (ahol az alkil egység egyenes vagy elágazó láncú), -OR<sub>6</sub>, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -O-T<sub>2</sub>-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>-T<sub>2</sub>-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, egyenes vagy elágazó

10 láncú 1 – 6 szénatomos hidroxialkilamino-, di[hidroxi(1 – 6 szénatomos alkil)]amino- (ahol az alkil egység egyenes vagy elágazó láncú), -C(O)-R<sub>6</sub>, -NH-C(O)-R<sub>6</sub> vagy egyenes vagy elágazó láncú 1 – 6 szénatomos alkilénecsoport, amely egy vagy több azonos vagy különböző helyettesítővel helyettesített, a helyettesítők jelentése halogénatom, cianocsoport, nitrocsoport, -OR<sub>6</sub>, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -C(O)R<sub>6</sub> egyenes vagy

15 elágazó láncú 1 – 6 szénatomos hidroxialkilamino-csoport, di[hidroxi(1 – 6 szénatomos alkil)]amino-csoport (ahol minden alkil egység egyenes vagy elágazó láncú) és/vagy -C(O)-NHR<sub>6</sub> általános képletű csoport, a fenti csoportokban R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> és T<sub>2</sub> jelentése az előzőekben megadott,

20

- X jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, egyenes vagy elágazó láncú 1 – 6 szénatomos alkoxicsoport, merkaptocsoport vagy egyenes vagy elágazó láncú 1 – 6 szénatomos alkiltiocsoport,

- Y jelentése hidrogénatom vagy

- X és Y a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak karbonil- vagy tiokarbonilcsoportot alkotnak,

25

- X<sub>1</sub> jelentése hidrogénatom, hidroxil-, egyenes vagy elágazó láncú 1 – 6 szénatomos alkoxi-, merkaptó- vagy egyenes vagy elágazó láncú 1 – 6 szénatomos alkiltiocsoport,

- Y<sub>1</sub> jelentése hidrogénatom, vagy

- X<sub>1</sub> és Y<sub>1</sub> a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, karbonil- vagy tiokarbonilcsoportot alkotnak,

30

- Q<sub>1</sub> és Q<sub>2</sub> jelentése hidrogénatom, vagy

- $Q_1$  és  $Q_2$  a szénatomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, aromás kötést képeznek,
- $R_4$  jelentése (a) általános képletű csoport, ahol
  - √  $R_a$ ,  $R_b$  és  $R_c$  azonos vagy különböző, jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, hidroxil-, egyenes vagy elágazó láncú 1 – 6 szénatomos alkoxi-, ariloxi-, aril(1 – 6 szénatomos alkoxi)- (ahol az alkoxi egység egyenes vagy elágazó láncú), egyenes vagy elágazó láncú 1 – 6 szénatomos alkil-, aril(1 – 6 szénatomos alkil)- (ahol az alkil egység egyenes vagy elágazó láncú), aril-,  $-NR_6R_7$  (ahol  $R_6$  és  $R_7$  jelentése az előzőekben megadott), azido-,  $-N=NR_6$  (ahol  $R_6$  jelentése az előzőekben megadott),  $-O-C(O)-R_8$  általános képletű csoport, ahol  $R_8$  jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1 – 6 szénatomos alkilcsoport (amely adott esetben egy vagy több helyettesítővel helyettesített, ahol a helyettesítők jelentése halogénatom, hidroxil-, amino-, egyenes vagy elágazó láncú 1 - 6 szénatomos alkilamino- és/vagy di(1 – 6 szénatomos alkil)amino-csoport (ahol minden alkil egység egyenes vagy elágazó láncú lehet), aril-, aril(1 – 6 szénatomos alkil)- (ahol az alkil egység egyenes vagy elágazó láncú), cikloalkil- és/vagy heterocikloalkil-csoport,
  - √  $R_d$  jelentése metilidércsoport vagy  $-U_1-R_a$  általános képletű csoport, ahol  $U_1$  jelentése egyszeres vegyértékkötés vagy metiléncsoport és  $R_a$  jelentése az előzőekben megadott,
  - √  $n$  értéke 0 vagy 1,
- $R_5$  jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú 1 – 6 szénatomos alkilcsoport, aril(1 – 6 szénatomos alkil)-csoport (ahol az alkil egység egyenes vagy elágazó láncú), arilszulfonilcsoport, egyenes vagy elágazó láncú (1 – 6 szénatomos alkil)oxikarbonil-csoport,  $-OR_6$  vagy  $-C(O)-R_6$  általános képletű csoport (ahol  $R_6$  jelentése az előzőekben megadott),
- $R_4$  és  $R_5$  együtt (b) vagy (c) általános képletű csoportot alkot azzal a megkötéssel, hogy ebben az esetben  $Q_1$  és  $Q_2$  együtt aromás kötést képez, a képletekben:
  - √ az 1 jelölésű szénatom az (A) gyűrű nitrogénatomjához kapcsolódik, a 2 jelölésű szénatom a (B) gyűrű nitrogénatomjához kapcsolódik,
  - √  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$  és  $R_d$  jelentése az előzőekben megadott,

$\sqrt{n}$  értéke 0 vagy 1,

valamint a fenti vegyületek enantiomerjei és diasztereoizomerjei, valamint gyógyászati szempontból elfogadható savval vagy bázissal alkotott addíciós sói, ahol arilcsoporton fenil-, naftil-, dihidronaftil-, tetrahidronaftil-, indenil- vagy indanilcsoportot értünk, amely csoportok mindegyike adott esetben egy vagy több azonos vagy különböző helyettesítővel helyettesített lehet, a helyettesítők jelentése halogénatom, egyenes vagy elágazó láncú 1 – 6 szénatomos alkilcsoport, egyenes vagy elágazó láncú 1 – 6 szénatomos trihalogénalkil-csoport, hidroxilcsoport, egyenes vagy elágazó láncú 1 – 6 szénatomos alkoxicssoport és/vagy adott esetben egy vagy két egyenes vagy elágazó láncú 1 – 6 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített aminosocsoport.

A gyógyászati szempontból elfogadható savak körében példaként említhetjük – a korlátozás szándéka nélkül – a következőket: hidrogén-klorid, hidrogén-bromid, kénsav, foszfonsav, ecetsav, trifluorecetsav, tejsav, piruvinsav, malonsav, borostyánkősav, glutársav, fumársav, borkősav, maleinsav, citromsav, aszkorbinsav, oxálsav, metánszulfonsav, kámforsav, stb.

A gyógyászati szempontból elfogadható bázisok között példaként említhetjük – a korlátozás szándéka nélkül – a következőket: nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, trietilamin, terc-butilamin, stb.

A találmány szerinti vegyületek közül előnyösek azok, amelyek képletében X és Y a velük kapcsolódó szénatommal együtt karbonilcsoportot képez, és X<sub>1</sub> és Y<sub>1</sub> a velük kapcsolódó szénatommal karbonilcsoportot képez.

A találmány egy előnyös megvalósítási módja szerint az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó előnyös (IA) általános képletű vegyületekre vonatkozik, a képletben R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub>, W<sub>1</sub> és W<sub>2</sub> jelentése az (I) általános képletre megadott.

A találmány egy második előnyös megvalósítási módja szerint az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó előnyös (IB) általános képletű vegyületekre vonatkozik, a képletben R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> és R<sub>d</sub> jelentése az (I) általános képletre megadott.

A találmány egy harmadik előnyös megvalósítási módja szerint az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó előnyös (IC) általános képletű vegyületekre

vonatkozik, a képletben  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$  és  $R_d$  jelentése az (I) általános képletre megadott.

5 A találmány egy negyedik előnyös megvalósítási módja szerint az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó előnyös (ID) általános képletű vegyületekre vonatkozik, a képletben  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$  és  $R_d$  jelentése az (I) általános képletre megadott.

10 A találmány egy ötödik előnyös megvalósítási módja szerint az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó előnyös (IE) általános képletű vegyületekre vonatkozik, a képletben  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ ,  $n$ ,  $W_1$  és  $W_2$  jelentése az (I) általános képletre megadott.

A találmány egy hatodik előnyös megvalósítási módja szerint az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó előnyös (IF) általános képletű vegyületekre vonatkozik, a képletben  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ ,  $W_1$  és  $W_2$  jelentése az (I) általános képletre megadott.

15 A találmány egy hetedik előnyös megvalósítási módja szerint az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó előnyös (IG) általános képletű vegyületekre vonatkozik, a képletben  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$  és  $R_d$  jelentése az (I) általános képletre megadott.

20 A találmány egy nyolcadik előnyös megvalósítási módja szerint az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó előnyös (IH) általános képletű vegyületekre vonatkozik, a képletben  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$  és  $R_d$  jelentése az (I) általános képletre megadott.

25 A találmány egy kilencedik előnyös megvalósítási módja szerint az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó előnyös (IJ) általános képletű vegyületekre vonatkozik, a képletben  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$  és  $R_d$  jelentése az (I) általános képletre megadott.

Előnyösen a találmány körében előnyös piridingyűrű a helyettesítetlen piridingyűrű.

30 Előnyösen a találmány körében előnyös  $R_4$  helyettesítő az (e) képletű glükopiranozilcsoport.

Igen előnyösen a találmány szerint az  $R_2$  helyettesítő hidrogénatom.

A találmány szerint előnyösen az R<sub>1</sub> helyettesítő hidrogénatom, halogénatom és nitrocsoport lehet.

Előnyös találmány szerinti vegyületek a következők:

- 5 • 6-metil-13-(β-D-glükopiranozil)-12,13-dihidro-5H-pirido[3',2':4,5]pirrolo[2,3-a]pirrolo[3,4-c]karbazol-5,7(6H)-dion,
- 6-metil-12-(β-D-glükopiranozil)-12,13-dihidro-5H-pirido[2,3-b]pirido[3',2':4,5]pirrolo[3,2-g]pirrolo[3,4-e]indol-5,7(6H)-dion,
- 9-bróm-6-metil-13-(β-D-glükopiranozil)-12,13-dihidro-5H-pirido[3',2':4,5]pirrolo[2,3-a]pirrolo[3,4-c]karbazol-5,7(6H)-dion,
- 10 • 13-(β-D-glükopiranozil)-12,13-dihidro-5H-pirido[3',2':4,5]pirrolo[2,3-a]pirrolo[3,4-c]karbazol-5,7(6H)-dion,
- 9-nitro-13-(β-D-glükopiranozil)-12,13-dihidro-5H-pirido[3',2':4,5]pirrolo[2,3-a]pirrolo[3,4-c]karbazol-5,7(6H)-dion,
- 12-(β-D-glükopiranozil)-12,13-dihidro-5H-pirido[2,3-b]pirido[3',2':4,5]pirrolo[3,2-g]pirrolo[3,4-e]indol-5,7(6H)-dion,
- 15 • és 1-metil-3-[1-(β-D-glükopiranozil)-1H-pirrolo[2,3-b]pirid-3-il]-4-(1H-pirrolo[2,3-b]pirid-3-il)-1H-pirrol-2,5-dion.

A találmány szerves részét képezik az előnyös vegyületek enantiomerjei, diasztereoizomerjei és gyógyászati szempontból elfogadható savval vagy bázissal alkotott addíciós sói is.

A találmány tárgyát képezi az (I) általános képletű vegyületek előállítására szolgáló eljárás is, amely abban áll, hogy egy (II) általános képletű vegyületet – a képletben BOM jelentése benziloximetil-csoport és X, Y, X<sub>1</sub> és Y<sub>1</sub> jelentése az (I) általános képletre megadott –,

25 egy (III) általános képletű vegyülettel és alkilmagnézium-halogeniddel reagáltatunk – a képletben W<sub>1</sub> jelentése az (I) általános képletre megadott –, így egy (IV) általános képletű vegyületet nyerünk – a képletben X, Y, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, BOM és W<sub>1</sub> jelentése az előzőekben megadott –,

30 a kapott (IV) általános képletű vegyületet nátrium-hidrid jelenlétében benzol-szulfonil-kloriddal reagáltatjuk, így az (V) általános képletű vegyületet nyerjük – a képletben BOM, X, Y, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub> és W<sub>1</sub> jelentése az előzőekben megadott –,

a kapott (V) általános képletű vegyületet lítium-hexametildiszilazán jelenlétében (VI) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk – a képletben  $W_2$  jelentése az (I) általános képletre megadott –, így a (VII) általános képletű vegyületet nyerjük – a képletben BOM, X, Y,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $W_1$  és  $W_2$  jelentése az előzőekben megadott –,

5 a kapott (VII) általános képletű vegyületet trifenilfoszfin és dietil-azodikarboxilát jelenlétében egy ( $a_1$ ) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk – a képletben  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$  és  $n$  jelentése az (I) általános képletre megadott –, így az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (I/a) általános képletű vegyületet nyerjük – a képletben BOM, X, Y,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $W_1$ ,  $W_2$ ,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$  és  $n$  jelentése az előzőekben  
10 megadott –,

a kapott (I/a) általános képletű vegyületet tetrabutilammónium-fluorid tetrahidrofurános oldatával reagáltatjuk, így az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (I/b) általános képletű vegyületet nyerjük – a képletben BOM, X, Y,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $W_1$ ,  $W_2$ ,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$  és  $n$  jelentése az előzőekben megadott –,

15 a kapott (I/b) általános képletű vegyületet jód jelenlétében nem-poláros és aprotikus oldószerben UV lámpával besugározzuk, így az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (I/c) általános képletű vegyületet nyerjük – a képletben BOM, X, Y,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $W_1$ ,  $W_2$ ,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$  és  $n$  jelentése az előzőekben megadott –,

20 az (I/b) és (I/c) általános képletű vegyületek összességét az (I/d) általános képlet öleli fel – a képletben BOM, X, Y,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $W_1$ ,  $W_2$ ,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$  és  $n$  jelentése az előzőekben megadott és  $Q_1$  és  $Q_2$  jelentése az (I) általános képletre megadott –,

a kapott (I/d) általános képletű vegyületet

• lúgos közegben (VIII) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk – a képletben Hal jelentése halogénatom és  $R'_5$  jelentése az (I) általános képlet  $R_5$  helyettesítőjére megadott bármely jelentés, kivéve a hidrogénatom jelentést, így az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (I/e) általános képletű vegyületet nyerjük – a képletben BOM, X, Y,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $W_1$ ,  $W_2$ ,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ ,  $n$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$  és  $R'_5$  jelentése az előzőekben megadott –,

30 az (I/d) és (I/e) általános képletű vegyületek összességét az (I/f) általános képlet öleli fel – a képletben BOM, X, Y,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $W_1$ ,  $W_2$ ,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ ,  $n$ ,  $Q_1$  és  $Q_2$  jelentése az előzőekben megadott,  $R_5$  jelentése az (I) általános képletre megadott –,

majd a kapott (I/f) általános képletű vegyületet szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében poláris oldószerben hidrogéngáz atmoszféra alá helyezzük, így az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (I/g) általános képletű vegyületet nyerjük – a képletben X, Y, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub>, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub>, n, Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub> és R<sub>5</sub> jelentése az előzőekben megadott –,

majd a kapott (I/g) általános képletű vegyületet protikus közegben ammónium-hidroxid-oldattal reagáltatjuk, így az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (I/h) általános képletű vegyületet nyerjük – a képletben X, Y, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub>, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub>, n, Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub> és R<sub>5</sub> jelentése az előzőekben megadott –,

