



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **80670** (13) **C2**  
(51) **МПК (2006)**  
**A61K 31/4709**  
**A61P 35/00**  
**C07D 401/12 (2006.01)**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ІНДОЛУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ, ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ НА ЇХ ОСНОВІ, СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ПУХЛИННОГО ЗАХВОРЮВАННЯ

1

2

(21) 2003021677  
(22) 26.07.2001  
(24) 25.10.2007  
(86) PCT/EP01/08644, 26.07.2001  
(31) 100 37 310.0  
(32) 28.07.2000  
(33) DE  
(72) ЕМІГ ПЕТЕР, БАХЕР ГЕРАЛЬД, РАЙХЕРТ  
ДІТМАР, БАСНЕР СІЛЬКЕ, АУЕ БЕАТА, НІКЕЛЬ  
БЕРНД, ГЮНТЕР ЕКХАРД  
(73) ЦЕНТАРІС ГМБХ  
(56) WO 0026202 A, 11.05.2000  
WO 0031063 A, 02.06.2000  
DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS  
SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; DA SETTIMO, A.  
ET AL: "Synthesis and anti-inflammatory activity of  
some N-(5-substituted indol-3-ylglyoxyl)amine  
derivatives" retrieved from STN Database accession  
no. 107:32773 XP002193284 & FARMACO, ED. SCI.  
(1987), 42(1), 17-26  
EP 0490263 A, 17.06.1992  
BIANUCCI, ANNA MARIA ET AL: "Benzodiazepine  
receptor affinity and interaction of some N-(indol-3-  
ylglyoxyl)amine derivatives" J. MED. CHEM. (1992),  
35(12), 2214-20, XP001056519  
WO 0112189 A, 22.02.2001  
WO 9951224 A, 14.10.1999  
EVANS S M ET AL: "PROBING THE 5-TH3  
RECEPTOR SITE USING NOVEL INDOLE-3-  
GLYOXYLIC ACID DERIVATIVES" MEDICINAL  
CHEMISTRY RESEARCH, BIRKHAUSER,  
BOSTON, US, Bd. 3, Nr. 5/6, 1993, Seiten 386-406,  
XP000956190 ISSN: 1054-2523  
WO 9722619 A, 26.06.1997  
WO 9946267 A, 16.09.1999  
DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS  
SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US;  
POLYMERPOULOS, E. E. ET AL: "A peptidic  
binding site model for PDE 4 inhibitors" retrieved from  
STN Database accession no. 134:360953  
XP002193285 & MOLECULAR MODELING AND  
PREDICTION OF BIOACTIVITY, [PROCEEDINGS  
OF THE EUROPEAN SYMPOSIUM ON  
QUANTITATIVE STRUCTURE-ACTIVITY  
RELATIONSHIPS: MOLECULAR MODELING AND

PREDICTION OF BIOACTIVITY], 12TH,  
COPENHAGEN, DENMARK, AUG. 23-28, 1998  
(2000), MEETING  
DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS  
SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; PODWINSKI,  
BOHDAN: "Synthesis of some 5-benzoyloxyindole-3-  
glyoxylic acid amides" retrieved from STN Database  
accession no. 70:37598 XP002193286 & ANN.  
ACAD. MED. LODZ. (1966), 8, 153-6  
WO 9964044 A, 16.12.1999  
WO 9943654 A, 02.09.1999  
WO 9955696 A, 04.11.1999  
WO 9800946 A, 08.01.1998  
US 3573294 A, 30.03.1971  
FR 3632 M  
POLYMERPOULOS E E ET AL: "A PEPTIDIC  
BINDING SITE MODEL FOR PDE 4 INHIBITORS"  
QUANTITATIVE STRUCTURE-ACTIVITY  
RELATIONSHIPS, VCH PUBLISHERS, DEERFIELD  
BEACH, FL, US, Bd. 18, Nr. 6, 1999, Seiten 543-547,  
XP001022210 ISSN: 0931-8771  
BATTAGLIA, SANDRA ET AL: "Indole amide  
derivatives: synthesis, structure-activity relationships  
and molecular modeling studies of a new series of  
histamine H1-receptor antagonists" EUR. J. MED.  
CHEM. (1999), 34(2), 93-105, XP002193281  
JIANG, B. ET AL: "Syntheses and cytotoxicity  
evaluation of bis(indolyl)thiazole,  
bis(indolyl)pyrazinone and bis(indolyl)pyrazine:  
analogues of cytotoxic marine bis(indole) alkaloid"  
BIOORG. MED. CHEM. (2000), 8(2), 363-371,  
XP002193282  
FAUL, MARGARET M. ET AL: "A New, Efficient  
Method for the Synthesis of Bisindolylmaleimides" J.  
ORG. CHEM. (1998), 63(17), 6053-6058,  
XP002193283  
DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS  
SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SARSTEDT,  
BURKHARD ET AL: "Reactions with indole  
derivatives. XLVIII. A simple synthesis of the  
staurosporine aglycon" retrieved from STN Database  
accession no. 98:215863 XP002193287 &  
HETEROCYCLES (1983), 20(3), 469-76  
DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS  
SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; POVALYAEVA,

