

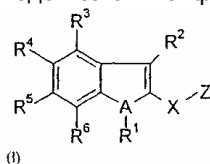
Винахід стосується інгібіторів тирозинкінази, які належать до типу сполук біс-індолілу, медикаментів, що їх містять та їх застосування для лікування злоякісних та інших захворювань, викликаних патологічною проліферацією клітин.

Активізація специфічних до тирозину протеїнкіназ є ключовою подією для стимуляції поділу тваринних клітин. Ця стимуляція зазвичай відбувається через екзогенні фактори, наприклад, фактори росту, коли вимагається проліферація певного типу клітин для загальної функції тканини або органа. У пухлинах проліферація клітин також пов'язана з активністю тирозинкіназ. Однак часто клітини пухлин мають аберантну активність кіназ, спричинену надмірною експресією, конститутивно активними мутантами кінази або зміщеною активністю факторів росту. PDGF-рецептор є одним з факторів росту, який має суттєве значення для пухлин людини. PDGF являє собою один з основних мітогенів у сироватці і у високій концентрації присутній у тромбоцитах. Його найважливішою функцією у дорослому організмі є загоєння ран. Небажаною активністю PDGF-рецепторів є участь у проліферації різних пухлин, наприклад, гліом, гліобластом, сарком, раку молочної залози, раку яєчників та раку товстої кишки. Аберантна активізація PDGF/PDGF-рецепторної системи також відіграє ключову роль у патологічній гіперпроліферації мезенхімальних клітин у контексті артеріосклерозу, рестенозу після балонної ангіоплазії, артрити та фіброзних захворювань.

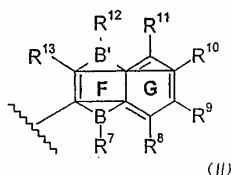
Окремі рецепторні тирозинкінази фактора росту, домени, тирозинкінази яких мають високу гомологію послідовностей з доменами тирозинкінази PDGF-рецепторів, також мають значення для виникнення пухлин та патологічної гіперпроліферації. До них належать рецептори фактора росту ендотеліальних клітин судин (VEGF) KDR/Flk-1 та FIM, для яких спостерігали конститутивно активні варіанти у карциномах, та Rk-2/Flt-3, рецептор, який бере участь у проліферації клітин лейкемії різних форм захворювань. Можна очікувати, що інші кінази, які належать до цієї родини, можуть бути ідентифіковані за їх причетністю до патологічної проліферації. До впливу лігандів цих рецепторів, крім мітогенної стимуляції часто відносять також стимуляцію міграції клітин, протиапоптотичну дію та вплив на систему перенесення мембрани для іонів, води та хімічних сполук. Неконтрольований вплив цього типу різною мірою також бере участь у патологічних явищах у пухлинах та інших захворюваннях.

Серед інших можливостей відключення сигналу рецепторних тирозинкіназ специфічне пряме інгібування активності кінази є найбільш перспективним.

Винахід спрямовано на одержання сполук, які є придатними як інгібітори тирозинкіназ, зокрема, PDGF-рецепторних тирозинкіназ, а також інших подібних тирозинкіназ, таких, як KDR/FIM, Kit/SCF-рецепторна та FLK/Flt-3. Цю задачу вирішують завдяки сполукам згідно з винаходом загальної формули I,

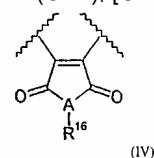


де Z є групою загальної формули (II),



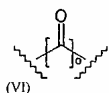
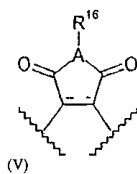
причому A є атомом азоту, кисню або сірки, B, B' може бути атомом вуглецю, азоту, кисню або сірки, і Циклічні системи F та G незалежно одна від одної можуть бути насиченими або ненасиченими 5- та 6-членними кільцями,

X являє собою групу загальної формули III або IV,
 $---(CH_2)_l-[CR^{14}R^{15}]_m---(CH)_n$ (III)

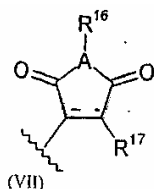


де A має вищевказане значення, l та n можуть бути числами від 0 до 6, m — числами 1 та 2, а також R^{14} та R^{15} або разом являють собою атом кисню, або R^{14} означає гідроксильну групу, а R^{15} — атом водню, або R^{14} та R^{15} означають атоми водню, і R^{16} означає атом водню, алкільний або арильний залишок, галоген-, аміно- або азидозаміщений алкільний або арильний залишок, алкілоксиметильний залишок або заміщений алкілоксиметильний залишок,

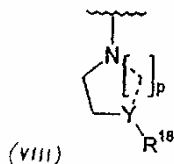
R^2 та R^{13} разом утворюють сполуку загальної формули V або VI,



причому позначений штриховою лінією зв'язок означає подвійний або простий зв'язок, А та R¹⁶ мають вищевказані значення, і о може бути числами 1 та 2, R² та R¹³ означають однакові або різні залишки загальної формули VII або атоми водню,

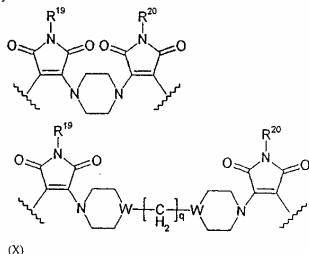


причому позначений штриховою лінією зв'язок означає подвійний або простий зв'язок, А та R¹⁶ мають вищевказані значення, і R¹⁷ означає атом галогену або залишок загальної формули VIII,



таким чином, що р може дорівнювати 0, 1 або 2 (якщо р=0, то йдеться про ациклічний первинний амін, і Y має додатковий атом водню), Y може бути атомом вуглецю, кисню або азоту, і якщо Y є атомом вуглецю або азоту, R¹⁸ означає атом водню або алкільний або арильний залишок, заміщений алкільний або арильний залишок, насичений або ненасичений гетероцикл, алкоксикарбонільний залишок, амінокарбонільметильний залишок, заміщений амінокарбонільметильний залишок,

R² та R¹³ разом утворюють сполуку загальної формули IX або X
(IX)

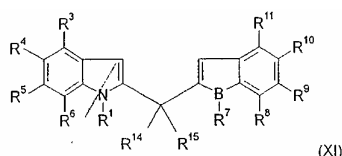


причому W являє собою атом вуглецю або азоту, q може означати число від 0 до 6, і R¹⁹ та R²⁰ можуть означати атоми водню, алкільні або заміщені арильні залишки,

де R¹ та R⁷ є однаковими або різними і означають атоми водню, алкільні та аміноалкільні залишки, фенілсульфонільні залишки, алкілсилілметоксиметильні залишки, цукор або заміщений цукор,

причому R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^a, R⁸, R¹⁰ та R¹¹ є однаковими або різними і у відповідному разі являють собою атом водню, алкокси-, аміно-, галоген-, циклоалкіл-, циклогетероалкіл-, арил- або гетероарилзаміщену алкільну, алкокси, алкоксиметильну групу, нітрогрупу, атом галогену або О-алкоксигрупу загальної форми -O-(C=O)-R²¹, причому R²¹ означає алкокси-, аміно-, галоген-, циклоал-, циклогетероалкіл-, арил- або гетероарилзаміщену алкільну, алкокси, алкоксиметильну групу.

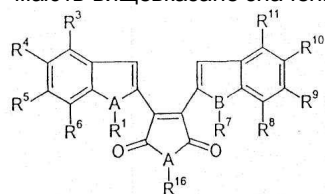
Перевагу віддають сполукам згідно з винаходом вищевказаної загальної формули I, де Z являє собою групу загальної формули II, і X є групою загальної формули III, R² та R¹³ означають атоми водню, А означає атом азоту, а В означає атом азоту, кисню або сірки, а також R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹⁴ та R¹⁵ мають вищевказані значення, причому ці сполуки відповідають формулі XI.



(XI)

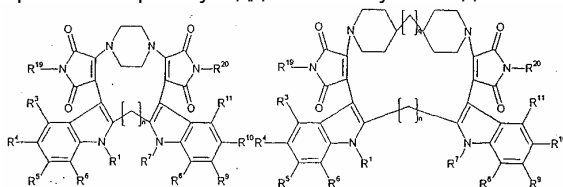
Особливу перевагу віддають сполукам формули XI, де R^{14} та R^{15} разом являють собою атом кисню.

Крім того, перевагу віддають сполукам згідно з винаходом вищевказаних загальних формул I, де Z є групою загальної формули II, а X являє собою групу загальної формули III, R^1 та R^2 означають атом водню, A та B означають атоми азоту, а також R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} та R^{16} мають вищевказане значення, причому ці сполуки відповідають формулі XII.



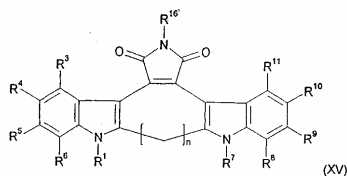
(XII)

Крім того перевагу віддають сполукам згідно з винаходом загальних формул XIII та XIV,



де n означає числа 3, 4, 5, 8, 12, q означає числа 0, 1, 2, 3, 5, 6, R^{19} , R^{20} означають атоми водню або алкільні групи, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} та R^{16} є однаковими або різними і мають вищевказані значення.

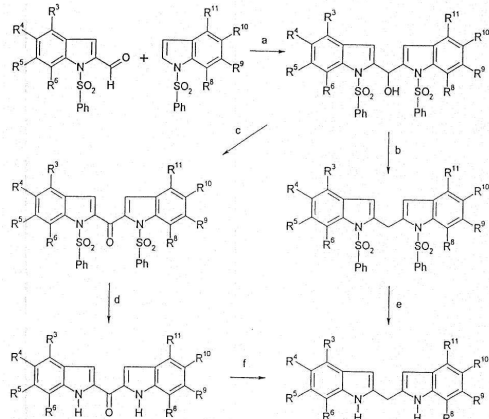
Крім того, перевагу віддають сполукам згідно з винаходом загальної формули XV,



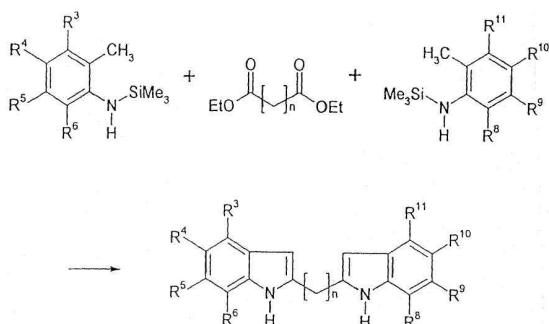
(XV)

8 де η означає числа 1, 2, 3. R^{16} означає атом водню або алкільну групу, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} та R^{16} є однаковими або різними і мають вищевказані значення.

