



EESTI VABARIIK  
PATENDIAMET

(11) **EE 200200607 A**

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>: C07D 209/12  
C07D 403/06  
C07D 209/14  
C07D 487/04  
C07D 403/04  
A61K 31/40  
A61K 31/44  
A61K 31/47  
A61K 31/435  
A61P 35/00

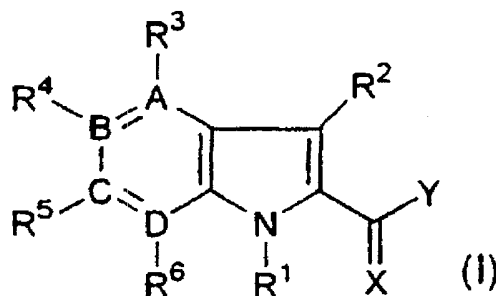
(12) **PATENDITAOTLUS**

(21) Patenditaotluse number: <b>P200200607</b>	(71) Patenditaotleja: <b>Baxter Healthcare SA</b> <b>Hertistrasse 2, 8304 Wallisellen, CH</b>
(85) Rahvusvahelise patendi- taotluse siseriiklikku faasi esitamise kuupäev: <b>25.10.2002</b>	(72) Leiutise autorid: <b>Thomas Beckers</b> <b>Passavantstrasse 26, 60596 Frankfurt, DE</b> <b>Silke Baasner</b> <b>Dittersdorfer Strasse 42, 61137 Schöneck, DE</b> <b>Thomas Klenner</b> <b>Im Kannengiesser 4, 55218 Ingelheim, DE</b> <b>Siavosh Mahboobi</b> <b>Klenzestrasse 18, 93051 Regensburg, DE</b> <b>Herwig Pongratz</b> <b>Weingartenstrasse 30, 93053 Regensburg, DE</b> <b>Markus Frieser</b> <b>Teublitzstrasse 17,</b> <b>93142 Maxhütte-Rappenbügl, DE</b> <b>Harald Hufsky</b> <b>Robert-Koch-Strasse 39,</b> <b>85080 Gaimersheim, DE</b> <b>Jörg Hockemeyer</b> <b>Wedekindweg 7, 28279 Bremen, DE</b> <b>Heinz-Herbert Fiebig</b> <b>Jos-Fritz-Strasse 20, 79110 Freiburg, DE</b> <b>Angelika Burger</b> <b>Stadtstrasse 16, 79104 Freiburg, DE</b> <b>Frank-D Böhmer</b> <b>Erlenweg 4, 07778 Dorndorf, DE</b>
(86) Rahvusvahelise patendi- taotluse number: <b>PCT/EP01/04783</b>	(74) Patendivolinik: <b>Juta-Maris Uustalu</b> <b>OÜ Lasvet</b> <b>Suurtüki 4a, 10133 Tallinn, EE</b>
(86) Rahvusvahelise patendi- taotluse esitamise kuupäev: <b>27.04.2001</b>	
(43) Patenditaotluse avaldamise kuupäev: <b>15.04.2004</b>	
(30) Prioriteediandmed: <b>28.04.2000</b> <b>DE 10020852.5</b> <b>20.01.2001</b> <b>DE 10102629.3</b>	

(54) **2-atsüülindool derivaadid ja nende kasutamine kasvajavastaste ravimitena**

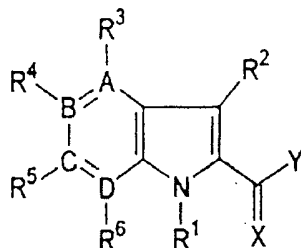
(57) Leiutis käsitleb uusi üldvalemiga (I) indool- ja heteroindool derivaate, nende tautomeere, stereoisomeere, nende segusid ja sooli, nende valmistamist ning üldvalemiga (I) indool-derivaatide kasutamist ravimitena.

(57) The invention relates to novel indol and heteroindol derivatives of the general formula (I), to their tautomers, stereoisomers, their mixtures and their salts, to the production thereof and to the use of indol derivatives of the general formula (I) as medicaments.



