

Даний винахід стосується нових конденсованих арильних і гетероарильних місткових інденопіролокарбазолів, які тут називаються "місткові інденопіролокарбазоли". Даний винахід також стосується способів отримання і використання місткових інденопіролокарбазолів.

Речовина, що є мікробним похідним і що має назву "K-252a", представляє собою унікальну сполуку, якій за останні декілька років приділялася велика увага через велику кількість різних видів функціональної активності, якими вона володіє. K-252a представляє собою індокарбазольний алкалоїд, який спочатку виділили з культури *Nocardiosis sp.* (Kase, H. et al., 39 X Antibiotics 1059, 1986). K-252a є інгібітором декількох ферментів, що включають протеїназу C (PKC), яка грає центральну роль в регулюванні клітинних функцій, і тирозинкіназу. Представлені в літературі види функціональної активності K-252a і його похідні є численними і різноманітними: придушення пухлин (дивись патенти США №4877776; 4923986 і 5063330; Європейська публікація 238011 на ім'я Nomato); анти-інсектицидна активність (дивись < патент США №4735939); лікування запалень (дивись патент США №4816450); лікування захворювань, пов'язаних з нейрональними клітинами (дивись патент США №5461146, 5621100, 5621101; і WIPO публікацію WO 94/02488, опубліковану 3 лютого 1994 року на ім'я Cephalon, Inc. and Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd); і лікування захворювань простати (дивись патент США №5516771 і 5654427). Також є повідомлення, що K-252a придушує продукцію IL-2 (дивись Grove, D.S, et al. Experimental Cell Research 193: 175-182, 1991).

Для описаних індокарбазолів характерні декілька загальних рис. Зокрема, кожний з них містить три п'яти-членних кільця, і всі включають азотний фрагмент; крім того і стауроспорин (похідне *Streptomyces sp.*, і K-252a містять фрагмент цукру, пов'язаний двома N-глікозидними зв'язками. Як K-252a, так і стауроспорин широко вивчалися з точки зору їх застосування як терапевтичних агентів. Індокарбазоли звичайно є ліпофільними, що сприяє порівняльній легкості їх переходу через біологічні мембрани і, на відміну від білкових речовин, вони володіють більш тривалим періодом напівжиття *in vivo*.

Хоч K-252a звичайно виділяють з культурального середовища за допомогою ферментативного процесу, здійснений загальний синтез природних (+) ізомерів і не природних (-) ізомерів, в яких три хіральні атоми вуглецю цукру мають протилежні конфігурації (дивись Wood et al., J Am. Chem. Soc. 117: 10413, 1995 і WIPO публікація WO 97/07081). Однак, ці способи синтезу незручні для практичного застосування при комерційному використанні.

Крім індокарбазольних алкалоїдів, представлених K-252a і стауроспорином, отримані синтетичні невеликі органічні молекули, які є біологічно активними і відомі як конденсовані піролокарбазоли (дивись патент США №5475110, 5591855, 5594009, 5705511 і 5616724).

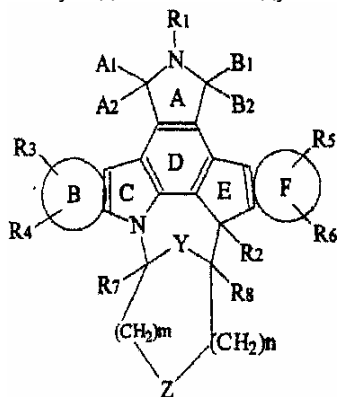
Також відомі конденсовані ізоіндолини, які представляють собою молекули, що не містять індол, і які можуть бути хімічно синтезовані *de novo* (дивись WIPO публікацію WO 97/21677).

Також є повідомлення про певні макроциклічні похідні біс-індолізмалеїмідів (дивись, наприклад патент США №5710145, 5672618, 5552396 і 5545636).

Також повідомляється про індопіролокарбазоли похідного цукру (дивись WIPO публікацію WO 98/07433).

При цьому залишається потреба в нових піролокарбазольних похідних, що мають корисні властивості. На цей і на інші важливі аспекти і направлено даний винахід.

Даний винахід направлений на нові конденсовані арильні і гетероарильні місткові індопіролокарбазоли, які тут називаються "містковими індопіролокарбазолами". Представницькі сполуки даного винаходу мають загальну Формулу I:



I

Складаючи її члени і переважні варіанти здійснення далі розкриті детально. Ці сполуки, нарівні з іншим, придатні для посилення активності, індукованої трофічним чинником в клітинах, реагуючих на трофічний чинник, як, наприклад, в холінергічних нейронах, і можуть також функціонувати як агенти, сприяючи виживанню інших видів нейрональних клітин, наприклад, допамінергічних і глютаматергічних, і внаслідок цього є корисними фармакологічними і терапевтичними агентами. Дані сполуки також придатні в лікуванні захворювань, пов'язаних зі зниженням CH₂T активності або загибеллю або поразкою мотонейронів спинного мозку, і також корисні при хворобах, пов'язаних з апоптотичною загибеллю клітин периферичної і центральної нервових систем, імунної системи і при запальних захворюваннях.

Певні описані тут місткові індопіролокарбазольні сполуки також можуть знайти застосування в лікуванні хворобливих станів, що включають злоякісну проліферацію клітин, таких як рак.

Також розкриваються композиції, що містять дані сполуки, і способи використання представлених сполук. Також розкриваються методики отримання справжніх місткових індопіролокарбазолів. Інші зручні способи отримання стануть очевидні для фахівців в даній області техніки після ознайомлення із даним описом. Ці і інші особливості сполук даного винаходу нижче представлені більш детально. Короткий опис

малюнків.

Фігура 1 представляє собою схематичне зображення, що показує загальний спосіб отримання місткових інденопіролокарбазолів.

Фігура 2 представляє собою схематичне зображення, що показує загальний спосіб отримання місткових інденопіролокарбазолів.

Фігура 3 представляє собою схематичне зображення, що показує загальний спосіб отримання пов'язаних зі смолою інденопіролокарбазолів.

Фігура 4 представляє собою схематичне зображення, що показує отримання захищених, розчинних інденопіролокарбазолів.

Фігура 5 представляє собою схематичне зображення, що показує отримання проміжної речовини V.

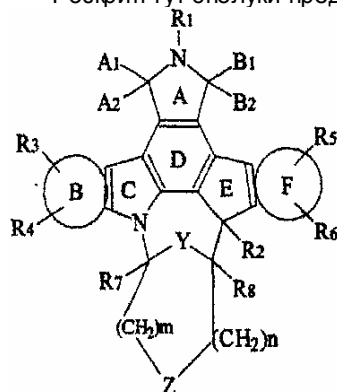
Фігура 6 представляє собою схематичне зображення, що показує отримання місткових інденопіролокарбазолів з використанням способу А.

Фігура 7 представляє собою схематичне зображення, що показує отримання місткових інденопіролокарбазолів з використанням способу В.

Фігура 8 представляє собою схематичне зображення, що показує отримання заміщених по кільцю В місткових інденопіролокарбазолів.

Фігура 9 представляє собою схематичне зображення, що показує отримання похідних Е кільця місткових інденопіролокарбазолів.

Розкриті тут сполуки представляють собою місткові інденопіролокарбазоли, представлені формулою I:



I

де

кільце В і кільце F, незалежно один від одного і кожне разом з атомами вуглецю, з якими воно пов'язане, вибрано з групи, що складається з

а) ненасиченого 6-членного карбоциклічного ароматичного кільця, в якому від 1 до 3 атомів вуглецю можуть бути замінені атомами азоту;

б) ненасиченого 5-членного карбоциклічного ароматичного кільця і

с) ненасиченого 5-членного карбоциклічного ароматичного кільця, в якому або

1) один атом вуглецю замінений атомом кисню, азоту або сірки;

2) два атоми вуглецю замінені атомом сірки і азоту, атомом кисню і азоту або двома атомами азоту, або

3) три атоми вуглецю замінені трьома атомами азоту;

R¹ вибраний з групи, що складається з

а) H, заміщеного або незаміщеного алкілу, що має від 1 до 4 атомів вуглецю, заміщеного або незаміщеного арилу, заміщеного або незаміщеного арилалкілу, заміщеного або незаміщеного гетероарилу або заміщеного або незаміщеного гетероарилалкілу;

б) -C(=O)R⁹, де R⁹ вибраний з групи, що складається з алкілу, арилу і гетероарилу;

с) -OR¹⁰, де R¹⁰ вибраний з групи, що складається з H і алкілу, що має від 1 до 4 атомів

вуглецю

д) -C(=O)NH₂, NR¹¹R¹², -(CH₂)_pNR¹¹R¹², -(CH₂)_pOR¹⁰, -O(CH₂)_pOR¹⁰ і -O(CH₂)_pNR¹¹R¹², де p приймає значення від 1 до 4 і де або

1) R¹¹ R¹² кожний незалежно один від одного вибраний з групи, що складається з H, алкілу, що має від 1 до 4 атомів вуглецю, або

2) R¹¹ і R¹² разом утворюють зв'язуючу групу формули - (CH₂)₂-X¹-(CH₂)₂-, де X¹ вибраний з групи, що складається з -O-, -S- і -CH₂-;

R² вибраний з групи, що складається з H, алкілу, що має від 1 до 4 атомів вуглецю, -OH, алкокси, що має від 1 до 4 атомів вуглецю, -OC(=)R⁹, -OC(=O)NR¹¹R¹², -O(CH₂)_pNR¹¹R¹², -O(CH₂)_pOR¹⁰, заміщеного або незаміщеного арилалкілу, що має від 6 до 10 атомів вуглецю, заміщеного або незаміщеного гетероарилалкілу;

R³, R⁴, R⁵ і R⁶ кожний незалежно вибраний з групи, що складається з

а) H, арилу, гетероарилу, F, Cl, Br, I, -CN, CF₃, -NO₂, -OH, -OR⁹, -O(CH₂)_pNR¹¹R¹², -OC(=O)R⁹, -OC(=O)NR²R⁷, -OC(=O)NR¹¹R¹², -O(CH₂)_pOR¹⁰, -CH₂OR¹⁰, -NR¹¹R¹², -NR¹⁰S(=O)₂R⁹, -NR¹⁰C(=O)R⁹,

б) -CH₂OR¹⁴, де R¹⁴ представляє собою залишок амінокислоти після видалення гідроксильної групи карбоксильної групи;

с) -NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², -CO₂R², -C(=O)R², -C(=O)NR¹¹R¹², -CH=NOR², -CH=NR⁹, -(CH₂)_pNR¹¹R¹² - (CH₂)_pNHR¹⁴ або -CH=NNR²R^{2A}, де R^{2A} такий же, як R²

д) -S(O)YR², -(CH₂)_pS(O)YR⁹, -CH₂S(O)YR¹⁴, де Y рівний 0, 1 або 2;

е) алкіл, що має від 1 до 8 атомів вуглецю, алкеніл, що має від 2 до 8 атомів вуглецю, алкініл, що має від 2 до 8 атомів вуглецю, де

1) кожна алкільна, алкенільна або алкінільна група є незаміщеною або

2) кожна алкільна, алкенільна або алкінільна група є заміщеною 1-3 групами, вибраними з групи, що складається з арилу, що має від 6 до 10 атомів вуглецю, гетероарилу, арипалкокси, гетероциклоалкокси, гідроксиалкокси, алкілокси-алкокси, гідро-ксиалкілтію, алкокси-алкілтію, F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -X²(CH₂)_pNR¹¹R¹², -X²(CH₂)_pC(=O)NR¹¹R¹², -X²(CH₂)_pOC(=O)NR¹¹R¹², -X²(CH₂)_pCO₂R⁹, -X²(CH₂)_pS(O)YR⁹, -X²(CH₂)_pNR¹⁰C(=O)NR¹¹R¹², -OC(=O)R⁹, -OCONHR², -O-тетрагідропіранілу, -NR¹¹R¹², -NR¹¹C(=O)R⁹, -NR¹⁰CO₂R⁹, -NR¹⁰C(=O)NR¹¹R¹², -NHC(=NH)NH₂, NR¹⁰S(O)₂R⁹, -S(O)YR⁹, -CO₂R², -C(=O)NR¹¹R¹², -C(O)R², -CH₂OR¹⁰, -CH=NNR^{2A}, -CH=NOR², -CH=NR⁹, -CH=NNHCH(N=NH)NH₂, -S(=O)₂NR^{2A}, -P(=O)(OR¹⁰)₂, -OR¹⁴, і моносахариду, що має від 5 до 7 атомів вуглецю, де кожна гідроксильна група моносахариду незалежно одна від одної або є незаміщеною, або замінена на H, алкіл, що має від 1 до 4 атомів вуглецю, алкілкарбонілокси, що має від 2 до 5 атомів вуглецю, або алкокси, що має від 1 до 4 атомів вуглецю;

X² представляє собою O, S або NR¹⁰;

R⁷ і R⁸ незалежно один від одного вибирають з групи, що складається з H, алкілу, що має від 1 до 4 атомів вуглецю, алкокси, що має від 1 до 4 атомів вуглецю, заміщеного або незаміщеного арипалкілу, що має від 6 до 10 атомів вуглецю, заміщеного або незаміщеного гетероарипалкілу, -(CH₂)_pOR¹⁰, -(CH₂)_pOC(=O)NR¹¹R¹² і -(CH₂)_pNR¹¹R¹²; або R⁷ і R⁸ разом утворюють зв'язуючу групу формули -CH₂-X³-CH₂-, де X³ представляє собою X² або зв'язок;

m і n незалежно один від одного представляють собою 0, 1 або 2;

Y вибраний з групи, що складається з -O-, -S-, -N(R¹⁰)-, -N⁺(O⁻)(R¹⁰)-, -N(OR¹⁰)- і -CH₂-;

Z вибраний з групи, що складається із зв'язку, -O-, -CH=CH-, -S-, -C(=O)-, -CH(OR¹⁰)-, -N(R¹⁰)-, -N(OR¹⁰)-, CH(NR¹¹R¹²)-, -C(O)N(R¹⁷)-, -N(R¹⁷)C(=O)-, -N(S(O)YR⁹)-, -N(S(O)Ynr¹¹R¹²)-, -N(C(=O)R¹⁷)-, -C(R¹⁵R¹⁶)-, -N⁺(O⁻)(R¹⁰)-, -CH(OH)-CH(OH)- і CH(O(CO)R⁹)CH(CO(=O)R^{9A})-, де R^{9A} той же, що і R⁹.

R¹⁵ і R¹⁰ незалежно один від одного вибрані з групи, що складається з H, -OH, -C(O)R¹⁰, -O(C=O)R⁹, гідроксиалкілу і -CO₂R¹⁰;

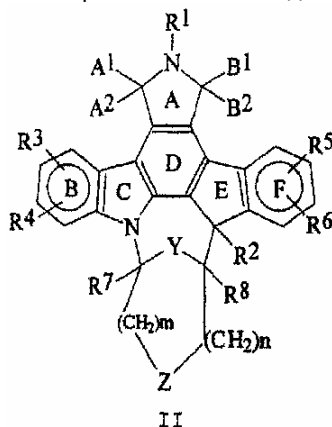
R¹⁷ вибраний з групи, що складається з H, алкілу, арилу і гетероарилу;

A¹ і A² вибрані з груп, що складаються з H і H; H і -SR²; H і -N(R²)₂; і групи, де A¹ і A² разом утворюють фрагмент, вибраний з групи, що складається з =O, =S і =NR²;

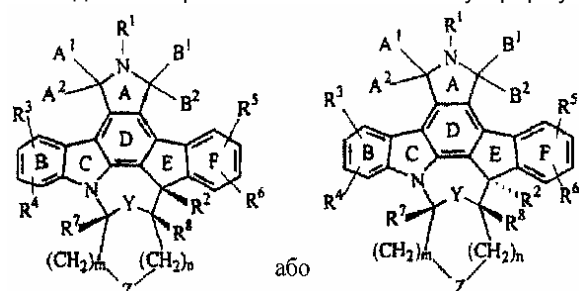
B¹ і B² вибрані з груп, що складаються з H і H; H і -SR²; H, -N(R²)₂; і групи, де B¹ і B² разом утворюють фрагмент, вибраний з групи, що складається з =O, =S і =NR²;

за умови, що принаймні одна з пар A¹ і A² або B¹ і B² утворює =O. Сполуки даного винаходу включають все діастереомери і енантіомери відносно атома вуглецю, до якого приєднуються заступники R², R⁷ і R⁸.

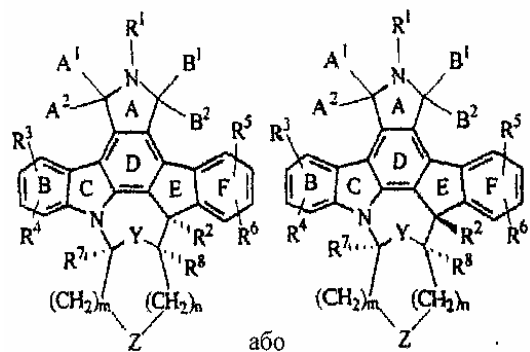
Переважні місткові інденопіролокарбазоли представлені наступною формулою:



У деяких переважних втіленнях сполук формули II, сполуки представлені діастереомерами формули



В інших переважних втіленнях сполук формули II ці сполуки представлені енантіомерами формул:



В деяких особливо переважних втіленнях кожний R^1, R^4, R^6 і R^7 представляє собою H, Y представляє собою $\neq 0$, n дорівнює 1, A^1, A^2 і B^1, B^2 представляють собою $\neq 0$ або H і H, R^2 представляє собою H, OH або нижчий алкіл. R^3 представляє собою H або заміщений алкіл, кожний R^5 і R^6 представляє собою алкокси, причому переважним є метокси, Z представляє собою зв'язок або O, і m дорівнює 1 або 2.

Chemical structures 1-6 are shown, representing various substituted indole derivatives. The structures are defined by the following substituents:

- R^3 : Substituent on the benzene ring at position 3.
- R^5 : Substituent on the benzene ring at position 5.
- CH_3 : Methyl group.
- OH : Hydroxyl group.
- CH_2CH_3 : Ethyl group.