• vagy abban a sajátos esetben, ha R<sub>a</sub> jelentése tozilcsoport és Q<sub>1</sub> és Q<sub>2</sub> a szénatomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, aromás kötést alkotnak, a kapott (I/d) általános képletű vegyületet nátrium-aziddal reagáltatjuk, így az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (I/i) általános képletű vegyületet nyerjük - a képletben BOM, X, Y, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> és n jelentése az előzőekben megadott –, majd a kapott (I/i) általános képletű vegyületet az előzőekben az (I/f) általános képletű vegyület kezelésére leírt módon kezeljük, így az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (I/j) általános képletű vegyületet nyerjük – a képletben X, Y, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> és n jelentése az előzőekben megadott –,

a kapott (I/j) általános képletű vegyületet az (I/g) általános képletű vegyületnél leírt reakciókörülményeknek tesszük ki, így az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (I/k) általános képletű vegyületet nyerjük – a képletben X, Y, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> és n jelentése az előzőekben megadott –,

• vagy abban a sajátos esetben, ha R<sub>d</sub> jelentése tozilcsoport és Q<sub>1</sub> és Q<sub>2</sub> a szénatomokkal együtt, amelyhez kapcsolódnak, aromás kötést alkotnak, az (I/d) általános képletű vegyületet nátrium-aziddal reagáltatjuk, így az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (I/l) általános képletű vegyületet nyerjük – a képletben X, Y, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub>, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> és n jelentése az előzőekben megadott –,

a kapott (I/l) általános képletű vegyületet az (I/f) általános képletű vegyületnél leírthoz hasonló módon kezeljük, így az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (I/m) általános képletű vegyületet nyerjük – a képletben X, Y, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub>, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> és n jelentése az előzőekben megadott –,

a kapott (I/m) általános képletű vegyületet az (I/g) általános képletű vegyületeknél leírttal azonos reakciókörülményeknek tesszük ki, így az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (I/n) általános képletű vegyületet nyerjük – a képletben X, Y, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub>, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> és n jelentése az előzőekben megadott –,

5 az (I/h), (I/k) és (I/n) általános képletű vegyületek összessége az (I/o) általános képlettel írható le – a képletben X, Y, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, Q<sub>1</sub> és Q<sub>2</sub> jelentése az (I) általános képletre megadott –,

a kapott (I/o) általános képletű vegyületet vizes nátrium-hidroxid-oldattal, majd hidrogén-kloriddal reagáltatjuk, így a (IX) általános képletű vegyületet nyerjük – a  
10 képletben X, Y, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, Q<sub>1</sub> és Q<sub>2</sub> jelentése az előzőekben megadott –,

a kapott (IX) általános képletű vegyületet (X) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk – a képletben R<sub>3a</sub> jelentése az (I) általános képlet R<sub>3</sub> helyettesítőjére megadott a hidrogénatom jelentés kivételével –,

15 így az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (I/p) általános képletű vegyületet nyerjük – a képletben X, Y, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub>, R<sub>3a</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, Q<sub>1</sub> és Q<sub>2</sub> jelentése az előzőekben megadott –,

az (I/o) és (I/p) általános képletű vegyületek összességét az (I/q) általános képlet öleli fel – a képletben X, Y, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, Q<sub>1</sub> és Q<sub>2</sub> jelentése az (I) általános képletre megadott –,

20 a kapott (I/q) általános képletű vegyületet aromás elektrofil addíciós vagy aromás nukleofil addíciós reakciónak tesszük ki a szerves szintézis szakember számára jól ismert szokásos körülményei mellett, így az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (I/r) általános képletű vegyületet nyerjük – a képletben X, Y, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, Q<sub>1</sub> és Q<sub>2</sub> jelentése az előzőekben megadott, R<sub>1a</sub> és R<sub>2a</sub>  
25 jelentése R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> előzőekben megadott jelentései azzal a megkötéssel, hogy R<sub>1a</sub> és R<sub>2a</sub> nem lehet egyidejűleg hidrogénatom –,

és az (I/a) – (I/r) általános képletű vegyületeket, amelyek együttesen az (I) általános képletű vegyületek összességét teszik ki, kívánt esetben szokásos tisztítási eljárások alkalmazásával tisztítjuk, kívánt esetben szokásos elválasztási eljárásokkal  
30 különböző izomerjeikre választjuk szét, kívánt esetben R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> és R<sub>d</sub> helyettesítőiket a cukorkémia területén alkalmazott szokásos szerves szintézis eljárások alkal-

mazásával módosítjuk, és a vegyületeket kívánt esetben gyógyászati szempontból elfogadható savval vagy bázissal addíciós sóikká alakítjuk.

5 A (II), (III), (VI), (a<sub>1</sub>), (VIII) és (X) általános képletű vegyületek kereskedelmi forgalomban beszerezhetők vagy szakember könnyen előállíthatja ezeket a szerves szintézis szokásos eljárásaival.

A (IX) általános képletű vegyület az (I) általános képletű vegyületek előállításának hasznos szintézis-köztiterméke.

10 Az (I) általános képletű vegyületek különösen értékes tumorelles jellemzőkkel bírnak. Ezen vegyületek jellemző tulajdonságai alkalmassá teszik a vegyületeket tumorelles szerekként való terápiás alkalmazásra.

A találmány tárgyát képezik az olyan gyógyászati készítmények is, amelyek hatóanyagként legalább egy (I) általános képletű vegyületet, annak optikai izomerjét vagy gyógyászati szempontból elfogadható savval vagy bázissal alkotott addíciós sóját tartalmazzák önmagában vagy egy vagy több inert, nem-toxikus, gyógyászati 15 szempontból elfogadható segédanyaggal vagy hordozóanyaggal kombinálva.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények körében különösen említésre méltóak az orális, parenterális (intravénás, intramuszkuláris vagy szubkután), per- vagy transzkután, nazális, rektális, perlingvális, okuláris vagy légzőszervi úton való adagolásra alkalmas készítmények, különösen a tabletták vagy drazsék, nyelv alatti 20 alkalmazásra szolgáló tabletták, lágyzselatin kapszulák, keményzselatin kapszulák, kúpok, krémek, kenőcsök, dermális gélek, injektálható vagy iható készítmények, aeroszolok, szem- vagy orrcseppek, stb.

25 Az (I) általános képletű vegyületek jellemző farmakológiai tulajdonságai folytán az (I) általános képletű vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyászati készítmények különösen hasznosak rák kezelésére.

Az alkalmazott dózis a beteg korától és testtömegétől, az adagolás útjától, a rendellenesség természetétől és súlyosságától és minden kapcsolódó kezeléstől függően változó, általában 1 mg és 500 mg közötti mennyiségű naponta egy vagy több adagolás formájában.

30 A következőkben a találmányt példákban mutatjuk be a korlátozás szándéka nélkül. Az alkalmazott kiindulási anyagok minden esetben ismertek vagy ismert eljárásokkal előállíthatók.

A példákban leírt vegyületek szerkezetét szokásos spektrofotometriás eljárásokkal (IR, NMR, MS) határoztuk meg.

**A Referenciapélda: 1-[benziloxi)metil]-3-[1-(fenilszulfonil)-1H-indol-3-il]-4-(1H-pirrolo[2,3-b]pirid-3-il)-1H-pirrol-2,5-dion**

5 **A Lépés: 1-[(benziloxi)metil]-3-bróm-4-(1H-indol-3-il)-1H-pirrol-2,5-dion**

Etilmagnézium-bromid-oldatot készítünk 6,75 mmol magnéziumból, amelyet 6,75 mmol brómetánban és 5 ml száraz tetrahidrofuránban szuszpendálunk. Az oldatot szobahőmérsékleten 15 percig keverjük, majd 20 percig 40 °C hőmérsékleten tartjuk. Ezután az oldathoz cseppenként hozzáadjuk 6,75 mmol indol 40 ml száraz tetrahidrofuránban készült oldatát. Az elegyet 1 órán át 40 °C hőmérsékleten keverjük, majd lehűtjük, és 3,38 mmol N-benziloximetil-2,3-dibrómomaleimid 40 ml száraz tetrahidrofuránban készült oldatát csepegtetjük hozzá. Az elegyet 15 órán át keverjük, majd telített vizes ammónium-klorid-oldattal hidrolizáljuk. A szerves terméket etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, magnézium-szulfáton szárítjuk, és szűrjük. A szűrletről az oldószert lepároljuk, a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk (eluensként ciklohexán/etil-acetát 4 : 1 arányú elegyét alkalmazzuk), a kívánt terméket izoláljuk.

Olvadáspont = 115 – 117 °C.

20 **B Lépés: 1-[(benziloxi)metil]-3-bróm-4-[1-(fenilszulfonil)-1H-indol-3-il]-1H-pirrol-2,5-dion**

5,45 mmol Nátrium-hidrid 10 ml száraz tetrahidrofuránban készült, 0 °C-ra hűtött szuszpenziójához cseppenként hozzáadjuk 2,53 mmol A lépés szerinti vegyület 20 ml tetrahidrofuránban készült oldatát. Az elegyet 0 °C hőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd 4,04 mmol benzolszulfonil-kloridot csepegtetünk hozzá. Az elegyet ezután 4 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd telített vizes ammónium-klorid-oldattal hidrolizáljuk, a szerves fázist etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd szűrjük. A szűrletről az oldószert lepároljuk, a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk (ciklohexán/etil-acetát = 85 : 15), a kívánt terméket izoláljuk.

Olvadáspont: 49 – 51 °C.

**C Lépés:** 1-[(benziloxi)metil]-3-[1-(fenilszulfonil)-1H-indol-3-il]-4-(1H-pirrolo[2,3-b]pirid-3-il)-1H-pirrol-2,5-dion

1,542 mmol 7-Azaindol 10 ml száraz toluolban készült, -15 °C hőmérsékleten tartott oldatához cseppenként 1 mol/literes hexános LiHMDS oldatot (1,78 mmol) adunk. Az elegyet 1 órán át -15 °C hőmérsékleten keverjük, majd 0,637 mmol B lépés szerinti vegyület 10 ml száraz toluolban készült oldatát csepegtetjük hozzá -20 °C hőmérsékleten. Az elegyet 24 órán át szobahőmérsékleten tartjuk, majd telített vizes ammónium-klorid-oldattal hidrolizáljuk, ezután pH-ját 7-re állítjuk be. Az elegyet etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és szűrjük. Szilikagélen végzett kromatografálást követően (ciklohexán/etil-acetát = 3 : 2) a kívánt terméket izoláljuk.

Olvadáspont: 94 – 96 °C.

**B Referenciapélda:** 1-[benziloxi)metil]-3-(1H-indol-3-il)-4-[1-(fenilszulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]pirid-3-il]-1H-pirrol-2,5-dion

**A Lépés:** 1-[(benziloxi)metil]-3-bróm-4-(1H-pirrolo[2,3-b]pirid-3-il)-1H-pirrol-2,5-dion

Etilmagnézium-bromid-oldatot készítünk 6,00 mmol magnéziumból, amelyet 6,00 mmol brómetánban és 2,5 ml száraz tetrahidrofuránban szuszpendálunk. Az oldatot szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd 6,00 mmol 7-azaindol 20 ml vízmentes toluolban készült oldatát csepegtetjük hozzá. Az elegyet szobahőmérsékleten 1 óra 30 percen át keverjük, majd 2,01 mmol N-benziloximetil-2,3-dibrómomaleimid 20 ml vízmentes toluolban készült oldatát csepegtetjük hozzá. 20 Perc elteltével 30 ml száraz diklórmétánt adunk az elegyhez, és 40 °C hőmérsékleten 65 órán át keverjük, majd telített vizes ammónium-klorid-oldattal hidrolizáljuk. A szerves terméket etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, magnézium-szulfáton szárítjuk, és szűrjük. Az oldószert lepároljuk, a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk (ciklohexán/etil-acetát = 3 : 2, majd toluol/etil-acetát = 7 : 3), és a kívánt terméket izoláljuk.

Olvadáspont: 168 – 170 °C.

**B Lépés:** 1-[(benziloxi)metil]-3-bróm-4-[1-(fenilszulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]pirid-3-il]-1H-pirrol-2,5-dion

A cím szerinti vegyületet az A referenciapélda B lépése szerinti eljárással állítjuk elő, kiindulási anyagként a fenti A lépés termékének alkalmazásával.

5 Olvadáspont: 123 – 125 °C.

**C Lépés:** 1-[(benziloxi)metil]-3-(1H-indol-3-il)-4-[1-(fenilszulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]pirid-3-il]-1H-pirrol-2,5-dion

Etilmagnézium-bromid-oldatot készítünk 0,62 mmol magnéziumból, amelyet 0,62 mmol brómetánban és 0,4 ml száraz tetrahydrofuranban szuszpendálunk. Az oldatot szobahőmérsékleten 15 percig keverjük, majd 40 °C hőmérsékleten tartjuk 20 percig. Ezután az oldathoz cseppenként hozzáadjuk 0,65 mmol indol 3 ml vízmentes toluolban készült oldatát, az elegyet 1 órán át 40 °C hőmérsékleten keverjük, majd lehűtjük, és cseppenként hozzáadjuk 0,254 mmol B lépés szerinti termék 5 ml vízmentes toluolban készült oldatát. A reakcióelegyet 15 órán át keverjük, majd telített vizes ammónium-klorid-oldattal hidrolizáljuk, a szerves terméket etil-acetáttal extraháljuk, és a szerves fázisokat egyesítjük, magnézium-szulfáton szárítjuk, és szűrjük. Az oldószer lepárlását követően a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk (ciklohexán/etil-acetát = 3 : 2), a kívánt terméket izoláljuk.

Olvadáspont: 86 – 88 °C.

20 **C Referenciapélda:** 1-[benziloxi)metil]-3-[1-(fenilszulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]pirid-3-il]-4-(1H-pirrolo[2,3-b]pirid-3-il)-1H-pirrol-2,5-dion

A cím szerinti vegyületet az A referenciapélda C lépése szerinti eljárással állítjuk elő, kiindulási anyagként a B referenciapélda fenti B lépésében kapott vegyület alkalmazásával.

25 Olvadáspont: 115 – 117 °C.

**D Referenciapélda:** 1-metil-3-[1-(fenilszulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]pirid-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]pirid-3-il)-1H-pirrol-2,5-dion

**A Lépés:** 3-bróm-1-metil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]pirid-3-il)-1H-pirrol-2,5-dion

30 Etilmagnézium-bromid-oldatot készítünk 12,7 mmol magnéziumból, amelyet 12,7 mmol brómetánban és 5 ml száraz tetrahydrofuranban szuszpendálunk. Az oldatot szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd 12,7 mmol 7-azaindol 40 ml vízmentes toluolban készült oldatát csepegtetjük hozzá. Az elegyet szobahőmérsékleten

ten 1 óra 30 percen át keverjük, majd cseppenként hozzáadjuk 3,53 mmol N-metil-2,3-dibromomaleimid 40 ml vízmentes toluolban készült oldatát. 20 Perc elteltével az elegyhez 60 ml száraz diklórmétánt adunk, és az elegyet 40 °C hőmérsékleten 75 órán át keverjük, majd telített vizes ammónium-klorid-oldattal hidrolizáljuk. A szerves

5 termékét etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, magnézium-szulfáton szárítjuk, és szűrjük. Az oldószert lepároljuk, a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk (ciklohexán/etil-acetát = 3 : 2), a kívánt terméket izoláljuk.