Сполуки формули XI одержують за однією з двох нижчеподаних схем;

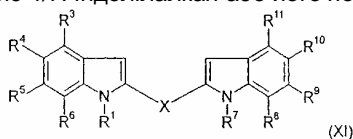


a) LDN THF, b) HsiPh₃/ THF, c) PDC/DMF, d) PDC/ DMF, d) 10% NaOH/EtOH, e) K₂CO₃/MeOH, f) N₂H₄/2(2-гідроксіетилокси)-1-етанол



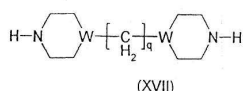
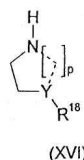
$n=2$ або 3

Для одержання сполук згідно з винаходом, у яких R^2 та R^3 означають залишок вищевказаної загальної формули VII або разом утворюють сполуку загальної формули V, IX або X, спочатку 2,2'-Біс-1/Н-індолілалкан або його похідну загальної формули XI,



де X, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} та R^{11} мають вищевказані значення, перетворюють за допомогою диброммалеїніміду.

Сполуки згідно з винаходом, у яких R^2 та R^{13} разом утворюють сполуку загальної формули VII, відразу після цього перетворюють за допомогою первинного або вторинного аміну загальної формули XVI або XVII або піперазину,



де p , q , R^{17} та W мають вищевказані значення. Нижчеподані приклади пояснюють винахід, не обмежуючи його.

Приклад 1

Біс(N-фенілсульфоніліндол-2-іл)-1-метанол

При -78°C одержують діізопропіламід літію з 30,40мл (216,3ммоль) діізопропіламіну та 125,3мл (200,5ммоль) $n\text{-BuLi}$ (1,6М у гексані) у 200мл абсол. THF. Розчин перемішують 10хв при -78°C і відразу після цього — 30хв при 0°C , та після досягнення 0°C протягом 10хв по краплях додають 49,13г (190,9ммоль) 1-фенілсульфоніліндол у 300мл абсол. THF. Реакційний розчин перемішують іще 30хв при 0°C . Після повторного охолодження до -78°C по краплях додають 60,00г (210,3ммоль) фенілсульфоніл-2-карбальдегіду у 200мл абсол. THF і до наступного дня залишають нагріватися до кімнатної температури. Суміш виливають на 1% HCl і орг. фазу відокремлюють після додавання ефіру. Водну фазу екстрагують ефіром, об'єднані орг. фази послідовно промивають NaHCO_3 і разом розчином NaCl і висушують над Na_2SO_4 . Розчинник видаляють у вакуумі і шляхом колонкової хроматографії очищують необроблений продукт (SiO_2 ; CH_2Cl_2): безбарвні кристали, вихід 86,5г (84%).

Т.пл.: 185°C (MeOH)

Аналогічним чином одержують:

Приклад 2

Біс(5-метокси-N-фенілсульфоніліндол-2-іл)-1-метанол

Т.пл.: $113\text{--}114^\circ\text{C}$ (MeOH)

Приклад 3

(5-метокси-N-фенілсульфоніліндол-2-іл)-(N-феніл-сульфоніліндол-2-іл)-1-метанол Т.пл.: $104\text{--}105^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2 / гексан)

Приклад 4

(5-метокси-N-фенілсульфоніліндол-2-іл)-(7-метокси-N-фенілсульфоніліндол-2-іл)-1-метанол

Т.пл.: $119\text{--}121^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2 / гексан)

Приклад 5

(7-метокси-N-фенілсульфоніліндол-2-іл)-(N-фенілсульфоніліндол-2-іл)-1-метанол

Т.пл.: $99\text{--}101^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2 / гексан)

Приклад 6

5-метокси-2-фенілметилокси(1-фенілсульфоніліндол-2-іл)метил-1-фенілсульфоніліндол

Т.пл.: 62-64°C

Приклад 7

Ди-(5-метилокси-1-фенілсульфоніліндол-2-іл)фенілметилоксиметан

Т.пл.: 100-101°C

Приклад 8

(3-диметиламінометил-1-фенілсульфоніліндол-2-іл)(1-фенілсульфоніліндол-2-іл)метан-1-ол

Т.пл.: 116-117°C

Приклад 9

(7-метокси-N-фенілсульфоніліндол-2-іл)-(N-феніл-сульфоніліндол-2-іл)-1-метанол Т.пл.: 149-151°C

Приклад 10

Дибензотіофен-2-іл-1-метанол

Т.пл.: 130-131°C

Приклад 11

6-метокси-1-фенілсульфоніл-1Н-2-індоліл(1-фенілсульфоніл-1Н-2-індоліл) метанол

Т.пл.: 180°C

Приклад 12

7-метокси-1-фенілсульфоніл-1Н-2-індоліл(1-фенілсульфоніл-1Н-2-індоліл)метанол Т.пл.: 148-150°C

Приклад 13

Бензо[b]тіофен-2-іл(5-метокси-1-фенілсульфоніл-1Н-2-індоліл)-1-метанол

Т.пл.: 71-73°C

Приклад 14

Бензо[b]тіофен-2-іл(7-метокси-1-фенілсульфоніл-1Н-2-індоліл)-1-метанол

Т.пл.: 118-119°C

Приклад 15

Ієнзо[b]фуран-2-іл(5-метокси-1-фенілсульфоніл-1Н-2-індоліл)-1-метанол

Т.пл.: 71-73°C

Приклад 16

Біс(N-фенілсульфоніліндол-2-іл)метан-1-он

Розчин 20,0г (36,9ммоль) Біс(N-фенілсульфоніліндол-2-іл)-1-метанолу у 200мл абсол. DMF охолоджують до 0°C. Після додавання 90,4г дихромату піридинію (PDC) протягом 20год перемішують при кімнатній температурі. Для остаточного приготування додають 700мл H₂O та 700мл CH₂Cl₂. Водну фазу екстрагують 2×200мл CH₂Cl₂. Об'єднані орг. екстракти промивають 500мл H₂O. Після відкачування розчинника у вакуумі і додавання CH₂Cl₂ в осад випадає продукт: безбарвні кристали. Вихід 15,0г (75%).

Т.пл.: 244°C (MeOH /efir)

Аналогічним чином одержують:

Приклад 17

(5-метокси-N-фенілсульфоніліндол-2-іл)-(N-фенілсульфоніліндол-2-іл)метан-1-он

Т.пл. 205°C (MeOH)

Приклад 18

Біс(5-метокси-N-фенісульфоніліндол-2-іл)-1-метанон

Т.пл.: 190-191°C

Приклад 19

Біс-індол-2-ілметан-1-он

10,0г (18,5ммоль) Біс(N-фенілсульфоніліндол-2-іл)метан-1-он розчиняють у 380мл 99% EtOH. Після додавання 210мл 10% NaOH розчин 20год нагрівають зі зворотним холодильником. Для остаточного приготування відкачують EtOH додають 500мл насич. розчину NaCl та 500мл CH₂Cl₂ і фази відокремлюють. Водну фазу екстрагують 2×200мл CH₂Cl₂, об'єднані орг. екстракти сушать над Na₂SO₄ і досушують у вакуумі. Біс-індол осаджується як необроблений продукт і може бути перекристалізований з CH₂Cl₂ у кристали жовтого кольору. Вихід 4,5г (93%).

Т.пл.: 272-273°C (CH₂Cl₂)

Аналогічним чином одержують:

Приклад 20

(5-метоксиіндол-2-іл)-(індол-2-іл)метан-1-он

Т.пл.: 233-235°C (MeOH)

Приклад 21

Біс(5-метоксиіндол-2-іл)-1-метанон

Т.пл.: 202-204°C

Приклад 22

Дибензотіофен-2-іл-1-метанон

Т.пл.: 161°C

Приклад 23

5-метокси-1-фенілсульфоніл-3-індоліл(1-фенілсульфоніл-2-індоліл)-1-метанон

Т.пл.: 114-116°C

Приклад 24
(1H-індол-2-іл)-(1H-індол-3-іл)-1-метанон
Т.пл.: 260-261°C (MeOH)

Приклад 25
Бензо[b]тіофен-2-іл(7-метокси-1-фенілсульфоніл-1H-2-індоліл)-1-метанон
Т.пл.: 190°C

Приклад 26
Бензо[b]тіофен-2-іл(7-метокси-1H-2-індоліл)-1-метанон
Т.пл.: 155°C

Приклад 27
Бензо[b]тіофен-2-іл(5-метокси-1-фенілсульфоніл-1H-2-індоліл)-1-метанон
Т.пл.: 82-83°C

Приклад 28
Бензо[b]тіофен-2-іл(5-метокси-1H-2-індоліл)-1-метанон .
Т.пл.: 200°C

Приклад 29
7-метокси-1-фенілсульфоніл-1H-2-індоліл(1-фенілсульфоніл-1H-2-індоліл)метанон
Т.пл.: 129-130°C

Приклад 30
7-метокси-1H-2-індоліл(1H-2-індоліл)метанон
Т.пл.: 151°C

Приклад 31
6-метокси-1-фенілсульфоніл-1H-2-індоліл(1-фенілсульфоніл-1H-2-індоліл)метанон
Т.пл.: 184-186°C

Приклад 32
6-метокси-1H-2-індоліл(1H-2-індоліл)метанон
Т.пл.: 184-186°C

Приклад 33
1-метил-1H-2-індоліл(1-етил-5-метилокси-1H-2-індоліл)-1-метанон
Т.пл.: 148-149°C

Приклад 34
1H-2-індоліл(1-метил-5-метилокси-1H-2-індоліл)-1-метанон
Т.пл.: 190°C

Приклад 35
1-метил-1H-2-індоліл(5-метилокси-1H-2-індоліл)-1-метанон
Т.пл.: 176-177°C

Приклад 36
1-Етил-1H-2-індоліл(1-етил-5-метилокси-1H-2-індоліл)-1-метанон
Т.пл.: 99-100°C

Приклад 37
1H-2-індоліл(1-етил-5-метилокси-1H-2-індоліл)-1-метанон
Т.пл.: 142-143°C

Приклад 38
1-Етил-1H-2-індоліл(5-метилокси-1H-2-індоліл)-1-метанон
Т.пл.: 101-102°C

Приклад 39
1-бензил-1H-2-індоліл(1-бензил-5-метокси-1H-2-індоліл)-1-метанон
Т.пл.: 132°C

Приклад 40
1H-2-індоліл(1-бензил-5-метокси-1H-2-індоліл)-1-метанон
Т.пл.: 180-182°C

Приклад 41
1-бензил-1H-2-індоліл(5-метокси-1H-2-індоліл)-1-метанон
Т.пл.: 167-168°C

Приклад 42
5-бензилокси-1H-2-індоліл(1H-2-індоліл)метанон
Т.пл.: 199-201°C

Приклад 43
5-гідрокси-1H-2-індоліл(1H-2-індоліл)метанон
Т.пл.: >220°C.