The structures are as follows:

- Structure 1: A tricyclic indole derivative with a methyl group at position 2 and a carbonyl group at position 3.
- Structure 2: A tricyclic indole derivative with a methyl group at position 2 and a carbonyl group at position 3.
- Structure 3: A tricyclic indole derivative with a methyl group at position 2 and a carbonyl group at position 3.
- Structure 4: A tricyclic indole derivative with a methyl group at position 2 and a carbonyl group at position 3.
- Structure 5: A tricyclic indole derivative with a methyl group at position 2 and a carbonyl group at position 3.
- Structure 6: A tricyclic indole derivative with a methyl group at position 2 and a carbonyl group at position 3.

У більш переважних втіленнях R^3 і R^5 кожний незалежно один від одного вибраний з груп, що

складаються з

- а) H, гетероарилу, F, Br, -CN, CE₃, -NO₂, -OH, -OR⁹, -O(CH₂)_pNR¹¹R¹², -OC(=O)R⁹, -OC(=O)NR²R⁷, -OC(=O)NR¹¹R¹², -O(CH₂)_pOR¹⁰, -CH₂OR¹⁰, -NR¹¹R¹², -NR¹⁰S(=O)₂R⁹, -NR¹⁰C(=O)R⁹;
с) -NR¹⁰C(=O)NR¹¹R¹², -CO₂R², -C(O)R², -C(O)NR¹¹R¹², -CH=NOR², -CH=NR⁹, -(CH₂)_pNR¹¹R¹², -(CH₂)_pNHR¹⁴;
d) -S(O)_yR², -(CH₂)_pS(O)_yR⁹, -CH₂S(O)_yR¹⁴, де Y рівний 0, 1 або 2 і
е) алкілу, що має від 1 до 8 атомів вуглецю, алкенілу, що має від 2 до 8 атомів вуглецю, і алкінілу, що має від 2 до 8 атомів вуглецю, де

1) кожна алкільна, алкенільна або алкінільна група є незаміщеною або

2) кожна алкільна, алкенільна або алкінільна група є заміщеною 1-3 групами, вибраними з арилу, що має від 6 до 10 атомів вуглецю, гетероарилу, арилалкокси, гетероциклоалкокси, гідроксиалкокси, алкілокси-алкокси, гідроксиалкілію, алкокси-алкілію, F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -X₂(CH₂)_pNR¹¹R¹², -X₂(CH₂)_pC(=O)NR¹¹R¹², -X₂(CH₂)_pOC(O)NR¹¹R¹², -X₂(CH₂)_pCO₂R⁹, -X₂(CH₂)_pS(O)_yR⁹, -X₂(CH₂)_pNR¹⁰C(=O)NR¹¹R¹², -OC(O)R⁹, -OCONHR², -O-тетрагідропіранілу, -NR¹¹R¹², -NR¹⁰C(=O)R⁹, -NR¹⁰CO₂R⁹, -NR¹⁰C(=O)NR¹¹R¹², -NHC(=NH)NH₂, NR¹⁰S(O)₂R⁹, -S(O)_yR⁹, -CO₂R², -C(=O)NR¹¹R¹², -C(O)R², -CH₂OR¹⁰, -CH=NR⁹, -S(=O)₂NR^{2A}, -OR¹⁴, і моносахариду, що має від 5 до 7 атомів вуглецю, де кожна гідроксильна група моносахариду незалежно одна від одної є або ненасиченою, або замінена на H, алкіл, що має від 1 до 4 атомів вуглецю, алкілкарбонілокси, що має від 2 до 5 атомів вуглецю, або алкокси, що має від 1 до 4 атомів вуглецю.

У ще більш переважному втіленні. R⁵ незалежно вибраний з групи, що складається з H, -OR⁹, -O(CH₂)_pNR¹¹R¹², -OC(O)R⁹, -OC(=O)NR²R⁷, -OC(=O)NR¹¹R¹², -O(CH₂)_pOR¹⁰, -CH₂OR¹⁰, -NR¹¹R¹², -NR¹⁰S(=O)₂R⁹, -NR¹⁰C(=O)R⁹, -C(=O)NR¹¹R¹², -(CH₂)_pNR¹¹R¹², -S(O)_yR², -(CH₂)_pS(O)_yR⁹ і -CH₂S(O)_yR¹⁴, де Y рівний 0, 1 або 2.

Деякі особливо переважні втілення сполук формули II представляють собою II-1, II-1b, II-2, II-3, II-4a, II-4b, II-5, II-6, II-7a, II-7b, II-8, II-9, II-10, II-11, II-12, II-13, II-14a, II-14b, II-15, II-16a і II-16b, структури яких проведені нижче в таблиці 8. Деякі переважні хіральні специфічні втілення сполук з групи сполук формули II приведені в таблиці 9.

В інших варіантах втілення даний винахід пропонує фармацевтичні композиції, що включають сполуки формули I або формули II і фармацевтично прийнятний носій.

В разі певних переважних фармацевтичних композицій композиція призначена для інгібування однієї або більшої кількості видів активності trk кінази, активності VEGFR кінази або активності PDGFR, причому композиція включає сполуки формули I і фармацевтично прийнятний носій. В інших фармацевтично прийнятних композиціях, композиція призначена для посилення активності трофічного чинника або активності ChAT спинного мозку, причому композиція включає сполуку формули I і фармацевтично прийнятний носій.

В іншому варіанті переважної фармацевтичної композиції ця композиція призначена для лікування або попередження захворювань простати, таких як рак простати або доброякісна гіперплазія простати. В інших переважних фармацевтичних композиціях, композиція призначена для лікування або попередження ангіогенних захворювань, таких як ракові тверді пухлини, ендометріоз, діабетична ретинопатія, псоріаз, гемангіобластома, захворювання очей або макулярна дегенерація (дегенерація жовтої плями). У випадку інших переважних фармацевтичних композиціях, ця композиція призначена для лікування або попередження неоплазії, ревматоїдного артриту, фіброзу легень, мієлофіброзу, аномального загоєння ран, атеросклерозу або рестенозу. В інших переважних фармацевтичних композиціях ця композиція призначена для лікування або попередження хвороби Альцгеймера, аміотрофічного латерального склерозу, хвороби Паркінсона, інсульту, ішемічної хвороби, хвороби Хантінгтона, деменції при БІЛ, епілепсії, множинного склерозу, периферичній невропатії або поразці мозку або спинного мозку.

В інших втіленнях даний винахід пропонує спосіб інгібування активності trk кінази, що включає доставку (введення) сполуки формули I в кількості, достатній для отримання результату у вигляді ефективного інгібування. В переважному втіленні сполука формули I призначена для лікування запальних захворювань, В іншому переважному втіленні рецептор trk кінази представляє собою trk A.

В інших втіленнях даний винахід пропонує спосіб лікування або попередження захворювань простати, який включає введення хворому, потребуючому подібного лікування або профілактики, терапевтично ефективної кількості сполуки формули I. В переважному втіленні захворювання простати представляє собою рак простати або доброякісну гіперплазію простати.

В інших втіленнях даний винахід пропонує спосіб лікування або попередження ангіогенних захворювань, при яких активність VEGFR кінази сприяє розвитку патологічних станів, що включає застосування сполуки формули I в кількості, достатній для отримання результату у вигляді контакту рецептора чинника зростання судинного ендотелію із сполукою в кількості, ефективній для його інгібування.

В іншому втіленні даний винахід пропонує спосіб лікування або попередження ангіогенних захворювань, який включає застосування хворим, потребуючим подібного лікування або попередження, терапевтично ефективної кількості сполуки формули I. В переважному втіленні ангіогенне захворювання представляє собою ракову тверду пухлину, макулярну дегенерацію, ендометріоз, діабетичну ретинопатію, псоріаз або гемангіобластома.

В інших втіленнях даний винахід пропонує спосіб лікування або попередження захворювань, при яких активність PDGFR сприяє розвитку патологічного стану, що включає застосування сполуки формули I в кількості, достатній для отримання результату у вигляді контакту рецептора чинника зростання тромбоцита із сполукою в кількості, ефективній для його інгібування. У іншому втіленні даний винахід пропонує спосіб лікування або запобігання різним патологічним станам, який включає введення хворим, потребуючим подібного лікування або профілактики, терапевтично ефективної кількості сполуки формули I. В переважному втіленні захворювання представляє собою неоплазію, ревматоїдний артрит, фіброз легкого, мієлофіброз, патологічне загоєння ран, атеросклероз і рестеноз.

В інших втіленнях даний винахід пропонує спосіб лікування захворювань, що характеризуються аберантною активністю клітин, відповідальних за трофічний чинник, що включає застосування сполуки

формули I в кількості достатній для отримання контакту рецептора трофічного чинника клітин із сполукою в кількості, ефективній для його інгібування. У переважних втіленнях активність клітин, реагуючих на трофічний чинник, представляє собою активність ChAT. У іншому втіленні даний винахід пропонує спосіб лікування або попередження хвороби Альцгеймера, аміотрофічного латерального склерозу, хвороби Паркінсона, інсульту, ішемічної хвороби, хвороби Хантінгтона, деменції при ВІЛ, епілепсії, м'язового склерозу, периферичної невропатії або поразки мозку або спинного мозку, який включає застосування хворим, потребуючим подібного лікування або профілактики, терапевтично ефективної кількості сполуки формули I.

Сполуки даного винаходу включають всі діастереомери і енантіомери. Сполуки формули (I) також називаються тут, як сполука (I), що стосується і сполук формул з іншими номерами.

При використанні тут термін "карбоциклічний" стосується циклічних груп, в яких кільцеву частину утворюють тільки атоми вуглецю. Термін "гетероцикло" і "гетероциклічний" стосується циклічних груп, в яких кільцева частина включає принаймні один гетероатом, такий як O, N або S.

При використанні тут термін "алкіл" означає алкільну групу з прямим ланцюгом, циклічну або з розгалуженим ланцюгом, що має від 1 до 8 атомів вуглецю, таких як метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, ізоаміл, неопентил, 1-етилпропіл, гексил, октил, циклопропіл і циклопентил. Алкільний фрагмент алкіл-утримуючої групи, такий як алкокси, алкоксикарбонільна і алкіламінокарбонільна групи, може бути таким же, як визначено вище для алкілу. Нижчі алкільні групи, що є переважними, представляють собою такі алкільні групи, які визначені вище, і які містять від 1 до 4 атомів вуглецю. Потрібно розуміти, що термін "алкеніл" включає прямі або розгалужені вуглеводневі ланцюги, що мають принаймні один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок. Приклади алкенільних груп включають етенільні і пропенільні групи. Потрібно розуміти, що при використанні тут термін "алкініл" включає прямі або розгалужені вуглеводневі ланцюги, що мають принаймні один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок. Приклади алкінільних груп включають етинільну або пропенільну групи.

Ацильний фрагмент ацил-утримуючих груп, таких як ацилокси групи, включає алканойльну групу з прямим або розгалуженим ланцюгом, що має від 1 до 6 атомів вуглецю, таку як форміл, ацетил, пропаноіл, бутирил, валеріл, пивалоіл або гексаноіл.

При використанні тут термін "арил" означає групу, що має від 6 до 12 атомів вуглецю, таких як феніл, біфеніл і нафтил. Переважні арильні групи включають незаміщені або заміщені фенільні і нафтильні групи. При використанні тут термін "гетероарил" означає арильну групу, в якій один або більша кількість кільцевих атомів вуглецю замінені на гетеро (тобто не вуглецеві) атоми, такі як O, N або S. Переважні гетероарильні групи включають пиридиньну, пиримидиньну, піроліньну, фурильну, тієніньну, імідазоліньну, триазоліньну, тетразоліньну, хіноліньну, ізохіноліньну, бензоімідазоліньну, тіазоліньну, піразоліньну і бензотіазоліньну групи.

Потрібно розуміти, що термін "аралкіл" (або "арилалкіл") означає групу, що має від 7 до 15 атомів вуглецю, що складається з алкільної групи, яка несе арильну групу. Приклади аралкільних груп включають бензилньну, фенілільньну, бензгідрилньну і нафтилметильньну групи. Алкільні групи і алкільні фрагменти що містяться серед груп-заступників, таких як аралкільна, алкокси, арилалкокси, гідроксиалкокси, алкокси-алкокси, гідрокси-алкілтіо, алкокси-алкілтіо, алкілкарбонілокси, гідроксиалкільна і ацилокси групи, можуть бути заміщеними або незаміщеними. Заміщена алкільна група має від 1 до 3 незалежно вибраних заступників, переважно гідрокси, нижчої алкокси, нижчої алкокси-алкокси, заміщеної або незаміщеної арилалкокси-нижчої алкокси, заміщений або незаміщений гетероарилалкокси-нижчої алкокси, заміщений або незаміщений арилалкокси, заміщений або незаміщений гетероциклоалкокси, галоген, карбоксил, нижчий алкоксикарбоніл, нітро, аміно, моноіди ди-нижчий алкіламіно, діоксолан, діоксан, дитіолан, дитіон, фуран, лактон або лактам.

Заміщена арильна, заміщена гетероарильна і заміщена аралкільна групи мають кожна від 1 до 3 незалежно вибраних заступників, які переважно представляють собою нижчий алкіл, гідрокси, нижчий алкокси, карбокси, нижчий алкоксикарбоніл, нітро, аміно, моно- або ди-нижчий алкіламіно і галоген.

Гетероциклічні групи, утворені з атомом азоту, включають піролідинильну, пиперидинильну, пиперидино, морфолінильну, морфоліно, тіоморфоліно, N-метилпиперазинильну, індолільну, ізоіндолільну, імідазолньну, імідазолінільну, оксазолінільну, оксазолньну, триазолньну, тіазолінільну, тіазолньну, піразолньну, піразолонову і триазолньну групи. Гетероциклічні групи, утворені з атомом кисню, включають фуран, тетрагідрофуран, піран і тетрагідропіранову групи.

"Гідроксиалкільні" групи представляють собою алкільні групи, які мають приведену тут гідроксильну групу. Галогени включають фтор, хлор, бром і йод.

При використанні тут термін "гетероарилалкіл" означає арилалкільну групу, яка містить гетероатом. Термін "окси" вказує на присутність атома кисню. Так "алкокси" групи представляють собою алкільні групи, які приєднані через атом кисню, і "карбонілокси" групи представляють собою карбонільні групи, які приєднані через атом кисню.

Термін "гетероциклоалкокси" означає алкокси групу, яка має гетероциклогрупу, приєднану до алкільного фрагмента, і термін "арилалкокси" означає алкокси групу, яка має арильну групу, приєднану до алкільного фрагмента. Термін "алкілкарбонілокси" означає групу формули -O-C(=O)-алкіл.

При використанні тут термін "алкілокси-алкокси" означає алкокси групу, яка містить алкілокси заступник, приєднаний до її алкільного фрагмента. Термін "алкокси-алкілтіо" означає алкілтіо групу (тобто групу формули -S-алкіл), яка містить алкокси заступник, приєднаний до її алкільного фрагмента. Термін "гідрокси-алкілтіо" означає групу алкілтіо (тобто групу формули -S-алкіл), яка містить гідрокси заступник, приєднаний до її алкільного фрагмента.

При використанні тут термін "моносахарид" має своє загальноприйняте значення, а саме - простий цукор.

При використанні тут термін "амінокислота" означає молекулу, що містить як аміногрупу, так і карбоксильну групу. Втілення амінокислот включають α -амінокислоти; тобто, карбонові кислоти загальної формули $\text{HOOC-CH}(\text{NH}_2)$ -(бічний ланцюг).

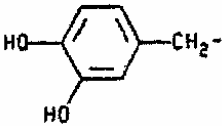
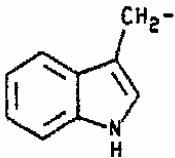

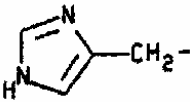
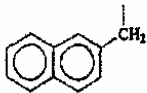
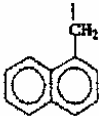
Бічні ланцюги амінокислот включають фрагменти природного і неприродного походження. Бічні

ланцюги амінокислот неприродного походження (тобто, не натурального) представляють собою такі фрагменти, які використовуються замість природних бічних ланцюгів амінокислот в, наприклад, аналогах амінокислот. Дивись, наприклад, Lehninger, Biochemistry, Second Edition, Worth Publishers, Inc, 1975, pages 73-75, включений тут як посилання.

Переважні α -амінокислоти включають гліцин, аланін, пролін, глютамінову кислоту і лізин, що має D конфігурацію, L конфігурацію або у вигляді рацемату.

Бічні ланцюги представлених далі характерних α -амінокислот показані нижче в таблиці 1.

Таблиця 1

CH_3-	$\text{HS}-\text{CH}_2-$
$\text{HO}-\text{CH}_2-$	$\text{HO}_2\text{C}-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2-$
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-$	CH_3-CH_2-
$\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$	$\text{CH}_3-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
	$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
	$\text{CH}_3-\text{CH}(\text{OH})-$
	$\text{HO}_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{NHC}(=\text{O})-\text{CH}_2-$
	
	$\text{HO}_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
	$\text{NH}_2\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
	$(\text{CH}_3)_2-\text{CH}-$
	$(\text{CH}_3)_2-\text{CH}-\text{CH}_2-$
	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
	$\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
	$\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$
	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$

У деяких переважних втіленнях групи-заступники для сполук формул I і II включають залишок амінокислоти після видалення гідроксильного фрагмента її карбоксильної групи; тобто групи формули - $\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{NH}_2)-$ (бічний ланцюг).