Olvadáspont: 158 °C.

10 **B Lépés:** 3-bróm-1-metil-4-[1-(fenilszulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]pirid-3-il]-1H-pirrol-2,5-dion

4,00 mmol Nátrium-hidrid 10 ml száraz tetrahydrofuranban készült, 0 °C-ra hűtött szuszpenziójához cseppenként hozzáadunk 40 ml tetrahydrofuranban és 5 ml dimetilformamidban oldott 1,89 mmol A lépés szerinti vegyületet. Az elegyet 1 órán át

15 0 °C hőmérsékleten keverjük, majd cseppenként hozzáadunk 3,02 mmol benzolszulfonil-kloridot. Az elegyet ezután 4 órán át szobahőmérsékleten keverjük, ezután telített vizes ammónium-klorid-oldattal hidrolizáljuk. A szerves terméket etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és szűrjük. Az oldószer lepárlása után a visszamaradó

20 anyagot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk (ciklohexán/etil-acetát = 4 : 1), a kívánt terméket izoláljuk.

Olvadáspont: 198 °C.

**C Lépés:** 1-metil-3-[1-(fenilszulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]pirid-3-il]-4-(1H-pirrolo[2,3-b]pirid-3-il)-1H-pirrol-2,5-dion

25 A terméket az A referenciapélda C lépésében leírt eljárással állítjuk elő, kiindulási anyagként a fenti B lépés termékének alkalmazásával.

Olvadáspont: 180 °C.

**E Referenciapélda:** terc-butil-3-[1-metil-2,5-dioxo-4-(1H-pirrolo[2,3-b]pirid-3-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1H-indol-1-karboxilát

30 **A Lépés:** 3-bróm-4-(1H-indol-3-il)-1-metil-1H-pirrol-2,5-dion

1,445 g Indol 29 ml száraz tetrahydrofuranban készült oldatát argongáz atmoszféra alatt -20 és -10 °C közötti hőmérsékleten tartjuk, és 15 perc alatt cseppen-

ként hozzáadunk 26 ml 1 mol/literes hexános LiHMDS oldatot. Az oldatot 45 percig -10 °C hőmérsékleten tartjuk, majd 15 ml további tetrahidrofuránnal hígítjuk, és 30 perc alatt cseppenként hozzáadjuk 2 g N-metil-2,3-dibrómomaleimid 17 ml tetrahidrofuránban készült oldatát. Az elegyet 15 percig -10 °C hőmérsékleten, majd 15 percig 0 °C hőmérsékleten tartjuk, ezután a reakciót 50 ml 0,3 n hidrogén-klorid-oldat 0 °C hőmérsékleten történő beadagolásával leállítjuk. Az elegyet ezután etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist telített NaCl oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A kívánt terméket metanollal kicsapjuk.

Olvadáspont: 167 – 168 °C.

10 **B Lépés:** *terc-butil-3-(4-bróm-1-metil-2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-1H-indol-1-karboxilát*

1 g Az A lépés szerinti vegyület, 30 mg 4-dimetilaminopiridin és 1,58 g Boc<sub>2</sub>O 15 ml száraz tetrahidrofuránban készült oldatát inert atmoszférában szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük. Ezután az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a 15 nyersterméket kromatográfiásan tisztítjuk (petroléter/AcOEt/NEt<sub>3</sub> = 8 : 2 : 1 %), a kívánt terméket izoláljuk.

Olvadáspont: 137 – 138 °C.

**C Lépés:** *terc-butil-3-[1-metil-2,5-dioxo-4-(1H-pirrolo[2,3-b]pirid-3-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1H-indol-1-karboxilát*

20 1,78 mmol 7-Azaindol 10 ml száraz toluolban készült, -10 °C hőmérsékleten tartott oldatához cseppenként hozzáadjuk kereskedelmi LiHMDS 1 mol/literes hexános oldatát (4,6 mmol). Az elegyet 1 órán át -10 °C hőmérsékleten keverjük, majd 0,85 mmol B lépés szerinti termék 10 ml száraz toluolban készült oldatát csepegtetjük hozzá szobahőmérsékleten. Az elegyet 24 órán át szobahőmérsékleten keverjük, 25 majd telített vizes ammónium-klorid-oldattal hidrolizáljuk, ezután pH-ját 7-re állítjuk. Az elegyet etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, és magnézium-szulfáton szárítjuk. Szilikagélen kromatografálással végzett tisztítás után (ciklohexán/etil-acetát/trietilamin = 7 : 3 : 1 %) a kívánt terméket izoláljuk.

30 Olváspont: 180 °C.

**F Referenciapélda:** *13-(β-D-glükopiranozil)-12,13-dihidrofuro[3,4-c]pirido-[3',2':4,5]pirrolo[2,3-a]karbazol-5,7-dion*

**A Lépés:** 3-(1H-indol-3-il)-4-[1-(β-D-glükopiranozil)-1H-pirrolo[2,3-b]pirid-3-il]-1H-furán-2,3-dion

0,488 mmol 16b. Példa szerinti vegyület 40 ml vízben készült szuszpenziójához 7 mmol nátrium-hidroxidot és 30 ml tetrahidrofuránt adunk. A reakcióelegyet 1 óra 30 percen át szobahőmérsékleten keverjük, majd 2 n hidrogén-klorid-oldattal pH = 1-re savanyítjuk, és további 30 percig keverjük. A reakcióelegyet víz és etil-acetát elegyében vesszük fel, és a szerves terméket etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, magnézium-szulfáton szárítjuk, és szűrjük, majd a szűrletről az oldószert lepároljuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk (etil-acetát/metanol = 95 : 5), a kívánt terméket izoláljuk.

Olvadáspont: 182 – 183 °C.

IR (KBr),  $\nu_{C=O} = 1755, 1820 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{NH} = 3000 - 3600 \text{ cm}^{-1}$ .

**B Lépés:** 13-(β-D-glükopiranozil)-12,13-dihidrofuro[3,4-c]pirido[3',2':4,5]pirrolo[2,3-a]-karbazol-5,7-dion

A terméket az 1c. példában szereplő eljárással állítjuk elő, kiindulási anyagul a fenti A lépés termékét alkalmazzuk.

Olvadáspont: > 300 °C.

IR (KBr),  $\nu_{C=O} = 1755, 1825 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{NH} = 3200 - 3600 \text{ cm}^{-1}$ .

**G Referenciapélda:** 1-metil-3-(1H-indol-3-il)-4-[1-(fenilszulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]pirid-3-il]-1H-pirrol-2,5-dion

A B referenciapélda C lépése szerinti eljárással állítjuk elő a cím szerinti vegyületet, kiindulási anyagul a D referenciapélda B lépésének termékét alkalmazzuk.

**H Referenciapélda:** terc-butil-3-[1-metil-2,5-dioxo-4-(1H-pirrolo[3,2-c]pirid-3-il)-2,5-dihidro-1H-pirrolo-3-il]-1H-indol-1-karboxilát

7,89 mmol 5-Azaindol 15 ml száraz toluolban készült oldatához az oldatot szobahőmérsékleten tartva, cseppenként hozzáadjuk LiHMDS 1 mol/literes hexános oldatát (6,25 mmol). Az elegyet 1 óra 15 percen át szobahőmérsékleten keverjük, majd 3,77 mmol E referenciapélda B lépése szerinti termék 10 ml toluolban és 15 ml diklórmetánban készült oldatát adjuk hozzá szobahőmérsékleten. Az elegyet 12 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, magnézium-szulfáton szárítjuk, és szűrjük. Szilikagélen végzett kromatog-

ráfias tisztítást követően (petroléter/etil-acetát/trietilamin = 1 : 1 : 1 %, majd etil-acetát/trietilamin = 9 : 1) a kívánt terméket izoláljuk.

Olvadáspont: 218 °C, bomlik.

IR (KBr),  $\nu_{C=O}$  = 1703, 1735  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{NH}$  = 3200 – 3300  $\text{cm}^{-1}$ .

5 **1a. Példa: 1-[(benziloxi)metil]-3-[1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glükopiranozil)-1H-pirrolo[2,3-b]pirid-3-il]-4-[1-(fenilszulfonil)-1H-indol-2,5-dion**

0,927 mmol A referenciapélda szerinti vegyület 40 ml száraz tetrahidrofuránban készült oldatához 1,95 mmol 2,3,4,6-tetra-O-acetilglükopiranozt és 1,95 mmol trifenilfoszfint adunk. Az elegyet -78 °C-ra hűtjük, és cseppenként hozzáadunk  
10 1,95 mmol DEAD-t. Az elegyet lassan szobahőmérsékletre melegítjük, majd további 15 órán át keverjük. Hidrolízist követően a szerves terméket etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, magnézium-szulfáton szárítjuk, és szűrjük, majd a szűrletről az oldószert lepároljuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatográfi-  
15 ásan tisztítjuk (ciklohexán/etil-acetát = 65 : 35, majd toluol/etil-acetát = 3 : 2), a  $\beta$ -glikozilezett vegyületet sárga kristályok formájában, az  $\alpha$ -glikozilezett vegyületet trifenilfoszfin-oxiddal alkotott elegyként nyerjük.

Olvadáspont: 105 – 107 °C ( $\beta$ -glikozilezett vegyület).

**1b. Példa: 1-[(benziloxi)metil]-3-(1H-indol-3-il)-4-[1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glükopiranozil)-1H-pirrolo[2,3-b]pirid-3-il]-1H-pirrol-2,5-dion**

20 0,565 mmol 1a. Példa szerinti  $\beta$ -glikozilezett vegyület 20 ml száraz tetrahidrofuránban készült oldatához 1,86 mmol 1,1 mol/literes tetrahidrofurános tetrabutilammónium-fluorid-oldatot adunk. Az elegyet 2,30 órán át szobahőmérsékleten keverjük, hidrolízist követően a szerves terméket etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, magnézium-szulfáton szárítjuk, és szűrjük. Az oldószer lepárlása után  
25 visszamaradó anyagot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk (ciklohexán/etil-acetát = 2 : 3), a kívánt terméket izoláljuk.

Olvadáspont: 117 – 119 °C.

**1c. Példa: 6-[(benziloxi)metil]-13-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glükopiranozil)-12,13-dihidro-5H-pirido[3',2':4,5]pirrolo[2,3-a]pirrolo[3,4-c]karbazol-5,7(6H)-di-  
30 on**

0,409 mmol 1b. Példa szerinti vegyület 500 ml benzolban készült oldatához 4,90 mmol jódot adunk. Az elegyet bemerülő, közepes nyomású 400 W-os UV lám-

pával ellátott kvarc reaktorban 1 óra 30 percen át besugározzuk. Ezután az oldószert lepároljuk, a nyersteget etil-acetátban vesszük fel, és vizes nátrium-tioszulfid-oldattal, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert lepároljuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk (ciklohexán/etil-acetát = 3 : 2), a kívánt terméket izoláljuk.

Olvaspnt: 109 – 111 °C.

IR (KBr),  $\nu_{C=O} = 1710, 1760 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{NH} = 3300 - 3500 \text{ cm}^{-1}$ .

10 **2. Példa: 6-(hidroximetil)-13-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glükopiranozil)-12,13-dihidro-5H-pirido[3',2':4,5]pirrolo[2,3-a]pirrolo[3,4-c]karbazol-5,7(6H)-dion**

0,067 mmol 1c. Példa szerinti vegyület 3 ml száraz metanolban és 1 ml száraz etil-acetátban készült oldatához 18,1 mg 10 % fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátort adunk. A reakcióelegyet kétszer gáztalanítjuk, majd hidrogéngáz atmoszférában (1bar) (100 kPa) szobahőmérsékleten keverjük. 24 Óra elteltével további 21,0 mg 10 % fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátort adagolunk, majd az elegyet ismét gáztalanítjuk, és további 48 órán át hidrogéngáz atmoszférában tartjuk. Az elegyet celiten szűrjük, a szilárd anyagot metanollal és etil-acetáttal mossuk, az oldószereket lepároljuk, és a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk (ciklohexán/etil-acetát = 65 : 35), a kívánt terméket izoláljuk.

20 Olvaspnt: 154 – 156 °C.

IR (KBr),  $\nu_{C=O} = 1705, 1760 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{NH} = 3200 - 3600 \text{ cm}^{-1}$ .

**3. Példa: 13-( $\beta$ -D-glükopiranozil)-12,13-dihidro-5H-pirido[3',2':4,5]pirrolo[2,3-a]pirrolo[3,4-c]karbazol-5,7(6H)-dion**

25 0,030 mmol 2. Példa szerinti vegyület 9,4 ml metanolban készült oldatához 8 ml 28 %-os vizes ammónium-hidroxid-oldatot adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 19 órán át keverjük, majd az oldószereket lepároljuk, a visszamaradó anyagot víz és etil-acetát elegyében vesszük fel, majd friten szűrjük. A kristályokat egymást követően etil-acetáttal, majd metanollal mossuk, a kívánt vegyületet sárga kristályok formájában nyerjük.

30 Olvaspnt: > 300 °C.

IR (KBr),  $\nu_{C=O} = 1710, 1740 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{NH, OH} = 3100 - 3600 \text{ cm}^{-1}$ .

**4. Példa: 9-bróm-13-(β-D-glükopiranozil)-12,13-dihidro-5H-pirido[3',2':4,5]pirrolo[2,3-a]pirrolo[3,4-c]karbazol-5,7(6H)-dion**

0,043 mmol 3. Példa szerinti vegyület 2 ml tetrahydrofuranban készült, 0 °C-ra hűtött oldatához cseppenként hozzáadjuk 0,866 mmol N-brómszukcinimid 1,5 ml tetrahydrofuranban készült oldatát. Az elegyet szobahőmérsékleten, fénytől védve 5 napon át keverjük. 15 Perces hidrolízist követően az elegyhez telített vizes nátrium-tioszulfid-oldatot adunk. A visszamaradó anyagot etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert lepároljuk róla. A visszamaradó anyagot 8 ml metanolban oldjuk, majd 9 ml 28 %-os vizes ammónium-hidroxid-oldatot adunk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékleten, fénytől védve 22 órán át keverjük, majd az oldószert lepároljuk, és a visszamaradó anyagot víz és etil-acetát elegyében vesszük fel, majd friten szűrjük. A kapott kristályokat etil-acetáttal mossuk, így a kívánt terméket nyerjük.

Olvadáspont: > 300 °C.

15 IR (KBr),  $\nu_{C=O} = 1710, 1750 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{NH} = 3200 - 3600 \text{ cm}^{-1}$ .