2-ATSÜÜLINDOOLDERIVAADID JA NENDE KASUTAMINE  
KASVAJAVASTASTE RAVIMITENA

5 Leiutis käsitleb uusi indool- ja heteroindoolderivaate valemiga (I)



nende tautomeere, stereoisomeere, nende segusid ja sooli,  
15 nende valmistamist ning valemiga (I) indoolderivaatide kasutamist kasvajakavastaste ravimitena.

Käesoleva leiutise eesmärgiks on pakkuda uusi toimeaineid kasvajakavastaste raviks imetajatel.

20

Saksa patendipublikatsioonis DE 2 501 468 kirjeldatakse 1-alküül-2-püridüülkarbonüül-asendatud indoolühendeid, nende valmistamist ja nende kasutamist fibrinolüütikumide või trombolüütikumidena. Kasvajavastast toimet ei ole kirjeldatud  
25 ega soovitatud.

Belgia patendis BE 637 355 muudetakse Grignardi reaktsioonis vaheühenditena esinevad 2-bensoüül-asendatud indoolühendid vastavateks 1-aminoalküül-1-hüdroksüderivaatideks (fenüülindolüülalkanooolamiinideks). Vaheühendite bioloogilist  
30 toimet ei ole kirjeldatud ega soovitatud tavalisele antud ala spetsialistile.

Saksa patendipublikatsioonis DE 2 037 998 kirjeldatakse 2-  
35 bensoüül-, 2-atsetüül-, 2-propionüül- ja 2-p-toluüülindooli valmistamismeetodit, 2-atsüülindoolide rühma on kirjeldatud

kui "suhteliselt kättesaamatut". Ülalnimetatud belgia patendi 637 335 kohaselt viidatakse 2-atsüülindoolide kasutamisele vaheühenditena fenüülindolülalkanoolamiini-tüüpi rahustite valmistamisel. Lähemate üksikasjadeta nimetatakse 5 ainult 2-atsüülindoolide kasutamist värvainete, alkaloidide, taimehormoonide ja proteiinide valmistamiseks. 2-atsüülindoolide kasutamist ravimitena ei ole avaldatud ega soovitatud.

10 John A. Joule on kirjeldanud publikatsioonis Progress in Heterocyclic Chemistry, 86VK, 7200, 6-11, 45-65, pealkirjaga "Nucleophilic Substitution of C-Hydrogen on the Five-membered Ring of Indoles" hüdroksü-2-indolül-(2-hüdroksümetüül)-fenüülmetaani valmistamist leheküljel 50, 2-bensoöülindooli 15 valmistamist leheküljel 54 ja 2-tsüklopropüülkarbonüülindooli valmistamist leheküljel 55. Nimetatud ühendite meditsiinilist kasutamist ei ole avaldatud ega soovitatud.

David St. C. Black et al. on kirjeldanud publikatsioonis J. 20 Chem. Soc., Chem. Commun., 1989, 425-426 2-(p-klorofenüülkarbonüül)-3-metüül-4,6-dimetoksüindooli valmistamist ja selle kasutamist vaheühendina indooli sisaldavate makrotsükliite sünteesis.

25 Meier E. Freed et al. on kirjeldanud US patendis 3 660 430, välja antud 2. mail 1972, 3-fenüül-asendatud 2-bensoöülindoolühendeid, nende valmistamist ja kasutamist KNS rahustitena.

30 Charles D. Jones on kirjeldanud US patendis 3 838 167, välja antud 24. septembril 1974, 2-atsüülindoolühendite valmistamismeetodit. 3. asendis asendamata 2-bensoöülindooli ainsaks esitatud näiteks on 2-(3-bromobensoöül)-7-trifluorometüülindool. Selle kasutamiseks KNS rahustina viidatakse ülalnimetatud US patendile 3 660 430. 35

Michael D. Varney *et al.* on kirjeldanud publikatsioonis J. Med. Chem., 1994, 37, 2274-2284 2-bensoüül- (meta-asendis H, trifluorometüül- või metüülrühm) ja 2-tsükloheksüülkarbonüülindoolühendeid vaheühenditena HIV-proteaaasi inhibiitorite valmistamiseks. Vaheühendite bioloogilist toimet ei ole avaldatud ega soovitatud.