Функціональні групи, присутні в сполуці формули I, можуть містити захисні групи. Наприклад, амінокислотні заступники бічного ланцюга сполуки формули I можуть бути замінені захисною групою, такою як бензилоксикарбонільна або трет-бутоксикарбонільна групи. Захисні групи відомі per se, як хімічні функціональні групи, які можуть бути вибірково приєднані або видалені з функціонально активних груп, таких як гідроксильні групи і карбоксильні групи. Ці групи присутні в хімічних сполуках, щоб забезпечити функціональну інертність до умов хімічної реакції, яких зазнає дана сполука. У даному винаході може бути використана будь-яка з різноманітних захисних груп. Однією такою захисною групою є бензилоксикарбонільна (Cbz; Z) група. Відповідно до даного винаходу інші переважні захисні групи можна знайти у Green, T.W. and Wuts, P.G.M., "Protective Groups in Organic Synthesis" 2d. Ed., Wiley & Sons, 1991.

Місткові інденопіролокарбазольні сполуки володіють очевидними важливими видами функціональної фармакологічної активності, яка знаходить застосування в різних областях, включаючи як дослідницьку, так і лікувальну області. Ці похідні придатні як терапевтичні агенти. Активність даних сполук демонструє позитивний вплив на функцію і/або виживання клітин, реагуючих на трофічний чинник. Вплив на функціонування і/або виживання клітин, реагуючих на трофічний чинник, наприклад, клітин нейронного походження, продемонстрований з використанням наступних аналізів: (1) тест з холінацетилтрансферазою культури спинного мозку ("ChAT"); або тест активності нейронного ChAT культури базального переднього мозку.

При використанні тут термін "ефект", коли він використовується для визначення терміну "функція" і "виживання" означає позитивну або негативну зміну або зміну. Ефект, який є позитивним, може стосуватися "підвищення" або "посилення", і ефект, який є негативним, може стосуватися "придушення" або "зниження".

При використанні тут термін "посилювати" або "посилення", коли використовується для визначення

терміну "функція" або "виживання" означає, що присутність місткового інденопіролокарбазольної сполуки має позитивний ефект на функцію і/або виживання клітин, реагуючих на трофічний чинник, в порівнянні з клітинами у відсутності сполуки. Для прикладу, не обмежуючись цим, якщо розглядати виживання, наприклад, холінергічних нейронів, сполука буде явно підвищувати виживання популяції холінергічних нейронів при ризику їх загибелі (внаслідок, наприклад, поранення, хворобливого стану, дегенеративних умов або природних процесів) в порівнянні з популяцією холінергічних нейронів при відсутності подібної сполуки, якщо оброблена популяція має відносно більш тривалий період функціонування, ніж необроблена популяція.

При використанні тут термін "придушувати" і "придушення" означає, що специфічна відповідь вказаного об'єкта (наприклад, ферментативна активність) відносно знижується в присутності місткової інденопіролокарбазольної сполуки.

При використанні тут термін "trk" стосується сімейства нейротрофічних рецепторів з високої афінністю, що включає trk A, trk B і trk C, і інші пов'язані з мембраною білки, з якими може зв'язуватися нейротрофін.

При використанні тут придушення VEGFR означає можливість застосування, наприклад, в захворюваннях, в яких ангиогенез грає важливу роль, таких як ракові тверді пухлини, ендометріоз, діабетична ретинопатія, псоріаз, гемангіобластома, а також очні захворювання і рак.

Придушення trk означає можливість застосування при, наприклад, захворюваннях простати, таких як рак простати і доброякісна гіперплазія простати, і при лікуванні запальних болів.

Придушення рецептора чинника зростання з тромбоцитів (PDGFR) означає можливість застосування при, наприклад, різних формах неоплазії, ревматоїдному артриті, фіброзі легенів, мієлофіброзі, патологічному загоєнні ран, кардіоваскулярних порушеннях, таких як атеросклероз, рестеноз, пост-ангіопластичний рестеноз і т.д.

При використанні тут термін "рак" і "раковий" стосується будь-якого злоякісного проліферації клітин у ссавців. Приклади включають рак простати, доброякісну гіперплазію простати, рак яєчника, молочної залози, мозку, легенів, підшлункової залози, тонкого кишечника і прямої кишки, шлунку, тверді пухлини, рак області голови і шиї, нейробластоми, ниркову клітинну карциному, лімфому, лейкомію, інші відомі злоякісні розростання гемопоетичної системи, і інші відомі ракові захворювання.

При використанні тут терміни "нейрон", "клітини нейронного (нейронального) походження" і "нейронні клітини" включають, не обмежуючись ними, гетерогенну популяцію різних видів нейронів, що мають один або багато трансмітерів і/або одну або багато функцій; переважно, вони є холінергічними і сенсорними нейронами. При використанні тут фраза "холінергічний нейрон" означає нейрони центральної нервової системи (CNS) і периферичної нервової системи (PNS), нейротрансмітерами яких є ацетилхолін; а якості прикладу можна привести базальний передній мозок, смугасте тіло, і нейрони спинного мозку. При використанні тут словосполучення "сенсорний нейрон" включає нейрони, реагуючі на зовнішній вплив (наприклад, температуру, рушення) зі сторони, наприклад, шкіри, м'язів і суглобів; прикладом є нейрон дорсального кореневого ганглію.

Словосполучення "клітина, реагуюча на трофічний чинник", при використанні тут означає клітину, яка має рецептор, з яким трофічний чинник може специфічно зв'язуватися; сюди входять, наприклад, нейрони (наприклад, холінергічні і сенсорні нейрони) і ненеуронні клітини (наприклад, моноцити і неопластичні клітини).

Описані тут місткові інденопіролокарбазольні сполуки знаходять застосування як в дослідницькій, так і в медичній області, наприклад, в придушенні ферментативної активності. Наприклад, в дослідницькій діяльності, сполука може бути використана при розробці тестів і моделей для подальшого вивчення ролі, яку, грає придушення серин/треонін або тирозин протеїнкінази (наприклад, PKC, trk тирозинкінази) в механізмі розвитку пов'язаних з ним порушень функцій і захворювань. У терапевтичній області сполуки, які придушують подібні види ферментативної активності, можуть бути використані для придушення руйнівних наслідків діяльності цих ферментів у відношенні, наприклад, таких захворювань, як рак.

Як демонструють приведені нижче приклади, придушення ферментативної активності з використанням місткових інденопіролокарбазольних сполук може бути визначене за допомогою, наприклад, наступних тестів:

1. Тест на придушення активності тирозинкінази trk A;
2. Придушення NGF-стимульованого фосфорилування trk в препараті суцільних клітин;
3. Тест на придушення кінази рецептора чинника зростання судинного ендотелію (VEGFR).
4. Тест на активності придушення PKC і
5. Тест на придушення PDGFR.

Місткові інденопіролокарбазольні сполуки, що описуються тут, можуть бути використані для посилення функцій і/або виживання клітин нейронного походження у ссавців, наприклад, людини. У цьому значенні сполуки можуть бути використані самі по собі або з іншими сконденсованими піролокарбазолами і/або індолокарбазолами, або в поєднанні з іншими корисними молекулами, які також виявляють явну активність по впливу на функцію і/або виживання певних клітин.

Різноманітність неврологічних захворювань варіює в залежності від нейронних клітин, які гинуть, ушкоджуються, функціонально зазнають ризику, аксонної дегенерації, при ризику смерті і т.д. Ці порушення включають, не обмежуючись ними: хворобу Альцгеймера, поразки моторних нейронів (наприклад, аміотрофічний латеральний склероз); хвороба Паркінсона; цереброваскулярні порушення (наприклад, інсульт, ішемія); хвороба Хантінгтона, деменція при БІЛ; епілепсія; множинний (розсіяний) склероз; периферичні нейропатії (наприклад, такі, які торкаються DRG нейрони при пов'язаній з хіміотерапією периферичній нейропатологією), включаючи діабетичну нейропатію; захворювання, викликані збудливими амінокислотами; і захворювання, пов'язані з стресом або проникаючою поразкою мозку або спинного мозку.

ChAT каталізує синтез нейротрансмітера ацетилхоліну і він вважається ферментативним маркером для функціонального холінергічного нейрона. Функціональний нейрон також здібний до виживання. Виживання нейрона оцінюється за величиною специфічного поглинання і ферментативній конверсії барвника (наприклад, кальцеїну AM) живими нейронами.

Через різноманітність в їх корисних властивостях, місткові інденопіролокарбазольні сполуки розкриті

тут, знаходять застосування в різних областях. Ці сполуки можуть використовуватися в розробці *in vitro* моделей виживання нейронних клітин, функціонування, ідентифікації або для скринінга інших синтетичних сполук, які мають активність, подібну активності інденопіролокарбазольних сполук. Сполуки можуть застосовуватися в науковій області для дослідження, характеристики і визначення молекулярних мішеней, пов'язаних з функціональними відповідями. Наприклад, шляхом радіомаркування місткового інденопіролокарбазольної сполуки, пов'язаної з характерною клітинною функцією (наприклад, мітогенезом), може бути визначено, виділено, і очищено для визначення їх характеристик область-мішень, з якою зв'язується похідне.

Сполуки можуть бути придатні, *inter alia*, не тільки для підвищення активності індукованої трофічним чинником, клітин, реагуючих на трофічний чинник, наприклад, холінергічних нейронів, але вони також можуть функціонувати як агенти, сприяючі виживанню інших типів нейронних клітин, наприклад, допамінергічних або глутаматергічних. Чинник зростання може регулювати виживання нейронів шляхом запуску каскадного потоку невеликих GTP зв'язуючих білків *ras*, *rac* і *cdc42* (Denhardt, D.T., *Biochem. J.*, 1996, 318, 729). Характерно, що активація *ras* призводить до фосфорилування і активування внутрішньоклітинної рецептор-активуючої кінази (ERK), яка пов'язана з біологічним зростанням і процесами диференціації. Стимуляція *rac/cdc42* призводить до зростання активації JNK і p38, відповідям, які пов'язані зі стресом, апоптозом і запаленням. Хоч відповіді чинника спочатку здійснюються через ERK шлях, вплив на ці останні процеси може призводити до альтернативних механізмів виживання нейронів, які можуть бути подібні властивостям виживання при посиленні чинника зростання (Xia et al., *Science*, 1995, 270, 1326). Сполуки також можуть діяти як агенти, сприяючі виживанню нейронних і ненейронних клітин за допомогою механізму що стосується, але також відмінного від механізму виживання, медіованого чинником зростання, наприклад, шлях придушення JNK і p38 MAPK, що може призвести до виживання шляхом інгібування процесу апоптотичної загибелі клітин.

Дані сполуки придатні в лікуванні захворювань, пов'язаних зі зниженням активності ChAT або загибеллю, пошкодженням мотонейронів спинного мозку, і також знаходять застосування, наприклад, при захворюваннях, пов'язаних з апоптотичною загибеллю клітин центральної або периферичної нервової системи, імунної системи, і при запальних захворюваннях.

Описані тут місткові інденопіролокарбазольні сполуки також можуть знайти застосування в лікуванні хворобливих станів, що включають проліферацію злоякісних клітин, таких як багато видів рака.

Фармацевтично прийнятні солі сполук (I) включають фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти, солі металів, амонієві солі, солі приєднання органічних амінів і солі приєднання амінокислот. Прикладами солей приєднання кислот є солі приєднання неорганічних кислот, таких як хлористоводнева, сірчана і фосфорна, і органічних кислот, таких як ацетат, малеат, фумарат, тартрат, цитрат і лактат; прикладами солей металів є солі лужних металів, таких як літієва сіль, натрієва сіль і калієва сіль, солі лужноземельних металів, така як сіль магнію і сіль натрію, сіль кальцію і сіль цинку; прикладами амонієвих солей є сіль амонію і сіль тетраметиламонію; прикладами солей приєднання органічного аміну є солі з морфоліном і пиперидином; і прикладами солей приєднання амінокислот є солі з гліцином, фенілаланіном, глутаміновою кислотою і лізином.

Запропоновані тут сполуки можуть бути складені у вигляді фармацевтичних композицій, шляхом змішування з фармацевтично прийнятними нетоксичними ексципієнтами і носіями. Такі композиції можуть бути приготовані для парентерального використання, зокрема в формі рідких розчинів або суспензій; або для орального застосування, зокрема в формі таблеток або капсул; або для інтраназального застосування зокрема в формі порошків, крапель для носа або аерозолів; або для дермального застосування, через, наприклад, нашірний пластир.

Композиції зручно застосовувати в дозованій формі, причому вони можуть бути приготовані будь-якими способами, добре відомими в фармацевтичній області, наприклад, як описано у Rimington's Pharmaceutical Sciences (Mack Pub. Co., Easton, PA, 1980). Готові препаративні форми для парентерального застосування можуть містити в якості звичайних ексципієнтів стерильну воду або фізіологічний розчин, поліалкіленгліколи, такі як поліетиленгліколь, масла, зокрема рослинного походження, гідровані нафталін і тому подібні. Зокрема, біосполучні, біодеградуєчі лактидні полімери, лактид/гліколидні сополімери або поліоксиетилен-поліоксипропіленові сополімери, можуть служити придатними ексципієнтами для контролю вивільнення активних сполук. Інші потенційно придатні системи для парентерального ведення цих активних сполук включають частки етиленвінілацетатного сополімеру, осмотичні насоси, інфузійні імплантаційні системи і ліпосоми. Готові препаративні форми для інгаляційного застосування містять в якості ексципієнтів, наприклад, лактозу, або можуть бути у вигляді водних розчинів, що містять, наприклад, поліоксиетилен-9-лауриловий ефір, глікохолят або деоксигхолят, або масляні розчини для використання у вигляді крапель для носа, або у вигляді гелю, що застосовується інтраназально. Готові препаративні форми для парентерального застосування також можуть включати глікохолят для буккального застосування, саліцилат для ректального застосування або лимонну кислоту для вагінального застосування. Готові препаративні форми для трансдермального введення у вигляді пластиру переважно представляють собою ліпофільні емульсії.

Сполуки даного винаходу можуть використовуватися як єдиний активний агент в фармацевтичній композиції. Але альтернативно, вони можуть використовуватися і в поєднанні з іншими активними інгредієнтами, наприклад, іншими чинниками зростання, які сприяють виживанню нейронів або аксональної регенерації при різних захворюваннях.

Сполуки формули I і їх фармацевтично прийнятні солі можуть застосовуватися орально або не орально, наприклад, у вигляді мазей або ін'єкцій. Концентрація сполук даного винаходу в терапевтичній композиції може бути різною. Концентрація залежить від таких чинників, як загальна доза лікарського засобу, що призначається, хімічні характеристики (наприклад, гідрофобність) сполуки, що застосовується, шлях введення, вік, вага тіла і симптоматика хворого і т.д. Звичайно сполуки даного винаходу пропонуються у вигляді розчинів в фізіологічному буферному розчині, що містить від біля 0,1 до 10% об'єм/вага сполуки для парентерального застосування. Звичайна доза коливається від біля 1мкг/кг до біля 1г/кг ваги тіла на день; переважна доза коливається від біля 0,01мг/кг до 100мг/кг ваги тіла на день, і переважно біля 0,1-

20мг/кг від одного до чотирьох разів на день. Переважна доза лікарського засобу, призначеного для застосування, звичайно залежить від таких чинників, як вигляд і міра прогресування захворювання, загальний стан здоров'я конкретного хворого, відносна біологічна ефективність вибраної сполуки, вигляд препарату сполуки, ексципієнт і шлях введення.

Сполуки формули I і їх фармацевтично прийнятні солі можуть призначатися самі по собі або в формі різних фармацевтичних композицій, у відповідності з фармакологічною активністю і метою застосування. Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу можуть бути отримані змішуванням до однорідного стану ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі в якості активного інгредієнта з фармацевтично прийнятним носієм. Носій має широкий спектр форм відповідно до придатних для застосування форм композиції. Бажано, щоб такі фармацевтичні композиції готувалися у вигляді одиної дозованої форми для орального і не орального застосування. Форми для не орального застосування включають мазі і ін'єкційні форми.

Таблетки можуть бути отримані загальноприйнятим способом з використанням таких ексципієнтів, як лактоза, глюкоза, сахароза, маніт і метилцелюлоза, дезінтегруючі агенти, такі як крохмаль, альгінат натрію, карбоксиметилцелюлоза кальцію і кристалічна целюлоза, мастильні речовини, такі як стеарат магнію і тальк, зв'язуючі агенти, такі як желатин, полівініловий спирт, полівінілпіролідон, гідроксипропілцелюлоза і метилцелюлоза, сурфактанти, такі як складний ефір жирних кислот і сахарози і складний ефір жирних кислот і сорбіту, і тому подібні. Переважно, щоб кожна таблетка містила 15-300мг активного інгредієнта.

Гранули можуть бути отримані загальноприйнятим способом з використанням таких ексципієнтів, як лактозою і сахароза, дезінтегруючих агентів, такі як крохмаль, зв'язуючі речовини, таких як желатин; і їм подібні. Порошки можуть бути отримані загальноприйнятим способом з використанням таких ексципієнтів, як лактоза і маніт і їм подібні. Капсули можуть бути отримані загальноприйнятим способом з використанням желатину, води, сахарози, гуміарабіку, сорбіту, гліцерину, кристалічної целюлози, стеарату магнію, тальку і їм подібним. Переважно, щоб капсула містила 15-300мг активного інгредієнта.

Препарати у вигляді сиропу можна отримати звичайним способом з використанням таких цукрів, як сахароза, вода, етанол і їм подібні.

Мазі можна отримати загальноприйнятим способом з використанням таких мазевих основ, як вазелін, рідкий парафін, ланолін і макроголота, емульгаторів, таких як лаурилат натрію, бензалконію хлорид, моноскладний ефір жирних кислот і сорбіту, карбоксиметилцелюлози натрію і гуміарабіку і їм подібних.

Препарати для ін'єкцій можна отримати загальноприйнятим способом, використовуючи розчинники, такі як вода, фізіологічний розчин, рослинні масла (наприклад, оливкове масло і арахісове масло), етилолеат і пропіленгліколь, солюбілізуючі агенти, такі як бензоат натрію, саліцилат натрію і уретан, ізотонічні агенти, такі як хлорид натрію і глюкоза, консерванти, такі як фенол, крезол, пара-гідроксибензойний складний ефір і хлорбутанол, антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота і піросульфід натрію, і їм подібні.