**5. Példa: 9-nitro-13-(β-D-glükopiranozil)-12,13-dihidro-5H-pirido[3',2':4,5]pirrolo[2,3-a]pirrolo[3,4-c]karbazol-5,7(6H)-dion**

0,061 mmol 3. Példa szerinti vegyületet 0 °C-ra hűtünk, és 0 °C hőmérsékleten cseppenként 14 ml Mallinckrodt-éter oldatot (13 ml tetrahydrofuran, 2,1 ml füstölő salétromsav) adunk hozzá. 10 Perc elteltével az elegyet szobahőmérsékletre melegítjük, és 21 órán át keverjük. Hidrolízist követően a szerves terméket etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert lepároljuk. A visszamaradó anyagot 10 ml metanolban oldjuk, majd cseppenként hozzáadunk 17 ml 28 %-os vizes ammónium-hidroxid-oldatot. Az elegyet 25 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószert lepároljuk, és a visszamaradó anyagot víz és etil-acetát elegyében vesszük fel, majd friten szűrjük. A kapott kristályokat etil-acetáttal mossuk, így a kívánt terméket nyerjük.

Olvadáspont: > 300 °C.

IR (KBr),  $\nu_{C=O} = 1710, 1760 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{NH} = 3300 - 3600 \text{ cm}^{-1}$ .

**6a. Példa:** 1-[(benziloxi)metil]-3-(1H-indol-3-il)-4-[1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\alpha$ -D-glükopiranozil)-1H-pirrolo[2,3-b]pirid-3-il]-1H-pirrol-2,5-dion

0,034 mmol 1a. Példa szerinti  $\alpha$ -glikozilezett vegyület 3 ml száraz tetrahidrofuranban készült oldatához 0,132 mmol 1,1 mol/literes tetrahidrofurános tetrabutilammonium-fluorid-oldatot adunk. A reakcióelegyet 2,30 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd hidrolízist követően a szerves terméket etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, magnézium-szulfáton szárítjuk, és szűrjük. Az oldószer lepárlása után a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk (ciklohexán/etil-acetát = 2 : 3), a kívánt terméket nyerjük.

10 **6b. Példa:** 6-[(benziloxi)metil]-13-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\alpha$ -D-glükopiranozil)-12,13-dihidro-5H-pirido[3',2':4,5]pirrolo[2,3-a]pirrolo[3,4-c]karbazol-5,7(6H)-dion

A terméket az 1c. példa szerinti eljárással állítjuk elő.

15 **7a. Példa:** 1-[(benziloxi)metil]-3-[1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glükopiranozil)-1H-indol-3-il]-4-[1-(fenilszulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]pirid-3-il]-1H-pirrol-2,5-dion

A terméket a B referenciapélda szerinti vegyület kiindulási anyagként való alkalmazásával az 1a. példa szerinti eljárással nyerjük szilikagélen végzett kromatografálást követően.

Olvadáspont: 80 – 82 °C ( $\beta$ -glikozilezett vegyület).

20 IR (KBr),  $\nu_{C=O}$  = 1710, 1760  $\text{cm}^{-1}$ .

**7b. Példa:** 1-[(benziloxi)metil]-3-[1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glükopiranozil)-1H-indol-3-il]-4-(1H-pirrolo[2,3-b]pirid-3-il)-1H-pirrol-2,5-dion

A terméket a 7a. példa szerinti vegyület kiindulási anyagként való alkalmazásával az 1b. példa szerinti eljárással nyerjük.

25 Olvadáspon: 115 – 117 °C.

IR (KBr),  $\nu_{C=O}$  = 1700, 1760  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{NH}$  = 3100 – 3600  $\text{cm}^{-1}$ .

**7c. Példa:** 6-[(benziloxi)metil]-12-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glükopiranozil)-12,13-dihidro-5H-pirido[3',2':4,5]pirrolo[2,3-a]pirrolo[3,4-c]karbazol-5,7(6H)-dion

30 A terméket a 7b. példa szerinti termék kiindulási anyagként való alkalmazásával, az 1c. példa szerinti eljárással állítjuk elő.

Olvadáspont: 166 – 168 °C.

IR (KBr),  $\nu_{C=O} = 1710, 1760 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{NH} = 3360 - 3420 \text{ cm}^{-1}$ .

**8. Példa: 6-(hidroximetil)-12-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glükopiranozil)-12,13-dihidro-5H-pirido[3',2':4,5]pirrolo[2,3-a]pirrolo[3,4-c]karbazol-5,7(6H)-dion**

0,090 mmol 7c. Példa szerinti vegyület 40 ml száraz metanolban és 20 ml száraz etil-acetátban készült oldatához 60 mg 10 % fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátort adunk. A reakcióelegyet kétszer gáztalanítjuk, majd szobahőmérsékleten hidrogéngáz atmoszférában (1 bar) keverjük. 17 Óra elteltével további 31 mg 10 % fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátort adunk az elegyhez, majd ismét gáztalanítjuk, és további 21 órán át hidrogéngáz atmoszféra alatt tartjuk. Az elegyet celiten szűrjük, a szilárd anyagot metanollal és kloroformmal mossuk, majd az oldószert lepároljuk, és a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk (ciklohexán/etil-acetát = 1 : 1), a kívánt terméket izoláljuk.

Olvadáspont: 264 – 266 °C.

IR (KBr),  $\nu_{C=O} = 1710, 1760 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{NH} = 3300 - 3600 \text{ cm}^{-1}$ .

**9. Példa: 12-( $\beta$ -D-glükopiranozil)-12,13-dihidro-5H-pirido[3',2':4,5]pirrolo[2,3-a]pirrolo[3,4-c]karbazol-5,7(6H)-dion**

0,040 mmol 8. Példa szerinti vegyület 13 ml metanolban készült oldatához 9 ml 28 %-os vizes ammónium-hidroxid-oldatot adunk. Az elegyet 15 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószert lepároljuk, és a visszamaradó anyagot víz és etil-acetát elegyében vesszük fel, majd friten szűrjük. A kapott kristályokat egymást követően etil-acetáttal, majd metanollal mossuk, így a kívánt terméket izoláljuk.

Olvadáspont: > 250 °C, bomlik.

IR (KBr),  $\nu_{C=O} = 1720, 1760 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{NH} = 3100 - 3600 \text{ cm}^{-1}$ .

**10a. Példa: 1-[(benziloxi)metil]-3-[1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glükopiranozil)-1H-pirrolo[2,3-b]pirid-3-il]-4-[1-(fenilszulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]pirid-3-il]-1H-pirrol-2,5-dion**

A terméket a C referenciapélda szerinti vegyület kiindulási anyagként való alkalmazásával, az 1a. példa szerinti eljárással nyerjük szilikagélen történő elválasztást követően.

Olvadáspont: 108 – 110 °C ( $\beta$ -glikozilezett vegyület).

IR (KBr),  $\nu_{C=O} = 1720, 1760 \text{ cm}^{-1}$ .

**10b. Példa:** 1-[(benziloxi)metil]-3-[1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozil)-1H-pirrolo[2,3-b]pirid-3-il]-4-(1H-pirrolo[2,3-b]pirid-3-il)-1H-pirrol-2,5-dion

A terméket a 10a. példa szerinti vegyület kiindulási anyagként való alkalmazásával, az 1b. példa szerinti eljárással állítjuk elő.

5 Olvadáspont: 127 – 129 °C.

IR (KBr),  $\nu_{C=O} = 1710, 1750 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{NH} = 3300 - 3500 \text{ cm}^{-1}$ .

**10c. Példa:** 6-[(benziloxi)metil]-12-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozil)-12,13-dihidro-5H-pirido[2,3-b]pirido[3',2':4,5]pirrolo[3,2-g]pirrolo[3,4-e]indol-5,7(6H)-dion

10 A 10b. példa szerinti vegyület kiindulási anyagként való alkalmazásával, az 1c. példa szerinti eljárással állítjuk elő a cím szerinti vegyületet.

Olvadáspont: 194 – 196 °C.

IR (KBr),  $\nu_{C=O} = 1690, 1730 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{NH} = 3300 - 3400 \text{ cm}^{-1}$ .

**11. Példa:** 6-(hidroximetil)-12-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozil)-12,13-dihidro-5H-pirido[2,3-b]pirido[3',2':4,5]pirrolo[3,2-g]pirrolo[3,4-e]indol-5,7(6H)-dion

0,090 mmol 10c. Példa szerinti vegyület 4,5 ml száraz metanolban és 1,5 ml száraz etil-acetátban készült oldatához 84,0 mg 10 % fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátort adunk, az elegyet kétszer gáztalanítjuk, majd szobahőmérsékleten, hidrogéngáz atmoszférában (1 bar) 24 órán át keverjük. 24 Óra elteltével további 42,0 mg 10 % fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátort adunk az elegybe, majd ismét gáztalanítjuk, és további 24 órán át hidrogéngáz atmoszférában tartjuk. Az elegyet celiten szűrjük, a szilárd anyagot metanollal és kloroformmal mossuk. Az oldószer lepárlását követően a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk (ciklohexán/etil-acetát = 3 : 2), a kívánt terméket izoláljuk.

Olvadáspont: > 300 °C.

IR (KBr),  $\nu_{C=O} = 1710, 1760 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{NH} = 3300 - 3600 \text{ cm}^{-1}$ .

**12. Példa:** 12-(β-D-glükopiranozil)-12,13-dihidro-5H-pirido[2,3-b]pirido[3',2':4,5]pirrolo[3,2-g]pirrolo[3,4-e]indol-5,7(6H)-dion

30 0,053 mmol 11. Példa szerinti vegyület 15 ml metanolban készült oldatához 13 ml 28 %-os vizes ammónium-hidroxid-oldatot adunk. Az elegyet 40 °C hőmérsékleten 21 órán át keverjük, majd az oldószert lepároljuk, és a visszamaradó anya-

got víz és etil-acetát elegyében vesszük fel, majd friten szűrjük. A kristályokat egymást követően etil-acetáttal, majd metanollal mossuk, a kívánt terméket izoláljuk.

Olvadáspont: > 300 °C.

IR (KBr),  $\nu_{C=O} = 1710, 1760 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{NH} = 3300 - 3600 \text{ cm}^{-1}$ .

5 **13. Példa:** 6-[(benziloxi)metil]-12-( $\beta$ -D-glükopiranozil)-12,13-dihidro-5H-pirido-[2,3-b]pirido[3',2':4,5]pirrolo[3,2-g]pirrolo[3,4-e]indol-5,7(6H)-dion

0,054 mmol 10c. Példa szerinti vegyület 13 ml metanolban készült oldatához 13 ml 28 %-os vizes ammónium-hidroxid-oldatot adunk, és az elegyet 19 órán át 40 °C hőmérsékleten keverjük. Ezután az oldószert lepároljuk, a visszamaradó anyagot víz és etil-acetát elegyében vesszük fel, és friten szűrjük. A kristályokat egymást követően etil-acetáttal, majd metanollal mossuk, a kívánt terméket izoláljuk.

Olvadáspont: > 300 °C.

IR (KBr),  $\nu_{C=O} = 1700, 1750 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{NH} = 3300 - 3600 \text{ cm}^{-1}$ .

15 **14a. Példa:** 3-[1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glükopiranozil)-1H-pirrolo[2,3-b]pirid-3-il]-1-metil-4-[1-(fenilszulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]pirid-3-il]-1H-pirrol-2,5-dion

A terméket a D referenciapélda szerinti vegyület kiindulási anyagként való alkalmazásával, az 1a. példa szerinti eljárással szilikagélen végzett kromatografálást követően nyerjük.

Olvadáspont: 116 – 118 °C ( $\beta$ -glikozilezett vegyület).

20 **14b. Példa:** 3-[1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glükopiranozil)-1H-pirrolo[2,3-b]pirid-3-il]-1-metil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]pirid-3-il)-1H-pirrol-2,5-dion

0,046 mmol 14a. Példa szerinti vegyület 4 ml száraz tetrahidrofuránban készült oldatához 0,137 mmol tetrabutilammónium-fluoridot adunk 1,1 mol/literes tetrahidrofurános oldat formájában. Az elegyet szobahőmérsékleten 2,30 órán át keverjük, hidrolízist követően a szerves terméket etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, magnézium-szulfáton szárítjuk, és szűrjük. Az oldószer lepárlását követően a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk (ciklohexán/etil-acetát = 3 : 7), a kívánt terméket izoláljuk.

Olvadáspont: 148 – 150 °C.

30 IR (KBr),  $\nu_{C=O} = 1700, 1760 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{NH} = 3300 - 3600 \text{ cm}^{-1}$ .

**14c. Példa:** 1-metil-3-[1-( $\beta$ -D-glükopiranozil)-1H-pirrolo[2,3-b]pirid-3-il]-4-(1H-pirrolo[2,3-b]pirid-3-il)-1H-pirrol-2,5-dion

0,054 mmol 14b. Példa szerinti vegyület 14 ml metanolban készült oldatához 10 ml 28 %-os vizes ammónium-hidroxid-oldatot adunk. Az elegyet 26 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószert lepároljuk, és a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk (etil-acetát/metanol = 9 : 1), a kívánt terméket izoláljuk.

Olvadáspont: 195 – 197 °C.

IR (KBr),  $\nu_{C=O} = 1700, 1710 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{NH} = 3200 - 3600 \text{ cm}^{-1}$ .

10 **14d. Példa:** 6-metil-12-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glükopiranozil)-12,13-dihidro-5H-pirido[2,3-b]pirido[3',2':4,5]pirrolo[3,2-g]pirrolo[3,4-e]indol-5,7(6H)-dion

A terméket a 14b. példa szerinti vegyület kiindulási anyagként való alkalmazásával, az 1c. példa szerinti eljárással állítjuk elő.

Olvadáspont: > 300 °C.

15 IR (KBr),  $\nu_{C=O} = 1703, 1757 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{NH} = 3373 \text{ cm}^{-1}$ .

**15. Példa:** 6-metil-12-( $\beta$ -D-glükopiranozil)-12,13-dihidro-5H-pirido[2,3-b]pirido[3',2':4,5]pirrolo[3,2-g]pirrolo[3,4-e]indol-5,7(6H)-dion

0,066 mmol 14c. Példa szerinti vegyület 40 ml metanolban készült oldatához 28 ml 28 %-os vizes ammónium-hidroxid-oldatot adunk, és az elegyet 55 °C hőmérsékleten 26 órán át keverjük. Az oldószert lepárlását követően a visszamaradó anyagot víz és etil-acetát elegyében vesszük fel, és friten szűrjük. A kapott kristályokat egymást követően etil-acetáttal, majd metanollal mossuk, a kívánt terméket izoláljuk.

Olvadáspont: > 300 °C.

IR (KBr),  $\nu_{C=O} = 1650, 1700 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{NH} = 3200 - 3600 \text{ cm}^{-1}$ .

25 **16a. Példa:** terc-butil-3-{4-[1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glükopiranozil)-1H-pirrolo[2,3-b]pirid-3-il]-1-metil-2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il}-1H-indol-1-karboxilát

0,491 mmol E Referenciapélda szerinti vegyület 15 ml száraz tetrahydrofuranban készült oldatához 1,09 mmol 2,3,4,6-tetra-O-acetilglükopiranozt és 1,09 mmol trifenilfoszfint adunk. Az elegyet -78 °C-ra hűtjük, és cseppenként hozzáadunk 1,09 mmol DEAD-t. Az elegyet lassan szobahőmérsékletre melegítjük, és további 15 órán át keverjük. Hidrolízist követően a szerves terméket etil-acetáttal extraháljuk, a

szerves fázisokat egyesítjük, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert lepároljuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatográfiás eljárással tisztítjuk (ciklohexán/etil-acetát/trietilamin = 4 : 1 : 1 %), a kívánt terméket izoláljuk.

Olvadáspont: 89 – 91 °C.