Приклад 44
5-етокси-1H-2-індоліл(1H-2-індоліл)метанон
Т.пл.: 168-169°C

Приклад 45
1H-2-індоліл[5-(2-морфолін-1-ілетилокси)-1H-2-індоліл]метанон
Т.пл.: 98-101°C

Приклад 46

1H-2-індоліл[5-(3-диметиламінопропілокси)-1H-2-індоліл]метанон
Т.пл.: 163-166°C
Приклад 47
5-(4-йодобутилокси)-1H-2-індоліл(1H-2-індоліл)метанон
Т.пл.: 110-113°C
Приклад 48
1H-2-індоліл[5-(2-диметиламіноетилокси)-1H-2-індоліл]метанон
Т.пл.: 143-145°C
Приклад 49
5-Циклогексилметилокси-1H-2-індоліл(1H-2-індоліл)метанон
Т.пл.: 185°C (розкл.).
Приклад 50
5-(5-йодопентилокси)-1H-2-індоліл(1H-2-індоліл)метанон
Т.пл.: 127-130°C
Приклад 51
1H-2-індоліл[5-(1-фенілетилокси)-1H-2-індоліл]метанон
Т.пл.: 151-153°C.
Приклад 52
1H-2-індоліл[5-(2-піперидин-1-ілетилокси)-1H-2-індоліл]метанон
Т.пл.: 104-106°C
Приклад 53
[2-(1H-2-індолілкарбоніл)-1H-5-індоліл]етаноат
Т.пл.: 223-224°C
Приклад 54
[2-(1H-2-індолілкарбоніл)-1H-5-індоліл]4-метоксибензоат
Т.пл.: >230°C
Приклад 55
[2-(1H-2-індолілкарбоніл)-1H-5-індоліл]бутаноат
Т.пл.: 201-204°C
Приклад 56
[2-(1H-2-індолілкарбоніл)-1H-5-індоліл] 2-(N,N)-диметиламіноетаноат
Т.пл.: 215-217°C.
Приклад 57
[2-(1H-2-індолілкарбоніл)-1H-5-індоліл]пропаноат
Т.пл.: >230°C.
Приклад 58
[2-(1H-2-індолілкарбоніл)-1H-5-індоліл] 2-тіофенілетаноат
Т.пл.: 224-226°C
Приклад 59
[2-(1H-2-індолілкарбоніл)-1H-5-індоліл] О-ацетилсаліцилат
Т.пл.: 133-135°C.
Приклад 60
[2-(1H-2-індолілкарбоніл)-1H-5-індоліл]-4-фенілбензоат
Т.пл.: >220°C.
Приклад 61
[2-(1H-2-індолілкарбоніл)-1H-5-індоліл] 2-фенілпропаноат
Т.пл.: 211-313°C
Приклад 62
[2-(1H-2-індолілкарбоніл)-1H-5-індоліл] α-ацетилфенілетаноат
Т.пл.: 194-196°C
Приклад 63
[2-(1H-2-індолілкарбоніл)-1H-5-індоліл] бензоат
Т.пл.: >230°C
Приклад 64
[2-(1H-2-індолілкарбоніл)-1H-5-індоліл] 3-метоксифенілетаноат
Т.пл.: 212-215°C
Приклад 65
[2-(1H-2-індолілкарбоніл)-1H-5-індоліл] 2-хлорбензоат
Т.пл.: >230°C
Приклад 66
[2-(1H-2-індолілкарбоніл)-1H-5-індоліл] 4-нітробензоат
Т.пл.: >230°C
Приклад 67
[2-(1H-2-індолілкарбоніл)-1H-5-індоліл] 3,4,5-триметоксибензоат
Т.пл.: 216-219°C
Приклад 68
(2-(1H-2-індолілкарбоніл)-1H-5-індоліл) цинамат

Т.пл.: 226-228°C

Приклад 69

[2-(1Н-2-індолілкарбоніл)-1Н-5-індоліл] 2-фуранілкарбоксилат

Т.пл.: >230°C

Приклад 70

Ди(1-фенілсульфоніл-1Н-2-індоліл)метан

До розчину 26,67г (49,2ммоль) Біс(N-фенілсульфоніліндол-2-іл)-1-метанолу та 15,00г (57,8ммоль) трифенілсилану у 400мл абсол. CH_2Cl_2 через 30хв по краплях додають 22,4мл трифтороцтової кислоти (TFA). Через 1год перемішування при кімнатній температурі додають H_2O і суміш при охолодженні до льодяної температури обережно нейтралізують за допомогою Na_2CO_3 . Після відокремлення фаз, висушування органічної фази над Na_2SO_4 та відгону розчинника необроблений продукт очищають шляхом колонкової хроматографії (SiO_2 ; CH_2Cl_2 / гексан 6:4), отримуючи безбарвні кристали. Вихід 22,5г (87%).

Т.пл.: 144-145°C (ефір)

Аналогічним чином одержують:

Приклад 71

Біс(5-метокси-N-фенілсульфоніліндол-2-іл)метан

Т.пл.: 159-160°C (CH_2Cl_2 / гексан)

Приклад 72

(5-Метокси-M-фенілсульфоніл-індол-2-іл)-(N-феніл-сульфоніл-індол-2-іл) метан

Т.пл.: 98-100°C (CH_2Cl_2 /гексан).

Приклад 73

(5-метокси-N-фенілсульфоніліндол-2-іл)-(7-метокси-N-фенілсульфоніліндол-2-іл) метан

Т.пл.: 168-170°C (CH_2Cl_2 / гексан)

Приклад 74

Ди(1Н-2-індоліл)метан

15,0г (28,5ммоль) 57 кип'ятять з 20г K_2CO_3 у 800мл MeOH та 200мл H_2O 14 днів. Для остаточного приготування додають 500мл насич. розчину NaCl і фази відокремлюють. Після висушування орг. фази розчинник відкачують у вакуумі. Необроблений продукт очищають шляхом колонкової хроматографії, отримуючи безбарвні кристали. Вихід 5,4г (76%).

Т.пл.: 189-191°C

Аналогічним чином одержують:

Приклад 75

(5-метоксиіндол-2-іл)-(індол-2-іл)метан

Т.пл.: 112°C (MeOH).

Приклад 76

(1Н-індол-2-іл)-(1Н-індол-3-іл)-1-метан

Т.пл.: 161-163°C (водн. EtOH)

Приклад 77

1,3-Ди(1Н-2-індоліл)пропан

Розчиняють 38,0г (0,21ммоль) триметилсиліл-о-толуїдиду у 950мл абс. гексану, при кімнатній температурі по краплях додають 291,0мл (0,47ммоль) n-BuLi (1,6М у гексані) і суміш нагрівають протягом 4год зі зворотним холодильником. Відразу після цього охолоджують до -78°C і при цій темп. по краплях додають 20,5мл (0,11ммоль) діетилового естеру глутарової кислоти у 380мл абс. THF. Перемішують 1год при -78°C, потім повільно, протягом доби дають охолонути до кімн. температури і відразу після цього нагрівають ще 2год до кипіння. Після охолодження доливають 1л льодяної води і екстрагують 5*500мл оцтового естеру, висушують об'єднані орг. фази над Na_2SO_4 і відкачують у вакуумі розчинник. Кристали білого кольору. Вихід: 6,55г (23,9ммоль, 22%).

Т.пл.: 143-145°C (етанол)

Аналогічним чином одержували:

Приклад 78

1,3-Ди(1Н-2-індоліл)етан

Т.пл.: 264-267°C

Приклад 79

1,2-Di-(1-фенілсульфоніл-1Н-2-індоліл)-1-етен

(17,9ммоль) TiCl_4 шприцем і відразу після цього 2,0г (30,5ммоль) додають цинковий порошок. Композицію 30хв нагрівають зі зворотним холодильником. Після цього по краплях при 0°C знову додають 3г (10,5ммоль) сполуки 22, розчиненої у 50мл THF. Розчин нагрівають до наступного дня зі зворотним холодильником. До охолодженого розчину виливають 300мл 20% розчину K_2CO_3 і залишають перемішувати до наступного дня при кімн. температурі. Шламоподібний осад після цього відфільтровують і ще раз промивають THF, від фільтрату відокремлюють орг. фазу і водну фазу екстрагують CH_2Cl_2 .

Об'єднані орг. фази промивають водою, висушують над Na_2SO_4 і у вакуумі звільняють від LM. Здійснюють очищення шляхом колонкової хроматографії (SiO_2 ; CH_2Cl_2 /гексан 2:1). Вихід: 1,1г (2,0ммоль, 39%) кристалів жовтого кольору.

Т.пл.: 272°C

Приклад 80

Біс(5-метокси-N-фенілсульфоніліндол-2-іл)феноксиметан

До розчину 2г (3,7ммоль) Біс(N-фенілсульфоніліндол-2-іл)-1-метанолу у 20мл THF при 0°C додають 188мг NaH (60% у парафіні). Відразу після цього додають 13,5мг тетрабутиламоніййодиду та 0,45мл бензилброміду і перемішують при 20°C. Відразу після цього обережно додають воду та ефір, відокремлюють ефір і водну фазу двічі промивають ефіром. Орг. фазу висушують над Na₂SO₄ і відразу після цього розчинник відкачують. Вихід: 0,86мг (81%)

Т.пл.: 192°C (розкл.)

Приклад 81

1,2,3,8,9,10-гексагідроіндола[3',2':5,6]піроло[3',4':3,4]-циклогепта[b]індол-1,3-діон

До 236мг (9,75ммоль) магнієвої стружки у 6мл абсол. THF додають половину 0,73мл (9,75ммоль) безводного етилброміду. Після початку реакції по краплях додають решту етилброміду для подальшого кип'ятіння розчину. Відразу після цього кип'ятять до розчинення магнієвої стружки (приблизно 30хв). Після охолодження до кімн. температури по краплях додають 1,00г (4,06ммоль) метилен-2,2'-біс-індолу у 25мл абсол. толуолу та 1мл абсол. THF і 45хв перемішують при 45°C. Після повторного охолодження до кімн. температури по краплях протягом 1год додають 1,04г (4,06ммоль) диброммалеїніміду у 50мл абсол. толуолу та 2мл абсол. THF, а потім до наступного дня нагрівають зі зворотним холодильником. Для остаточного приготування додають 100г льоду та 50мл 20% лимонної кислоти, а потім струшують з 2×50мл оцтового естеру. Орг. екстракти промивають H₂O, сушать над Na₂SO₄ і досушують під вакуумом. Необроблений продукт очищають шляхом колонкової хроматографії (SiO₂, 1:CH₂Cl₂ / оцтовий естер 8:2; 2. CH₂Cl₂ / оцтовий естер 7:1). Кристали червоного кольору. Вихід 290мг (22%).