Далі винахід ілюструється за допомогою наступних прикладів, які призначені для роз'яснення винаходу. Ці приклади ніяким чином не обмежують об'єм розкриття даного винаходу.

Приклади

Приклад 1

Придушення активності trkA тирозинкінази.

Вибрані місткові іденіпіролокарбазольні сполуки тестують на їх здатність інгібувати кіназу активність цитоплазматичного домену людського trkA експресуючого бакуловірус, використовуючи раніше описаний тест на основі ELISA (Angeles et al., Anal. Biochem. 236: 49-55, 1996). Коротко, 96-луночну мікротитровальний планшет покривають розчином білка злиття людської рекомбінантної фосфорилази C- γ 1/глутатіон S-трансферази (Rotin et al., EMBO J., 11:559-567, 1992). Стадії інгібування проводяться в 100мкл тестових сумішах, що містять 50мМ Hepes, pH 7,4, 40мкМ АТФ, 10мМ MnCl₂, 0,1% БСА, 2% ДМСО і інгібітор в різних концентраціях. Реакцію ініціюють додаванням кінази trkA і залишають для протікання протягом 15 хвилин при 37°C. До фосфотирозину (UBI) додають антитіла, з подальшим додаванням вторинного фермент-кон'югованого антитіла, лужного фосфатаза-міченого антимишачого IgG кози (Bio-Rad). Активність пов'язаного ферменту вимірюється за допомогою системи з посиленням детектування (Gibco-BRL). Дані інгібування аналізують з використанням сигмоїдального рівняння залежності доза-відповідь (змінний кутовий коефіцієнт) в системі обрахування GraphPad. Prism. Концентрація, при якій досягається 50% інгібування активності кінази, приймають за "IC₅₀". Результати підсумовувані в таблиці 2.

Таблиця 2

Інгібуюча дія місткових іденіпіролокарбазольних сполук на активність trkA кінази

Сполука №	trkA (% інг. @ 300нМ) IC ₅₀ нМ
II-1	13
II-2	(20)
II-3	9
II-4a	76
II-4b	16
II-5	72
II-6	6
II-7a	11
II-7b	5
II-8	254
II-9	(34)
II-10	(17)

II-11	121
II-12	17
II-14a	14
II-14b	242

Приклад 2

Придушення NGF-стимульованого trkA фосфорилування в препараті суцільних клітин

Придушення NGF-стимульованого фосфорилування trkA вибраними містковими інденопіролокарбазольними сполуками здійснюють з використанням модифікованої методики, як описано нижче, з раніше описаної в патенті США № 5516771). NIH3T3 клітини вміщені до trkA вирощують в 100мм чашках. Субконфлюентні клітини вміщують в умови сироваточного голодування шляхом заміни середовища на вільне від сироватки 0,05% BSA-DMEM, що містить сполуки (100нМ і 1мкМ) або ДМСО (додають до контролю) на одну годину при 37°C. Потім до клітин додають NGF (Harlan/Bioproductions for Science) в концентрації 10нг/мл на 5 хвилин. Клітини лізують в буфері, що містить детергент і інгібітори протеази. Освітленні клітинні лізати доводять до норми білка, використовуючи BCA спосіб, і потім лізати імунопреципітують з анти-trkA антитілами. Були отримані поліклональні анти-trkA антитіла проти пептиду, відповідного 14 амінокислотам на карбокси кінці trkA (Martin-Zanca et al., Mol. Cell. Biol. 9: 24-33, 1989). Імунні комплекси збирають на гранули Сефарози з протеїном A (Sigma Chem. Co., St. Louis, MO), розділені за допомогою SDS електрофорезу на поліакриламідному гелі (SDS-PAGE), і переносять на полівінілідендифторидну мембрану (PVDF). Мембрану піддають імуноблоттингу з анти-фосфотирозинними антитілами (UBI) з подальшою інкубацією з пероксидазою хрину, сполученою з антимишачим IgG (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA). Фосфорильовані протеїни візуалізують, використовуючи ECL (Amersham Life Science, Inc., Arlington Heights, IL). Площу смуги поглинання trkA протеїну вимірюють і порівнюють з NGF стимульованим контролем. Використовують систему обрахування інгібування, беручи за основу процентне пониження в смузі білка trkA, оцінюючи таким чином: 0 = немає зниження; 1 = 1-25%; 2 = 26-49%; 3 = 50-75%; 4 = 76-100%. Результати представлені нижче в таблиці 3.

Таблиця 3

Вплив місткових інденопіролокарбазольних сполук на NGF-стимульоване фосфорилування trkA в NIH3T3 клітинах

Сполука №	Обрахування інгібування	
	при 100нМ	при 1000нМ
II-1	3	4
II-3	1	4
II-4b	0	2
II-6	4	4
II-7a	3	4
II-7b	3	4

Приклад 3

Придушення кіназної активності рецептора чинника зростання судинного ендотелію

Місткові інденопіролокарбазольні сполуки досліджувалися на їх переважний вплив на кіназну активність домен кінази рецептора VEGF, експресуючого бакуловірус (flk-1 людини, KDR, VEGFR²), використовуючи описану вище методику ELISA для кінази trkA. Кіназна реакційна суміш, що містить 50мМ Hepes, pH 7,4, 40мкМ ATP, 10мМ MnCl₂, 0,1% BCA, 2% ДМСО і різні концентрації інгібітору, переносять на планшети, покриті PLC-γ/GST. Додають кіназу VEGFR, і реакцію залишають протікати протягом 15 хвилин при 37°C. Детектування продукту фосфорилування здійснюється додаванням анти-фосфотирозинових антитіл (UBI). Повторні фермент-кон'юговані антитіла доставляють для захоплення комплексу фосфорильований PLC-γ/GST. Активність пов'язаного ферменту вимірюють за допомогою системи з посиленням детектування (Gibco-BRL). Дані інгібування аналізують з використанням сигмоїдального рівняння залежності доза-відповідь (змінний кутовий коефіцієнт) в системі обрахування GraphPad Prism. Результати підсумовані в таблиці 4.

Таблиця 4

Інгібуюча дія місткових інденопіролокарбазольних сполук на активність кінази VEGF рецептора

Сполука №	VEGFR кіназа (% інг. @ 300нМ)IC ₅₀ , нМ
II-1	30
II-1b	67
II-2	>10,000
II-3	71
II-4a	17
II-4b	184
II-5	398
II-6	9

II-7a	87
II-7b	260
II-8	26
II-9	318
II-10	601
II-11	205
II-12	20
II-13	8
II-14a	32
II-14b	538
II-15	25
II-16a	43
II-16b	57

Приклад 4

Інгібування активності протеїнкінази C

Активність протеїнкінази C тестували з використанням Millipore Multiscreen TCA аналізу "в планшеті", як описано в Ritt, A.M. and Lee, C. (J. Biomol. Screening, 1: 47-51, 1996), Тест проводився в 96-лункових планшетах Multiscreen-DP (Milli-pore). Кожна 40-мілілітрова суміш містила 20мМ Hepes, рН 7,4, 10мМ MgCl₂, 2,5мМ EGTA, 2,5мМ CaCl₂, 80мг/мл фосфатиділ-серину, 3,2мг/мл діолеїну, 200мг/мл гістону H-1 (Fluka), 5мМ [γ-³²P]АТР, 1,5нг протеїнкінази C (UBI; змішані ізозими a, b, g), 0,1% БСА, 2% ДМСО і тестова місткова конденсована піролокарбазольна сполука. Реакції дозволяють протікати протягом 10 хвилин при 31°C, потім гасять додаванням охолодженої льодом 50% трихлороцтової кислоти (ТХОК). Планшетам дають урівноважитися протягом 30 хвилин при 4°C, потім промивають крижаною 25% ТХОК. До планшет додають сцинциляційний коктейль, і визначають радіоактивність, використовуючи Wallac MicroBeta 1450 PLUS сцинциляційний лічильник. Значення IC₅₀ розраховують шляхом обробки даних за допомогою сигмоїдального рівняння залежності доза-відповідь (змінний кутовий коефіцієнт) в системі обрахування GraphPad Prism. Результати підсумовані в таблиці 5.

Таблиця 5

Інгібуюча дія місткових інденопіролокарбазольних сполук на активність протеїнкінази C

Сполука №	ПКС (% інг. @ 1мкМ) IC ₅₀ , нМ
II-1	1300
II-2	(-9)
II-3	(23)
II-4a	(18)
II-4b	(28)
II-5	(37)
II-6	221
II-7a	696
II-7b	568
II-8	1078
II-9	(5)
II-10	(5)
II-11	(19)
II-12	518
II-13	576
II-14a	126
II-14b	1239
II-15	(02)
II-16a	46

Приклад 5

Інгібування активності кінази рецептора чинника зростання з тромбоцитів

Місткові інденопіролокарбазольні сполуки тестували на їх інгібуючий вплив на кіназну активність домену кінази рецептора PDGFR, експресуючого бакуловірус, використовуючи метод ELISA з trkA кіназою, описаний вище. Аналіз проводять в 96-лункових мікротитрувальних планшетах, покритих субстратом (PLC-γ/GST). Кожні з 100-мкл реакційної суміші містять 50мМ Hepes, рН 7,4, 20мкМ АТР, 10мМ MgCl₂, 0,1% БСА, 2% ДМСО і різні концентрації інгібітору. Реакцію ініціюють додаванням фосфорильованого рекомбінантного ферменту людини (10нг/мл PDGFRP) і дають протікати протягом 15 хвилин при 37°C. Фосфорильований фермент готують перед використанням шляхом інкубації кінази в буфері, що містить 20мкМ АТР і 10мМ MnCl₂ протягом 1 години при 4°C. Детектування фосфорильованого продукту проводять додаючи пероксидазу хрину (HRP)-кон'юговане анти-фосфотирозинове антитіло (UBI). Розчин HRP субстрату, що містить 3,3'-5,5'-тетраметилбензидин і перекис водню, додають пізніше, і планшети інкубують протягом 10 хвилин при кімнатній температурі. Реакцію гасять кислотою, і отриманий в результаті абсорбат прочитують при 450нм, використовуючи Microplate Bio-kinetics Reader (Bio-Tek Instrument EL 312e). Дані, отримані після інкубації, аналізують з використанням сигмоїдального рівняння залежності доза-відповідь (змінний кутовий

коефіцієнт) в системі обрахування GraphPad Prism. Результати підсумовані в таблиці 6.

Таблиця 6

Інгібуюча дія на PDGFR місткових
іденопіролокарбазольних сполук

Сполука №	PDGFR(% інг. @ 1мкМ) IC ₅₀ , нМ
II-1	1383
II-2	(7)
II-3	(28)
II-4a	(0)
II-4b	(17)
II-5	1076
II-6	96
II-7a	(36)
II-7b	(34)
II-8	(15)
II-9	(24)
II-10	(23)
II-11	(15)
II-12	125
II-13	1229
II-14a	81
II-14b	1406

Приклад 6

Посилення активності ChAT спинного мозку

Як обговорювалося вище, ChAT представляє собою специфічний біохімічний маркер для функціональних холінергічних нейронів. Холінергічні нейрони складають головний холінергічний внесок в утворення гіпокампа, нюхальні ядра, кору, мигдалини і відділи таламуса. У спинному мозку рухальні нейрони є холінергічними нейронами, що містять ChAT (Phelps et al., J. Comp. Neurol, 273:459-472 (1988)). Активність ChAT використана для вивчення впливу нейротрофінів (наприклад, NGF або NT-3) на виживання і/або функціонування холінергічних нейронів. Аналіз ChAT також служить показником регулювання рівня ChAT всередині холінергічних нейронів.

Місткові іденопіролокарбазольні сполуки підвищують активність ChAT в тесті на подрібненій культурі ембріонального спинного мозку пацюка (таблиця 7). Наприклад, в цих дослідженнях сполуки безпосередньо додають до подрібненої культури спинного мозку. Сполуки, які дають підвищення активності ChAT принаймні до 120% від активності контролю, вважаються активними. Результати підсумовані в таблиці 7.

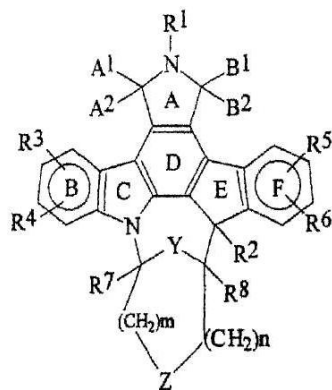
Таблиця 7

Підвищення активності ChAT спинного мозку містковими іденопіролокарбазольними сполуками

ChAT спинного мозку % від контролю		
Сполука №	Активність при 30нм	Максимальна активність
II-1	114	139 @ 300нм

Метод: Інші клітини спинного мозку пацюка дисоціюють, і експерименти проводять, як описано (Smith et al., J. Cell Biology 101:1608-1621 (1985); Glicksman et al., J. Neurochem. 61:210-221 (1993)). Дисоційовані клітини отримують із спинного мозку, посіченого у пацюка (ембріони 14-15 днів) за допомогою стандартної методики трипсинової дисоціації (Smith et al., supra.). Клітини вміщують при 6×10^5 клітин/см² в лунки з тканинною культурою, покритою полі-1-орнитинном у вільному від сироватки N2 середовищі з 0,05% бичачого сироваточного альбуміну (БСА). (Bottenstein et al., PNAS USA 76:514-517 (1979)). Культури інкубують при 37°C у вологій атмосфері 5% CO₂/95% протягом 48 годин. Активність ChAT вимірюють через 2 дні in vitro, використовуючи модифіковану методику Form um (Fonnum, J. Neurochem. 24:407-409 (1975)) у відповідності з McManaman et al., and Glicksman et al., (McManaman et al., Developmental Biology 125:311-320 (1988); Glicksman et al., J. Neurochem., supra.).

Сполуки формули II, описані в прикладах, перераховані в таблиці 8. R¹, R⁴, R⁶ і R⁷ представляють собою H; Y представляє собою O; і n дорівнює 1.



Таблиця 8

Сполука №	A ₁ A ₂	B ₁ B ₂	R ₂	R ₃	R ₅	R ₈	Z	m
II-1	H,H	O	H	H	H	H	зв'язок	1
II-lb	H,H	O	H	H	H	H	зв'язок	1
II-2	H,H	O	Et	H	H	H	зв'язок	1
II-3	H,H	O	H	H	H	Me	зв'язок	1
II-4a	H,H	O	H	H	H	Me	зв'язок	2
II-4b	H,H	O	H	H	H	Me	зв'язок	2
II-5	H,H	O	H	3-Br	H	Me	зв'язок	1
II-6	H,H	O	H	H	10-OMe	H	зв'язок	1
II-7a	H,H	O	H	H	H	Me	O	1
II-7b	H,H	O	H	H	H	Me	O	1
II-8	O	H,H	H	H	H	H	зв'язок	1
II-9	H,H	O	H	3-(3'-NH ₂ -PH)	H	H	зв'язок	1
II-10	O	O	OH	H	H	H	зв'язок	1
II-11	H,H	O	H	H	H	CO ₂ -Et	зв'язок	1
II-12	H,H	O	H	H	H	CH ₂ -OH	зв'язок	1
II-13	H,H	O	H	H	9-OMe	H	зв'язок	1
II-14a	H,H	O	H	H	H	H	зв'язок	1
II-14b	H,H	O	H	H	H	H	зв'язок	1
II-15	H,H	O	H	3-CH ₂ O-CH ₂ OEt	H	H	зв'язок	1
II-16a	H,H	O	H	H	H	H	O	1
II-16b	H,H	O	H	H	H	H	O	1

Загальний опис процесу синтезу і приклади

Загальний шлях синтезу, що використовується для отримання місткових інденопіролокарбазольних сполук даного винаходу, показаний на Фігурах 1 і 2. Загальний спосіб синтезу інденопіролокарбазолів (III)/(VIII) може бути здійснений, як описано в патенті США №5705511, розкриття якого в повному об'ємі включене тут як посилання. Коли R¹ представляє собою H, лактам азоту інденопіролокарбазолів (III)/(VIII) захищений відповідною захисною групою, що призводить до (IV)/(IX). Захищені сполуки обробляють відповідною основою в безводному органічному розчиннику(ах), що призводить до утворення темно-червоного розчину, який вважають карбаніоном. Реакція карбаніона з біфункціональним реагентом (V) дає в результаті електрофільне приєднання (V) до C=Y зв'язку, призводячи до початкових проміжних речовин (VI)/(X). Обробка проміжної речовини (речовини) (VI) (X) і/або (VII)/(XI) сульфоновою кислотою або кислотою Л'юїса, наприклад, етератом трифториду бору, дає місткові інденопіролокарбазоли (I)/(II).

Стратегія захисту лактаму азоту (показана на фігурах 3 і 4) може бути проведена за допомогою процесу, каталізованого або кислотою або основою. Реакція, каталізована кислотою, може проводитись з пов'язаним зі смолою реагентом, допускаючи іммобілізацію інденопіролокарбазолу (III)/(VIII) на полімерній підкладці, такий як полістирол-основна смола Rink acid (XII) (фігура 3), даючи (XIII). Альтернативно, реакція, каталізована кислотою, може бути проведена з розчинним реагентом, даючи сполуки (XIV) (фігура 4). Силіл-захищену сполуку (XV) отримують з лужним каталізатором (фігура 4).

Фігура 5 показує декілька способів отримання проміжних продуктів (V). Спосіб (a) описує перетворення різних ацеталей (XVI) в (XVII, Z=зв'язок). Наприклад, складний ефір-ацеталь/кеталь (XVI, D = COOR) повністю відновлюється до відповідного спирту і послідовно окислюється (наприклад, окислення по Swern або Dess-Martin) до альдегід-ацеталь/кеталь (XVII, R⁸ = H). Альтернативно, складний ефір-ацеталь/кеталь (XVI, D = COOR) частково відновлюється за допомогою DIBAL, даючи безпосередньо альдегід (XVII, R⁸ = H). Подібно цьому, відновлення нітрил-ацеталь (XVI, D = CN) DIBAL дає альдегід (XVII, R⁸ = H). Кето-ацеталь/кеталь отримують додаванням реагенту Грін'єра до амід-ацеталь/кеталь Вейнреба (XVI, D = CON(OMe)Me).