5 **16b. Példa:** 3-(1H-indol-3-il)-4-[1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozil)-1H-pirrolo[2,3-b]pirid-3-il]-1-metil-1H-pirrol-2,5-dion

0,114 mmol 16a. Példa szerinti vegyületet 20 ml hangyasavban oldunk. Az oldatot 24 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd cseppenként hozzáadott trietilaminnal, azután telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal semlegesítjük. Az elegyet etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd az oldószert lepároljuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk (ciklohexán/etil-acetát = 1 : 1), a kívánt terméket izoláljuk.

Olvadáspont: 119 – 121 °C.

15 IR (KBr),  $\nu_{C=O} = 1700, 1752 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{NH} = 3300 - 3500 \text{ cm}^{-1}$ .

**16c. Példa:** 13-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozil)-6-metil-12,13-dihidro-5H-pirido[3',2':4,5]pirrolo[2,3-a]pirrolo[3,4-c]karbazol-5,7(6H)-dion

A terméket a 16b. példa szerinti vegyület kiindulási anyagként való alkalmazásával, az 1c. példa szerinti eljárással állítjuk elő.

20 Olváspont: 302 – 304 °C.

IR (KBr),  $\nu_{C=O} = 1700, 1750 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{NH} = 3200 - 3600 \text{ cm}^{-1}$ .

**17. Példa:** 13-(β-D-glükopiranozil)-6-metil-12,13-dihidro-5H-pirido[3',2':4,5]pirrolo[2,3-a]pirrolo[3,4-c]karbazol-5,7(6H)-dion

0,067 mmol 16c. Példa szerinti vegyület 20 ml metanolban készült oldatához 25 31 ml 28 %-os vizes ammónium-hidroxid-oldatot adunk. Az elegyet 22 órán át 65 °C hőmérsékleten keverjük, majd az oldószert lepároljuk, a visszamaradó anyagot víz és etil-acetát elegyében vesszük fel, majd friten szűrjük. A kristályokat etil-acetáttal mossuk, a kívánt terméket izoláljuk.

Olvadáspont: > 300 °C.

30 IR (KBr),  $\nu_{C=O} = 1690, 1750 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{NH, OH} = 3300 - 3600 \text{ cm}^{-1}$ .

**18. Példa:** 13-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozil)-9-bróm-6-metil-12,13-dihidro-5H-pirido[3',2':4,5]pirrolo[2,3-a]pirrolo[3,4-c]karbazol-5,7(6H)-dion

A terméket a 16c. példa szerinti vegyület kiindulási anyagként való alkalmazásával, a 4. példa szerinti eljárással állítjuk elő.

5 Olvadáspont: 280 – 282 °C.

IR (KBr),  $\nu_{C=O} = 1700, 1760 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{NH} = 3360 - 3400 \text{ cm}^{-1}$ .

**19. Példa:** 13-(β-D-glükopiranozil)-9-bróm-6-metil-12,13-dihidro-5H-pirido[3',2':4,5]pirrolo[2,3-a]pirrolo[3,4-c]karbazol-5,7(6H)-dion

10 A terméket a 17. példa szerinti vegyület kiindulási anyagként való alkalmazásával, a 4. példa szerinti eljárással állítjuk elő.

Olvadáspont: > 300 °C.

IR (KBr),  $\nu_{C=O} = 1680, 1760 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{NH, OH} = 3300 - 3600 \text{ cm}^{-1}$ .

**20. Példa:** 12,13-(β-D-mannopiranozil)-5H-pirido[2,3-b]pirido[3',2':4,5]pirrolo[3,2-g]pirrolo[3,4-e]indol-5,7(6H)-dion

15 1. Lépés: 12-(2-O-tozil-β-D-glükopiranozil)-12,13-dihidro-5H-pirido[2,3-b]pirido[3',2':4,5]pirrolo[3,2-g]pirrolo[3,4-e]indol-5,7(6H)-dion

0,17 mmol 12. Példa szerinti vegyület 10 ml tetrahidrofuránban készült oldatához 23,5 mg kálium-karbonátot és 1,7 mmol p-toluolszulfonsav-kloridot adunk. Az elegyet 48 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd az oldószert lepároljuk, és a visszamaradó anyagot víz és etil-acetát elegyében vesszük fel, majd friten szűrjük. A kristályokat egymást követően etil-acetáttal, majd metanollal mossuk, a kívánt terméket izoláljuk.

2. Lépés: 12,13-(β-D-mannopiranozil)-5H-pirido[2,3-b]pirido[3',2':4,5]pirrolo[3,2-g]pirrolo[3,4-e]indol-5,7(6H)-dion

25 0,062 mmol 1. Lépés szerinti vegyület 1,6 ml dimetilformamidban készült oldatához 0,62 mmol nátrium-azidot adunk. Az elegyet 6 napon át 70 °C hőmérsékleten keverjük, majd lehűtjük, vízbe öntjük, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist telített NaHCO<sub>3</sub> oldattal, majd telített NaCl oldattal mossuk, és magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert lepároljuk, a visszamaradó anyagot kristályosítjuk a kívánt termék izolálására.

30

**21. Példa: 13-(β-D-glükopiranozil-6-[2-(diethylamino)etil]-12,13-dihidro-5H-pirido[3',2':4,5]pirrolo[2,3-a]pirrolo[3,4-c]karbazol-5,7(6H)-dion-di(hidrogén-klorid)**

0,102 mmol F Referenciapélda szerinti vegyület 6 ml THF-ben készült oldatához cseppenként hozzáadunk 0,153 mmol N,N-dietiléndiamint. Az elegyet 5 napon át visszafolyató hűtő alatt fénytől védve forraljuk, majd lehűtjük, és 40 ml 1 n vizes hidrogén-klorid-oldatban vesszük fel. A szerves terméket etil-acetáttal extraháljuk, a vizes fázist gyűjtjük, és pH-ját telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldat adagolásával 12-re állítjuk be. A szerves terméket etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, magnézium-szulfáton szárítjuk, és szűrjük, majd az oldószert lepároljuk. A kapott amin 500 µl metanolban készült, 0 °C-ra hűtött oldatához cseppenként hozzáadunk 200 µl 1 n vizes hidrogén-klorid-oldatot. Az elegyet 30 percig keverjük, majd az oldószert lepároljuk, a kívánt terméket izoláljuk.

Olvadáspont: > 300 °C.

**22a. Példa: 1-metil-3-[1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozil)-1H-indol-3-il]-4-[1-fenilszulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]pirid-3-il]-1H-pirrol-2,5-dion**

A terméket a G referenciapélda szerinti vegyület kiindulási anyagként való alkalmazásával, az 1a. példa szerinti eljárással állítjuk elő.

**22b. Példa: 1-metil-3-[1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozil)-1H-indol-3-il]-4-(1H-pirrolo[2,3-b]pirid-3-il)-1H-pirrol-2,5-dion**

A terméket a 22a. példa szerinti vegyület kiindulási anyagként való alkalmazásával, az 1b. példa szerinti eljárással állítjuk elő.

**22c. Példa: 6-metil-12-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozil)-12,13-dihidro-5H-pirido[3',2':4,5]pirrolo[2,3-a]pirrolo[3,4-c]karbazol-5,7(6H)-dion**

A terméket a 22b. példa szerinti vegyület kiindulási anyagként való alkalmazásával, az 1c. példa szerinti eljárással állítjuk elő.

**23. Példa: 6-metil-12-(β-D-glükopiranozil)-12,13-dihidro-5H-pirido[3',2':4,5]pirrolo[2,3-a]pirrolo[3,4-c]karbazol-5,7(6H)-dion**

A terméket a 22c. példa szerinti vegyület kiindulási anyagként való alkalmazásával, a 15. példa szerinti eljárással állítjuk elő.

**24a. Példa:** **terc-butyl-3-{4-[1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozil)-1H-pirrolo[3,2-c]pirid-3-il]-1-metil-2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il}-1H-indol-1-karboxilát**

A terméket a H referenciapélda szerinti vegyület kiindulási anyagként való alkalmazásával, a 16a. példa szerinti eljárással állítjuk elő.

**24b. Példa:** **3-(1H-indol-3-il)-4-[1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozil)-1H-pirrolo[3,2-c]pirid-3-il]-1-metil-1H-pirrol-2,5-dion**

A terméket a 24a. példa szerinti vegyület kiindulási anyagként való alkalmazásával, a 16b. példa szerinti eljárással állítjuk elő.

**24c. Példa:** **13-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozil)-6-metil-12,13-dihidro-5H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[2,3-a]pirrolo[3,4-c]karbazol-5,7(6H)-dion**

A terméket a 24b. példa szerinti vegyület kiindulási anyagként való alkalmazásával, a 16c. példa szerinti eljárással állítjuk elő.

**25. Példa:** **13-(β-D-glükopiranozil)-6-metil-12,13-dihidro-5H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[2,3-a]pirrolo[3,4-c]karbazol-5,7(6H)-dion**

A terméket a 24c. példa szerinti vegyület kiindulási anyagként való alkalmazásával, a 17. példa szerinti eljárással állítjuk elő.

**26. Példa:** **6-amino-13-(β-D-glükopiranozil)-12,13-dihidro-5H-pirido[3',2':4,5]pirrolo[2,3-a]pirrolo[3,4-c]karbazol-5,7(6H)-dion**

0,04 mmol F Referenciapélda szerinti vegyület és 384 μl hidrazin-hidrát elegyét 24 órán át keverjük. Az elegyhez 15 ml vizet, majd 20 ml 1 n vizes hidrogén-klorid-oldatot adunk, a csapadékot szűrjük, és vízzel mossuk, a kívánt terméket izoláljuk.

Olvadáspont: > 300 °C.

IR (KBr),  $\nu_{C=O} = 1700, 1750 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{NH} = 3320 - 3500 \text{ cm}^{-1}$ .

**27. Példa:** **13-(6-klór-6-deoxi-β-D-glükopiranozil)-6-metil-12,13-dihidro-5H-pirido[3',2':4,5]pirrolo[2,3-a]pirrolo[3,4-c]karbazol-5,7(6H)-dion**

0,353 mmol 17. Példa szerinti vegyület 2,5 ml piridinben készült oldatához 1,415 mmol trifenilfoszfin-oldatot, majd 0,707 mmol szén-tetrakloridot adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 2,30 órán át keverjük, majd vízbe öntjük. Az elegyet etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist egymást követően 1 n vizes hidrogén-klorid-oldattal, vízzel, majd telített NaHCO<sub>3</sub> oldattal mossuk. Az oldószert lepároljuk, a

visszamaradó anyagot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk (etil-acetát), a kívánt terméket izoláljuk.

Olvadáspont: 275 – 280 °C, bomlik.

IR (KBr),  $\nu_{C=O} = 1695, 1750 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{NH} = 3100 - 3600 \text{ cm}^{-1}$ .

5

**A találmány szerinti vegyületek farmakológiai vizsgálata**

**28. Példa: In vitro aktivitás**

**• Egér leukémia L1210**

Az egér leukémia L1210-t in vitro alkalmaztuk. A sejteket 10 % magzati borjúszérumot, 2 mmol/liter glutamint, 50 E/ml penicillint, 50 µg/ml streptomocint és 10 mmol/liter HEPES-t tartalmazó pH = 7,4-es RPMI 1640 komplett tápközegben tenyészítettük. A sejteket mikrolemezeken elosztottuk, és négy duplázódási perióduson át vagy 48 órán át citotoxikus vegyületek hatásának tettük ki. Ezután a túlélő sejtek mennyiségi meghatározására kolorimetriás vizsgálatot alkalmaztunk, a mikrotenyészet tetrazólium vizsgálatot végeztük [Microculture Tetrazolium Assay, J. Carmichael és munkatársai, Cancer Res., 47, 936 – 942 (1987)]. Eredményeinket IC<sub>50</sub> értékeként fejezzük ki, ami a citotoxikus szernek azt a koncentrációját jelöli, amely a kezelt sejtek szaporodását 50 %-kal gátolja. Minden találmány szerinti vegyület jó citotoxikus hatást fejt ki a fenti sejtvonalra vonatkozóan. A szemléltetés kedvéért megadjuk, hogy a 4., 5., 9. és 12. példák szerinti vegyületek mindegyikének IC<sub>50</sub> értéke jobb, mint 10<sup>-7</sup> mol/liter.

20

**• Humán sejtvonalak**

A találmány szerinti vegyületeket humán sejtvonalakon is vizsgáltuk az egér leukémia L1210 sejtvonalnál leírttal azonos vizsgálati rend szerint, de az inkubálási idő 2 nap helyett 4 nap. Például a 3., 4., 5., 15., 17. és 19. példák szerinti vegyületek mindegyikének IC<sub>50</sub> értéke a következő sejtvonalakra vonatkozóan 1 µmol/liter alatti: neuroblasztóma SK-N-MC, epidermoid karcinóma A431 és kissejtes tüdőkarcinóma H 69.

25

A fenti eredmények egyértelműen igazolják a találmány szerinti vegyületek erős tumorelleses hatását.

30

**29. Példa: A sejtciklusra gyakorolt hatás**

L1210 Sejteket 21 órán át 37 °C hőmérsékleten inkubálunk a vizsgálandó vegyületek különböző koncentrációi jelenlétében. Ezután a sejteket 70 térfogat%-os

etanollal fixáljuk, foszfáttal pufferolt sóoldattal kétszer mossuk, 20 °C hőmérsékleten 30 percig inkubáljuk 100 µg/ml RNS-ázt és 50 µg/ml propidium-jodidot tartalmazó foszfáttal pufferolt sóoldatban. Eredményeinket a kontrollhoz hasonlítva (kontroll : 20 %) adjuk meg azon sejtek százalékos mennyiségében, amelyek 21 óra el-  
 5 teltével a G2 + M fázisban akkumulálódnak. A találmány szerinti vegyületek különösen érdeklődést keltőek. Például a 3., 4. és 5. példa szerinti vegyületek 0,5 µmol/liter alatti koncentrációban legalább 80 %-os sejt-akkumulációt váltanak ki 21 óra alatt a G2 + M fázisban.