Т.пл.: >350°C (оцтовий естер).

Аналогічним чином одержують:

Приклад 82

1,2,3,8,9,10-гексагідро-5-метоксиіндола[3',2':5,6]піроло[3',4':3,4]-циклогепта[b]індол-1,3-діон

Т.пл.: >350°C (EtOH)

Приклад 83

1,2,3,8,9,10,11,12-октагідроіндола[3',2':5,6]піроло[3',4':3,4]-циклонона[b]індол-1,3-діон

Т.пл.: 137°C (CH₂Cl₂) (розкл.)

Приклад 84

1,2,3,8,9,10,11-Гептагідро-2-метиліндола[3',2':5,6]піроло[3',4':3,4]-циклоокта[b]індол-1,3-діон

Т.пл.: > 350°C

Приклад 85

2-бензилоксиметил-1,2,3,8,9,10-гексагідроіндола[3',2':5,6]піроло[3',4':3,4]-циклогепта[b]індол-1,3-діон

Т.пл.: >350°C (EtOH)

Приклад 86

1,2,3,8,9,10-гексагідро-2-метиліндола[3',2':5,6]піроло[3',4':3,4]-циклогепта[b]індол-1,3-діон

Т.пл.: >350°C (CH₂Cl₂)

Приклад 87

3,8,9,10-тетрагідро-8-[2-(N,N-диметиламіно)етил]-1H-індола[3',2':5,6]фуоро[3',4':3,4]циклогепта[b]індол-1,3-діон

Т.пл.: >350°C (MeOH)

Приклад 88

2-бензилоксиметил-1,2,3,8,9,10-гексагідро-8-[2-(N,N-диметиламіно)етил]індола[3',2':5,6]піроло[3',4':3,4]циклогепта[b]індол-1,3-діон

Т.пл.: 164-165°C (MeOH)

Приклад 89

1,2,3,8,9,10-гексагідро-2-метил-8-[2-(N,N-диметиламіно)етил]індола[3',2':5,6]піроло[3',2':3,4]циклогепта[b]індол-1,3-діон

Т.пл.: 185°C (MeOH)

Приклад 90

1,2,3,8,9,10-гексагідро-8-[2-(N,N-диметиламіно)етил]індола[3',2':5,6]піроло[3',2':3,4]циклогепта[b]індол-1,3-діон

Т.пл.: 213-214°C (EtOH)

Приклад 91

3-бромо-4-(2-(2-(1H-2-індоліл)етил)-1H-3-індоліл)-1-метил-2,5-дигідро-1H-пірол-2,5-діон

Т.пл.: 169°C

Приклад 92

3-бромо-4-(2-(4-(1H-2-індоліл)бутил)-1H-3-індоліл)-1-метил-2,5-дигідро-1H-пірол-2,5-діон

Т.пл.: 165°C (розкл.)

Приклад 93

3-бромо-4-(2-(5-(1H-2-індоліл)пентил)-1H-3-індоліл)-1-метил-2,5-дигідро-1H-пірол-2,5-діон

Т.пл.: 125°C (розкл.)

Приклад 94

Біс(індол-3-іл)метанон

Аналогічно Прикладові 31 з трифосгеном замість диброммалеїніміду

Т.пл.: 297-299°C

Приклад 95

Діастереомерна суміш з 8-(3,4,6-три-О-бензил-β-D-глюкопіранозил)-2-бензилокси-метил-1,2,3,8,9,10-гексагідроіндола[3',2':5,6]піроло[3',4':3,4]циклогепта[b]індол-1,3-діону та 8-(3,4,6-три-О-бензил-α-D-манопіранозил)-2-бензилоксиметил-1,2,3,8,9,10-гексагідроіндола[3',2':5,6]піроло[3',4':3,4]циклогепта[b]індол-1,3-діону

Діастереомерна суміш двозаміщених О-глікозидів 468,7мг (1,02ммоль) 2-бензилоксиметил-1,2,3,8,9,10-гексагідроіндола[3',2':5,6]піроло[3',4':3,4]циклогепта[b]індол-1,3-діону додають до суспензії 91,8мг (3,06ммоль) NaN (80% у парафіновому маслі) у 16мл абсол. THF. Через 30хв по краплях додають розчин 1,2-ангідро-3,4,6-три-О-бензил-D-глюкопіранози у 16мл абсол. THF. Композицію перемішують 5год при 50°C і 1год при 60°C. Реакційний розчин для остаточного приготування виливають на 10мл насич. розчину NaHCO₃ і екстрагують 3×10мл оцтового естеру. Об'єднані орг. екстракти промивають 15мл насич. розчину NaCl, сушать над Na₂SO₄ і досушують у вакуумі. Продукт шляхом колонкової хроматографії (1-а колонка: SiO₂; толуол / ізопропіламін 8:2; 2-а колонка: SiO₂; CH₂Cl₂/MeOH 12:1) відокремлюють від побічних продуктів та неперетвореного адуку. Відокремлення діастереомерних сумішей відбувається шляхом РХВР.

Приклад 96

Діастереомерна суміш 8-β-D-глюкопіранозил)-1,2,3,8,9,10-гексагідроіндола[3',2':5,6]піроло[3',4':3,4]циклогепта[b]індол-1,3-діону та 8-(α-D-манопіранозил)-1,2,3,8,9,10-гексагідроіндола[3',2':5,6]піроло[3',4':3,4]циклогепта[b]індол-1,3-діону 150мг (0,17ммоль) 8-(3,4,6-три-О-бензил-D-глюкопіранозил)-2-бензилоксиметил-1,2,3,8,9,10-гексагідроіндола[3',2':5,6]піроло[3',4':3,4]циклогепта[b]індол-1,3-діону у вигляді діастереомерної суміші розчиняють у 50мл абсол. EtOH і після додавання 200мг Pd/C (5%) 5год перемішують при 7 бар тиску H₂. Після цього відкачують над целітом, прополоскують 50мл CH₂Cl₂ і розчин сушать у вакуумі. Без очищення необроблений продукт розчиняють у 15мл абсол. THF і розчин охолоджують до 0°C. Потім протягом 10хв вводять NH₃ і 1год перемішують при кімнатній температурі. Після відкачування THF у вакуумі масло, що залишилося, очищають шляхом колонкової хроматографії (SiO₂; CH₂Cl₂ / MeOH 8 : 2): масло червоного кольору. Вихід 10мг (12%).

Приклад 97

1,2,3,3а,8,9,10,14-октагідроіндола[3',2':5,6]піроло[3',4':3,4]циклогепта[b]індол-1,3-діон

1,20г (18,4ммоль) цинкового грануляту промивають 2×3мл 2N HCl, відразу після цього додають до 90мг (0,33ммоль) H₂Cl₂ у 1,5мл H₂O та 1,5мл конц. HCl і 10хв струшують при кімнатній температурі. Водну фазу декантують і цинкову амальгаму ще промивають 2×3мл розв. HCl перед додаванням до розчину 60,0мг (0,18ммоль) 1,2,3,8,9,10-гексагідроіндола[3',2':5,6]піроло[3',4':3,4]циклогепта[b]індол-1,3-діону у 1,5мл 5N HCl, 1,5мл EtOH та 1,5мл толуолу та нагрівання зі зворотним холодильником. Через 1год, щойно реакційний розчин охолоджується до кімн. температури, додають H₂O і екстрагують 2×10мл CH₂Cl₂. Орг. екстракти сушать над Na₂SO₄, досушують у вакуумі і очищають шляхом колонкової хроматографії (SiO₂; CH₂Cl₂ / оцтовий естер / MeOH 8:2; 0,5), отримуючи безбарвний віск. Вихід 14мг (23%).

Приклад 98

2,5-дигідро-3,4-біс(N-триметилсилілетоксиметиліндол-2-іл)-1Н-піроло-2,5-діон

До розчину 22,65мг (0,02ммоль) тетракістрифенілфосфінпаладію та 450,0мг (1,77ммоль) 3,4-дибром-2,5-дигідро-1Н-піроло-2,5-діону у 10мл абсол. DMF по краплях додають 1,05г (1,96ммоль) 2-трибутилстаніл-N-триметилсилілетоксиметиліндол у 5мл абсол. DMF і відразу після цього 1год нагрівають до 110°C. Після охолодження виливають на 50мл H₂O і екстрагують 2×50мл ефіру. Ефірні фази промивають 100мл H₂O, сушать над Na₂SO₄ і досушують під вакуумом. Продукти відокремлюють шляхом колонкової хроматографії (1-а колонка: SiO₂; CH₂Cl₂ / MeOH / гексан 20:1:2, 2-а колонка: SiO₂; CH₂Cl₂ / оцтовий естер 20:1). Віск жовтого кольору. Вихід 200мг (19%).

Аналогічним чином одержують:

Приклад 99

2,5-дигідро-3,4-біс-індол-2-іл-1Н-піроло-2,5-діон

Т.пл.: 197°C (розкл.) (CH₂Cl₂ / гексан)

Приклад 100

2,5-дигідро-3,4-біс(N-фенісульфоніліндол-2-іл)-1Н-піроло-2,5-діон

Т.пл.: 196-197°C (розкл.) (ацетон)

Приклад 101

2,5-дигідро-1-метил-3,4-біс(N-фенісульфоніліндол-2-іл)-1Н-піроло-2,5-діон

Т.пл.: 147°C (ефір)

Приклад 102

2,5-дигідро-3,4-біс-індол-2-іл-1-метил-1Н-піроло-2,5-діон

Т.пл.: 247°C (CH₂Cl₂ / гексан) (розкл.)

Приклад 103

2,5-дигідро-3-індол-2-іл-1-[2-(N,N-диметиламіно)етил]-4-(N-фенісульфоніліндол-2-іл)-1Н-піроло-2,5-діон

2,5-дигідро-1-[2-(N,N-диметиламіно)етил]-3,4-біс(N-фенілсульфоніл)індол-2-іл)-1H-піроло-2,5-діон

4,12ммоль 2,5-дигідро-3,4-біс(N-фенілсульфоніл)індол-2-іл)-1H-піроло-2,5-діону розчиняють у 30мл абсол. DMF і при перемішуванні обережно додають 200мг (5,00ммоль) KN. Через 1год перемішування при кімнатній температурі додають галогенід і 24год перемішують при кімнатній температурі. Для остаточного приготування композицію виливають на льодяну воду. DMF та H₂O відганяють у вакуумі, осад розчиняють у CH₂Cl₂ і промивають H₂O. Після висушування над Na₂SO₄ LM відкачують у вакуумі і осад очищають шляхом колонкової хроматографії (SiO₂; оцтовий естер). Вихід 448мг. 121 та 122 не відокремлюються шляхом колонкової хроматографії.