Проміжна речовина (XVII, Z = зв'язок) може бути також отримана за допомогою двоступеневого процесу, показаного а способі (b). Додавання органо-металевого реактиву (XIX) до ацеталь/кеталь (XVIII), дає алкен (XX), який при озонолізі з подальшим відновленням дає кето-ацеталь/кеталь (XVII). Отримання проміжного продукту (XVII, Z = гетероатом) в двоступеневому процесі показане в способі (c). Скріплення ацеталь (XXII) з алкеном (XXI) з подальшим озонолізом (з відновленням) отриманого в результаті алкену дає кето-ацеталь/кеталь (XVII). Альтернативно, проміжну речовину (XVII, Z = гетероатом) отримують в

двоступеневому процесі, показаному в способі (d). Взаємодія сполуки (XXIV) з ацеталь/кеталем (XVIII) дає (XXV), який перетворюється в кето-ацеталь/кеталь (XVII) способом, описаним в способі (a). Конденсація кето-ацеталь/кеталю (XVII) з гідроксилами, гідразинами, N-алкіл-N-алкоксиаминами і амінами дає проміжну речовину (XXVI), несучу електрофільну $C = N$ функціональність.

Пов'язані зі смолою інденопіролокарбазолі (XIII) (фігура 6, спосіб A) обробляють надлишком реактиву Грін'яра як основи, внаслідок чого отримують темно-червоний розчин карбаніона. Подальша взаємодія з (V) призводить до продуктів, отриманих шляхом електрофільного приєднання до $C = Y$ групи. Обробка водою і відщеплення продукту(ів) розбавленою кислотою (1% ТФОК в метиленхлориді) від смоли призводить до виділення сполуки(сполук) (XXVII) і/або (XXVIII). Обробка проміжної речовини(речовин) (XXVII) і/або (XXVIII) або сульфоновою кислотою, або реактивом Л'юїса, наприклад, етератом трифториду бору, дає місткові інденопіролокарбазолі.

Подібна стратегія застосовується для взаємодії розчинної проміжної речовини захищеної лактамом, наприклад (XV) (фігура 7, спосіб B). Однак, в цьому випадку проміжну речовину (XV) замість реактиву Грін'яра обробляють Тритоном В в піридині. Проміжна речовина(речовини) (XXIX) і/або (XXX) можуть бути виділені з інтактною захисною групою лактама, яка нездібна до очищення хроматографією. Як в способі A (фігура 6), обробка реактивом Л'юїса (таким як етерат трифториду бору) дає місткові інденопіролокарбазолі (II), де $R^1 = H$.

Введення груп R^3 , R^4 , R^5 і R^6 можна здійснити, як описано в патенті США №5705511 і 4923986, які приведені тут як посилання в повному об'ємі. R^3 заступник може бути введений іншим способом після утворення місткових інденопіролокарбазолів, як показано на фігурі 8. З положення В кільця бромують за допомогою NBS, отримуючи сполуку (XXXI). Потім вводять вуглецевий фрагмент, використовуючи каталізовані паладієм реакції Stille, Suzuki, Heck, Kumada або Castro-Stephens, отримуючи сполуку типу (XXXII), (XXXIII) і т.д. Крім того, сполука (XXXI) може давати надлишок сполук, коли група бромів замінюється на гетероатом, наприклад, амін-основна група з використанням амінування, каталізованого паладієм за Бушвальдом (Buchwald).

Процесами окислення пов'язана з киснем група може бути введена до інденового вуглеця Е кільця, як показано на фігурі 9, сполука (XXXIV). Цей синтез також призводить до окислення метиленової групи лактама (А кільце), даючи, як показано, імідне похідне.

Приклад 7

Отримання проміжних продуктів, пов'язаних зі смолою Рінка; (XIII-A), (XIII-B) і (XIII-C) (фігура 3)

Приклад 7-A

Трьохгорлову кругло донну колбу, забезпечену верхньою механічною мішалкою і насадкою Діна Старка послідовно заповнюють смолою кислоти Рінка (XII) (10,00г, 0,64ммоль/г), 1-метил-2-пиролідином (80мл), бензолом (350мл), VIII-A [A^1, A^2 , $B^1, B^2 = O$, $R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = H$] (3,00г) і пара-толуолсульфоновою кислотою (1,00г). Реакційну суміш нагрівають при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 20 годин, і потім фільтрують. Смолу промивають ТГФ (5x175мл) і фільтрат відсталяють. Смолу потім послідовно промивають ДМСО (4x100мл), 2% водним $NaHCO_3$ (4x100мл), водою (4x100мл), ДМСО (2x200мл), ТГФ (4x100мл) і етилацетатом 4x100мл). Смолу сушать у вакуумі (24 години), отримуючи 11,70 (0,47ммоль/г) пов'язаного зі смолою VIII-A (XIII-A).

Першу змивну рідину з ТГФ випаровують, і залишок розбавляють водою (750мл) і отриманий в результаті осадок фільтрують і послідовно промивають водою, 2% водним $NaHCO_3$ (4x100мл) і водою (4x100мл). Після сушки у вакуумі витягують VIII-A (1,28г).

Приклад 7-B

Таким же чином, VIII-B [$A^1, A^2 = O$, $B^1, B^2 = H_2$, $R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = H$] (0,5г) зв'язують зі смолою кислоти Рінка XII (1,52г), отримуючи 1,58г пов'язаного зі смолою VIII-B, (XIII-B).

Приклад 7-C

Таким же чином, VIII-C [$A^1, A^2 = H_2$, $B^1, B^2 = O$, $R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = 10-OMe$] (1,02г) зв'язують зі смолою кислоти Рінка XII (3,12г), отримуючи 3,70г (0,46ммоль/г) пов'язаного зі смолою VIII-C, (XIII-C) одночасно з витягнутою сполукою VIII-C (0,44г).

Приклад 8

Отримання сполуки (II-1), сполуки (II-2), сполуки (II-3), сполуки (II-4a), сполуки (II-4b), сполуки (II-6) і сполуки (II-8). [Спосіб A, фігура 6]

Приклад 8-A

До суспензії (XIII-A), (1,25г) в ТГФ (24мл) додають 1,0М розчин $EtMgBr$ (6,25мл в ТГФ), і реакційну суміш перемішують протягом 1 години перед додаванням HMPA (5,0мл). Після перемішування протягом 10 хвилин додають діетоксибутиральдегід (3,0г) [який отримують відповідно до описаної в літературі методики Paquette, L.A., Backhaus, D., Braum, R., Underiner, T.L., and Fuchs, K.J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 9662-71], і реакційну суміш перемішують протягом 20 годин. Реакцію гасять 10% водним NH_4Cl (5мл) і фільтрують. Смолу послідовно промивають 10% водним NH_4Cl (3x10мл), водою (3x10мл), ТГФ (3x10мл), ДМФ (3x10мл), водою (3x10 мл), ТГФ (3x10мл) і ефіром (3x10мл). Смолу сушать у вакуумі, обробляють метиленхлоридом (15мл) і обробляють трифтороцтовою кислотою (0,15мл). Після перемішування протягом 1 години, реакційну суміш фільтрують, і фільтрат випаровують. Отриманий в результаті залишок переносять в метиленхлорид (20мл) і обробляють тозилатом піридинію (50мг), і отриманий в результаті розчин перемішують протягом 4 годин. В цей момент реакційну суміш промивають насиченим водним $NaHCO_3$ і сольовим розчином і сушать над сульфатом магнію. Після фільтрації і випаровування розчинника залишок очищають за допомогою препаративної ВЕРХ (Zorbax RX-8, 4x25см, елюючи 60% (об'єм) $MeCN$ /водою (ваг)/0,1% трифтороцтова кислота). Відповідні фракції нейтралізують $NaHCO_3$ і екстрагують метиленхлоридом (3x50мл) і сушать над сульфатом магнію. Після фільтрації і випаровування розчинника отримують 70,2мг сполуки II-1 у вигляді білого порошку, який має наступні характеристики: ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6) δ 171,8; 143,3; 142,4; 141,4; 140,1; 140,0; 136,6; 129,2; 127,9; 127,4; 127,1; 126,8; 124,1 (2C); 122,7; 121,6; 121,5; 118,3; 112,1; 88,1; 79,2; 56,6; 45,6; 33,4; 24,8; 1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,21 (д, J=7,5, 1H); 8,62 (з, 1H); 7,98 (д, J=7,7 1H); 7,86 (д, J=8,3, 1H); 7,71 (д, J=7,3, 1H); 7,49 (дд, J=7,9, 7,4, 1H); 7,41 (дд, J=7,5; 7,4; 1H); 7,36-

7,27 (м, 2H); 6,86 (д, J=6,0; 1H); 5,63-5,58 (м, 1H); 4,91 (з, 2H); 4,53 (д, J=3,3; 1H); 2,23-2,14 (м, 1H); 1,96-1,92 (м, 1H); 0,96-0,88 (м, 1H); 0,60-0,57 (м, 1H); МС m/z (M+H) розраховано 379, знайдено 379.

Також за допомогою препаративної ВЕРХ даної реакційної суміші продуктів виділена сполука II-2 (0,5мг), яка має наступні характеристики: ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 9,17 (д, J=8,1; 1H); 8,62 (з, 1H); 7,98 (д, J=7,0; 1H); 7,85 (д, J=6,8; 1H); 7,57 (д, J=6,8; 1H); 7,49 (дд, J=7,9; 7,4; 1H); 7,44-7,26 (м, 3H); 6,81 (д, J=6,0; 1H); 5,43-5,38 (м, 1H); 4,43 (с, 2H); 2,23-2,14 (м, 1H); 1,96-1,92 (м, 1H); 1,45-1,55 (м, 2H); 0,96-0,88 (м, 1H); 0,60-0,57 (м, 1H); 0,29 (т, J=7,0; CH); МС m/z (M+H) розраховано 407, знайдено 407.

Приклад 8-В

Таким же чином, як описано вище для сполуки II-1, смолу (XIII-A) (70,3мг) обробляють 1,1-діетокси-2-пентаном (0,75мл) [який отримують відповідно до описаної в літературі методики Sworin, M. And Neuman, W. L. J. Org. Chem. 1988, 53, 4894-6], отримуючи сполуку II-3 (3,5мг), яку виділяють за допомогою препаративної ТСХ (силікагель, елюція 50% EtOAc/толуол), і має наступні властивості: ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 9,42 (д, J=8,2; 1H); 8,58 (с, 1H); 7,95 (д, J=7,4; 1H); 7,79 (д, J=8,3; 1H); 7,71 (д, J=7,1); 7,50-7,20 (м, 4H); 6,81 (д, J=5,9; 1H); 4,90 (с, 2H); 4,46 (с, 1H); 2,35-2,20 (м, 1H); 1,98 (с, 3H); 1,75-1,60 (м, 1H); 1,25-1,00 (м, 1H); 0,35-0,15 (м, 1H); МС m/z (M+H) розраховано 393, знайдено 393.

Приклад 8-С

Таким же чином (XIII-A) (74,3мг) обробляють 1,1-діетокси-2-гексаном [який отримують у відповідності до описаної в літературі методики Brenner J.E. J. Org. Chem. 1961, 26, 22-7] (0,75мл), отримуючи сполуку II-4a (2,10мг) і сполуку II-4b (1,06мл), які виділяють окремо за допомогою препаративної ВЕРХ (Zorbax RX-8, 4x25см, 65% MeCN/вода (вага)/0,1% трифтороцтова кислота). Сполуки II-4a має наступні властивості: ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 9,30 (д, J=8,3; 1H); 8,55 (с, 1H); 7,97 (д, J=7,2; 1H); 7,65 (д, J=8,5; 1H); 7,59 (д, J=7,5); 7,48 (дд, J=7,8; 7,2; 1H); 7,39-7,15 (м, CH); 6,31 (дд, J=5,9; 5,5; 1H); 5,02 (с, 1H); 4,88 (с, 2H); 0,88 (с, CH) інші аліфатичні сигнали екрануються піками розчинника; МС m/z (M+H) розраховано 407, знайдено 407. Сполука II-4b має наступні властивості: ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 9,43 (д, J=8,1; 1H); 8,59 (с, 1H); 7,99 (д, J=7,3; 1H); 7,75-7,65 (м, 2H); 7,49 (дд, J=7,0; 6,4; 1H); 7,43 (дд, J=8,2; 8,1; 1H); 7,36-7,25 (м, 2H); 6,75 (с, 1H); 4,91 (с, 2H); 4,50 (с, 1H); 1,95 (с, CH) інші аліфатичні сигнали екрануються піками розчинника; МС m/z (M+H) розраховано 407, знайдено 407.

Приклад 8-D

Таким же чином (XIII-C) (1,00г) обробляють діетоксибутиральдегідом (3,65г), отримуючи сполуку II-6 (87,8мг), яку виділяють за допомогою препаративної ВЕРХ (Zorbax RX-8, 2,5x25см, 65% MeCN/вода (вага)/0,1% трифтороцтова кислота) і яка має наступні властивості: ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 9,09 (д, J=8,6; 1H); 8,60 (с, 1H); 7,95 (д, J=7,4; 1H); 7,84 (д, J=8,3; 1H); 7,47 (дд, J=7,2; 7,0; 1H); 7,35 (з, 1H); 7,29 (дд, J=7,0; 7,0; 1H); 6,98 (дд, J=8,6; 1,9; 1H); 6,83 (д, J=6,0; 1H); 5,65-5,55 (м, 1H); 4,88 (с, 2H); 4,48 (д, J=3,9; 1H); 3,82 (с, CH); 2,25-2,10 (м, 1H); 2,08-1,85 (м, 1H); 0,96-0,75, (м, 1H); 0,65-0,50 (м, 1H); МС m/z (M+Na) розраховано 431, знайдено 431.

Приклад 8-E

Таким же чином смолу (XIII-B) (153,2мг) обробляють діетоксибутиральдегідом (1,5мл), отримуючи сполуку II-8 (3,6мг), яку виділяють за допомогою препаративної ВЕРХ (Zorbax RX-8, 2,5x25см, 65% MeCN/вода (вага)/0,1% трифтороцтова кислота, і яка має наступні властивості: ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 9,09 (д, J=7,9; 1H); 8,81 (с, 1H); 7,81-7,73 (м, CH); 7,48-7,35 (м, 3H); 7,24 (дд, J=7,6; 7,5; 1H); 6,85 (д, J=6,2; 1H); 5,63-5,59 (м, 1H); 4,86 (с, 2H); 4,61 (д, J=3,6; 1H); 3,82 (с, 3H); 2,21-2,13 (м, 1H); 1,96-1,90 (м, 1H); 0,87-0,79 (м, 1H); 0,61-0,56 (м, 1H); МС m/z (M+H) розраховано 379, знайдено 379.

Приклад 9

Отримання сполуки II-7a і сполуки II-7b (спосіб А, фігура 6)

Приклад 9-A

Отримання (1,1-діетоксиетокси)ацетону

До холодної суспензії (0°C) NaH (2,68г, 60%) в ТГФ (150мл) додають розчин 1,1-діетоксиетанолу [який отримують відповідно до описаної в літературі методики Zirkle, C.L. et al., J. Org. Chem. 1961, 26, 395-407] (9,00г) в ТГФ (20мл), і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години перед додаванням металіхлориду (8,0мл). Реакційну суміш нагрівають при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом ночі, охолоджують і фільтрують через шар целіту. Розчинник видаляють в роторному випарнику, і залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії (діоксид кремнію, 20% ефір/гексан), отримуючи ефір 1,1-діетоксиетилметаліла (11,5, 90%). Озоноліз охолодженого розчину (-30°C) цього ефіру (6,00г) в EtOAc (80мл) проводять доти, доки початкові речовини не перестануть визначатися по ТСХ (1 година). У цей час реакційну суміш продувають киснем, обробляють Pd(OH)₂ (150мг) і перемішують в атмосфері водню протягом ночі. Каталізатор відфільтровують, і фільтрат концентрують на роторному випарнику. Отриманий в результаті залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії (діоксид кремнію, 20% EtOAc/гексан, отримуючи названу в заголовку сполуку (4,53г, 82%)).

Приклад 9 В

У відповідності зі способом А (фігура 6) смолу (XIII-A) (230,2мг) обробляють EtMgBr (1,25мл) і потім (1,1-діетоксиетокси)ацетоном (приклад 8-A) (1,2мл). Після обробки і відщеплення від смоли, частину сирового продукту реакційної суміші (10,5мг) переносять в метиленхлорид (20мл) і обробляють етератом BF₃ (20мкл). Після перемішування протягом 2,5 годин розчин промивають насиченим водним NaHCO₃ і сольовим розчином до сушки над сульфатом магнію. Після фільтрації розчинник видаляють, отриманий залишок очищають за допомогою препаративної ВЕРХ (Zorbax RX-8, 4x25см, 65% MeCN/вода (вага)/0,1% трифтороцтова кислота), отримуючи сполуку II-7a (2,34мг) і сполуку II-7b (1,34мг). Сполука (II-7a) має наступні властивості: ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 9,35-9,20 (м, 1H); 7,87 (д, J=7,6; 1H); 7,62 (д, J=7,0; 1H); 7,60-7,45 (м, 1H); 7,49 (дд, J=7,7; 7,5; 1H); 7,40 (д, J=8,1; 1H); 7,37-7,26 (м, 3H); 6,22 (с, 1H); 5,20-4,85 (м, 1H); 4,47 (с, 1H); 3,67 (д, J=12,7; 1H); 3,52 (д, J=11,8; 1H); 3,40 (д, J=12,7; 1H); 3,38 (д, J=11,8; 1H); 1,91 (с, 3H); МС m/z (M+H) розраховано 409, знайдено 409. Сполука II-7b має наступні властивості: ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 9,58-9,22 (м, 1H); 7,82 (д, J=7,34; 1H); 7,60-7,40 (м, CH); 7,37-7,27 (м, CH); 7,21 (д, J=8,1; 1H); 5,81 (с, 1H); 5,21 (с, 1H); 5,10-4,80 (м, 1H); 4,59 (д, J=13,5; 1H); 4,38 (дд, J=13,5; 5,3; 1H); 4,21 (д, J=13,1; 1H); 3,82 (д, J=13,2; 1H);

1,13 (с, СН); МС m/z (M+H) розраховано 409, знайдено 409.