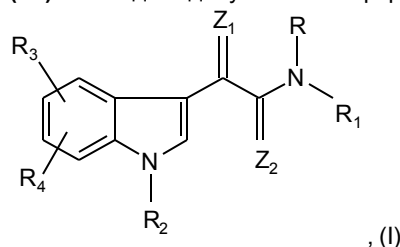
(13) **C2**

(11) **80670**

(19) **UA**

O. S. ET AL: "Synthesis and properties of N-substituted 4-amino-1,2-dithiolanes and related compounds" retrieved from STN Database accession no. 101:72646 XP002193288 & ZH. ORG. KHIM. (1984), 20(4), 849-60  
 DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; AFSAN, EL SAYED M. ET AL: "Synthesis and reactions of N-indol-3-ylmethylalkylamines and related compounds" retrieved from STN Database accession no. 102:6101 XP002193289 & J. CHEM. SOC., PERKIN TRANS. 1 (1984), (8), 1929-32  
 WO 99 65894 A, 23.12.1999  
 WO 0208225 A, 31.01.2002  
 WO 0194310 A, 13.12.2001  
 WO 0122954 A, 05.04.2001  
 WO 0147913 A, 05.07.2001  
 WO 0147916 A, 05.07.2001  
 WO 0067802 A, 16.11.2000  
 WO 0117516 A, 15.03.2001  
 WO 0071535 A, 30.11.2000

(57) 1. Похідні індолу загальної формули (I)



у якій R позначає

- водень;
- лінійний або розгалужений (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілкарбоніл;
- лінійний або розгалужений (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілоксикарбоніл;
- R<sub>1</sub> позначає
- 5-,6-,7-хіноліл;
- піридо[2,3-b]піразиніл; індазоліл; ізотіазоліл;
- індоліл;
- ізоксазоліл;
- необов'язково заміщені (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкільною групою або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксигрупою;
- R<sub>2</sub> позначає бензил, заміщений галогеном; R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> позначають водень;
- Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub> позначають O, S.

2. Похідна індолу за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, Z<sub>1</sub> та Z<sub>2</sub> приймають значення, вказані вище, і R<sub>1</sub> представляє хіноліл, який є моно- чи полізаміщеним лінійним або розгалуженим (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси.

3. Похідна індолу за будь-яким з пп. 1 або 2, яка **відрізняється** тим, що R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, Z<sub>1</sub> та Z<sub>2</sub> приймають значення, вказані вище, а R<sub>1</sub> представляє 2-метил-6-хіноліл.

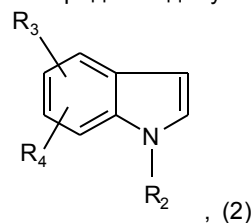
4. Похідна індолу за будь-яким з пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, Z<sub>1</sub> та Z<sub>2</sub> приймають значення, вказані вище, і R<sub>1</sub> представляє (2-метил)-6-хіноліл, R<sub>2</sub> представляє 4-хлорбензил, R<sub>3</sub> та R<sub>4</sub> кожен позначає водень, а Z<sub>1</sub> та Z<sub>2</sub> кожен позначає кисень.

5. Похідна індолу загальної формули (I) за будь-яким з пп. 1-4, яка **відрізняється** тим, що вона призначена для застосування як лікарський засіб.

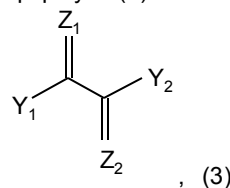
6. Похідна індолу загальної формули (I) за будь-яким з пп. 1-4, яка **відрізняється** тим, що вона

призначена для застосування як лікарський засіб для лікування пухлинних захворювань у ссавців.

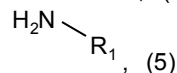
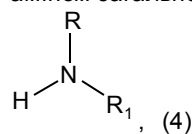
7. Спосіб одержання похідних індолу загальної формули (I) за будь-яким з пп. 1-4, у якому попередник індолу загальної формули (2)



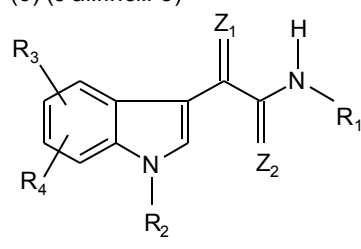
у якій R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> та R<sub>4</sub> мають значення, вказані вище, піддають реакції зі сполукою загальної формули (3)



у якій Z<sub>1</sub> та Z<sub>2</sub> мають значення, вказані вище, і Y<sub>1</sub> та Y<sub>2</sub> незалежно один від одного представляють відхідну групу, таку як галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкокси, -О-тозил, -О-мезил або -N1-імідазол, а потім з аміном загальної формули (4) або (5)



у якій R та R<sub>1</sub> мають значення, вказані вище, з одержанням бажаної сполуки загальної формули (I) (з аміном 4), або сполуки загальної формули (6) (з аміном 5)



у якій R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, Z<sub>1</sub> та Z<sub>2</sub> мають значення, вказані вище, використовуючи при необхідності розріджувачі та допоміжні речовини, де сполуку загальної формули (6) можуть потім піддавати реакції зі сполукою загальної формули (7)

R-Y<sub>3</sub> (7)

у якій R має значення, вказане вище, і Y<sub>3</sub> представляє придатну електрофільну відхідну групу, таку як галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкокси, -О-тозил, -О-мезил або -N1-імідазол, з одержанням бажаної сполуки (I), де R не являє собою водень, використовуючи при необхідності розріджувачі та допоміжні речовини.

8. Спосіб лікування пухлинного захворювання ссавця, який **відрізняється** тим, що ссавцеві вводять принаймні одну похідну індолу за

будь-яким з пп. 1-4 у дозі, ефективній для лікування пухлинного захворювання.

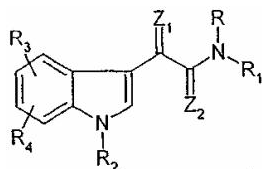
9. Лікарський засіб, який **відрізняється** тим, що містить як активний компонент принаймні

одну похідну індолу за будь-яким з пп. 1-4, за необхідності у суміші зі стандартними фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами, добавками і носіями.