**30. Példa: Gyógyászati készítmény : injektálható oldat**

3. Példa szerinti vegyület	10 mg
Injekciós minőségű desztillált víz	25 ml

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

### 1. Az (I) általános képletű vegyületek – a képletben

•  $W_1$  és  $W_2$  mindegyike, a szénatomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, fenil- vagy piridilcsoportot alkot, ahol a  $W_1$  vagy  $W_2$  csoportok legalább egyike piridilcsoportot alkot,

•  $R_1$  és  $R_2$  azonos vagy különböző, jelentésük egymástól függetlenül U-V általános képletű csoport, ahol:

√ U jelentése egyszeres vegyértékkötés vagy egyenes vagy elágazó láncú 1 - 6 szénatomos alkilénlánc, amely adott esetben egy vagy több azonos vagy különböző csoporttal helyettesített lehet, a helyettesítők halogénatom és hidroxilcsoport, és/vagy az alkilénlánc adott esetben egy vagy több telítetlen kötést tartalmazhat,

√ V jelentése hidrogénatom, halogénatom, ciano-, nitro-, azido-, egyenes vagy elágazó láncú 1 – 6 szénatomos alkil-, aril-, aril(1 – 6 szénatomos alkil)- (ahol az alkil egység egyenes vagy elágazó láncú), hidroxil-, egyenes vagy elágazó láncú 1 – 6 szénatomos alkoxi-, ariloxi-, aril(1 – 6 szénatomos alkoxi)- (ahol az alkoxi egység egyenes vagy elágazó láncú), formil-, karboxil-, aminokarbonil-,  $-NR_6R_7$ ,  $-C(O)-T_1$ ,  $-C(O)-NR_6-T_1$ ,  $-NR_6-C(O)-T_1$ ,  $-O-C(O)-T_1$ ,  $-C(O)-O-T_1$ ,  $-O-T_2-NR_6R_7$ ,  $-O-T_2-OR_6$ ,  $-O-T_2-CO_2R_6$ ,  $-NR_6-T_2-NR_6R_7$ ,  $-NR_6-T_2-OR_6$ ,  $-NR_6-T_2-CO_2R_6$  és/vagy  $-S(O)_t-R_6$  általános képletű csoport,

ahol

$\Rightarrow R_6$  és  $R_7$  azonos vagy különböző, jelentésük hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú 1 – 6 szénatomos alkilcsoport, arilcsoport, és/vagy aril(1 – 6 szénatomos alkil)-csoport (ahol az alkil egység egyenes vagy elágazó láncú), vagy  $R_6 + R_7$  a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, telített monociklusos vagy biciklusos 5 – 10-atomos heterogyűrűt alkotnak, amely adott esetben a gyűrűrendszerben egy második oxigén vagy nitrogén heteroatomot is tartalmazhat, és adott esetben helyettesített lehet, a helyettesítők jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1 – 6 szénatomos alkil-, aril-, aril(1 – 6 szénatomos alkil)-csoport, ahol az alkil egység egyenes vagy elágazó láncú, hidroxil-, egyenes vagy elágazó láncú 1 – 6 szénatomos alkoxi-, amino-, egyenes vagy

- elágazó láncú mono(1 – 6 szénatomos alkil)amino- és/vagy di(1 – 6 szénatomos alkil)amino-csoport, ahol az alkil egység egyenes vagy elágazó láncú,  
 $\Rightarrow T_1$  jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1 – 6 szénatomos alkil-, aril-, aril(1 – 6 szénatomos alkil)-csoport, ahol az alkil egység egyenes vagy elágazó  
5 láncú, egyenes vagy elágazó láncú 1 – 6 szénatomos alkilencsoport, amely egy  $-OR_6$ ,  $-NR_6R_7$ ,  $-CO_2R_6$ ,  $-C(O)R_6$  és/vagy  $-C(O)NR_6R_7$  általános képletű csoporttal helyettesített, ahol  $R_6$  és  $R_7$  jelentése az előzőekben megadott, továbbá egyenes vagy elágazó láncú 2 – 6 szénatomos alkenilénlánc, amely  $-OR_6$ ,  $-NR_6R_7$ ,  $-CO_2R_6$ ,  $-C(O)R_6$  és/vagy  $-C(O)NR_6R_7$  általános képletű csoporttal helyettesített, ahol  $R_6$  és  $R_7$  jelentése az előzőekben megadott,  
10  $\Rightarrow T_2$  jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1 – 6 szénatomos alkilencsoport,  
 $\Rightarrow t$  jelentése egész szám, amelynek értéke 0 – 2, a szélsőértékeket is beleértve,
- $R_3$  jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú 1 – 6 szénatomos alkil-,  
15 aril-, aril(1 – 6 szénatomos alkil)- (ahol az alkil egység egyenes vagy elágazó láncú), cikloalkil-, cikloalkil(1 – 6 szénatomos alkil)- (ahol az alkil egység egyenes vagy elágazó láncú),  $-OR_6$ ,  $-NR_6R_7$ ,  $-O-T_2-NR_6R_7$ ,  $-NR_6-T_2-NR_6R_7$ , egyenes vagy elágazó láncú 1 – 6 szénatomos hidroxialkilamino-, di[hidroxi(1 – 6 szénatomos alkil)]amino- (ahol az alkil egység egyenes vagy elágazó láncú),  $-C(O)-R_6$ ,  $-NH-C(O)-R_6$  vagy  
20 egyenes vagy elágazó láncú 1 – 6 szénatomos alkilencsoport, amely egy vagy több azonos vagy különböző helyettesítővel helyettesített, a helyettesítők jelentése halogénatom, cianocsoport, nitrocsoport,  $-OR_6$ ,  $-NR_6R_7$ ,  $-CO_2R_6$ ,  $-C(O)R_6$  egyenes vagy elágazó láncú 1 – 6 szénatomos hidroxialkilamino-csoport, di[hidroxi(1 – 6 szénatomos alkil)]amino-csoport (ahol minden alkil egység egyenes vagy elágazó láncú)  
25 és/vagy  $-C(O)-NHR_6$  általános képletű csoport, a fenti csoportokban  $R_6$ ,  $R_7$  és  $T_2$  jelentése az előzőekben megadott,
  - $X$  jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, egyenes vagy elágazó láncú 1 – 6 szénatomos alkoxics csoport, merkaptocsoport vagy egyenes vagy elágazó láncú 1 – 6 szénatomos alkiltiocsoport,
  - 30 •  $Y$  jelentése hidrogénatom vagy
  - $X$  és  $Y$  a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak karbonil- vagy tiokarbonilcsoportot alkotnak,

- $X_1$  jelentése hidrogénatom, hidroxil-, egyenes vagy elágazó láncú 1 – 6 szénatomos alkoxi-, merkaptó- vagy egyenes vagy elágazó láncú 1 – 6 szénatomos alkiltiocsoport,
  - $Y_1$  jelentése hidrogénatom, vagy
- 5
- $X_1$  és  $Y_1$  a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, karbonil- vagy tiokarbonilcsoportot alkotnak,
  - $Q_1$  és  $Q_2$  jelentése hidrogénatom, vagy
  - $Q_1$  és  $Q_2$  a szénatomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, aromás kötést képeznek,
- 10
- $R_4$  jelentése (a) általános képletű csoport, ahol
    - √  $R_a$ ,  $R_b$  és  $R_c$  azonos vagy különböző, jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, hidroxil-, egyenes vagy elágazó láncú 1 – 6 szénatomos alkoxi-, ariloxi-, aril(1 – 6 szénatomos alkoxi)- (ahol az alkoxi egység egyenes vagy elágazó láncú), egyenes vagy elágazó láncú 1 – 6 szénatomos alkil-, aril(1 – 6 szénatomos alkil)- (ahol az alkil egység egyenes vagy elágazó láncú), aril-,  $-NR_6R_7$  (ahol  $R_6$  és  $R_7$  jelentése az előzőekben megadott), azido-,  $-N=NR_6$  (ahol  $R_6$  jelentése az előzőekben megadott),  $-O-C(O)-R_8$  általános képletű csoport, ahol  $R_8$  jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1 – 6 szénatomos alkilcsoport (amely adott esetben egy vagy több helyettesítővel helyettesített, ahol a helyettesítők jelentése halogénatom, hidroxil-, amino-, egyenes vagy elágazó láncú 1 - 6 szénatomos alkilamino- és/vagy di(1 – 6 szénatomos alkil)amino-csoport (ahol minden alkil egység egyenes vagy elágazó láncú lehet), aril-, aril(1 – 6 szénatomos alkil)- (ahol az alkil egység egyenes vagy elágazó láncú), cikloalkil- és/vagy heterocikloalkil-csoport,
- 15
- 20
- √  $R_d$  jelentése metilidéncsoport vagy  $-U_1-R_a$  általános képletű csoport, ahol  $U_1$  jelentése egyszeres vegyértékkötés vagy metilidéncsoport és  $R_a$  jelentése az előzőekben megadott,
  - √  $n$  értéke 0 vagy 1,
- 25
- $R_5$  jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú 1 – 6 szénatomos alkilcsoport, aril(1 – 6 szénatomos alkil)-csoport (ahol az alkil egység egyenes vagy elágazó láncú), arilszulfonilcsoport, egyenes vagy elágazó láncú (1 – 6 szénatomos
- 30

alkil)oxikarbonil-csoport,  $-OR_6$  vagy  $-C(O)-R_6$  általános képletű csoport (ahol  $R_6$  jelentése az előzőekben megadott),

- $R_4$  és  $R_5$  együtt (b) vagy (c) általános képletű csoportot alkot azzal a megkötéssel, hogy ebben az esetben  $Q_1$  és  $Q_2$  együtt aromás kötést képez, a képletekben:

- 5         $\sqrt{\quad}$  az 1 jelölésű szénatom az (A) gyűrű nitrogénatomjához kapcsolódik, a 2 jelölésű szénatom a (B) gyűrű nitrogénatomjához kapcsolódik,  
         $\sqrt{\quad}$   $R_a, R_b, R_c$  és  $R_d$  jelentése az előzőekben megadott,  
         $\sqrt{\quad}$   $n$  értéke 0 vagy 1,

10        valamint a fenti vegyületek enantiomerjei és diasztereoizomerjei, valamint gyógyászati szempontból elfogadható savval vagy bázissal alkotott addíciós sói, ahol arilcsoporton fenil-, naftil-, dihidronaftil-, tetrahidronaftil-, indenil- vagy indanilcsoportot értünk, amely csoportok mindegyike adott esetben egy vagy több azonos vagy különböző helyettesítővel helyettesített lehet, a helyettesítők jelentése halogénatom, egyenes vagy elágazó láncú 1 – 6 szénatomos alkilcsoport, egyenes vagy elágazó láncú 1 – 6 szénatomos trihalogénalkil-csoport, hidroxilcsoport, egyenes vagy elágazó láncú 1 – 6 szénatomos alkoxicssoport és/vagy adott esetben egy vagy két egyenes vagy elágazó láncú 1 – 6 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített aminos-csoport.

20        2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében  $X$  és  $Y$  a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, karbonilcsoportot alkotnak, és  $X_1$  és  $Y_1$  a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, karbonilcsoportot alkotnak, valamint ezen vegyületek enantiomerjei, diasztereoizomerjei, gyógyászati szempontból elfogadható savval vagy bázissal alkotott addíciós sói.

25        3. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (IA) általános képletű vegyületek – a képletben  $R_1, R_2, R_3, R_5, R_a, R_b, R_c, R_d, W_1$  és  $W_2$  jelentése az (I) általános képletre az 1. igénypontban megadott, valamint ezen vegyületek enantiomerjei, diasztereoizomerjei és gyógyászati szempontból elfogadható savval vagy bázissal alkotott addíciós sói.

30        4. Az 1. vagy 3. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (IB) általános képletű vegyületek – a képletben  $R_1, R_2, R_3, R_5, R_a, R_b, R_c$  és  $R_d$  jelentése az (I) általános képletre megadott, valamint ezen vegyületek enantiomerjei,

diasztereoizomerjei és gyógyászati szempontból elfogadható savval vagy bázissal alkotott addíciós sói.

5 Az 1. vagy 3. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (IC) általános képletű vegyületek – a képletben  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$  és  $R_d$  jelentése az (I) általános képletre megadott, valamint ezen vegyületek enantiomerjei, diasztereoizomerjei és gyógyászati szempontból elfogadható savval vagy bázissal alkotott addíciós sói.

10 Az 1. vagy 3. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (ID) általános képletű vegyületek – a képletben  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$  és  $R_d$  jelentése az (I) általános képletre megadott, valamint ezen vegyületek enantiomerjei, diasztereoizomerjei és gyógyászati szempontból elfogadható savval vagy bázissal alkotott addíciós sói.

15 Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (IE) általános képletű vegyületek – a képletben  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ ,  $W_1$  és  $W_2$  jelentése az (I) általános képletre megadott, valamint ezen vegyületek enantiomerjei, diasztereoizomerjei és gyógyászati szempontból elfogadható savval vagy bázissal alkotott addíciós sói.

20 Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (IF) általános képletű vegyületek – a képletben  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ ,  $W_1$  és  $W_2$  jelentése az (I) általános képletre megadott, valamint ezen vegyületek enantiomerjei, diasztereoizomerjei és gyógyászati szempontból elfogadható savval vagy bázissal alkotott addíciós sói.

25 Az 1. vagy 8. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (IG) általános képletű vegyületek – a képletben  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$  és  $R_d$  jelentése az (I) általános képletre megadott, valamint ezen vegyületek enantiomerjei, diasztereoizomerjei és gyógyászati szempontból elfogadható savval vagy bázissal alkotott addíciós sói.

30 Az 1. vagy 8. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (IH) általános képletű vegyületek – a képletben  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$  és  $R_d$  jelentése az (I) általános képletre megadott, valamint ezen vegyületek enantiomerjei, diasztereoizomerjei és gyógyászati szempontból elfogadható savval vagy bázissal alkotott addíciós sói.

11. Az 1. vagy 8. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (IJ) általános képletű vegyületek – a képletben  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$  és  $R_d$  jelentése az (I) általános képletre megadott, valamint ezen vegyületek enantiomerjei, diasztereoizomerjei és gyógyászati szempontból elfogadható savval vagy bá-

5

zissal alkotott addíciós sói.

12. A 4., 5., 9. vagy 10. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyek piridingyűrűje helyettesítő nélküli.

13. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyek  $R_4$  helyettesítője (e) képletű csoport, valamint ezen vegyületek enantiomerjei, diasztereo-

10

izomerjei és gyógyászati szempontból elfogadható savval vagy bázissal alkotott addíciós sói.

14. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyek  $R_2$  helyettesítője hidrogénatom, valamint ezen vegyületek enantiomerjei, diasztereo-

15

izomerjei és gyógyászati szempontból elfogadható savval vagy bázissal alkotott addíciós sói.

15. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyek  $R_1$  helyettesítője hidrogénatom, halogénatom vagy nitrocsoporthoz, valamint ezen vegyületek enantiomerjei, diasztereoizomerjei és gyógyászati szempontból elfogadható savval vagy bázissal alkotott addíciós sói.

20

16. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó:

- 6-metil-13-( $\beta$ -D-glükopiranozil)-12,13-dihidro-5H-pirido[3',2':4,5]pirrolo[2,3-a]pirrolo[3,4-c]karbazol-5,7(6H)-dion,
- 6-metil-12-( $\beta$ -D-glükopiranozil)-12,13-dihidro-5H-pirido[2,3-b]pirido[3',2':4,5]pirrolo[3,2-g]pirrolo[3,4-e]indol-5,7(6H)-dion,
- 9-bróm-6-metil-13-( $\beta$ -D-glükopiranozil)-12,13-dihidro-5H-pirido[3',2':4,5]pirrolo[2,3-a]pirrolo[3,4-c]karbazol-5,7(6H)-dion,
- 13-( $\beta$ -D-glükopiranozil)-12,13-dihidro-5H-pirido[3',2':4,5]pirrolo[2,3-a]pirrolo[3,4-c]karbazol-5,7(6H)-dion,
- 9-nitro-13-( $\beta$ -D-glükopiranozil)-12,13-dihidro-5H-pirido[3',2':4,5]pirrolo[2,3-a]pirrolo[3,4-c]karbazol-5,7(6H)-dion,

25

30

- 12-( $\beta$ -D-glükopiranozil)-12,13-dihidro-5H-pirido[2,3-b]pirido[3',2':4,5]pirrolo[3,2-g]pirrolo[3,4-e]indol-5,7(6H)-dion,
- és 1-metil-3-[1-( $\beta$ -D-glükopiranozil)-1H-pirrolo[2,3-b]pirid-3-il]-4-(1H-pirrolo[2,3-b]pirid-3-il)-1H-pirrol-2,5-dion,

5 valamint ezen vegyületek enantiomerjei, diasztereoizomerjei és gyógyászati szempontból elfogadható savval vagy bázissal alkotott addíciós sói.

17. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítására, **azzal jellemezve**, hogy egy (II) általános képletű vegyületet – a képletben BOM jelentése benziloximetil-csoport és X, Y, X<sub>1</sub> és Y<sub>1</sub> jelentése az (I) általános képletre  
10 megadott –,

egy (III) általános képletű vegyülettel és alkilmagnézium-halogeniddel reagáltatunk – a képletben W<sub>1</sub> jelentése az (I) általános képletre megadott –, így egy (IV) általános képletű vegyületet nyerünk – a képletben X, Y, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, BOM és W<sub>1</sub> jelentése az előzőekben megadott –,

15 a kapott (IV) általános képletű vegyületet nátrium-hidrid jelenlétében benzolszulfonil-kloriddal reagáltatjuk, így az (V) általános képletű vegyületet nyerjük – a képletben BOM, X, Y, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub> és W<sub>1</sub> jelentése az előzőekben megadott –,

a kapott (V) általános képletű vegyületet lítium-hexametildiszilazán jelenlétében (VI) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk – a képletben W<sub>2</sub> jelentése az (I) általános képletre megadott –, így a (VII) általános képletű vegyületet nyerjük – a  
20 képletben BOM, X, Y, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, W<sub>1</sub> és W<sub>2</sub> jelentése az előzőekben megadott –,

a kapott (VII) általános képletű vegyületet trifenilfoszfin és dietil-azodikarboxilát jelenlétében egy (a<sub>1</sub>) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk – a képletben R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> és n jelentése az (I) általános képletre megadott –, így az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (I/a) általános képletű vegyületet nyerjük  
25 - a képletben BOM, X, Y, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub>, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> és n jelentése az előzőekben megadott –,

a kapott (I/a) általános képletű vegyületet tetrabutilammónium-fluorid tetrahidrofurános oldatával reagáltatjuk, így az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (I/b) általános képletű vegyületet nyerjük – a képletben BOM, X, Y, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>,  
30 W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub>, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> és n jelentése az előzőekben megadott –,

a kapott (I/b) általános képletű vegyületet jód jelenlétében nem-poláros és aprotikus oldószerben UV lámpával besugározzuk, így az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (I/c) általános képletű vegyületet nyerjük – a képletben BOM, X, Y, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub>, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> és n jelentése az előzőekben megadott –,

az (I/b) és (I/c) általános képletű vegyületek összességét az (I/d) általános képlet öleli fel – a képletben BOM, X, Y, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub>, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> és n jelentése az előzőekben megadott és Q<sub>1</sub> és Q<sub>2</sub> jelentése az (I) általános képletre megadott –,

a kapott (I/d) általános képletű vegyületet

• lúgos közegben (VIII) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk – a képletben Hal jelentése halogénatom és R'<sub>5</sub> jelentése az (I) általános képlet R<sub>5</sub> helyettesítőjére megadott bármely jelentés, kivéve a hidrogénatom jelentést, így az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (I/e) általános képletű vegyületet nyerjük – a képletben BOM, X, Y, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub>, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub>, n, Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub> és R'<sub>5</sub> jelentése az előzőekben megadott –,

az (I/d) és (I/e) általános képletű vegyületek összességét az (I/f) általános képlet öleli fel – a képletben BOM, X, Y, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub>, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub>, n, Q<sub>1</sub> és Q<sub>2</sub> jelentése az előzőekben megadott, R<sub>5</sub> jelentése az (I) általános képletre megadott –,

majd a kapott (I/f) általános képletű vegyületet szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében poláris oldószerben hidrogéngáz atmoszféra alá helyezük, így az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (I/g) általános képletű vegyületet nyerjük – a képletben X, Y, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub>, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub>, n, Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub> és R<sub>5</sub> jelentése az előzőekben megadott –,

majd a kapott (I/g) általános képletű vegyületet protikus közegben ammónium-hidroxid-oldattal reagáltatjuk, így az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (I/h) általános képletű vegyületet nyerjük – a képletben X, Y, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub>, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub>, n, Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub> és R<sub>5</sub> jelentése az előzőekben megadott –,

• vagy abban a sajátos esetben, ha R<sub>a</sub> jelentése tozilcsoport és Q<sub>1</sub> és Q<sub>2</sub> a szénatomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, aromás kötést alkotnak, a kapott (I/d) általános képletű vegyületet nátrium-aziddal reagáltatjuk, így az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (I/i) általános képletű vegyületet nyerjük – a képletben BOM, X, Y, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> és n jelentése az előzőekben meg-

adott –, majd a kapott (I/i) általános képletű vegyületet az előzőekben az (I/f) általános képletű vegyület kezelésére leírt módon kezeljük, így az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (I/j) általános képletű vegyületet nyerjük – a képletben X, Y, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> és n jelentése az előzőekben megadott –,

5 a kapott (I/j) általános képletű vegyületet az (I/g) általános képletű vegyületnél leírt reakciókörülményeknek tesszük ki, így az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (I/k) általános képletű vegyületet nyerjük – a képletben X, Y, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> és n jelentése az előzőekben megadott –,

• vagy abban a sajátos esetben, ha R<sub>d</sub> jelentése tozilcsoport és Q<sub>1</sub> és Q<sub>2</sub> a szénatomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, aromás kötést alkotnak, az (I/d) általános képletű vegyületet nátrium-aziddal reagáltatjuk, így az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (I/l) általános képletű vegyületet nyerjük – a képletben X, Y, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub>, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> és n jelentése az előzőekben megadott –,

10 a kapott (I/l) általános képletű vegyületet az (I/f) általános képletű vegyületnél leírthoz hasonló módon kezeljük, így az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (I/m) általános képletű vegyületet nyerjük – a képletben X, Y, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub>, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> és n jelentése az előzőekben megadott –,

20 a kapott (I/m) általános képletű vegyületet az (I/g) általános képletű vegyületeknél leírttal azonos reakciókörülményeknek tesszük ki, így az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (I/n) általános képletű vegyületet nyerjük – a képletben X, Y, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub>, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> és n jelentése az előzőekben megadott –,

az (I/h), (I/k) és (I/n) általános képletű vegyületek összessége az (I/o) általános képlettel írható le – a képletben X, Y, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, Q<sub>1</sub> és Q<sub>2</sub> jelentése az (I) általános képletre megadott –,

25 a kapott (I/o) általános képletű vegyületet vizes nátrium-hidroxid-oldattal, majd hidrogén-kloriddal reagáltatjuk, így a (IX) általános képletű vegyületet nyerjük – a képletben X, Y, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, Q<sub>1</sub> és Q<sub>2</sub> jelentése az előzőekben megadott –,

30 a kapott (IX) általános képletű vegyületet (X) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk – a képletben R<sub>3a</sub> jelentése az (I) általános képlet R<sub>3</sub> helyettesítőjére megadott a hidrogénatom jelentés kivételével –,

így az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (I/p) általános képletű vegyületet nyerjük – a képletben X, Y, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub>, R<sub>3a</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, Q<sub>1</sub> és Q<sub>2</sub> jelentése az előzőekben megadott –,

5 az (I/o) és (I/p) általános képletű vegyületek összességét az (I/q) általános képlet öleli fel – a képletben X, Y, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, Q<sub>1</sub> és Q<sub>2</sub> jelentése az (I) általános képletre megadott –,

a kapott (I/q) általános képletű vegyületet aromás elektrofil addíciós vagy aromás nukleofil addíciós reakciónak tesszük ki a szerves szintézis szakember számára jól ismert szokásos körülményei mellett, így az (I) általános képletű vegyületek  
10 szűkebb körét képező (I/r) általános képletű vegyületet nyerjük – a képletben X, Y, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, Q<sub>1</sub> és Q<sub>2</sub> jelentése az előzőekben megadott, R<sub>1a</sub> és R<sub>2a</sub> jelentése R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> előzőekben megadott jelentései azzal a megkötéssel, hogy R<sub>1a</sub> és R<sub>2a</sub> nem lehet egyidejűleg hidrogénatom –,

és az (I/a) – (I/r) általános képletű vegyületeket, amelyek együttesen az (I)  
15 általános képletű vegyületek összességét teszik ki, kívánt esetben szokásos tisztítási eljárások alkalmazásával tisztítjuk, kívánt esetben szokásos elválasztási eljárásokkal különböző izomerjeikre választjuk szét, kívánt esetben R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> és R<sub>d</sub> helyettesítőket a cukorkémia területén alkalmazott szokásos szerves szintézis eljárások alkalmazásával módosítjuk, és a vegyületeket kívánt esetben gyógyászati szempontból  
20 elfogadható savval vagy bázissal addíciós sóikká alakítjuk.

18. Gyógyászati készítmények, amelyek hatóanyagként legalább egy, az 1 - 16. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak önmagában vagy egy vagy több inert, nem-toxikus, gyógyászati szempontból elfogadható segédanyaggal vagy hordozóanyaggal kombinálva.

25 19. A 18. igénypont szerinti gyógyászati készítmények gyógyszerként való alkalmazásra rák kezelésében.

20. A (IX) általános képletű vegyületek az (I) általános képletű vegyületek szintézisének köztitermékeként való alkalmazásra.

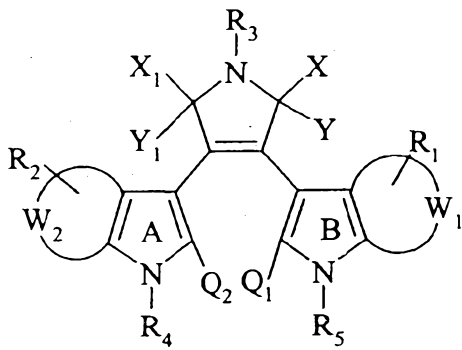
30

A bejelentő helyett a meghatalmazott:  
**DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.**

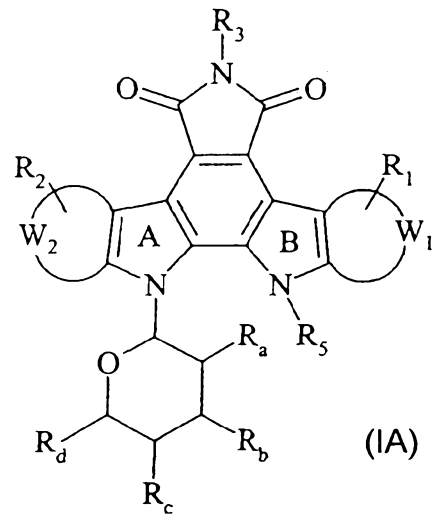
*Válas*  
Válas Györgyné dr.  
szabadalmi ügyvivő

*6 oldal. rögzítve  
2004. 06. 25. FK*

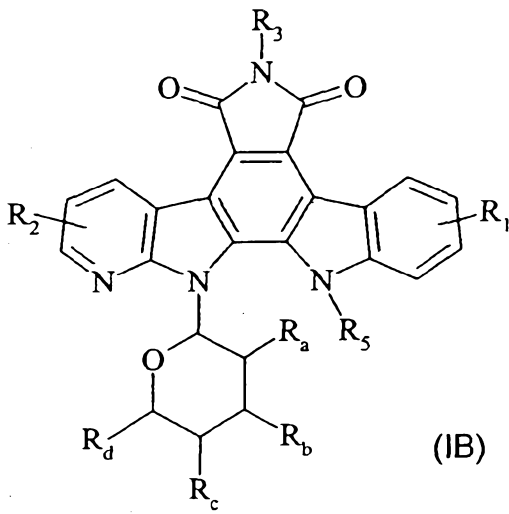
12



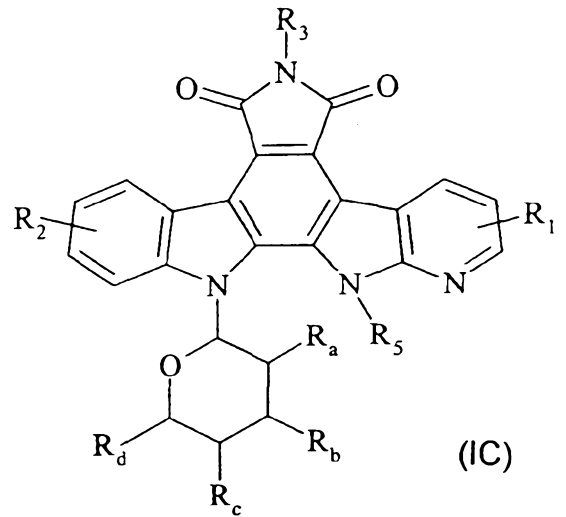
(I)



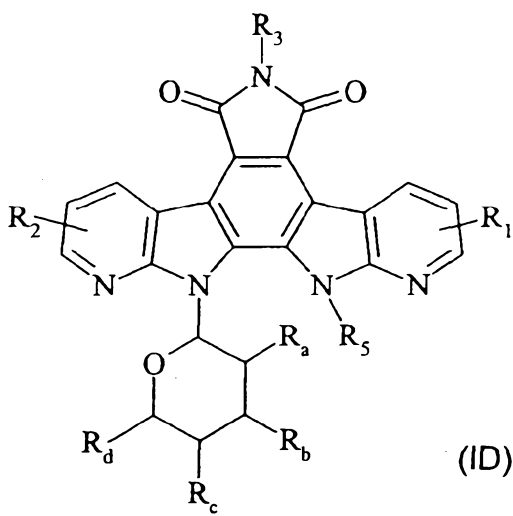
(IA)



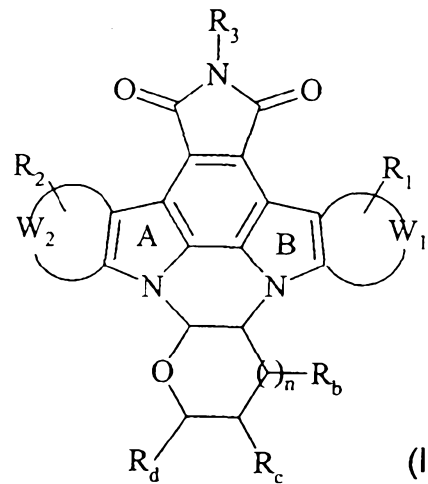
(IB)



(IC)