Приклад 10

Отримання сполуки II-5 (фігура 8)

До розчину сполуки II-1 (8,1мг) в ТГФ (2мл) додають NBS (4,6мг), і реакційну суміш перемішують протягом ночі. Додають додаткову кількість NBS (4,5мг) і реакційну суміш перемішують протягом 2,5 годин. Нерозчинні речовини відфільтровують, і фільтрат концентрують на роторному випарнику. Отриманий в результаті залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії (С-18, 65% MeCN/вода (вага)/0,1% трифтороцтова кислота). Відповідні фракції нейтралізували NaHCO₃ і екстрагують в метиленхлорид (3x20мл) і сушать над сульфатом магнію. Після фільтрації розчинник випаровують, сполуки II-5 (5,1мг) отримують у вигляді білого порошку, який має наступні характеристики: ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 9,22 (д, J=7,4; 1H); 8,67 (с, 1H); 8,14 (с, 1H); 7,86 (д, J=857; 1H); 7,72 (д, J=7,0; 1H); 7,63 (д, J=7,8; 1H); 7,42 (дд, J=7,5; 7,3; 1H); 7,35 (дд, J=7,3; 7,2; 1H); 6,86 (д, J=6,0; 1H); 5,63-5,58 (м, 1H); 4,94 (с, 2H); 4,54 (д, J=3,1; 1H); 2,30-2,14 (м, 1H); 2,00-1,82 (м, 1H); 0,96-0,88 (м, 1H); 0,62-0,50 (м, 1H); МС m/z (M+H) розраховано 457/9 (1:1), знайдено 457/9 (1:1).

Приклад 11

Отримання проміжної сполуки XV (фігура 4)

Триетиламін (0,75мл) і хлориду трет-бутилдиметилсилілу (TBS-C1) (0,65г) додають до розчину VIII-A [A¹, A²=H₂, B¹, B²=O, R³, R⁴, R⁵, R⁶=H] (1,05г) в ДМФ (25мл). Після перемішування протягом 3 годин, реакцію гасять насиченою водною NaHCO₃ і екстрагують EtOAc. Органічний шар промивають водою і насиченим сольовим розчином і сушать над MgSO₄. Після фільтрування розчин випаровують, отриманий залишок розтирають з ефіром, отримуючи сполуку XV (848мг). Промивки випаровують з отриманням залишку, який очищають колонковою хроматографією (діоксид кремнію, 1% EtOAc/CH₂Cl₂) і отримують продукт (502мг, загальний вихід 94%), що має наступні спектральні властивості: ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 11,94 (с, 1H), 9,32 (д, J=7,6, 1H), 8,03 (д, J=7,7, 1H), 7,64 (д, J=7,2, 1H), 7,58 (д, J=8,1, 1H), 7,44 (дд, J=7,7, 7,6, 1H), 7,39 (дд, J=7,7, 7,6, 1H), 7,32 (д, J=7,3, 1H), 7,25 (дд, J=7,6, 7,3, 1H), 5,00 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 0,99 (с, 9H), 0,46 (с, 6H); МС m/z (M+H) розраховано 425, знайдено 425.

Приклад 12

Отримання сполуки II-1 методом В (фігура 7). Розчин Тритону В в піридині (0,45М) отримують розчиненням 40% розчину Тритону В в метанолі (10мл) і в піридині (10мл), Розчинник видаляють при зниженому тиску (20мм. рт. ст) до кінцевого об'єму ~8мл. Залишок розбавляють піридином до 50мл, фільтрують і зберігають в азоті. Розчин XV (20,3мг) в піридині (2,0мл) промивають струменем аргону і обробляють 300мкл Тритону В (0,45М в піридині) і діетоксибутиральдегідом (50мкл). Після перемішування протягом 2 годин реакційну суміш екстрагують в EtOAc, промивають 1н водної HCl, сольовим розчином і сушать над сульфатом магнію. Після фільтрації розчинник випаровують, адукт переносять в CH₂Cl₂ (10мл) і обробляють етератом BF₃ (10мкл). Після перемішування протягом 2,0 годин розчин промивають насиченим водним NaHCO₃ і сольовим розчином перед сушкою над сульфатом магнію. Видалення розчинника на роторному випарнику дає залишок, який очищають за допомогою колонкової препаративної ВЕРХ (Zorbax RX-8, 2,5x25см, 65% MeCN/вода (вага)/0,1% трифтороцтова кислота). Відповідні фракції нейтралізували NaHCO₃ і екстрагують в метиленхлорид (3x20мл) і сушать над сульфатом магнію. Після фільтрації і випаровування розчинника отримують II-1 (11,8мг, вихід 65%), ЯМР і МС спектр і ВЕРХ якого і час втримання ідентичні речовині, отриманій і виділеній за способом А, описаному в прикладі 8-А.

Приклад 13

Отримання сполуки II-9 (фігура 8)

До суспензії сполуки бромиду II-5 (6,2мг) в 1-пропанолі (4,0мл) додають 3-амінофенілборну кислоту (3,8мг). Після перемішування протягом 0,25 години послідовно додають Pd(OAc)₂ (2,0мг), Ph₃P (4,8мг), Na₂CO₃ (2,8мг) і воду (2,0мл). Суміш нагрівають при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 0,75 години, охолоджують, екстрагують в CH₂Cl₂ і промивають водою і сольовим розчином. Органічний шар сушать над сульфатом магнію, і розчинник видаляють на роторному випарнику, отримуючи залишок, який очищають за допомогою препаративної ВЕРХ (Zorbax RX-8, 2,5x25см, 50% MeCN/вода (вага)/0,1% трифтороцтова кислота). Відповідні фракції нейтралізують NaHCO₃ і екстрагують в метиленхлорид (3x20мл) і сушать над сульфатом магнію. Після фільтрації і випаровування випарника отримують сполуку II-9 (3,1мг, вихід 49%), що має наступні спектральні властивості: ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 9,22 (д, J=7,5; 1H); 8,66 (с, 1H); 8,00-7,25 (м, 8H); 7,12 (дд, J=7,1; 7,0; 1H); 6,95-6,80 (м, 3H); 6,53 (д, J=6,0; 1H); 5,63-5,58 (м, 1H); 4,99 (с, 2H); 4,55 (с, 1H); 2,25-2,12 (м, 1H); 1,95-1,90 (м, 1H); 0,98-0,88 (м, 1H); 0,65-0,57 (м, 1H); МС m/z (M+H) розраховано 470, знайдено 470.

Приклад 14

Отримання сполуки II-10 (фігура 9)

До розчину сполуки II-1 (5,0мг) в ДМСО (1мл) додають NaCN (4,3мг), і суміш нагрівають до 145°C протягом 1 години. Суміш охолоджують, екстрагують в EtOAc і промивають водою (3x20мл) і сольовим розчином. Органічний шар сушать над сульфатом магнію, фільтрують і випаровують, отримуючи залишок, який очищають за допомогою препаративної ВЕРХ (Zorbax RX-8, 2,5x25см, 55% MeCN/вода (вага)/0,1% трифтороцтова кислота). Відповідні фракції нейтралізують NaHCO₃ і екстрагують в метиленхлорид (3x20мл) і сушать над сульфатом магнію. Після фільтрації і випаровування розчинника отримують сполуку II-10 (2,7мг, вихід 50%), що має наступні спектральні властивості: ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 11,4 (с, 1H); 8,86 (д, J=7,9, 1H); 8,79 (д, J=7,6, 1H); 7,90 (д, J=8,3; 1H); 7,62-7,55 (м, 2H); 7,49 (дд, J=7,6; 7,4; СН); 7,40 (дд, J=7,4; 7,3; 1H); 7,35 (дд, J=7,5; 7,4; 1H); 6,86 (д, J=6,0; 1H); 6,03 (с, 1H); 5,40-5,30 (м, 1H); 2,25-2,14 (м, 1H); 2,03-1,90 (м, 1H); 1,80-0,98 (м, 1H); 0,82-0,77 (м, 1H).

Приклад 15

Отримання сполуки II-11. (Метод А, фігура 6)

У відповідності зі способом А, смола (XIIIa) (150,2мг) взаємодіє з EtMgBr (1,0мл) і потім з етил 2,5-діоксипентаноатом [Schmidt, U., Reidi, B. Synthesis, 1993, 809] (1,5мл). Після обробки і відщеплення від смоли, суміш сирого реакційного продукту переносять в метиленхлорид (20мл) і обробляють етератом BF₃

(20мкл). Після перемішування протягом 2,5 годин розчин промивають насиченим водним NaHCO_3 і сольовим розчином перед сушкою над сульфатом магнію. Після фільтрації і видалення випарника отриманий залишок очищають за допомогою препаративної ВЕРХ (Zorbax RX-8, 4x25см, 55%-75% градієнт $\text{MeCN}/\text{вода}$ (вага)/0,1% трифтороцтова кислота), отримуючи сполуку II-11 (6,4мг), що має наступні властивості: ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 9,36 (д, J=7,7, 1H); 8,68 (с, 1H); 8,00 (д, J=7,7, 1H); 7,83 (д, J=8,3, 1H); 7,58-7,15 (м, 5H); 6,97 (д, J=5,9, 1H); 4,93 (с, 2H); 4,82 (с, 1H); 4,48 (кв, J=7,1, 2H); 2,42-1,91 (м, 2H); 1,37 (т, 3H, J=7,1); 1,25-0,63 (м, 2H).

Приклад 16

Отримання сполуки II-12

Розчин сполуки II-11 (3,4мг) в ТГФ (2мл) обробляють 2М розчином LiBH_4 (1,0мл в ТГФ) і перемішують протягом 1,5 години. Реакцію гасять шляхом додавання 1н водної HCl (4мл). Після перемішування протягом 20 хвилин додають 10% водний NaOH (15мл) і суміш екстрагують в метиленхлорид (3x10мл). Після висушування над сульфатом магнію суміш фільтрують і розчинник випаровують, отримуючи сполуку II-12 (0,32мг), що має наступні властивості: ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 9,35 (д, J=7,7, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,98 (д, J=7,7, 1H), 7,83 (д, J=8,2, 1H), 7,75 (д, J=8,2, 1H), 7,50-7,25 (м, 4H), 6,84 (д, J=7,7, 1H), 6,11 (с, 1H), 4,91 (с, 2H), 4,71 (с, 1H), 4,50-4,40 (м, 1H), 4,30-4,20 (м, 1H), 2,42-1,91 (м, 2H), 1,25-0,63 (м, 2H); МС m/z (M+H) розраховано 409, знайдено 409.

Приклад 17

Отримання сполуки II-13

Слідуючи способу з прикладу 11, розчин біля 95-5 сумішей VIII-C [$A^1, A^2 = \text{H}_2$, $B^1, B^2 = \text{O}$, $R^3, R^4, R^5 = \text{H}$, $R^6 = \text{OMe}$] і VIII-D [$A^1, A^2 = \text{H}_2$, $B^1, B^2 = \text{O}$, $R^3, R^4, R^5 = \text{H}$, $R^6 = \text{OMe}$] (1,25г) розчиняють в ДМФ (45мл) і триетиламіні (0,85мл) і трет-бутилдиметилсилілхлориді (0,65г), отримуючи VIII-TDBMS (1,41г), що має наступні спектральні властивості: ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 11,91 (с, 1H); 9,18 (д, J=8,6, 1H); 7,99 (д, J=7,8, 1H); 7,56 (д, J=8,0, 1H); 7,42 (дд, J=7,7, 7,6, 1H); 7,30-7,20 (м, 2H); 6,95 (дд, J=7,6, 2,5, 1H); 4,97 (с, 2H); 4,09 (с, 2H); 3,81 (с, 3H); 0,99 (с, 9H); 0,45 (с, 6H). Також за допомогою колонкової хроматографії виділяють VIII-TBDMS (65мг), що має наступні спектральні властивості: ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 11,92 (с, 1H); 9,01 (д, J=1,8, 1H); 8,02 (д, J=7,9, 1H); 7,58 (д, J=8,1, 1H), -7,53 (д, J=8,3, 1H); 7,44 (дд, J=7,2, 7,1, 1H); 7,25 (дд, J=7,2, 7,1, 1H); 6,91 (дд, J=8,1, 2,7, 1H); 4,99 (с, 2H); 4,06 (с, 2H); 3,78 (с, 3H); 0,99 (с, 9H); 0,46 (с, 6H).

Синтез в фазі розчинника сполуки II-13

Слідуючи способу з прикладу 12, розчин VIII-TBDMS (10,3мг) в піридин (2,0мл) промивають струменем аргону і обробляють 350мкл Тритона В (0,45М в піридин) і діетоксибутиральдегідом (50мкл) (отриманий відповідно до описаного в літературі способу по Paquette, L. A., Backhaus, D., Braum, R., Underiner, T.L., and Fuchs, K. J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 9662-71, розкриття якого включене тут як посилання в повному об'ємі). Після перемішування протягом 2 годин реакційну суміш екстрагують в EtOAc , промивають 10% водним CuSO_4 (3x50мл), сольовим розчином і сушать над сульфатом магнію. Після фільтрації і випаровування розчинника залишок елюють через силікагель (30% $\text{EtOAc}/\text{гексан}$), і УХ активні фракції концентрують, переносять в CH_2Cl_2 (4мл) і обробляють етератом BF_3 (10мкл). Після перемішування протягом 2,0 годин розчин промивають насиченим водним NaHCO_3 і сольовим розчином до сушки над сульфатом магнію. Видалення розчинника на роторному випарнику дає залишок, який розтирають з ефіром, отримуючи чисту сполуку II-13 (4,6мг), що має наступні спектральні властивості: ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 8,92 (д, J=2,3, 1H); 8,59 (с, 1H); 7,97 (д, J=7,7, 1H); 7,86 (д, J=8,3, 1H); 7,59 (д, J=8,2, 1H); 7,47 (дд, J=7,7, 7,6, 1H); 7,28 (дд, J=7,5, 7,4, 1H); 6,89 (дд, J=8,3, 2,4, 1H); 6,82 (д, J=6,0, 1H); 5,55-5,50 (м, 1H); 4,99 (з, 2H); 4,53 (д, J=3,5, 1H); 3,85 (с, 3H); 2,30-2,20 (м, 1H); 2,10-1,90 (м, 1H); 1,10-0,90 (м, 1H); 0,73-0,66 (м, 1H); МС m/z (M+H) розраховано 409, знайдено 409.

Приклад 18

Синтез сполуки II-14a і сполуки II-14b Синтез VIIIA-TBDPS. До розчину VIII-A (6,2г) в ДМФ (150мл) додають триетиламін (9,7мл), трет-бутилхлордифенілсилан (tBDPS-Cl, 10,5мл) і каталітичну кількість диметиламінопіридину. Суміш нагрівають при 50°C протягом 15 годин. Додають додаткову кількість триетиламіну (5,0мл) і tBDPS-Cl (5,0мл), і реакційну суміш витримують при 50°C протягом 20 годин. Реакцію гасять NaHCO_3 і екстрагують EtOAc . Органічний шар промивають водою (2x100мл) і сольовим розчином перед сушкою над сульфатом магнію. Після фільтрації і випаровування розчинника отриманий в результаті залишок розтирають з 1:1 ефіром:гексаном, отримуючи продукт (9,1г, 83%) VIII-TBDPS, що має наступні спектральні властивості: ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 11,95 (з, 1H); 9,21 (д, J=1,8, 1H); 7,80-7,20 (м, 16H); 7,13 (дд, J=8,1, 2,7, 1H); 4,83 (с, 2H); 4,13 (с, 2H); 1,25 (с, 9H); МС m/z (M+H) розраховано 549, знайдено 549.

Синтез II-17 в фазі розчинника

Розчин VIIIA-TBDPS (102,5мг) в піридин (4,0мл) промивають струменем аргону і обробляють 1,0мл Тритона В (0,45М в піридин) і діетоксибутиральдегід (140мкл) [отриманий відповідно до описаного в літературі способу Paquette, L.A., Backhaus, D., Braum, R., Underiner, T.L., and Fuchs, K.J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 9662-71]. Після перемішування протягом 2 годин реакційну суміш екстрагують в EtOAc , промивають 10% водним CuSO_4 (3x50мл), сольовим розчином і сушать над сульфатом магнію. Після фільтрації і випаровування розчинника залишок елюють через силікагель (30% $\text{EtOAc}/\text{гексан}$), і УХ активні фракції концентрують, переносять в CH_2Cl_2 (10мл) і обробляють етератом BF_3 (10мкл). Після перемішування протягом 0,5 години розчинник промивають насиченим водним NaHCO_3 і сольовим розчином до сушки над сульфатом магнію. Видалення розчинника на роторному випарнику дає залишок, який очищають за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 25% $\text{EtOAc}/\text{гексан}$), отримуючи продукт (75,5мг), що має наступні спектральні властивості: ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 9,08 (д, J=7,2, 1H); 7,86 (д, J=8,2, 1H); 7,73 (д, J=6,9, 1H); 7,70-7,24 (м, 15H); 6,88 (д, J=5,9, 1H); 5,72 (м, 1H); 4,86 (с, 2H); 4,55 (д, J=3,3, 1H); 2,30-2,20 (м, 1H); 2,10-1,90 (м, 1H); 1,10-0,90 (м, 1H); 0,73-0,66 (м, 1H); МС m/z (M+Na) розраховано 639, знайдено 639.