Винахід стосується нових похідних індолу загальної формули 1, їх одержання та застосування як медикаментів, зокрема, для лікування від пухлин.

Похідні індол-3-ілу з певними 2-, 3-, 4- та 8-хіноліновими залишками описано у [німецькій заявці DE 19814838.0]. Однак похідні індол-3-ілу з 5-, 6- або 7-хіноліновими замісниками у цій заявці не описуються і не згадуються.

Згідно з одним з аспектів винаходу, пропонуються похідні індолу загальної формули 1



Формула 1

де

R означає водень; лінійний або розгалужений (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл; одно- чи кількарзово заміщений арилом (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, причому арильний залишок може бути незаміщеним або від одного до п'яти разів однаково або по-різному заміщеним галогеном, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілом, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілом, карбоксиллом, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкоксикарбонілом, в оптимальному варіанті - трет-бутоксикарбонілом, заміщений одним чи кількома атомами фтору лінійний або розгалужений (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, в оптимальному варіанті - трифторометил, гідрокси, лінійний або розгалужений (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкокси, в оптимальному варіанті - метокси або етоксид; бензилокси або арил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, причому арильний залишок може бути незаміщеним або одно- або п'ятиразово однаково або по-різному заміщеним (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілом, галогеном або заміщеним одним чи кількома атомами фтору лінійним або розгалуженим (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілом, в оптимальному варіанті - трифторометиллом; лінійний або розгалужений (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкоксид-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, заміщений або незаміщений арил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкоксикарбонілом, в оптимальному варіанті - бензилоксикарбонілом, лінійний або розгалужений (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілоксикарбонілом, лінійний або розгалужений (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілкарбонілом, в оптимальному варіанті - ацетил, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-алкеніл, в оптимальному варіанті - аліл, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-алкініл, в оптимальному варіанті - етиніл або пропаргіл, або лінійний або розгалужений ціано-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, в оптимальному варіанті - ціанометил;

R<sub>1</sub> означає насичений, ненасичений або ароматичний (C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>)-гетероцикл, що містить один або кілька гетероатомів, вибраних з-поміж N, O та S, який прямо або через (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкільний місток

може бути зв'язаний з атомом азоту амідом, причому (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкільний залишок може бути незаміщеним або одно- чи кількарзово однаково або по-різному заміщеним (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілом, галогеном або оксо (=O), і 2-, 4-, 5- або 6-піримідинільний залишок може бути незаміщеним або від одного до трьох разів однаково або по-різному заміщеним воднем, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілом, галогеном, нітро, аміно, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіламіно, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкокси, бензилокси, карбокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкоксикарбонілом, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкоксикарбоніламіно або одно- чи кількарзово заміщеним фтором (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілом, в оптимальному варіанті - трифторометиллом, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-арилом або (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-арил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілом, за умови, що R<sub>1</sub> не є незаміщеним 2- або 4-піримідинілом або одно- чи кількарзово заміщеним метильною групою 2- піримідинільним залишком; і за винятком заміщеного (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілом, галогеном, нітро, аміно та (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіламіно або незаміщеного 2-, 3-, 4- та 8-хінолілу та 2-, 3- та 4-хінолілметилу, при якому атоми вуглецю кільця піридилметильної частини є незаміщеними або заміщеними (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілом, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкокси, нітро, аміно та (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкоксикарбоніламіно;

R<sub>2</sub> означає водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, одно- чи кількарзово заміщений галогеном (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, одно- чи кількарзово заміщений фенілом (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, причому фенільний залишок може бути незаміщеним або від одного до п'яти разів однаково або по-різному заміщеним галогеном, в оптимальному варіанті - хлором, бромом або йодом, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілом, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілом, карбоксиллом, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкоксикарбонілом, одно- чи кількарзово заміщеним галогеном (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілом, в оптимальному варіанті - трифторометиллом, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкокси, в оптимальному варіанті - метокси або етоксид, феніл-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкокси, в оптимальному варіанті - бензилокси, нітро, аміно, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіламіно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-ациламіно, феніл-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіламіно, арилкарбоніламіно, гетероарилкарбоніламіно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілсульфонамідо, арилсульфонамідо, малеїнімідо, сукцинімідо, фталімідо, бензилоксикарбоніламіно (Z-аміно), трет-бутоксикарбоніламіно (BOC-аміно), 9-флуоренілметокси-карбоніламіно (Fmoc-аміно), трифенілметиламіно (Tr-аміно), 2-(4'-піридил)-етоксикарбоніламіно (Pyoc-аміно), дифенілметилсиліл-аміно (DPMS - аміно), -NH-CH<sub>2</sub>-COOH; -NH-CH(CH<sub>3</sub>)-COOH; (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(NH-)-COOH; H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH(NH-)-COOH; HOH<sub>2</sub>C-CH(NH-)-COOH; феніл-CH<sub>2</sub>-CH(NH-)-COOH; (4-імідазоліл)-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH(NH-)-COOH; NH=C(NH<sub>2</sub>)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH(NH-)-COOH;

$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$ ;  $\text{H}_2\text{N}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$ ;  $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$ ;

2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- та 8-хіноліл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкільний залишок, причому 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- та 8-хінолільний залишок може бути незаміщеним або від одного до шести разів однаково або по-різному заміщеним галогеном, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілом або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси;

2-, 3- та 4-піридил-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкільний залишок, причому 2-, 3- та 4-піридинільний залишок може бути незаміщеним або від одного до чотирьох разів однаково або по-різному заміщеним галогеном, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілом або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси;