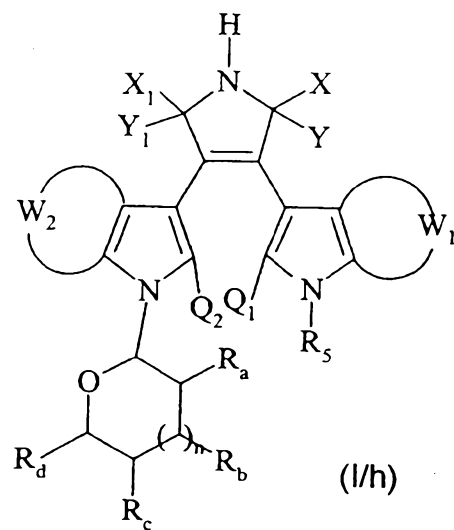
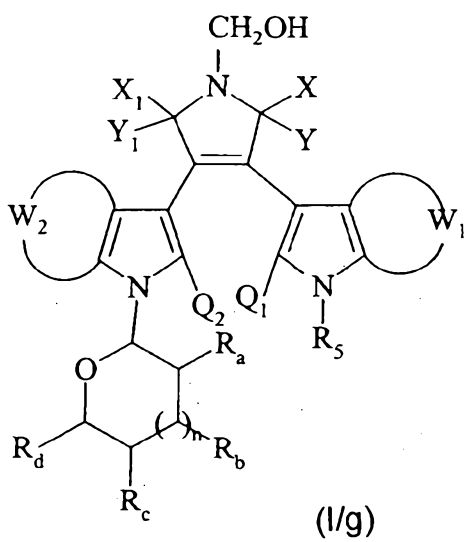
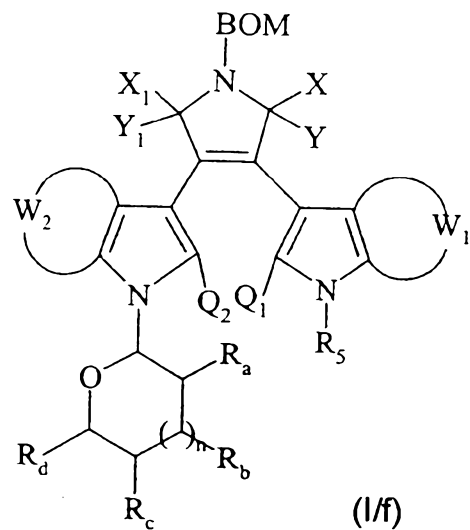
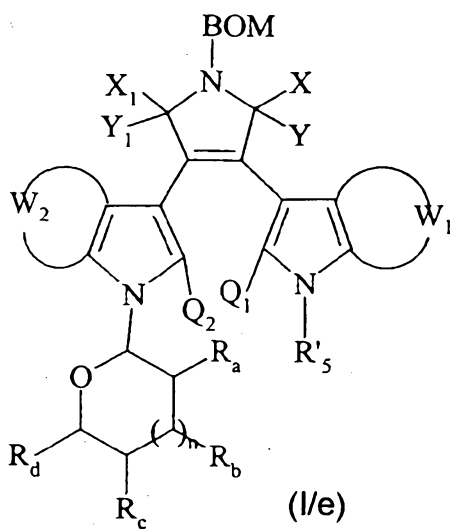
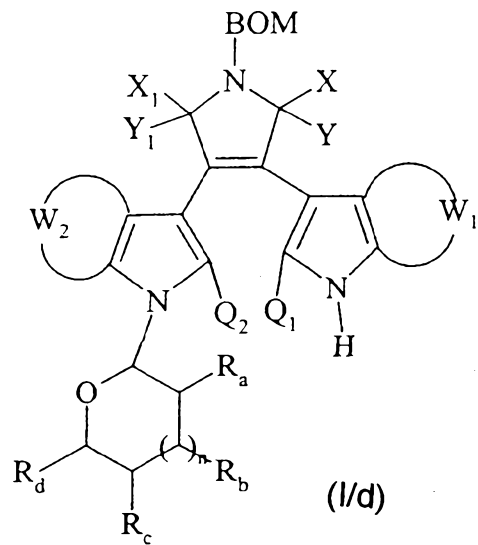
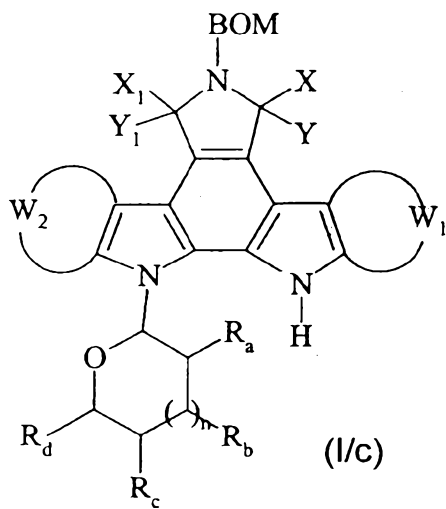


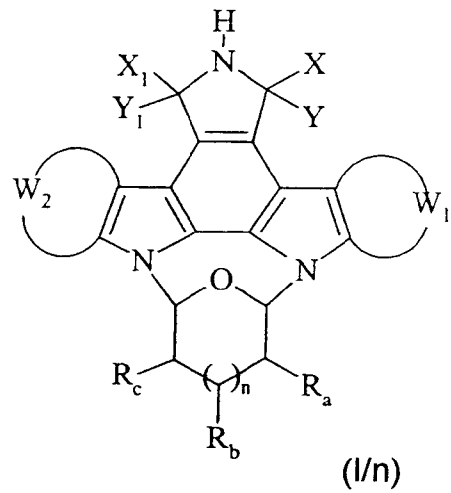
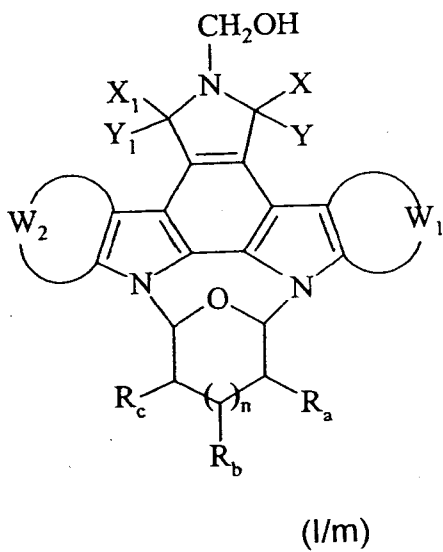
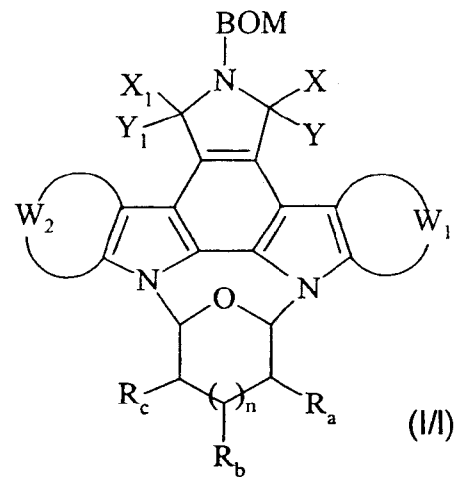
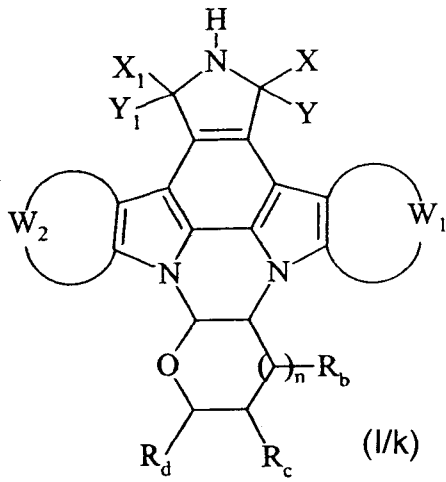
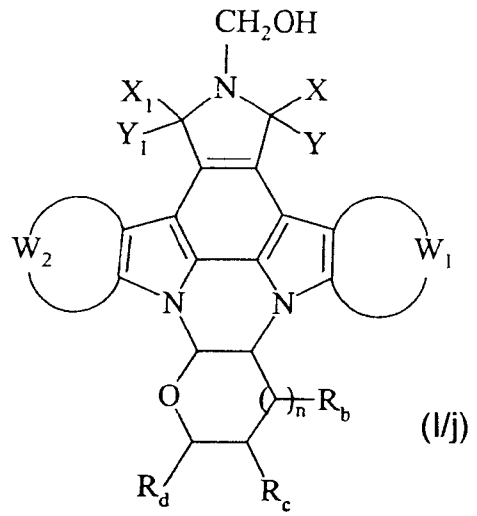
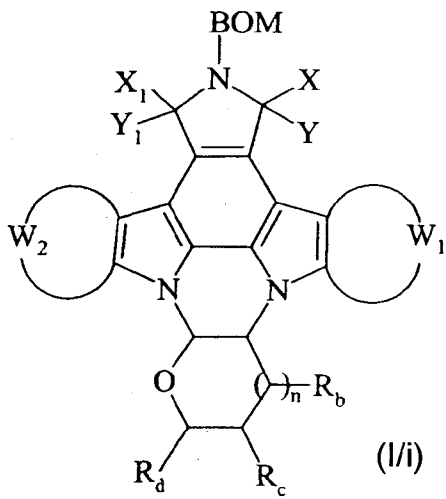
(ID)

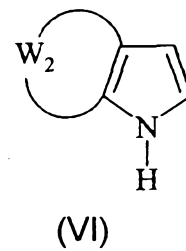
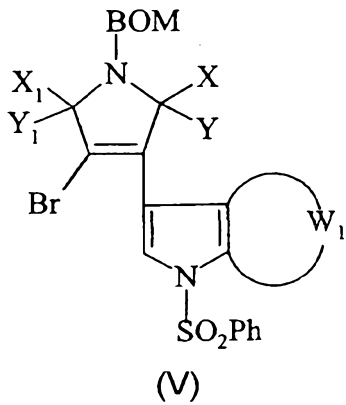
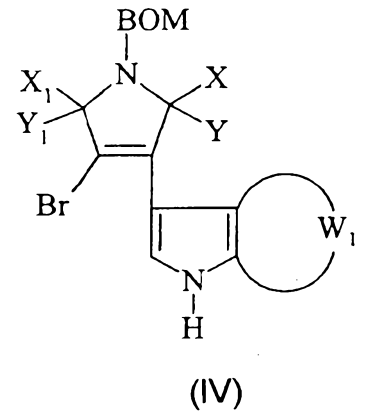
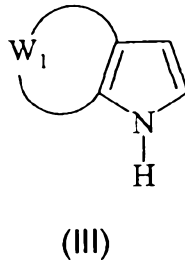
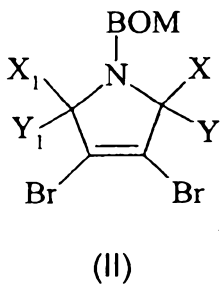
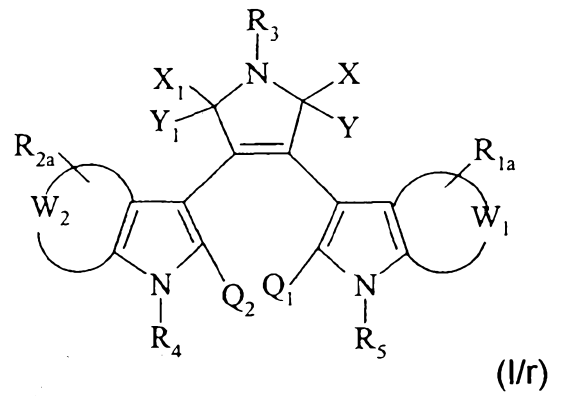
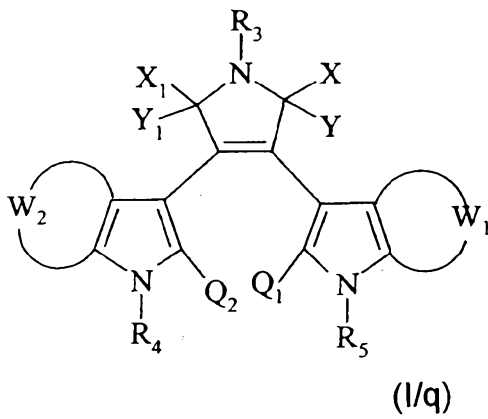
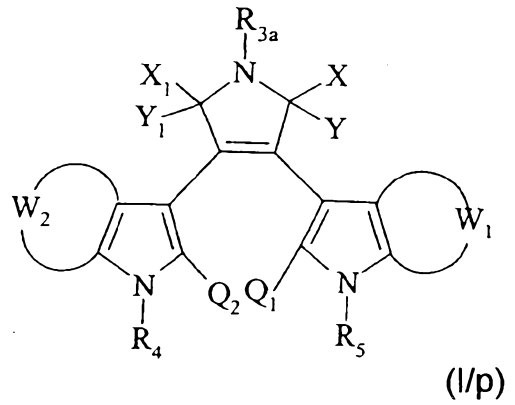
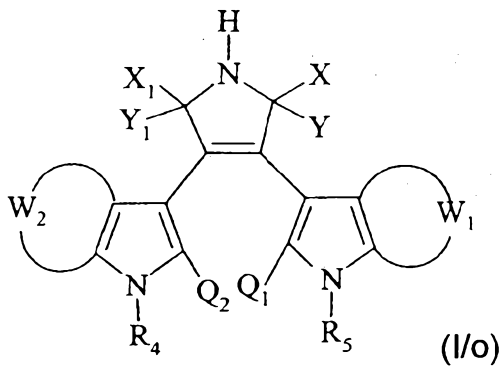


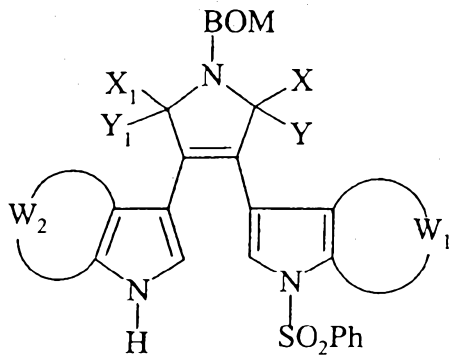
(IE)







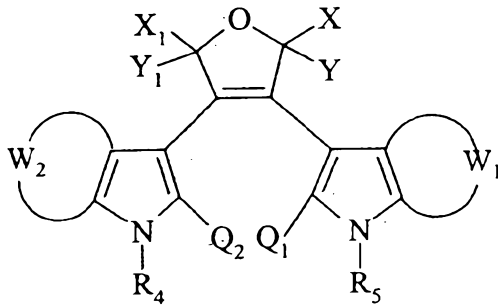




(VII)

R<sub>5</sub>-Hal

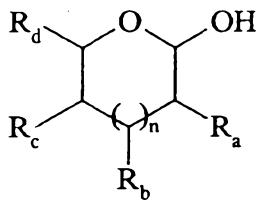
(VIII)



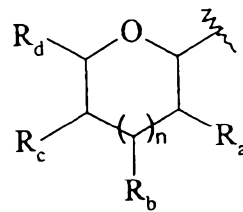
(IX)

R<sub>3a</sub>-NH<sub>2</sub>

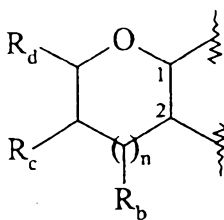
(X)



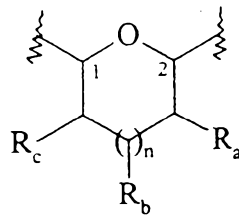
(a<sub>1</sub>)



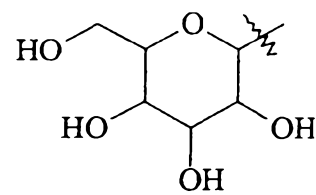
(a)



(b)



(c)



(e)