Розділення енантіомерів TBDPS-захищеного II-1a за допомогою ВЕРХ на хиральній фазі (оптично активній) і отримання сполук II-14a і II-14b.

TBDPS-захищене II-1a розчиняють в мінімальній кількості (1:4, о/о) $\text{CHCl}_3:\text{EtOH}$, і 500мкл порції

наносять на CHIRACEL OD колонку (1см ID x 25см), і в якості елюенту використовують 100% етанол (1,5мл/хвил). Фракції з кожного прогону, відповідні енантіомеру А (24,0-27,0хвил.) і енантіомеру В (36,0-39,0хвил.) збирають і концентрують роздільно. Окремі енантіомери TBDPS-захищеного II-1а переносять в ТГФ (12мл) і додають до 0,1М водного розчину KF (4,6мл), забуферного HF (0,125мл 0,1М водних розчини). Кожний розчин перемішують протягом 40 годин. Розчин переносять в DCM і промивають водним NaHCO₃. Водний шар екстрагують DCM (3x100мл), і об'єднані органічні шари відразу пропускають через шар MgSO₄ і випаровують до отримання залишку, який розтирають з 1:1 ефіром:гексаном і очищають за допомогою препаративної ВЕРХ, як описано в прикладі 8-А. Час утримування ВЕРХ і дані МС спектрального аналізу кожного енантіомера відповідають аутентичній II-1а. Сполуку II-14а (2,84мг) отримують в 97% її, і сполуку II-14b (3,52мг) отримують в 90% її, що визначено за допомогою ВЕРХ на хиральній фазі. Хиральну чистоту окремих енантіомерів визначають за допомогою колонки CHIRACEL OD (0,46см ID x 5см), використовуючи в якості елюента 1:1 метанол/етанол (0,25мл/хвил.). R_t = для II-14а: 14,0хвил. і R_t = для II-14b: 20,5хвил.

Приклад 19

Синтез сполуки II-15

До суспензії VIII-A (1г, 3,2ммоль) в ТГФ (40мл) додають NBS (632мг, 3,5ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом 18 годин. Розчинник видаляють у вакуумі, і отриману в результаті жовто-оранжеву тверду речовину суспендують в метанолі (50мл). Завись фільтрують, і тверду речовину промивають метанолом. Після сушки сполуку бром (R³-Br) (1,09г, 2,8ммоль, вихід 88%) витягують у вигляді блідо-жовтої твердої речовини: (МС: m/z (M+H) 389, 391).

До розчину вищенаведеного броміду (1,09г, 2,8ммоль) в бензолі (60мл) і N-метилпіролідіноні (6мл) додають 4,4'-диметоксибензгідрол (818мг, 3,4ммоль) і паратолуолсульфонову кислоту (532мг, 2,8ммоль), і суміш нагрівають при кип'ятінні із зворотним холодильником. Через 24 години реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і розбавляють етилацетатом (200мл). Органічний шар промивають NaHCO₃ (2x), водою (2x) і сольовим розчином (2x). Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, і розчинник видаляють у вакуумі. Сирий матеріал очищають за допомогою колонкової хроматографії (10% EtOAc-гексан), отримуючи необхідний DMB-захищене 3-броміндольне похідне (1,5г, 2,4ммоль, вихід 87%) у вигляді оранжевої твердої речовини: (МС: m/z (M+H) 615, 617).

250мл пробірки, що герметично закриваються заповнюють DMB-захищеною 3-бром сполукою (1,5г, 2,4ммоль), біс(трифенілфосфін)паладію дихлоридом (100мг, 0,14ммоль), безводним ацетатом натрію (3,9г, 4,8ммоль) і метоксиетанолом (50мл). Пробірку навіперемінно то спустошують, то наповнюють CO, залишаючи її в атмосфері CO. Потім її опускають в масляну баню при 150°C. Через 4 години пробірку охолоджують до кімнатної температури і знову заповнюють CO. Це повторюють ще раз при протіканні реакції загалом протягом 10 годин. Реакційну суміш розбавляють етилацетатом (250мл), промивають водою, сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і сушать у вакуумі. Залишок розтирають з метанолом, отримуючи 3-карбокси сполуку (1,29г, 2,02ммоль, вихід 84%) у вигляді жовтої твердої речовини: МС: m/z (M+H) 639.

До розчину вищенаведеного складного ефіру (1,2г, 1,9ммоль) в метиленхлориді (20мл) додають тіоанізол (1мл) і потім ТФУА (4мл). Після перемішування протягом 1 години при кімнатній температурі реакційну суміш випаровують до сухого стану, і залишок суспендують в діетиловому ефірі. Суспензію фільтрують і тверду речовину промивають діетиловим ефіром до знебарвлення фільтрату. Тверду речовину сушать а вакуумі, отримуючи складний ефір (636мг, 1,54ммоль) у вигляді майже білої твердої речовини: МС: m/z (M+H) 423.

Наведений вище складний ефір (500мг, 1,2ммоль) суспендують в метиленхлориді (15мл), і додають розчин діізобутилу-люмогідриду в метиленхлориді (5,5мл, 5,5ммоль, 1,0М). Через 2 години при кімнатній температурі реакцію гасять метанолом. Розчинник видаляють на роторному випарнику, і до залишку додають воду. Завись фільтрують, і тверду речовину сушать у вакуумі. Необхідний продукт [A₁,A₂=O, B₁,B₂=H₂, R³=3-CH₂OH, R⁴,R⁵,R⁶=H Q=NH] (367мг, 1,08ммоль) отримують у вигляді блідо-жовтої твердої речовини: МС: m/z (M+H) 341 m/e.

Наведений вище спирт (360мг, 0,9ммоль) [A₁,A₂=O, B₁,B₂=H, R³=3-CH₂OH, R⁴,R⁵,R⁶=H₂ Q=NH] вміщують в пробірку, що герметично закривається з етанолом (15мл). До цієї суспензії додають трифтороцтовий ангідрид (254мл, 1,8ммоль). Реакційну суміш нагрівають при 70°C протягом 15 годин. Пробірку охолоджують, і розчинник видаляють у вакуумі. Отриману в результаті тверду речовину розтирають з метанолом, фільтрують і сушать, отримуючи необхідний ефір (239мг, 0,65ммоль, вихід 72%) у вигляді оранжевої твердої речовини: МС: m/z (M+H) 369.

Слідуючи способу прикладу 11, Наведений вище ефір (100мг, 0,27ммоль) силілюють в ДМФ (5мл) з триетиламіном (0,75мл, 0,54ммоль) і тре-бутилдиметилсилілхлоридом (81,0мг, 0,54ммоль). Після обробки водою і випаровування розчинника тверду речовину розтирають з ефіром:гексаном (1:1), отримуючи продукт (114,6мг, 0,24ммоль, вихід 88%) у вигляді оранжевої твердої речовини: МС: m/z (M+H) 483.

Слідуючи способу з прикладу 12, розчин вищенаведеного ефіру (23,0мг, 0,048ммоль) в піридин (4,0мл) продавають струменем аргону і обробляють з 200мкл Тритону В (0,45М в піридин) і 5,5-диметил-1,3-діоксан-2-пропіональдегідом (50мкл). Khanna, I.K., Weier, R.M., Yu. Y.; Collins, P.W.; Miyashiro, J.M; et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1619-33, включений тут як посилання в повному об'ємі. Через 0,5 години додають додаткову кількість Тритону В (200мкл, 0,45М в піридин). Це повторюють ще два рази. Нарешті, реакційну суміш екстрагують в EtOAc, промивають 10% водним CuSO₄ (3x50мл), сольовим розчином і сушать над сульфатом магнію. Після фільтрації і випаровування розчинника залишок елюють через силікагель (30% EtOAc/гексан), і УХ активні фракції концентрують, переносять в CH₂Cl₂ (4мл) і обробляють каталітичною кількістю піридинію тозилату (1мг). Суміш нагрівають при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 48 годин і потім розчинник видаляють у вакуумі. Отриманий в результаті залишок переносять в ТГФ (8,0мл) і додають до 0,1М водного розчину KF (2,9мл), забуференого HF (0,09мл 0,1М водних розчини). Після перемішування протягом 20 годин розчин екстрагують в DCM і промивають водним NaHCO₃. Водний шар екстрагують DCM (3x100мл), і об'єднані органічні шари відразу пропускають через шар сульфату магнію і випаровують до отримання залишку, який розтирають з 1:1 ефіром:гексаном і очищають за допомогою препаративної ВЕРХ, як описано в прикладі 8-А. Це дає необхідний продукт II-15 (1,26мг, 6,0%), який має

наступні спектральні властивості: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,41 (д, J=2,3, 1H); 8,53 (с, 1H); 7,90 (с, 1H); 7,80-7,25 (м, 5H); 6,33 (д, J=6,0, 1H); 5,31 (м, 1H); 4,95 (с, 2H); 4,66 (с, 2H); 4,48 (м, 1H); 3,50 (кв, J=6,8, 2H); 2,30-2,20 (м, 1H); 2,10-1,90 (м, 1H); 1,25 (т, J=6,8, 3H); 1,10-0,90 (м, 1H); 0,73-0,66 (м, 1H); МС m/z (M+H) розраховано 437, знайдено 437.

Приклад 20

Синтез сполуки II-1b

Отримання XIV (DMB-VIIIА). Трьохгорлову кругло донну колбу, забезпечену верхньою механічною мішалкою і насадкою Старка послідовно заповнюють DMB-ОН (2,44г, 10ммоль), 1-метил-2-пиролідином (30мл), бензолом (270мл), VII.I-A (3,10г, 10ммоль) і паро-толуолсульфоною кислотою (1,90г, 10ммоль). Реакційну суміш нагрівають до кипіння із зворотним холодильником. Через 2 години реакційна суміш стає гомогенною, і нагрівання продовжують ще 2 години. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють EtOAc (200мл), промивають насиченим водним розчином NaHCO_3 (4x100мл), і водою (4x100мл) і органічний шар сушать над безводним MgSO_4 , фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок розтирають з EtOAc/гексаном, і отриману в результаті тверду речовину фільтрують і сушать в глибокому вакуумі, отримуючи XIV (фігура 4) $[\text{A}_1, \text{A}_2=\text{H}_2 \text{ B}_1\text{B}_2=\text{O}, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6=\text{H} \text{ Q}=\text{NH}, \text{R}'=\text{R}''=\text{H}]$, (5,2г, 98%), що має наступні спектральні властивості: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,54 (д, J=7,82, 1H); 8,55 (с, 1H); 7,68 (д, J=7,8, 1H); 7,60-6,70 (м, 15H); 4,71 (с, 2H); 4,03 (с, 2H); 3,78 (с, 6H); МС m/z (M+H) розраховано 537, знайдено 537.

До розчину XIV (фігура 4) (102,5мг) в ТГФ (6,0мл) додають EtMgBr (0,8мл, 1,0M) в ТГФ, і суміш перемішують протягом 1 години. 5,5-диметил-1,3-діоксан-2-пропіональдегід (300мкл) [отриманий відповідно до описаної в літературі методики Khanna, I.K., Weier, R.M., Yu. Y.; Collins, P.W.; Miyashiro, J.M; et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1619-33], і суміш перемішують протягом 3 годин. Реакцію гасять водним NH_4Cl і екстрагують EtOAc. Органічний шар промивають насиченим водним NaHCO_3 і сольовим розчином до сушки над сульфатом магнію. Видалення розчинника на роторному випарнику дає залишок, який очищають за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 40% EtOAc/гексан), отримуючи дві фракції відповідні двом діастереоізомерним адуктам: МС m/z (M+H) 709. Більш полярну фракцію (25мг) переносять в дихлорметан (10мл) і обробляють етератом BF_3 (10мкл).

Після перемішування протягом 1,5 годин розчин промивають насиченим водним розчином NaHCO_3 і сольовим розчином і органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Отриманий в результаті залишок очищають за допомогою препаративної ВЕРХ, як описано в прикладі 8-А, отримуючи продукт (1,75мг), який має наступні спектральні властивості: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,20 (д, J=7,46, 1H); 8,56 (с, 1H); 7,97 (д, J=7,7, 1H); 7,69 (д, J=8,2, 1H); 7,57 (д, J=7,3, 1H); 7,52-7,20 (м, 4H); 6,57 (м, 1H); 5,1 (м, 1H); 4,88 (с, 2H); 4,67 (с, 1H); 2,30-2,20 (м, 1H); 2,10-1,90 (м, 1H); 1,10-0,90 (м, 1H); 0,73-0,66 (м, 1H); МС m/z (M+H) розраховано 379, знайдено 379.

Приклад 21

Синтез сполуки II-16a і II-16b

Розчин VIIIA-TBDPS (дивись приклад 18) (214мг) в піридин (4,0мл) промивають потоком аргону і обробляють 750мкл Тритону В (0,45M в піридині) і розчином 2,2-діетокси-етокси-ацетальдегіду (200мл) [який отриманий у відповідності зі способом, описаним в літературі: Aparico, F.J.L.; Benitez, F.Z.; Gonzalez F.S.; Carbohydr. Res. 1983, 297-302, розкриття якого включене тут як посилання в повному об'ємі] в піридині (2мл). Додають додаткову кількість Тритону В (250мкл) протягом 2 годин. Після перемішування протягом ще 0,5 години реакційну суміш екстрагують EtOAc, промивають 10% водним CuSO_4 (3x50мл), сольовим розчином і сушать над сульфатом магнію. Після фільтрації і випаровування розчинника залишок, елюють через силікагель (35% EtOAc/гексан), і УХ активні фракції концентрують, переносять в CH_2Cl_2 (10мл) і обробляють етератом BF_3 (10мкл). Після перемішування протягом 0,5 години розчин промивають насиченим водним NaHCO_3 і сольовим розчином до сушки над сульфатом магнію. Видалення розчинника на роторному випарнику дає залишок, який очищають за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 35% EtOAc/гексан), отримуючи дві фракції, відповідні двом діастереоізомерним адуктам: МС m/z (M+H) 725. Кожний адукт переносять в CH_2Cl_2 (10мл) і обробляють етератом BF_3 (10мкл). Після перемішування протягом 0,5 години розчинник випаровують на роторному випарнику, і кожний залишок переносять в ТГФ (15мл), і додають 0,1M водний розчин KF (5,8мл), забуферений HF (0,20мл 0,1M водних розчини). Кожний розчин перемішують протягом 20 годин, екстрагують DCM і промивають водним NaHCO_3 . Водний шар екстрагують DCM (3x100мл), і об'єднані органічні шари відразу пропускають через шар сульфату магнію і випаровують. Отримані в результаті два залишки переносять в CH_2Cl_2 (10мл) і обробляють етератом BF_3 (10мкл) і перемішують протягом 48 годин.

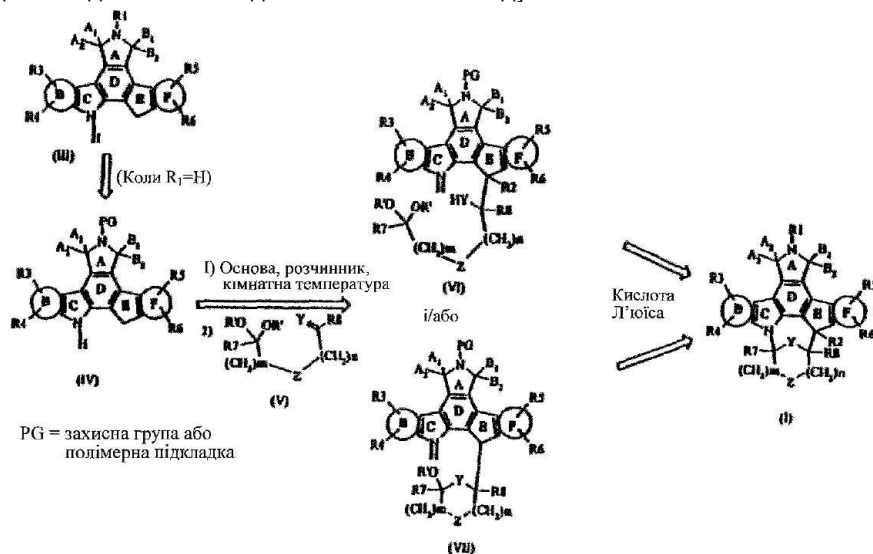
Кожну реакційну суміш екстрагують CH_2Cl_2 і промивають насиченим водним NaHCO_3 і сольовим розчином і до сушки над сульфатом магнію. Видалення розчинника на роторному випарнику дає залишок, який очищають за допомогою препаративної ВЕРХ, як описано в прикладі 8-А. Один діастереоізомер, сполуки II-16a (2,38мг виділено) має наступні спектральні властивості: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 172,0; 142,6; 142,5; 142,1; 141,0; 139,8; 134,8; 130,6; 128,0; 127,2; 127,0; 126,6; 124,4; 124,2; 122,7; 121,7; 121,0; 116,8; 112,1; 80,0; 70,0; 69,1; 65,6; 54,1; 45,7 ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,23 (д, J=7,7, 1H); 8,58 (с, 1H); 7,99 (д, J=7,7, 1H); 7,77 (д, J=8,3, 1H); 7,63 (д, J=7,22, 1H); 7,48-7,30 (м, 4H); 6,56 (с, 1H); 5,10 (м, 1H); 4,90 (с, 2H); 4,70 (м, 1H); 3,80-3,60 (м, 2H); 3,30-3,00 (м, 2H); МС m/z (M+Na) розраховано 395, знайдено 395.

Інший діастереоізомер, сполука II-16b, (виділено 1,00мг) має наступні спектральні властивості: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,21 (д, J=7,7, 1H); 8,59 (с, 1H); 7,99 (д, J=7,7, 1H); 7,77-7,30 (м, 6H); 5,95 (с, 1H); 5,05 (м, 1H); 4,91 (с, 2H); 4,63 (м, 1H); 4,55-4,30 (м, 2H); інші сигнали екрануються піком розчинника; МС m/z (M+Na) розраховано 395, знайдено 395.