арилкарбонільний залишок, причому арильний залишок може бути незаміщеним або від одного до п'яти разів однаково або по-різному заміщеним галогеном, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілом, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілом, карбокси, ціано, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкоксикарбонілом, одно- чи кількарзово заміщеним атомами фтору (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілом, в оптимальному варіанті - трифторметилом, гідроксилом, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, в оптимальному варіанті - метокси або етокси, арил-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, в оптимальному варіанті - бензилокси;

R<sub>3</sub> та R<sub>4</sub> можуть бути приєднаними до атомів вуглецю індоли C-2, C-4, C-5, C-6 або C-7 і незалежно один від одного означати водень, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілкарбоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкокси, галоген, арил-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, в оптимальному варіанті - бензилокси, нітро, аміно, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіламіно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкоксикарбоніламіно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкксикарбоніламіно-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, ціано, лінійний або розгалужений ціано-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, карбоксил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбоніл, заміщений одним чи кількома атомами фтору (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл, в оптимальному варіанті - трифторометильну групу, карбокси-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкксикарбоніл-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл;

Z<sub>1</sub> означає кисень або сірку або подвійно зв'язаний водень та гідрокси;

Z<sub>2</sub> означає кисень або сірку, їхні таутомери, стереоізомери, включаючи діастереомери та енантіомери, а також їхні фармацевтично прийнятні солі.

Так, наприклад, сполуки загальної формули (1) згідно з винаходом, які мають один або кілька центрів хіральності і трапляються у формі рацематів, традиційними способами розділяються на їхні оптичні ізомери, тобто енантіомери або діастереомери. Розділення може відбуватися через колонкове розділення на хіральних фазах або шляхом перекристалізації з оптично активного розчинника, або з застосуванням оптично активної кислоти чи основи, або шляхом дериватизації за допомогою оптично активного реагента, наприклад, оптично активного спирту, з наступним відщепленням залишку.

Крім того, похідні індоли загальної формули (1) згідно з винаходом можуть бути перетворені на їхні солі з неорганічними або органічними кислотами, зокрема, на їхні фізіологічно прийнятні солі для фармацевтичного застосування. Придатними для цього кислотами є, наприклад, соляна кислота, бромистоводнева кислота,

сірчана кислота, фосфорна кислота, фумарова кислота, бурштинова кислота, молочна кислота, яблучна кислота, ембонова кислота, маленова кислота, лимонна кислота, оцтова кислота, винна кислота, трифторооцтова кислота, метансульфонова кислота, сульфооцтова кислота або малеїнова кислота.

Крім того, сполуки загальної формули (1) згідно з винаходом, якщо вони містять достатньо кислу групу, таку як карбоксигрупа, у разі необхідності можуть бути перетворені на їхні солі з неорганічними або органічними основами, зокрема, для фармацевтичного застосування - на їхні фізіологічно прийнятні солі. Придатними для цього основами є, наприклад, гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид кальцію, лізин, циклогексиламін, етаноламін, діетаноламін та триетаноламін.

Згідно з оптимальною формою втілення, пропонуються похідні індоли представленої вище загальної формули 1, які відрізняються тим, що R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, Z<sub>1</sub> та Z<sub>2</sub> мають вищевказані значення, і

R<sub>1</sub> є 2-, 4-, 5- або 6-піримідинільним залишком або 2-, 4-, 5- або 6-піримідиніл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкільним залишком, причому (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкільний залишок може бути незаміщеним або одно- чи кількарзово однаково або по-різному заміщеним (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілом, галогеном або оксо (=O), і 2-, 4-, 5- або 6-піримідинільний залишок може бути незаміщеним або від одного до трьох разів однаково або по-різному заміщеним воднем, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілом, галогеном, нітро, аміно, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіламіно, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкокси, бензилокси, карбокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкоксикарбонілом, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкоксикарбоніламіно або одно- чи кількарзово заміщеним фтором (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілом, в оптимальному варіанті - трифторметилом, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-арилом або (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-арил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілом, за умови, що R<sub>1</sub> не є незаміщеним 2- або 4-піримідинілом або одно- чи кількарзово заміщеним метильною групою 2-піримідинільним залишком;

3-, 4-, 5- або 6-піридазинільним залишком або 3-, 4-, 5- або 6-піридазиніл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкільним залишком, причому (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкільний залишок може бути незаміщеним або одно- чи кількарзово однаково або по-різному заміщеним (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілом, галогеном або оксо (=O), і 3-, 4-, 5- або 6-піридазинільний залишок може бути незаміщеним або від одного до трьох разів однаково або по-різному заміщеним воднем, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілом, галогеном, нітро, аміно, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіламіно, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкокси, бензилокси, карбокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкоксикарбонілом, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкоксикарбоніламіно або одно- чи кількарзово заміщеним фтором (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілом, в оптимальному варіанті - трифторметилом, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-арилом або (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-арил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілом;

2-, 3-, 5- або 6-піразинільним залишком або 2-, 3-, 5- або 6-піразиніл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкільним залишком, причому (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкільний залишок може бути незаміщеним або одно- чи кількарзово однаково або по-різному заміщеним (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілом, галогеном або оксо (=O), і 2-, 3-, 5- або 6-піразинільний залишок може бути незаміщеним або від одного до трьох разів однаково або по-

1-, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-фталазинільним залишком або 1-, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-фталазиніл-(C1-C4)-алкільним залишком, причому (C1-C4)-алкільний залишок може бути незаміщеним або одно- чи кількаразово однаково або по-різному заміщеним (C1-C6)-алкілом, галогеном або оксо (=O), і або 1-, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-фталазинільний залишок може бути незаміщеним або від одного