Аналогічно отримують такі сполуки:

Приклад 104

2,5-дигідро-3,4-біс(індол-2-іл)-1[2-(N,N-диметиламіно)етил]-1H-піроло-2,5-діон

Віск оранжевого кольору

Приклад 105

1-(2-брометил)-2,5-дигідро-3,4-біс(N-фенілсульфоніл)індол-2-іл)-1H-піроло-2,5-діон Віск жовто-бурого кольору

Приклад 106

1-(2-брометил)-2,5-дигідро-3-індол-2-іл-4-(N-фенілсульфоніл)індол-2-іл)-1H-піроло-2,5-діон

Т.пл.: 160°C (розкл.)

Приклад 107

1-(2-брометил)-2,5-дигідро-3,4-біс(індол-2-іл)-1H-піроло-2,5-діон

Т.пл.: 104-109°C

Приклад 108

1-(2-азидоетил)-2,5-дигідро-3,4-біс(N-фенілсульфоніл)індол-2-іл)-1H-піроло-2,5-діон

Т.пл.: 165°C (розкл.)

Приклад 109

1-(2-азидоетил)-2,5-дигідро-3-індол-2-іл-4-(N-фенілсульфоніл)індол-2-іл)-1H-піроло-2,5-діон

Т.пл.: 190°C (розкл.)

Приклад 110

1-(2-аміноетил)-2,5-дигідро-3-індол-2-іл-4-(N-фенілсульфоніл)індол-2-іл)-1H-піроло-2,5-діон

Т.пл.: 180°C (розкл.)

Приклад 111

3-бромо-4-(2-(3-(4-бромо-1-метил-2,5-діоксо-2,5-дигідро-1H-3-піроліл)-1H-2-індоліл)пропіл)-1H-3-індоліл)-1-метил-2,5-дигідро-1H-пірол-2,5-діон

200мг (0,7ммоль) 1,3-ди(1H-2-індоліл)пропану розчиняють у 4мл абсол. THF і охолоджують до 0°C. Потім по краплях протягом 30хв додають 1,09мл (1,7ммоль) n-BuLi (1,6M у гексані) і суміш перемішують 2год при кімнатній температурі. Відразу після цього по краплях поволі додають 0,46г (1,71ммоль) N-метилдиброммалеїнімід у 4мл абсол. THF. Композицію перемішують до наступного дня при кімнатній температурі, а потім виливають на 10мл 2N HCl. Суміш потім екстрагують ефіром (2x10мл) та оцтовим естером (3x10мл), орг. фазу висушують над Na₂SO₄ і розчинник відкачують у вакуумі. Осад очищають шляхом колонкової хроматографії (SiO₂, CH₂Cl₂). Порошок червоного кольору. Вихід: 0,20г (44%).

Т.пл.: 160°C (розкл.)

Аналогічним чином одержують:

Приклад 112

3-бромо-4-(2-(5-(3-(4-бромо-1-метил-2,5-діоксо-2,5-дигідро-1H-3-піроліл)-1H-2-індоліл)пентил)-1H-3-індоліл)-1-метил-2,5-дигідро-1H-пірол-2,5-діон

Т.пл.: 137°C (розкл.)

Приклад 113

3-бромо-4-(2-(3-(3-(4-бромо-2,5-діоксо-2,5-дигідро-1H-3-піроліл)-1H-2-індоліл)пропіл)-1H-3-індоліл)-2,5-дигідро-1H-пірол-2,5-діон

Т.пл.: >350°C

Приклад 114

3-бромо-4-(2-(5-(3-(4-бромо-2,5-діоксо-2,5-дигідро-1H-3-піроліл)-1H-2-індоліл)пентил)-1H-3-індоліл)-2,5-дигідро-1H-пірол-2,5-діон

Т.пл.: >350°C

Приклад 115

3-бромо-4-(2-(8-(3-(4-бромо-2,5-діоксо-2,5-дигідро-1H-3-піроліл)-1H-2-індоліл)октил)-1H-3-індоліл)-2,5-дигідро-1H-пірол-2,5-діон

Т.пл.: 180°C (розкл.)

Приклад 116

3-бромо-4-(2-(2-(3-(4-бромо-1-метил-2,5-діоксо-2,5-дигідро-1H-3-піроліл)-1H-2-індоліл)етил)-1H-3-індоліл)-1-метил-2,5-дигідро-1H-пірол-2,5-діон

Т.пл.: 179°C

Приклад 117

3-бромо-4-(2-(4-(3-(4-бромо-1-метил-2,5-діоксо-2,5-дигідро-1H-3-піроліл)-1H-2-індоліл)бутил)-1H-3-індоліл)-1-метил-2,5-дигідро-1H-пірол-2,5-діон

Т.пл.: 190°C(розкл.)
Приклад 118
3-бромо-4-(2-(8-(3-(4-бромо-1-метил-2,5-діоксо-2,5-дигідро-1Н-3-піроліл)-1Н-2-індоліл)октил)-1Н-3-індоліл)-1-метил-2,5-дигідро-1Н-пірол-2,5-діон
Т.пл.: 185°C (розкл.)
Приклад 119
3-бромо-4-(2-(10-(3-(4-бромо-1-метил-2,5-діоксо-2,5-дигідро-1Н-3-піроліл)-1Н-2-індоліл)децил)-1Н-3-індоліл)-1-метил-2,5-дигідро-1Н-пірол-2,5-діон
Т.пл.: 164°C (розкл.)
Приклад 120
3-бромо-4-(2-(10-(3-(4-бромо-2,5-діоксо-2,5-дигідро-1Н-3-піроліл)-1Н-2-індоліл)децил)-1Н-3-індоліл)-2,5-дигідро-1Н-пірол-2,5-діон
Т.пл.: 164°C (розкл.)
Приклад 121
3-бромо-4-(2-(12-(3-(4-бромо-1-метил-2,5-діоксо-2,5-дигідро-1Н-3-піроліл)-1Н-2-індоліл)додецил)-1Н-3-індоліл)-1-метил-2,5-дигідро-1Н-пірол-2,5-діон
Т.пл.: 126-129°C
Шляхом перетворення сполуки за Прикладом 114 диметиламіном отримували:
Приклад 122
3-N,N-диметил-аміно-4-(2-(5-(3-(4-N,N-диметил-аміно-2,5-діоксо-2,5-дигідро-1Н-3-піроліл)-1Н-2-індоліл)пентил)-1Н-3-індоліл)-2,5-дигідро-1Н-пірол-2,5-діон
Приклад 123
1-метил-3-(1-піролідиніл)-4-(2-(5-(3-(1-метил-4-(1-піролідиніл)-2,5-діоксо-2,5-дигідро-1Н-3-піроліл)-1Н-2-індоліл)пентил)-1Н-3-індоліл)-2,5-дигідро-1Н-пірол-2,5-діон
Розчиняють 1,0г (1,5ммоль) 3-бромо-4-(2-(5-(3-(4-бромо-1-метил-2,5-діоксо-2,5-дигідро-1Н-3-піроліл)-1Н-2-індоліл)пентил)-1Н-3-індоліл)-1-метил-2,5-дигідро-1Н-пірол-2,5-діону у 5мл (60,6ммоль) піролідину і залишають перемішуватися до наступного дня при кімнатній температурі. Потім зайвий піролідин відганяють. Осад повністю звільняють від решток розчинників у вакуумі, створеному маслососом і відразу після цього очищають шляхом колонкової хроматографії (SiO₂, CH₂Cl₂ / оцтовий естер 95:5). Вихід: 480мг (49%).
Т.пл.: 298°C
Аналогічним чином одержують:
Приклад 124
1-метил-3-(1-піперидиніл)-4-(2-(5-(3-(1-метил-4-(1-піперидиніл)-2,5-діоксо-2,5-дигідро-1Н-3-піроліл)-1Н-2-індоліл)пентил)-1Н-3-індоліл)-2,5-дигідро-1Н-пірол-2,5-діон
Т.пл.: 262°C
Приклад 125
1-метил-3-(1-морфолініл)-4-(2-(5-(3-(1-метил-4-(1-морфолініл)-2,5-діоксо-2,5-дигідро-1Н-3-піроліл)-1Н-2-індоліл)пентил)-1Н-3-індоліл)-2,5-дигідро-1Н-пірол-2,5-діон
Т.пл.: 168-170°C
Приклад 126
1-метил-3-(1-тетрагідроізохінолініл)-4-(2-(5-(3-(1-метил-4-(1-тетрагідроізохінолініл)-2,5-діоксо-2,5-дигідро-1Н-3-піроліл)-1Н-2-індоліл)пентил)-1Н-3-індоліл)-2,5-дигідро-1Н-пірол-2,5-діон
Т.пл.: 141-142°C
Приклад 127
1-метил-3-(1-(4-(3-трифторметилфеніл)піперазиніл))-4-(2-(5-(3-(1-метил-4-(1-(4-(3-трифторметилфеніл)піперазиніл))-2,5-діоксо-2,5-дигідро-1Н-3-піроліл)-1Н-2-індоліл)пентил)-1Н-3-індоліл)-2,5-дигідро-1Н-пірол-2,5-діон
Т.пл.: 140-141°C
Приклад 128
1-метил-3-(1-(4-ізопропіламінокарбонілметилпіперазиніл))-4-(2-(5-(3-(1-метил-4-(1-(4-ізопропіламінокарбонілметилпіперазиніл))-2,5-діоксо-2,5-дигідро-1Н-3-піроліл)-1Н-2-індоліл)пентил)-1Н-3-індоліл)-2,5-дигідро-1Н-пірол-2,5-діон
Т.пл.: 126-128°C
Приклад 129
1-метил-3-(1-(4-ізопропіламінокарбонілметилпіперазиніл))-4-(2-(5-(3-(4-бромо-1-метил-2,5-діоксо-2,5-дигідро-1Н-3-піроліл)-1Н-2-індоліл)пентил)-1Н-3-індоліл)-2,5-дигідро-1Н-пірол-2,5-діон
Т.пл.: 156°C
Приклад 130
1-метил-3-(1-(4-піролідинілкарбонілметилпіперазиніл))-4-(2-(5-(3-(1-метил-4-(1-(4-піролідинілкарбонілметилпіперазиніл))-2,5-діоксо-2,5-дигідро-1Н-3-піроліл)-1Н-2-індоліл)пентил)-1Н-3-індоліл)-2,5-дигідро-1Н-пірол-2,5-діон
Т.пл.: 158°C (розкл.)