Gordon W. Gribble *et al.* on kirjeldanud publikatsioonis J. Org. Chem., 1992, 57, 5891-5899 2-(2-karboksü)bensoüül- ja 2-(5-karboksü)püridiin-4-üülindooli derivaate, viimati nimetatatu on 5. asendis asendatud vesiniku või metoksürühmaga, vaheühenditena vastavalt benso[b]karbasooli ja 6H-pürido[4,3-b]karbasoolide sünteesiks. Vaheühendite bioloogilist toimet ei ole avaldatud ega soovitatud.

15

S. Cenini on kirjeldanud publikatsioonis Journal of Molecular Catalysis A: Chemical, 1996, 111, 37-41 pallaadium- või ruteeniumkatalüüsitud 2-bensoüülindoolide, mille indoolitsükkel on asendamata ja fenüülitsükkel on 3., 4. või 5. asendis asendatud vesiniku, halogeeni, metüül- või metoksürühmaga, sünteesi. Valmistatud 2-atsüülindoolide bioloogilist toimet ei ole avaldatud.

David St. C. Black ja L. C. H. Wong on kirjeldanud publikatsioonis J. C. S. Comm., 1980, 200 indooli 4. kuni 7. asendis kloori, metüül- või metoksürühmaga asendatud 2-atsüülindoolide sünteesi. Valmistatud 2-atsüülindoolide bioloogilist toimet ei ole avaldatud ega soovitatud.

David St. C. Black *et al.* on kirjeldanud publikatsioonis Tetrahedron Letters, 1991, 32 (12), 1587-1590 3-metüül-4,7-dimetoksü-2-bensoüülindooli reaktsiooni metüüljodiidiga vastava karbinoolühendi moodustumisega. Lähteaine bioloogilist toimet ei ole avaldatud ega soovitatud.

35

Tetsuji Kametani *et al.* on kirjeldanud publikatsioonis *Yakugaku-zasshi*, 1971, 91 (9), 1033-1036 ühendi 2-bensoöül-5,6-metüleendioksüindool valmistamismeetodit  $\beta$ -(bensoöül)-4,5-metüleendioksü-2-nitrostüreenist.

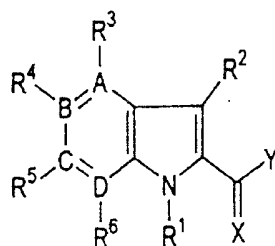
5

Charles D. Jones ja Tulio Suarez on kirjeldanud publikatsioonis *J. Org. Chem.*, 1972, 37 (23), 3622-3623 2-atsüülin-doolide valmistamismeetodit. Valmistatud ühendite bioloogilist toimet ei ole avaldatud ega soovitatud.

10

V. I. Gorgos *et al.* on kirjeldanud publikatsioonis *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii*, 11, 1490-1492 (ingliskeelne tõlge publikatsioonis UDC 547.756 757.07, 1179-1182) 5. või 7. asendis broomi või metoksürühmaga asendatud 2-bensoöül-  
15 indoolide valmistamismeetodit. Valmistatud ühendite bioloogilist toimet ei ole avaldatud. Sama kehtib Nõukogude Liidu patendi 696 016 kohta, mille leiutajatena nimetatakse ülalnimetatud publikatsiooni autoreid.