2-, 6-, 8- або 9-[9Н]-пурінільним залишком або 2-, 6-, 8- або 9-[9Н]-пурініл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкільним залишком, причому (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкільний залишок може бути незаміщеним або одно- чи кількаразово однаково або по-різному заміщеним (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілом, галогеном або оксо (=O), і 2-, 6-, 8- або 9-[9Н]-пурінільний залишок може бути незаміщеним або від одного до трьох разів однаково або по-різному заміщеним воднем, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілом, галогеном, нітро, аміно, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіламіно, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкокси, бензилокси, карбокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкоксикарбонілом, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкоксикарбоніламіно або одно- чи

3-, 4- або 5-ізотіазоліліним залишком або 3-, 4- або 5-ізотіазоліл-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіліним залишком, причому (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіліний залишок може бути незаміщеним або одно- чи кількаразово однаково або по-різному заміщеним (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілом, галогеном або оксо (=O), і 3-, 4- або 5-ізотіазоліліний залишок може бути незаміщеним або одно- або дворазово однаково або по-різному



(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкоксикарбоніламіно або одно- чи кількарарово заміщеним фтором (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілом, в оптимальному варіанті - трифторметилом, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-арилом або (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-арил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілом;

2-, 4- або 6-[1.3.5]-триазинільним залишком або 2-, 4- або 6-[1.3.5]-триазиніл-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкільним залишком, причому (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкільний залишок може бути незаміщеним або одно- чи кількарарово однаково або по-різному заміщеним воднем, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілом, галогеном або оксо (=O), і 2-, 4- або 6-[1.3.5]-триазинільний залишок може бути незаміщеним або одно- або дворарово однаково або по-різному заміщеним воднем, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілом, галогеном, нітро, аміно, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіламіно, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкокси, бензилокси, карбокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкоксикарбонілом, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкоксикарбоніламіно або одно- чи кількарарово заміщеним фтором (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілом, в оптимальному варіанті - трифторметилом, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-арилом або (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-арил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілом;

2-, 4- або 5-оксазолільним залишком або 2-, 4- або 5-оксазоліл-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкільним залишком, причому (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкільний залишок може бути незаміщеним або одно- чи кількарарово однаково або по-різному заміщеним воднем, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілом, галогеном, нітро, аміно, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіламіно, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкокси, бензилокси, карбокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкоксикарбонілом, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкоксикарбоніламіно або одно- чи кількарарово заміщеним фтором (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілом, в оптимальному варіанті - трифторметилом, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-арилом або (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-арил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілом;

3-, 4- або 5-ізоксазолільним залишком або 3-, 4- або 5-ізоксазоліл-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкільним залишком, причому (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкільний залишок може бути незаміщеним або одно- чи кількарарово однаково або по-різному заміщеним воднем, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілом, галогеном, нітро, аміно, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіламіно, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкокси, бензилокси, карбокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкоксикарбонілом, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкоксикарбоніламіно або одно- чи кількарарово заміщеним фтором (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілом, в оптимальному варіанті - трифторметилом, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-арилом або (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-арил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілом;

1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-індолільним залишком або 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-індоліл-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкільним залишком, причому (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкільний залишок може бути незаміщеним або одно- чи кількарарово однаково або по-різному заміщеним воднем, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілом, галогеном або оксо (=O), і 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-індолільний залишок може бути незаміщеним або від одного до шести разів однаково або по-різному заміщеним воднем, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілом, галогеном, нітро, аміно, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіламіно, ді-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіламіно, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкокси, бензилокси, карбокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкоксикарбонілом, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкоксикарбоніламіно

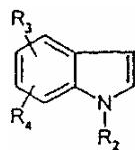
або одно- чи кількарарово заміщеним фтором (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілом, в оптимальному варіанті - трифторметилом, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-арилом або (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-арил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілом, а також їхні ізомери, зокрема, таутомери, діастереомери та енантіомери, та їхні фармацевтично прийнятні солі, зокрема, кислотні-адитивні солі.

Згідно з іншою формою втілення, пропонуються похідні індолу загальної формули (1), які відрізняються тим, що R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, Z<sub>1</sub> та Z<sub>2</sub> мають вищевказані значення, і R<sub>1</sub> означає хіноліл, який є одно- або багаторарово заміщеним лінійним або розгалуженим (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкілом або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкокси.

Згідно з іншою формою втілення, пропонуються похідні індолу загальної формули (1), які відрізняються тим, що R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, Z<sub>1</sub> та Z<sub>2</sub> мають вищевказані значення, і R<sub>1</sub> означає 2-метил-6-хіноліл.

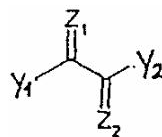
Згідно з іншою формою втілення, пропонуються похідні індолу загальної формули (1), які відрізняються тим, що R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, Z<sub>1</sub> та Z<sub>2</sub> мають вищевказані значення, і R<sub>1</sub> означає (2-метил)-6-хіноліл, R<sub>2</sub> - 4-хлорбензил, R<sub>3</sub> та R<sub>4</sub> - відповідно водень, і Z<sub>1</sub> та Z<sub>2</sub> - кисень.