Приклад 131

1-метил-3-(1-(4-піролідинілкарбонілметилпіперазиніл))-4-(2-(5-(3-(4-бромо-1-метил-2,5-діоксо-2,5-дигідро-1Н-3-піроліл)-1Н-2-індоліл)пентил)-1Н-3-індоліл)-2,5-дигідро-1Н-пірол-2,5-діон

Т.пл.: 158-159°C

Приклад 132

1-метил-3-(1-(4-піперидинопіперидиніл))-4-(2-(5-(3-(1-метил-4-(1-(4-піперидинопіперидиніл))-2,5-діоксо-2,5-дигідро-1Н-3-піроліл)-1Н-2-індоліл)пентил)-1Н-3-індоліл)-2,5-дигідро-1Н-пірол-2,5-діон

Т.пл.: 230-232°C (розкл.)

Приклад 133

1-метил-3-(1-(4-піперидинопіперидиніл))-4-(2-(5-(3-(4-бромо-1-метил-2,5-діоксо-2,5-дигідро-1Н-3-піроліл)-1Н-2-індоліл)пентил)-1Н-3-індоліл)-2,5-дигідро-1Н-пірол-2,5-діон

Т.пл.: 162-164°C

Приклад 134

1-метил-3-(1-(4-етоксикарбонілпіперазин-1-іл))-4-(2-(5-(3-(1-метил-4-етоксикарбонілпіперазин-1-іл)-2,5-діоксо-2,5-дигідро-1Н-3-піроліл)-1Н-2-індоліл)пентил)-1Н-3-індоліл)-2,5-дигідро-1Н-пірол-2,5-діон

Т.пл.: 149-150°C

Приклад 135

1-метил-3-(1-(4-(N-(4-гідроксифеніл)-етиламін))-4-(2-(5-(3-(1-метил-4-бромо-2,5-діоксо-2,5-дигідро-1Н-3-піроліл)-1Н-2-індоліл)пентил)-1Н-3-індоліл)-2,5-дигідро-1Н-пірол-2,5-діон

Т.пл.: 120-122°C (розкл.)

Приклад 136

1-метил-3-(1-(4-(N-1,2-діаміноетил))-4-(2-(4-(3-(1-метил-4-бромо-2,5-діоксо-2,5-дигідро-1Н-3-піроліл)-1Н-2-індоліл)бутил)-1Н-3-індоліл)-2,5-дигідро-1Н-пірол-2,5-діон

Т.пл.: 180°C (розкл.)

Приклад 137

1-метил-3-(1-(4-(N-1,2-діаміноетил))-4-(2-(4-(3-(1-метил-4-(N-1,2-діаміноетил)-2,5-діоксо-2,5-дигідро-1Н-3-піроліл)-1Н-2-індоліл)бутил)-1Н-3-індоліл)-2,5-дигідро-1Н-пірол-2,5-діон

Т.пл.: >240°C (розкл.)

Приклад 138

4,39-диметил-1,4,14,29,39,42-гексаазаоктацикло[40.2.2.0(2,6).0(7,15).0(8,13).0(28,36).0(30,35).0(37,41)]гексатетраконта-2(6),7(15),8(13),9,11,28(36),30(35),31,33,37(41)-декаен-3,5,38,40-тетраон 0,75ммоль 3-бромо-4-(2-(12-(3-(4-бромо-1-метил-2,5-діоксо-2,5-дигідро-1Н-3-піроліл)-1Н-2-індоліл)додецил)-1Н-3-індоліл)-1-метил-2,5-дигідро-1Н-пірол-2,5-діону розчиняють у 200мл абсол. DMF, домішують 0,5мл абс. NEt₃ і нагрівають до 80°C. Відразу після цього до теплої розчину по краплях поволи додають розчин 0,75ммоль піперазину у 100мл абсол. DMF та 0,5мл NEt₃ і після цього перемішують 48год при 80°C. Розчинник потім майже повністю видаляють у вакуумі і до осаду додають 100мл 1N HCl. Цей розчин потім екстрагують оцтовим естером (загалом приблизно 600мл), об'єднані екстракти висушують над Na₂SO₄ і розчинник відганяють у вакуумі. Очищення відбувається шляхом колонкової хроматографії (SiO₂, CH₂Cl₂/EE9,5:0,5). Кристали оранжевого кольору. Вихід: 0,267г (52%).

Т.пл.: 194-195°C

Аналогічним чином одержують:

Приклад 139

8,43-Диметил-5,8,18,33,43,46-гексаазанонацикло[44,2,2,2(2,5).0(6,10).0(11,19).0(12,17).0(32,40).0(34,39).0(41,45)]допентаконта-6(10),11(19),12(17),13,15,32(40),34(39),35,37,41(45)-декаен-7,9,42,44-тетраон

Т.пл.: >250°C

Приклад 140

9,44-диметил-6,9,19,34,44,47-гексаазанонацикло[45,2,2,2(3,6).0(7,11).0(12,20).0(15,18).0(33,412).0(35,40).0(42,46)]трипентаконта-7(11),12(20),13(18),14,16,33(41),35(40),36,38,42(46)-декаен-8,10,43,45-тетраон

Т.пл.: 286°C (розкл.)

Приклад 141

10,45-диметил-7,10,20,35,45,48-гексаазанонацикло[46,2,2,2(4,7).0(8,12).0(13,21).0(14,19).0(34,42).0(36,41).0(43,47)]тетрапентаконта-8(12),13(21),14(19),15,17,34(42),36(41),37,39,43(47)-декаен-9,11,44,46-тетраон

Т.пл.: >250°C

Приклад 142

11,46-диметил-8,11,21,36,46,49-гексаазанонацикло[47,2,2,2(5,8).0(9,13).0(14,22).0(15,20).0(35,43).0(37,42).0(44,48)]пентапентаконта-9(13),14(22),15(20),16,18,35(43),37(42),38,40,44(48)-декаен-10,12,45,47-тетраон

Т.пл.: 276°C (розкл.)

Приклад 143

13,48-Диметил-10,13,23,38,48,51-гексаазанонацикло[49,2,2,2(7,10).0(11,15).0(16,24).0(17,22).0(37,45).0(39,44).0(46,50)]

гептапентаконта-11(15),16(24),17(22),18,20,37(45),39(44),40,42,46(50)-декаен-12,14,47,49-тетраон
Т.пл.: 245°C (розкл.)
Приклад 144
14,49-диметил-11,14,24,39,49,52-
гексаазанонацикло[50,2,2,2(8,11).0(12,16).0(17,25).0(18,23).0(38,46).0(40,45).0(47,51)]
октапентаконта-12(16),17(25),18(23),19,21,38(46),40(45),41,43,47(51)-
декаен-13,15,48,50-тетраон
Т.пл.: 325°C (розкл.)
Приклад 145
4,30-диметил-1,4,14,20,30,33-
гексаазаоктацикло[31,2,2,0(2,6).0(7,15).0(8,13).0(19,27).0(21,26).0(28,32)]
гептатриаконта-2(6),7(15),8(13),9,11,19(27),21(26),22,24,28(32)-декаен-3,5,29,31-тетраон
Т.пл.: 314-318°C
Приклад 146
8,34-Диметил-5,8,18,24,34,37-
гексаазанонацикло[35,2,2,2(2,5).0(6,10).0(11,19).0(12,17).0(23,31).0(25,30).0(32,36)]
трететраконта-6(10),11(19),12(17),13,15,23(31),25(30),26,28,32(36)-декаен-7,9,33,35-тетраон
Т.пл.: 197-200°C
Приклад 147
9,35-Диметил-6,9,19,25,35,38-
гексаазанонацикло[36,2,2,2(3,6).0(7,11).0(12,20).0(13,18).0(24,32).0(26,31),0(33,37)]
тетратетраконта-7(11),12(20),13(18),14,16,24(32),26(31),27,29,33(37)-декаен-8,10,34,36-тетраон
Т.пл.: 337°C (розкл.)
Приклад 148
10,36-Диметил-7,10,20,26,36,39-
гексаазанонацикло[37,2,2,2(4,7).0(8,12).0(13,21).0(14,19).0(25,33).0(27,32).0(34,38)]
пентатетраконта-8(12),13(21),14(19),15,17,25(33),27(32),28,30,34(38)-декаен-9,11,35,37-тетраон
Т.пл.: 245°C (розкл.)
Приклад 149
11,37-Диметил-8,11,21,27,37,40-
гексаазанонацикло[38,2,2,2(5,8).0(9,13).0(14,22).0(15,20).0(26,34).0(28,33).0(35,39)]
гексатетраконта-9(13),14(22),15(20),16,18,26(34),28(33),29,31,35(39)-декаен-10,12,36,38-тетраон
Т.пл.: 325°C (розкл.)
Приклад 150
13,39-диметил-10,13,23,29,39,42-
гексаазанонацикло[40,2,2,2(7,10).0(11,15).0(16,24).0(17,22).0(28,36).0(30,35).0(37,41)]
октатетраконта-11(15),16(24),17(22),18,20,28(36),30(35),31,33,37(41)-декаен-12,14,38,40-тетраон
Т.пл.: 245°C (розкл.)
Приклад 151
14,40-диметил-11,14,24,30,40,43-
гексаазанонацикло[41,2,2,2(8,11).0(12,16).0(17,25).0(18,23).0(29,37).0(31,36).0(38,42)]
нонатетраконта-12(16),17(25),18(23),19,21,29(37),31(36),32,34,38(42)-декаен-13,15,39,41-тетраон
Т.пл.: 325°C (розкл.)
Приклад 152
1,4,14,22,32,35-
гексаазаоктацикло[33,2,2,0(2,6).0(7,15).0(8,13).0(21,29).0(23,28).0(30,34)]
нонатриаконта-2(6),7(15),8(13),9,11,21(29),23(28),24,26,30(34)-декаен-3,5,31,33-тетраон
Т.пл.: 314-318°C
Приклад 153
5,8,18,26,36,39-
гексаазанонацикло[37,2,2,2(2,5).0(6,10).0(11,19).0(12,17).0(25,33).0(27,32).0(34,38)]
пентатетраконта-6(10),11(19),12(17),13,15,25(33),27(32),28,30,34(38)-декаен-7,9,35,37-тетраон
Т.пл.: 197-200°C
Приклад 154
9,37-диметил-6,9,19,27,37,40-
гексаазанонацикло[38,2,2,2(3,6).0(7,11).0(12,20).0(13,18).0(26,34).0(28,33).0(35,39)]
гексатетраконта-7(11),12(20),13(18),14,16,26(34),28(33),29,31,35(39)-декаен-8,10,36,38-тетраон
Т.пл.: >350°C
Приклад 155
7,10,20,28,38,41-
гексаазанонацикло[39,2,2,2(4,7).0(8,12).0(13,21).0(14,19).0(27,35).0(29,34).0(36,40)]
гептатетраконта-8(12),13(21),14(19),15,17,27(35),29(34),30,32,36(40)-декаен-9,11,37,39-тетраон
Т.пл.: 290-292°C
Приклад 156
11,39-диметил-8,11,21,29,39,42-гексаазанонацикло[40,2,2,2(5,8).0(9,13).0(14,22)]