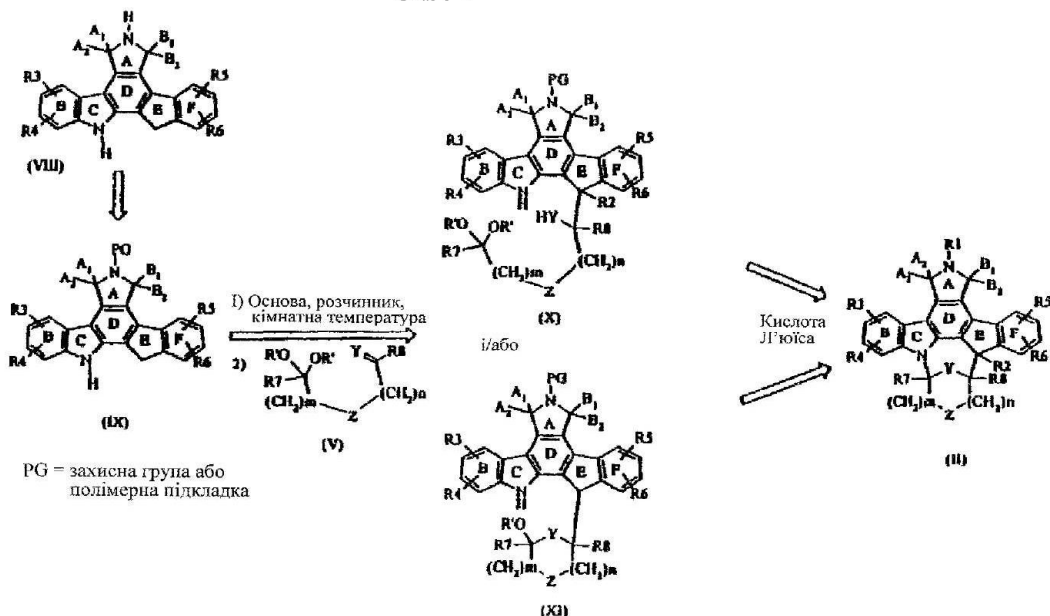
Композиції формули II можна також дізнатися по посиланню до Таблиці 9, яка представляє певні переважні втілення, названі, як формула III, де точно визначені хіральні центри (*). R^1 , R^4 , R^6 і R^7 представляють H; Y представляє собою O; n дорівнює 1.

III-N2	H,H	O	H	H	H	H	ЗВ'ЯЗОК	1	SSR
III-N3	H,H	O	H	H	H	H	ЗВ'ЯЗОК	1	RRS
III-N4	H,H	O	H	H	H	H	ЗВ'ЯЗОК	1	SRS
III-P1	H,H	O	H	3-CH ₂ O-CH ₂ OEt	H	H	ЗВ'ЯЗОК	1	RSR
III-P2	H,H	O	H	3-CH ₂ O-CH ₂ OEt	H	H	ЗВ'ЯЗОК	1	SSR
III-P3	H,H	O	H	3-CH ₂ O-CH ₂ OEt	H	H	ЗВ'ЯЗОК	1	RRS
III-P4	H,H	O	H	3-CH ₂ O-CH ₂ OEt	H	H	ЗВ'ЯЗОК	1	SRS
III-Q1	H,H	O	H	H	H	H	O	1	RSS
III-Q2	H,H	O	H	H	H	H	O	1	SSS
III-Q3	H,H	O	H	H	H	H	O	1	RRR
III-Q4	H,H	O	H	H	H	H	O	1	SRR

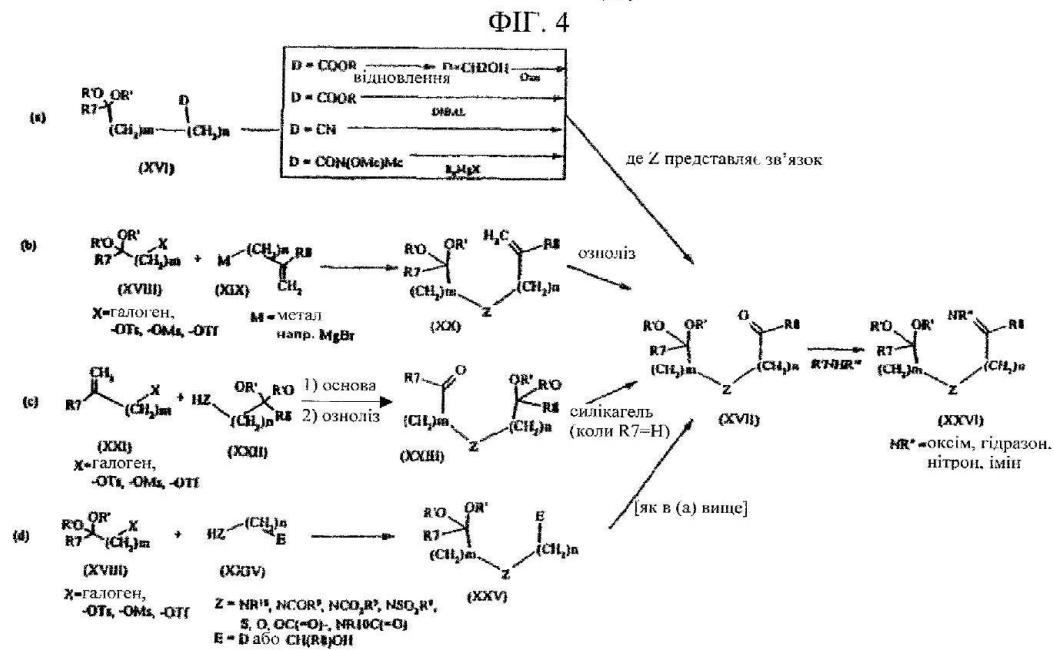
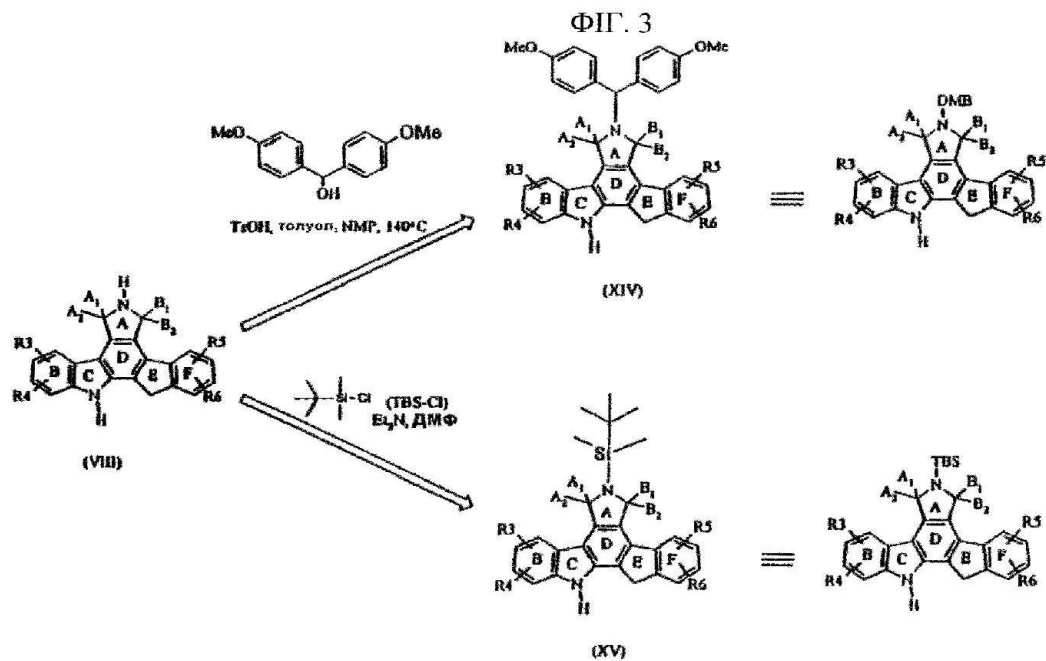
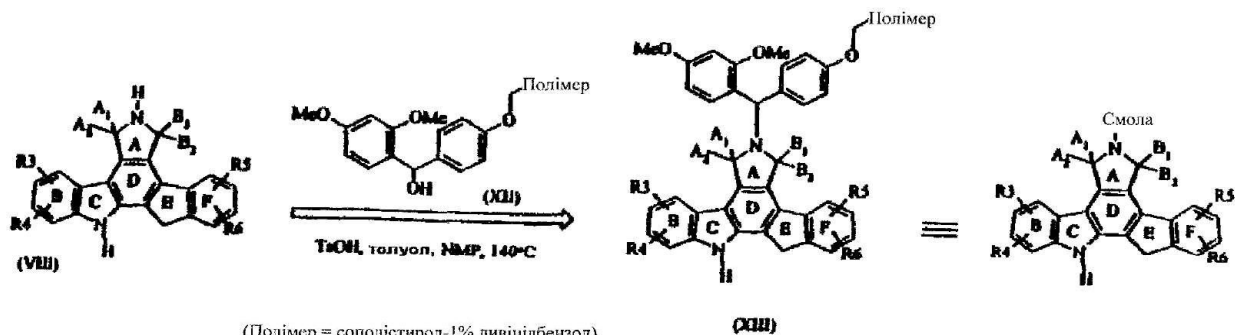
Мається на увазі, що кожний з патентів, заявок і надрукованих публікацій, згаданих в даному патенті, включений тут як посилання в повному об'ємі. Для фахівців в області техніки очевидно, що в переважних втіленнях може бути зроблений ряд модифікацій і змін, не виходячи з області винаходу. Мається на увазі, що всі подібні зміни входять в область винаходу.



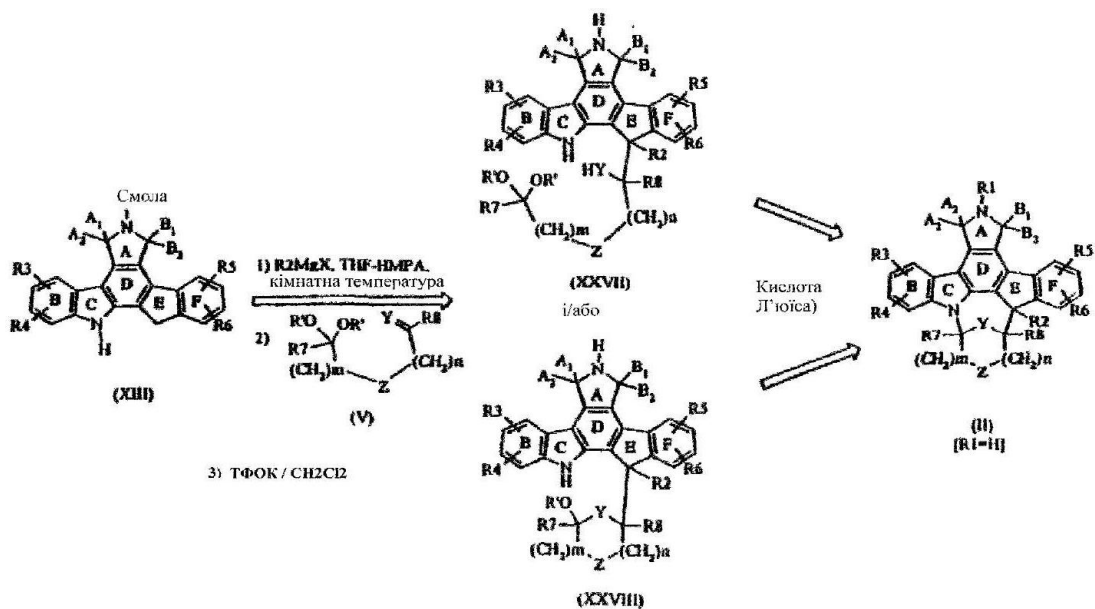
ФІГ. 1



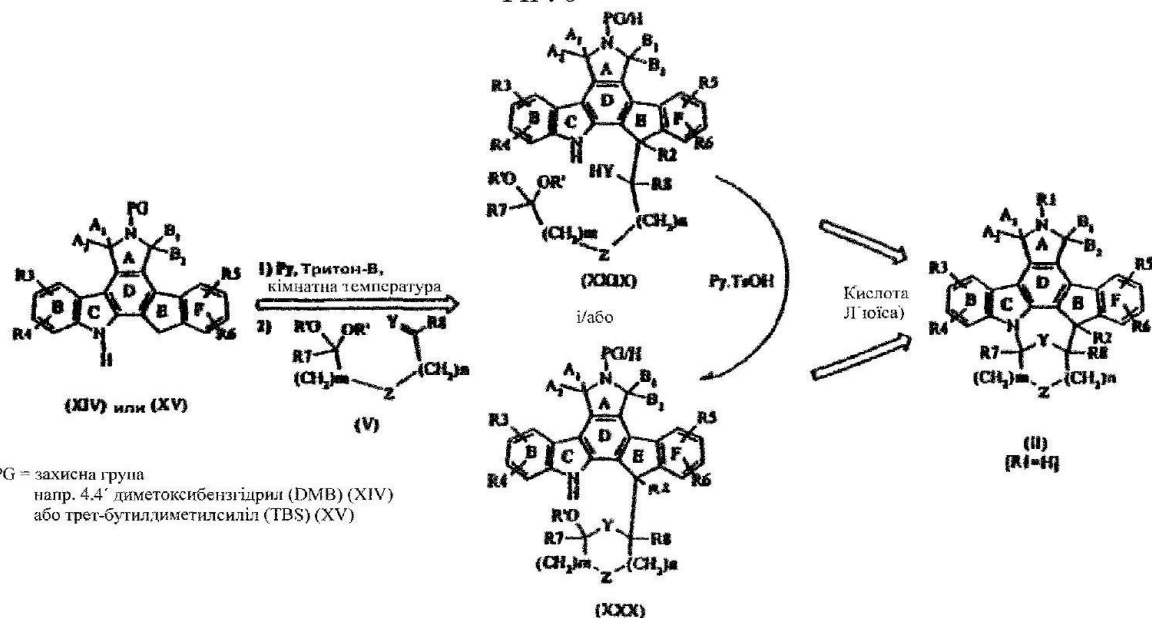
ФІГ. 2



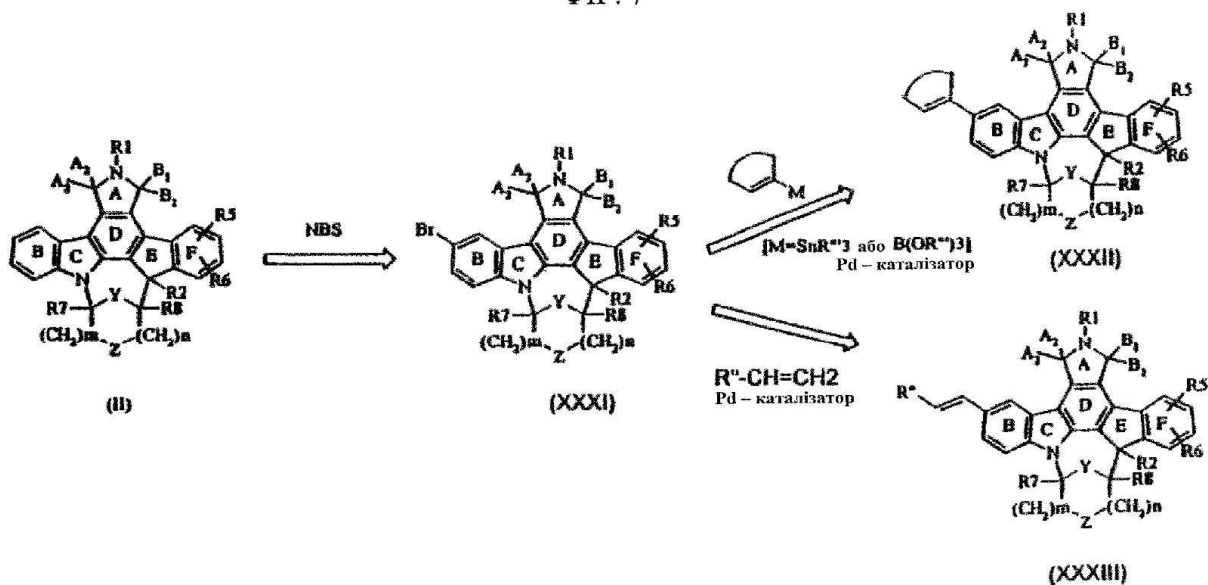
ФІГ. 5



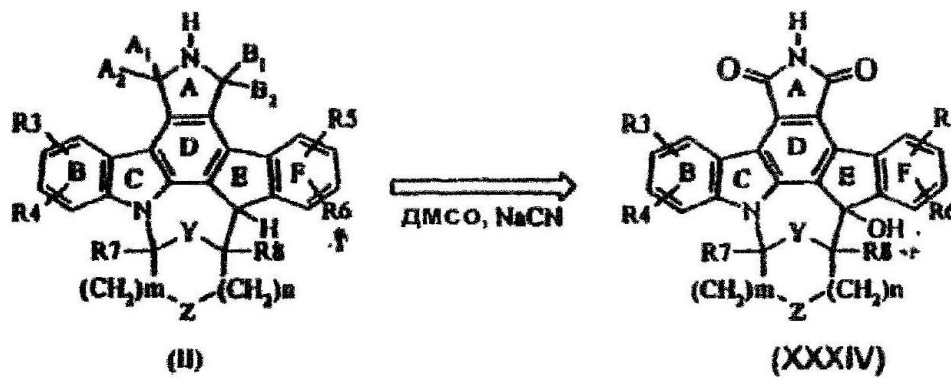
ФІГ. 6



ФІГ. 7



ФІГ. 8



КОЛИ

$A_1 \text{ \& } A_2 = H,$ $B_1 \text{ \& } B_2 = O$

ЧИ

$A_1 \text{ \& } A_2 = O,$ $B_1 \text{ \& } B_2 = H,$

ФИГ. 9