Згідно з іншим аспектом винаходу, пропонується спосіб одержання похідних індолу за одним з пп. з 1 по 5, який відрізняється тим, що попередню індолу сполуку загальної формули (2),



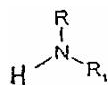
**Формула 2**

де R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> та R<sub>4</sub> мають вищевказані значення, перетворюють за допомогою сполуки загальної формули (3)

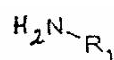


**Формула 3**

де Z<sub>1</sub> та Z<sub>2</sub> мають вищевказані значення, і Y<sub>1</sub> та Y<sub>2</sub> незалежно одне від одного означають відповідну відщеплювану групу, таку як галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкокси, -O-тозил, -O-мезил або N1-імідазол, і відразу після цього - за допомогою аміну загальної формули (4) або (5),



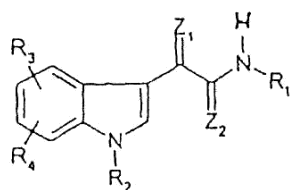
**Формула 4**



**Формула 5**



де R та R<sub>1</sub> мають вищевказані значення, з утворенням потрібної похідної індоли загальної формули (1) (з аміном 4) або сполуки загальної формули (6) (з аміном 5)



Формула 6

де R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, Z<sub>1</sub> та Z<sub>2</sub> мають вищевказані значення, за необхідності - з застосуванням розріджувачів та допоміжних засобів, причому відразу після цього сполуку загальної формули (6) перетворюють за допомогою сполуки загальної формули (7)

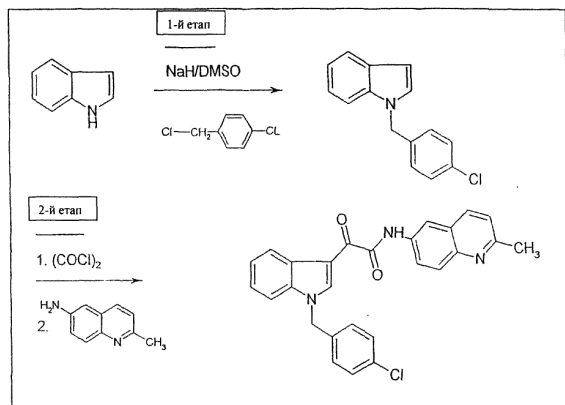


де R має вищевказане значення, і YЗ означає відповідну електрофільну відщеплювану групу, таку, як галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкокси, -О-тозил, -О-мезил або N1-імідазол, з одержанням потрібної сполуки (1), причому R не є воднем, у разі необхідності - з застосуванням розріджувачів та допоміжних засобів.

Шляхи синтезу:

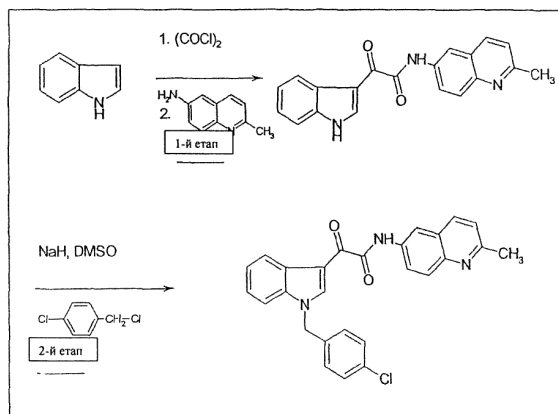
Сполуки загальної формули 1 одержують за представленою нижче Схемою 1:

Схема 1



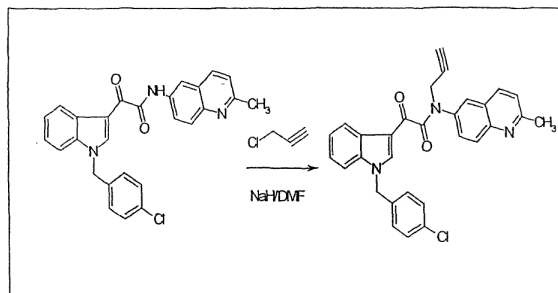
Крім того, сполуки загальної формули (1) також можуть бути одержані шляхом синтезу за Схемою 2:

Схема 2



Сполуки загальної формули 1, у яких R = метилова група, бензиловий залишок, пропаргілова група або ціанометильовий залишок, і R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> та R<sub>4</sub> загальної формули 1 мають вказані значення, також можуть бути одержані шляхом синтезу за Схемою 3:

Схема 3



Вихідні сполуки (2), (3) та (4) або випускаються серійно, або можуть бути одержані традиційними способами. Продукти виділення (2), (3) та (4) являють собою цінні проміжні сполуки для одержання похідних індоли формули (1) згідно з винаходом.

Для одержання вихідних та кінцевих сполук можна звернутися, наприклад, до робіт з органічного синтезу, зміст яких є складовою частиною описуваної заявки: [1, 2, 3].

Застосовувані у разі необхідності розчинники та допоміжні засоби і такі необхідні параметри, як температура та тривалість реакції, є відомими з літератури або стануть зрозумілими спеціалістові на основі спеціальних знань.

Похідні індоли загальної формули (1) згідно з винаходом є придатними як лікарські засоби, зокрема, як протипухлинні засоби, для лікування ссавців, зокрема, людини, а також свійських тварин, таких як кінь, корова, собака, кішка, кріль, вівця, домашня птиця та ін.

Згідно з іще одним аспектом винаходу, пропонується спосіб боротьби з пухлинами ссавців, зокрема, людини, який відрізняється тим, що принаймні одну похідну індоли загальної формули (1) вводять ссавцеві в ефективній для лікування від пухлин кількості. Призначену для введення з метою лікування терапевтично

ефективну дозу відповідної похідної індолу згідно з винаходом визначають, крім іншого, за типом та стадією пухлинного захворювання, віком та статтю пацієнта, шляхом введення та тривалістю лікування. Введення може бути пероральним, ректальним, букальним (наприклад, під'язиковим), парентеральним (наприклад, підшкірним, внутрішньом'язовим, внутрішньошкірним або внутрішньовенним), місцевим або крізьшкірним.