0(15,20).0(28,36).0(30,35).0(37,41)]октатетраконта-9(13),14(22),15(20),
16,18,28(36),30(35),31,33,37(41)-декаен-10,12,38,40-тетраон
Т.пл.: 310°C (розкл.)
Приклад 157
13,41-диметил-10,13,23,31,41,44-
гексаазаноацикло[42,2,2,2(7,10).0(11,15).0(16,24).0(17,22).0(30,38).0(32,37).0(39,43)]пентакон
та-11(15),16(24),17(22),18,20,30(38),32(37),33,35,39(43)-декаен-12,14,40,42-тетраон
Т.пл.: 310°C (розкл.)
Приклад 158
14,42-диметил-11,14,24,32,42,45-
гексаазаноацикло[43,2,2,2(8,11).0(12,16).0(17,25).0(18,23).0(31,39).0(33,38).0(40,44)]унпентак
онта-12(16),17(25),18(23),19,21,31(39),33(38),34,36,40(44)-декаен-13,15,41,43-тетраон
Т.пл.: 321-324°C
Приклад 159
6,13-диметил-5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,19,20,21,22,23,24-гексадекагідродипіроло
[3',4':15,16:3',4':5,6]індоло[2',3':13,14][1,4]діїазациклогексадецино[8,7:b]індол-5,7,12,14-тетраон
Т.пл.: >240°C
Приклад 160
1,4,14,29,39,42-
гексаазаоктацикло[40,2,2,0(2,6).0(7,15).0(8,13).0(28,36).0(30,35),0(37,41)]гексатетраконта-
2(6),7(15),8(13),9,11,28(36),30(35),31,33,37(41)-декаен-3,5,38,40-тетраон
Т.пл.: 194-195°C
Приклад 161
5,8,18,33,43,46-
гексаазаноацикло[44,2,2,2(2,5).0(6,10).0(11,19).0(12,17).0(32,40).0(34,39).0(41,45)]допентаконта-
6(10),11(19),12(17),13,15,32(40),34(39),35,37,41(45)-декаен-7,9,42,44-тетраон
Т.пл.: 236-238°C
Приклад 162
6,9,19,34,44,47-гексаазаноацикло[45,2,2,2(3,6).0(7,11).0(12,20).0(15,18),0(33,412).
0(35,40).0(42,46)]трипентаконта-(11),12(20),13(18),14,16,33(41),35(40),36,38,42(46)-декаен-
8,10,43,45-тетраон
Т.пл.: 231-233°C
Приклад 163
7,10,20,35,45,48-
гексаазаноацикло[46,2,2,2(4,7).0(8,12).0(13,21).0(14,19).0(34,42).0(36,41).0(43,47)]
тетрапентаконта-8(12),13(21),14(19),15,17,34(42),36(41),37,39,43(47)-декаен-9,11,44,46-тетраон
Т.пл.: 209-211°C
Приклад 164
8,11,21,36,46,49-
гексаазаноацикло[47,2,2,2(5,8).0(9,13).0(14,22).0(15,20).0(35,43).0(37,42).0(44,48)]пентапентаконт
а-9(13),14(22),15(20),16,18,35(43),37(42),38,40,44(48)-декаен-10,12,45,47-тетраон
Т.пл.: 282-284°C
Приклад 165
10,13,23,38,48,51-
гексаазаноацикло[49,2,2,2(7,10).0(11,15).0(16,24).0(17,22).0(37,45).0(39,44).0(46,50)]
гептапентаконта-11(15),16(24),17(22),18,20,37(45),39(44),40,42,46(50)-декаен-12,14,47,49-тетраон
Т.пл.: 176-179°C
Приклад 166
11,14,24,39,49,52-
гексаазаноацикло[50,2,2,2(8,11).0(12,16).0(17,25).0(18,23).0(38,46).0(40,45).0(47,51)]октапент
аконта-12(16),17(25),18(23),19,21,38(46),40(45),41,43,47(51)-декаен-13,15,48,50-тетраон
Т.пл.: 147-150°C
Приклад 167
1,4,14,20,30,33гексаазаоктацикло[31,2,2,0(2,6).0(7,15).0(8,13).0(19,27),0(21,26).
0(28,32)]гептатриаконта-2(6),7(15),8(13),9,11,19(27),21(26),22,24,28(32)-декаен-3,5,29,31-тетраон
Т.пл.: 350°C (розкл.)
Приклад 168
5,8,18,24,34,37-гексаазаноацикло[35,2,2,2(2,5).0(6,10).0(11,19).0(12,17),0(23,31).0(25,30).
0(32,36)]тритетраконта-6(10),11(19),12(17),13,15,23(31),25(30),26,28,32(36)-декаен-7,9,33,35-
тетраон
Т.пл.: 285°C (розкл.)
Приклад 169
6,9,19,25,35,38-гексаазаноацикло[36,2,2,2(3,6).0(7,11).0(12,20).0(13,18),0
(24,32).0(26,31).0(33,37)]тетратетраконта-7(11),12(20),13(18),14,16,24(32),
26(31),27,29,33(37)-декаен-8,10,34,36-тетраон
Т.пл.: 215°C
Приклад 170

7,10,20,26,36,39-
гексаазанонацикло[37,2,2,2(4,7).0(8,12).0(13,21).0(14,19).0(25,33).0(27,32).0(34,38)]
пентатетраконта-8(12),13(21),14(19),15,17,25(33),27(32),28,30,34(38)-декаен-9,11,35,37-
тетраон
Т.пл.: 330°C (розкл.)
Приклад 171
8,11,21,27,37,40-
гексаазанонацикло[38,2,2,2(5,8).0(9,13).0(14,22).0(15,20).0(26,34).0(28,33).0(35,39)]
гексатетраконта-9(13),14(22),15(20),16,18,26(34),28(33),29,31,35(39)-декаен-10,12,36,38-
тетраон
Т.пл.: 335,5°C (розкл.)
Приклад 172
10,13,23,29,39,42-
гексаазанонацикло[40,2,2,2(7,10).0(11,15).0(16,24).0(17,22).0(28,36).0(30,35).0(37,41)]октатетр
аконта-11(15),16(24),17(22),18,20,28(36),30(35),31,33,37(41)-декаен-12,14,38,40-тетраон
Т.пл.: 243-245°C
Приклад 173
11,14,24,30,40,43-
гексаазанонацикло[41,2,2,2(8,11).0(12,16).0(17,25).0(18,23).0(29,37).0(31,36).0(38,42)]нонатетр
аконта-12(16),17(25),18(23),19,21,29(37),31(36),32,34,38(42)-декаен-13,15,39,41-тетраон
Т.пл.: 258-260°C
Приклад 174
4,32-диметил-1,4,14,22,32,35-
гексаазаоктацикло[33,2,2,0(2,6).0(7,15).0(8,13).0(21,29).0(23,28).0(30,34)]
нонатриаконта-2(6),7(15),8(13),9,11,21(29),23(28),24,26,30(34)-декаен-3,5,31,33-тетраон
Т.пл.: >350°C
Приклад 175
8,36-диметил-5,8,18,26,36,39-
гексаазанонацикло[37,2,2,2(2,5).0(6,10).0(11,19).0(12,17).0(25,33).0(27,32).0(34,38)]пентатетраконта-6(10),11(19),12(17),13,15,25(33),27(32),28,30,34(38)-декаен-7,9,35,37-
тетраон
Т.пл.: 310°C (розкл.)
Приклад 176
10,38-диметил-7,10,20,28,38,41-
гексаазанонацикло[39,2,2,2(4,7).0(8,12).0(13,21).0(14,19).0(27,35).0(29,34).0(36,40)]гептатетраконта-8(12),13(21),14(19),15,17,27(35),29(34),30,32,36(40)-декаен-9,11,37,39-
тетраон
Т.пл.: 280°C (розкл.)
Приклад 177
13,46-диметил-1,7,10,13,23,36,46,49-
октаазанонацикло[47,2,2,2(7,10).0(11,15).0(16,24).0(17,22).0(35,43).0(37,42).0(44,48)]пентапентаконта-11(15),16(24),17(22),18,20,35(43),37(42),38,40,44(48)-декаен-12,14,45,47-
тетраон
Т.пл.: >220°C
Приклад 178
4,31-диметил-1,4,14,21,31,34-
гексаазаоктацикло[32,2,2,0(2,6).0(7,15).0(8,13).0(20,28).0(22,27).0(29,33)]
октатриаконта-2(6),7(15),8(13),9,11,20(28),22(27),23,25,29(33)-декаен-3,5,30,32-тетраон
Т.пл.: >240°C (розкл.)
Приклад 179
8,35-диметил-5,8,18,25,35,38-
гексаазанонацикло[36,2,2,2(2,5).0(6,10).0(11,19).0(12,17).0(24,32).0(26,31).0(33,37)]тетратетрак
онта-6(10),11(19),12(17),13,15,24(32),26(31),27,29,33(37)-декаен-7,9,34,36-тетраон
Т.пл.: >240°C (розкл.)
Приклад 180
(1-(2-диметиламіноетил)-1Н-3-індоліл)(1Н-3-індоліл)-1-метанон
Розчиняють 0,5г Біс(індол-3-іл)метанон у 30мл ацетону. Після додавання 0,92г K₂CO₃ та 0,27г
2-диметиламіно-1-хлоретан-гідрохлориду 70год нагрівають зі зворотним холодильником. Ацетон
відкачують і до осаду додають 30мл води та 30мл оцтового естеру. Через 15хв перемішування
відокремлюють орг. Фазу, а водну фазу ще двічі струшують з 15мл оцтового естеру. Об'єднані
орг. фази висушують над Na₂SO₄ і розчинник відганяють. Очищення відбувається шляхом
колонкової хроматографії (SiO₂, ЕЕ/MeOH 10:1). Вихід: 0,14г (20%)
Т.пл.: 180-182°C
Аналогічним чином одержують:
Приклад 181
(1-(2-морфоліноетил)-1Н-3-індоліл)(1Н-3-індоліл)-1-метанон
Т.пл.: 192-194°C

Приклад 182

Біс(1-(2-морфоліноетил)-1Н-3-індоліл)-1-метанон

Т.пл.: 91-93°C

Приклад 183

(1-(2-піперидиноетил)-1Н-3-індоліл)(1Н-3-індоліл)-1-метанон

Т.пл.: 223-225°C

Приклад 184

Біс(1-(2-піперидиноетил)-1Н-3-індоліл)-1-метанон

Т.пл.: 152-155°C

Приклад 185

(1-(3-диметиламінопропіл)-1Н-3-індоліл)(1Н-3-індоліл)-1-метанон

Т.пл.: 144-146°C

Приклад 186

(1-(3-піролідинопропіл)-1Н-3-індоліл)(1Н-3-індоліл)-1-метанон

Т.пл.: 148-152°C

Приклад 187

(1-(2-диметиламіноетил)-1Н-2-індоліл)(1Н-2-індоліл)-1-метанон

Т.пл.: 147-150°C

Приклад 188

(1-(2-морфоліноетил)-1Н-2-індоліл)(1Н-2-індоліл)-1-метанон

Віск

Приклад 189

(1-(2-піперидиноетил)-1Н-2-індоліл)(1Н-2-індоліл)-1-метанон

Віск

Приклад 190

(1-(2-піролідиноетил)-1Н-2-індоліл)(1Н-2-індоліл)-1-метанон

Віск

Приклад 191

11,46-диметил-21,36-біс(2-(1-піпериндиніл)-етил)-8,11,21,36,46,49-

гексаазаноацикло-[47,2,2,2(5,8).0(9,13).0(14,22).0(15,20).0(35,43).0(37,42).