20 Nüüd on ootamatult leitud, et ühendeid valemiga (I)



(I),

25

milles

R<sup>1</sup> on vesinikuaatom, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülkarbonüül-, eelistatavalt atsetüül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-, mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülami-  
30 no-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküül-, di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküülrühm, milles kaks (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülrühma võivad koos moodustada tsükli, mis vajadusel sisaldab ühte või enamat NH-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-, O- või S-liiget, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-

arüül-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül- või (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arüül-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksü-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülrühm;

R<sup>2</sup> on vesinikuaatom, halogeno-, tsüano-, nitro-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülrühm, ühe või enama halogeeniaatomiga asendatud (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-, eelistatavalt trifluorometüülrühm, ühe või enama halogeeniaatomiga asendatud (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksü-, eelistatavalt trifluorometoksürühm, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkenüül-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkünüül-, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-tsükloalküül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksü-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksükarbonüül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülkarbonüül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküültio-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküülsulfinüül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküülsulfonüül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksü-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-, amino-, mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülamino-, N,N-di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülaminorühm, milles kaks (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülrühma võivad koos moodustada tsükli, mis vajadusel sisaldab ühte või enam NH-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-, O- või S-liiget, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arüül-, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arüül-, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arüül-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküül-, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arüül-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoksü-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülkarbonüül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksükarbonüül- või hüdroksüülrühm;

A, B, C ja D on üksteisest sõltumatult lämmastikuaatomid (sellisel juhul kujutavad R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> ja R<sup>6</sup> vaba elektronipaari lämmastikuaatomil) või ühega rühmadest R<sup>3</sup>-R<sup>6</sup> asendatud süsinikuaatomid;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> ja R<sup>6</sup> on üksteisest sõltumatult, kui nad on seotud lämmastikuga, vabad elektronipaarid või, kui nad on seotud süsinikuga, vesinikuaatomid, halogeno-, tsüano-, nitro-, hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülrühmad, ühe või enama halogeeniaatomiga asendatud hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-, eelistatavalt trifluorometüülrühmad, ühe või enama halogeeniaatomiga asendatud hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksü-, eelistatavalt trifluorometoksü-

rühmad, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkenüül-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkünüül-, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-  
 tsükloalküül-, hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-  
 C<sub>6</sub>)-alkoksü-, eelistatavalt metoksürühmad, hargnemata  
 või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküleendioksü-, eelista-  
 5 tavalt metüleendioksürühmad, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksükarbonüül-  
 oksü-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülkarbonüüloksü-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküültio-,  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküülsulfinüül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküülsulfonüül-, kar-  
 boksüül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülkarboksülaad-, karboksamiid-, N-  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküülkarboksamiid-, N,N-di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküülkar-  
 10 boksamiid-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksü-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-, amino-, mo-  
 no-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülamino-, N,N-di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülaminorüh-  
 mad, milles kaks (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülrühma võivad koos moo-  
 dustada tsükli, mis vajadusel sisaldab ühte või enam  
 NH-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-, O- või S-liiget, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-  
 15 arüül-, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arüüloksü-, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arüül-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-al-  
 küül-, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arüül-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoksü-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküül-,  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülkarbonüül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülkarbonüüloksü-,  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksükarbonüül- või hüdroksüülrühmad, milles  
 kaks naaberrühma võivad olla üksteisega seotud;

20

Y on asendamata (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arüül- või täielikult või osa-  
 liselt identsete või erinevate asendajatega asendatud  
 (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arüülrühm, eelistatavalt fenüül- või 1- või 2-  
 naftüülrühm, või asendamata (C<sub>1</sub>-C<sub>13</sub>)-heteroarüül- või  
 25 täielikult või osaliselt identsete või erinevate asen-  
 dajatega asendatud (C<sub>1</sub>-C<sub>13</sub>)-heteroarüülrühm ning sisal-  
 dab igal juhtumil vähemalt ühte kuni nelja N-, NH-, N-  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-, O- ja/või S-tsükliliiget, või asenda-  
 mata (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-tsükloalküül- või täielikult või osali-  
 30 selt identsete või erinevate asendajatega asendatud  
 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-tsükloalküülrühm, milles identsed või erinevad  
 asendajad on üksteisest sõltumatult valitud halogeno-,  
 eelistatavalt fluoro-, kloro-, bromo- või jodo-, tsüa-  
 no-, hargnemata või hargnenud ahelaga tsüano-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
 35 alküül-, hüdroksüülrühma, ühe või enama hüdroksüülrüh-