Згідно з іще одним аспектом винаходу, пропонуються ліки для лікування від пухлин, які відрізняються тим, що містять як активний компонент принаймні одну похідну індолу за одним з пп. з 1 по 5 або її фармацевтично прийнятну сіль, у відповідному разі - разом з традиційними фармацевтично прийнятними допоміжними додатковими речовинами та носіями. При цьому йдеться про тверді, напівтверді, рідкі або аерозольні композиції. Придатними композиціями є, наприклад, капсули, порошки, грануляти, таблетки. Придатними напівтвердими композиціями є, наприклад, мазі, креми, гелі, пасти, суспензії, емульсії "олія у воді" та "вода в олії". Придатними рідкими композиціями є, наприклад, стерильні водні композиції для парентерального введення, які є ізотонічними з кров'ю пацієнта.

Винахід докладніше пояснюється на представлених нижче прикладах, але не обмежується ними.

Приклади втілення

Приклад 1 (перетворення за Схемою 1. 1-й етап):

Одержання 1-(4-хлорбензил)-індолу

До суміші 1,32г гідриду натрію (0,055моль, суспензія в мінеральній олії) у 50мл диметилсульфоксиду додають розчин 5,86г (0,05моль) індолу у 25мл DMSO. Нагрівають протягом 1,3 години до 60°C, потім дають охолонути і по краплях додають 17,7г (0,11моль) 4-хлор-бензилхлориду. Розчин нагрівають до 60°C, залишають стояти до наступного дня, а потім при перемішуванні виливають у 200мл води. Кілька разів екстрагують загальною кількістю 75мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , органічну фазу висушують безводним сульфатом натрію, фільтрують і фільтрат звужують у вакуумі.

Вихід: 11,5г (95% теор.)

Приклад 2 (перетворення за Схемою 1. 2-й етап):

Одержання аміду N-(2-метил-6-хіноліл)-[1-(4-хлорбензил)-індол-3-іл]-гліоксилової кислоти (D-69429)

До розчину 5,50мл оксалілхлориду у 50мл етеру при 0°C в атмосфері азоту по краплях додають розчин 10,2г (42,2моль) 1-(4-хлорбензил)-індолу у 50мл етеру. Нагрівають протягом 2год. До дефлегмації і відразу після цього розчинник випарюють. Потім до залишку додають 100мл тетрагідрофурану, розчин охолоджують до -4°C і по краплях змішують з розчином 15,66г (99,0моль) 6-аміно-2-метил-хіноліну у 350мл THF. 4 години нагрівають з дефлегмацією і залишають стояти до наступного дня при кімнатній температурі. 6-аміно-2-метил-хінолінгідрохлорид відсмоктують, осад промивають THF, фільтрат

звужують у вакуумі і залишок перекристалізують із метилетилкетону/метиленхлориду.

Вихід: 14,8г (77,3% теор.)

Точка плавлення: 182-185°C

Одержання гідрохлориду:

До 0,453г (1ммоль) аміду N-(2-метил-6-хіноліл)-[1-(4-хлорбензил)-індол-3-іл]-гліоксилової кислоти у 20мл гарячого етанолу додають еквівалентну кількість ізопропанолової соляної кислоти, суміш нагрівають до 70-80°C і розчин у вакуумі при 40°C концентрують до сухого стану. Кількаразове пропарювання з толуолом дає безбарвний кристалічний гідрохлорид.

Вихід: 0,49г (100% теор.)

Т. пл.: 196°C

Одержання метансульфонату:

Суміш 0,453г (1ммоль) аміду N-(2-метил-6-хіноліл)-[1-(4-хлорбензил)-індол-3-іл]-гліоксилової кислоти та 0,67мл метансульфонові кислоти у 15мл дихлорметану 30 хвилин нагрівають до 50°C, утворений розчин звужують у вакуумі при 35°C, залишок кількаразово пропарюють з метил-трет-бутиловим етером і залишок, що залишився, висушують при 35°C у вакуумі.

Вихід: 0,46г (84% теор.)

Т. пл.: >230°C

Приклад 3 (перетворення за Схемою 3):

Одержання аміду N-пропаргіл-N-(2-метил-6-хіноліл)-[1-(4-хлорбензил)-індол-3-іл]-гліоксилової кислоти

До суспензії 0,154г гідриду натрію (5,13ммоль, суспензія у мінеральній олії) у 10мл ДМФ при кімнатній температурі в атмосфері азоту додають суспензію 2,32г (5,13ммоль) аміду N-(2-метил-6-хіноліл)-[1-(4-хлорбензил)-індол-3-іл]-гліоксилової кислоти у 20мл ДМФ. При забарвленні у жовтий колір відбувалося сильне спінювання. По краплях додавали розчин 0,382г (5,13ммоль) пропаргілхлориду у 10мл ДМФ, перемішували 24 години при кімнатній температурі в атмосфері азоту і на 4 дні залишали стояти при кімнатній температурі. Темно-бурий розчин після цього виливають на 120мл льодяної води, розчин порціями екстрагують 250мл метиленхлориду і об'єднані органічні фази висушують безводним сульфатом натрію. Звужують у вакуумі, залишок очищують на колонці з силікагелем (Kieselgel 60, Fa. Merck AG, Darmstadt) з використанням як елюента метиленхлориду/етанолу (97:3, об'єм/об'єм).

Вихід: 1,98г (78,6% теор.) Мас-спектр:  $m/e=491,9 (M^+)$

Біологічні дослідження

1. Антипроліферативна дія на різних клітинних лініях пухлин

Речовину D-69429 піддавали випробуванню проліферації на клітинних лініях стійких пухлин на її антипроліферативну активність. Застосоване випробування визначає клітинну активність дегідрогенази і дозволяє визначити життєздатність та, непрямо, кількість клітин. Під застосованими лініями клітин слід розуміти лінію клітин карциноми шийки матки людини KB/HeLa (ATCC CCL17), лімфоцитарну лейкемію мишей L1210 (ATCC CCL-219), лінію аденокарциноми молочної залози людини MCF7 (ATCC HTB22) та лінію

аденокарциноми матки SKOV-3 (ATCC HTB77). При цьому йдеться про дуже добре охарактеризовані, стійкі лінії клітин, які одержували від ATCC і перенесли в культуру.