0(44,48)]пентапента-конт-9(13),14(22),15(20),16,18,35(43),37(42),38,40,44(48)-декаен-10,12,45,47-тетраон

Т.пл.: 125-130°C

Приклад 192

3,3'-диметоксидигліоксил-1,8-(2,2'-біс-індоліл)октан

В атмосфері азоту до розчину 1,15г (4,00ммоль)1,8-(2,2'-біс-індоліл)октану у 20мл абсол. THF при 0°C по краплях додають оксалілдихлорид і перемішують 2год при кімнатній температурі. Відразу після цього по краплях додають 20мл MeOH. Композицію перемішують до наступного дня при кімнатній температурі. Для остаточного приготування до композиції домішують 100мл 1N HCl, нейтралізують 2N NaOH і суміш екстрагують EE (3×25мл). Після висушування над NaSO₄ розчинник відганяють у вакуумі.

Т.пл.: >250°C (розкл.)

Приклад 193

3-(2-(4-(1Н-2-індоліл)бутил)-1Н-3-індоліл)-1-метил-2,5-піролідиндіон

В атмосфері водню 24год при кімнатній температурі перемішують розчин 240мг (0,50ммоль) 3-бромо-4-(2-(4-(1Н-2-індоліл)бутил)-1Н-3-індоліл)-1-метил-2,5-дигідро-1Н-пірол-2,5-діону та 140мг (0,25ммоль) Pd(OH)₂/C(20%) у 30мл MeOH. Для остаточного приготування композицію фільтрують, фільтрат сушать і очищують осад шляхом колонкової хроматографії (SiO₂; CH₂Cl₂/EE95:5). При висушуванні чистої фракції продукт кристалізують через додавання PE. Вихід: 48,0мг (24%), порошок бежевого кольору

Т.пл.: 180-182°C

Приклад 194

Випробування з вимірюванням інгібування залежного від PDGF фосфорилування тирозину для сполук згідно з винаходом

Клітини Swiss 3T3 культивують протягом 1 тижня за стандартних умов (DMEM з глутаміном, 4г глюкози, 10% FKS антибіотиків, 5-7,5% 002), і наприкінці періоду культивування вони являють собою суцільний шар і перестають розмножуватися. Середовище замінюють DMEM без сироватки і клітини інкубують протягом 2год при 37°C зі сполуками згідно з винаходом або у контрольних випробуваннях з DMSO (остаточна концентрація 0,1-1%). Потім клітини стимулюють через додавання PDGF-BB до остаточної концентрації 100нг/мл протягом 5хв при кімнатній температурі, до контрольних зразків здійснюють додавання відповідного розчинника. Потім здійснюють дворазове промивання клітин льодяним PBS та лізис клітин у лізисному буфері, що містить Triton X-100 (склад та спосіб описано у роботі Selective platelet-derived growth factor receptor kinase blockers reverse sis-transformation, M. Kovalenko, A. Gazit, A. Buhmer, C. Rorsman, L. Runnstrand, C. C.H. Heldin, J. Waltenberger, F.D. Buhmer, A. Levitzki (1994) Cancer Res. 54, 6106-6114). Лізати центрифугують і визначають концентрацію білка. 10мкг лізованого протеїну наносять безпосередньо на нітроцелюлозні мембрани (дот-блот-пристрій або відповідні багатолункові

планшети з нітроцелюлозним дном).

Виявлення фосфорилування тирозину здійснюють стандартними способами за допомогою антитіл проти фосфотирозину. Як правило, моноклональне антитіло проти фосфотирозину зв'язують з пероксидазою хрому (POD) і застосовують виявлення активності POD за допомогою хемілюмінесценції. Визначення кількості відбувається або через градаційний аналіз застосовуваних для виявлення люмінесценції плівок, або безпосередньо за допомогою люмінометра. Зазвичай результатом стимуляції клітин за допомогою PDGF є 3-10-разове посилення сигналу.

Сполуки спочатку двічі застосовували в остаточній концентрації 10мкг/мл. Для активних сполук як подвійний аналіз здійснюють ступінчасте титрування при 30мкМ, 10мкМ, 3мкМ, 1мкМ, 0,3мкМ та 0,1мкМ. Результати представлено у Таблиці 1.

Таблиця 1

Приклад	Сполука	IC 50(мкМ)
19	Біс-індол-2-ілметан-1-он	1
20	(5-метоксиіндол-2-іл)-(індол-2-іл)метан-1-он	0,1-0,3
21	Біс(5-метоксиіндол-2-іл)-1-метанон	10-30
28	Бензо[b]тіофен-2-іл(5-метокси-1Н-2-індоліл)-1-метанон	1
43	5-гідрокси-1Н-2-індоліл(1Н-2-індоліл)метанон	0,1-0,3
45	1Н-2-індоліл[5-(2-морфолін-1-ілетилокси)-1Н-2-індоліл]метанон	1-3
48	1Н-2-індоліл[5-(2-диметиламіноетилокси)-1Н-2-індоліл]метанон	0,3-1
53	(2-(1Н-2-індолілкарбоніл)-1Н-5-індоліл)етаноат	0,1-0,3
55	[2-(1Н-2-індолілкарбоніл)-1Н-5-індоліл]бутаноат	1-3
56	[2-(1Н-2-індолілкарбоніл)-1Н-5-індоліл]2-(N,N)-диметиламіноетаноат	0,1
57	[2-(1Н-2-індолілкарбоніл)-1Н-5-індоліл]пропаноат	0,3-1
58	[2-(1Н-2-індолілкарбоніл)-1Н-5-індоліл]2-тіофенілетаноат	0,3-1

Якісний аналіз впливу на фосфорилування тирозину PDGF-рецептора та клітинних субстратів здійснюють через аналіз лізатів клітин за допомогою електрофорезу на поліакриламідному гелі та імуноблотингу з антитілами проти фосфотирозину стандартними способами.

Крім того, сполуки згідно з винаходом досліджують *in vitro* з застосуванням плазматичних мембран клітин Swiss 3T3 та очищеного PDGF-рецептора з переекспресованих клітин, випробують в інтактних клітинах A431 (і частково у плазматичних мембранах Swiss 3T3) на можливе інгібування тирозинкінази EGF-рецептора і на інгібування рекомбінантної Src-кінази. Результати наведено у Таблиці 2.

Випробування синтезу ДНК у клітинах Swiss 3T3, які стимулюють з різними факторами росту, є придатними для характеристики селективної протипроліферативної дії інгібіторів рецепторів тирозинкінази. Сполуки досліджують на вплив на синтез ДНК, який стимулюється PDGF-BB, bFGF, FCS та поєднання EGF та інсуліну у цих клітинах. Ці стимулятори мають приблизно однакову ефективність і активізують синтез ДНК у клітинах з попередньо стимульованим Swiss 3T3 ростом у 5-20-разів. Залежність від дози у відповідних дослідах, а також отримані значення IC50 так само представлено у Таблиці 2.

Крім того, сполуки досліджують на можливу протитрансформувальну дію при застосуванні сіс-трансформованих клітин NIH3T3. У цих клітинах завдяки експресії PDGF-BB та постійній активізації ендегенних PDGF-рецепторів підтримується трансформований фенотип, який визначається неправильними нашаруваннями та утворенням колоній в агарі. Отримані значення IC50 так само представлено у Таблиці 2.

Відповідно, вплив на PDGF-рецепторну кіназу з боку сполук визначають шляхом таких випробувань:

- Автофосфорилування PDGF-рецептора в інтактних клітинах Swiss 3T3.
- Автофосфорилування PDGF-рецептора у відокремлених мембранах фібробластів Swiss 3T3 і
- Автофосфорилування PDGF-рецептора в очищених рецепторних препаратах.

Ніякого впливу не спостерігали при аналогічних випробуваннях з рецепторною тирозинкіназою для епідермального фактора росту, а також з цитозольною тирозинкіназою Src до концентрації 30мкМ. Таким чином, ці сполуки виявляють специфічність до інгібування PDGF-рецепторної тирозинкінази по відношенню до інших тирозинкіназ.

Таблиця 2

Випробування	I	IC 50(мкМ)	
	Приклад 19	Приклад 20	Приклад 21
Фосфорилування PDGFR <i>in vivo</i>	1	0,1-0,3	10-30
(Клітини Swiss 3T3)			

Фосфорилування PDGFR in vitro		0,3-1	<0,03	не визн.
(Мембрана Swiss 3T3)				
Фосфорилування PDGFR in vitro (очищен. PDGF-рецептор)		0,1-0,3	не визн.	не визн.
Фосфорилування EGFR in vivo (Клітини A 431)		>10	>10	не визн.
Фосфорилування src-кінази in vivo (Клітини src-NIH)		>30	>30	не визн.
Реверсія трансформованої морфології клітин sis-3T3		+++	не визн.	не визн.
синтез ДНК (Клітини Swiss 3T3)	PDGF-стимульовані	3-10	не визн.	не визн.
	FGF-стимульовані	3-10	не визн.	не визн.
	EGF/інсулін-стимульовані 10%	>30	не визн.	не визн.
	FCS	>30	не визн.	не визн.
Утворення колоній (клітин sis-3T3)		3-10	не визн.	не визн.