Представлені у Таблиці результати підтверджують дуже ефективну антипроліферативну дію D-69429 у клітинних лініях SKOV-3, L-1210 та HeLa/KB. Через особливість повільного росту лінії MCF7 дія D-69429 за 48-годинний період досліджу є незначною (18% інгібування при 3,16мкг/мл; отже, показник становить >3,16).

## 2. Спосіб

ХТТ-випробування на клітинну активність дегідрогенази

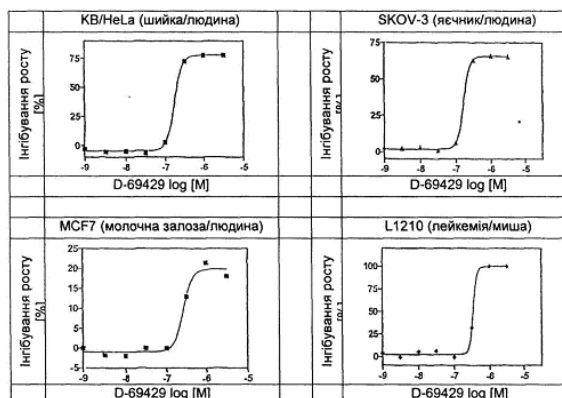
Суміжно вирощувані клітинні лінії пухлин HeLa/KB, SKOV-3 та MCF7, а також вирощувані у суспензії лінію лейкемії L1210 культивували за стандартних умов в інкубаторі з фумігацією при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> і 95% вологості повітря. У 1-й день експерименту суміжні клітини відокремлюють трипсином/EDTA і гранують шляхом центрифугування. Після цього гранули клітин повторно суспендують у культуральному середовищі RPMI у відповідній кількості клітин і переносять до 96-лункового мікротитрувального планшета. Потім планшети до наступного дня культивують в інкубаторі з фумігацією. Випробувані речовини приготують як основні розчини у DMSO і на 2-й день експерименту розводять культуральним середовищем до відповідної концентрації. Речовини в культуральному середовищі після цього додають до клітин і протягом 45год інкубують в інкубаторі з фумігацією. Контрольними служать клітини, які не обробляються випробуваною речовиною.

Для ХТТ-аналізу 1мг/мл ХТТ (натрій-3'-[1-(феніламінокарбоніл)-3,4-тетразоль]-біс(4-метокси-6-нітро)бензолсульфонові кислоти) розчиняють у середовищі RPMI-1640 без фенольного червоного. Додатково одержують 0,383мг/мл розчину PMS (N-метилдобензопіразинметилсульфату) у фосфатно-буферному сольовому розчині (PBS). На 4-й день експерименту на планшети з клітинами, які протягом 45год інкубували з випробуваною речовиною, піпетками переносять 75мкл/лунку суміші ХТТ-PMS. Незадовго до застосування домішували розчин ХТТ з розчином PMS у співвідношенні 50:1 (об'єм:об'єм). Відразу після цього планшети з клітинами інкубують в інкубаторі з фумігацією ще з години і у фотометрі визначають оптичну густину (OD<sub>490nm</sub>).

За допомогою визначеної OD<sub>490nm</sub> розраховують відсоток інгібування відносно контрольних зразків. Антипроліферативну дію оцінюють за допомогою регресійного аналізу.

Таблиця Цитотоксичність D-69429 на клітинних лініях пухлин *in vitro* (Криві представлено для 8 різних концентрацій речовини)

D-69429 викликає інгібування росту клітин різних пухлин



Інгібування росту, IC50 [мкМ]	
KB/HeLa	0,17
SKOV-3	0,17
MCF7	0,26
L1210	0,35

## Приклад I

Таблетка з 50мг активної речовини

Склад:

(1) Активна речовина	50,0мг
(2) Молочний цукор	98,0мг
(3) Кукурудзяний крохмаль	50,0мг
(4) Полівінілпіролідон	15,0мг
(5) Стеарат магнію	2,0мг
Загалом:	215,0мг

Одержання:

(1), (2) та (3) змішують і гранують з водним розчином (4). До висушеного грануляту домішують (5). Із цієї суміші штампують таблетки.

## Приклад II

Капсула з 50мг активної речовини

Склад:

(1) Активна речовина	50,0мг
(2) Кукурудзяний крохмаль, висушений	58,0мг
(3) Молочний цукор, порошкоподібний	50,0мг
(4) Стеарат магнію	2,0мг
Загалом:	160,0мг

Одержання:

(1) розтирають із (3). Потім при інтенсивному перемішуванні додають суміш із (2) та (4). Цією порошкоподібною сумішшю за допомогою фасувальної машини заповнюють тверді желатинові капсули розміру 3.

## Література

- 1) Houben-Weyl, Том Е 7а (Частина 1) стор.290-492, стор.571-740 Houben-Weyl, Том Е 7а (Частина 2) стор.119-156, стор.205-686, стор.157-204.
- 2) Монографія "Heterocyclic Compounds" (Elderfield), Том 1, стор.119-207, стор.397-616 Том 3, стор.1-274 Том 6, стор.101-135, стор.234-323.
- 3) Монографія "Comprehensive Organic Chemistry" (S.D.Barton, W.D.Ollis) Том 4, стор.155-204, стор.205-232, стор.493-564.