maga asendatud hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülrühma, karboksüül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülkarboksülaad-, karboksamiid-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülkarboksamiid-, N,N-di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküülkarboksamiid-, nitro-, hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-, ühe või enama halogeeniaatomiga asendatud hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-, eelistatavalt trifluorometüülrühma, ühe või enama halogeeniaatomiga asendatud hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksü-, eelistatavalt trifluorometoksürühma, hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkenüül-, hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkünüül-, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-tsükloalküül-, hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksü-, eelistatavalt metoksürühma, hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküleendioksü-, eelistatavalt metüleendioksürühma, tio- (-SH), hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküültio-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülsulfinüül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülsulfonüül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksü-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-, amino-, hargnemata või hargnenud ahelaga mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-amino-, hargnemata või hargnenud ahelaga N,N-di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülaminorühma, milles kaks (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülrühma võivad koos moodustada tsükli, mis vajadusel võib sisaldada ühte või enamat NH-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-, O- ja/või S-liiget, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arüül-, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arüüloksü-, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arüül-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arüül-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksü-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülkarbonüül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülkarbonüüloksü-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksükarbonüül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksükarbonüüloksürühma, hargnemata või hargnenud ahelaga mono- ja N,N-di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülkarbonüülamino-, hargnemata või hargnenud ahelaga mono- ja N,N-di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksükarbonüülamino-, hargnemata või hargnenud ahelaga N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülkarbonüül-N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülamino-, hargnemata või hargnenud ahelaga N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksükarbonüül-N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülamino-, formüülamino-, for-



müülrühma sisaldava rühma, milles kaks naaberrühma võivad olla üksteisega seotud, hulgast;

5 X on hapniku- või väävliaatom, rühm -NH või hüdroksüülrühma ja vesinikuga kahekordselt (sama C-aatomi juures) asendatud rühm (-CH(OH)-);

nende stereoisomeere, tautomeere, nende segusid ja nende farmatseutiliselt vastuvõetavaid sooli võib kasutada ravimi 10 valmistamiseks onkoloogiliste kasvajate raviks imetajatel.

Leiutise täpsem teostus pakub vähemalt ühe nõudluspunktile 1 vastava valemiga (I) ühendi, mis erineb selle poolest, et  $R^1$ - $R^6$ , A, B, C, D, X ja Y on defineeritud nagu nõudluspunk- 15 tis 1, kasutamist, eritingimusega, et vähemalt üks rühmadest  $R^3$ - $R^6$  on hargnemata või hargnenud ahelaga ( $C_1$ - $C_6$ )-alkoksü-, eelistatavalt metoksürühm, hargnemata või hargnenud ahelaga ( $C_1$ - $C_6$ )-alküül-, eelistatavalt metüülrühm, hargnemata või hargnenud ahelaga ( $C_1$ - $C_6$ )-alküleendioksü-, eelis- 20 tatavalt metüleendioksürühm, hüdroksüülrühm, ühe või enama halogeeniaatomiga asendatud hargnemata või hargnenud ahelaga ( $C_1$ - $C_6$ )-alkoksü-, eelistatavalt trifluorometoksürühm, ühe või enama halogeeniaatomiga asendatud hargnemata või hargnenud ahelaga ( $C_1$ - $C_6$ )-alküül-, eelistatavalt trifluorome- 25 tüülrühm.

Leiutise järgmine teostus pakub vähemalt ühe nõudluspunktile 1 vastava valemiga (I) ühendi, mis erineb selle poolest, et  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , A, B, C, D, X ja Y on defineeritud 30 nagu ülalpool ning rühm  $R^4$  on hargnemata või hargnenud ahelaga ( $C_1$ - $C_6$ )-alkoksü-, eelistatavalt metoksürühm, hargnemata või hargnenud ahelaga ( $C_1$ - $C_6$ )-alküül-, eelistatavalt metüülrühm, hargnemata või hargnenud ahelaga ( $C_1$ - $C_6$ )-alküleendioksü- (milles teiseks hapnikuaatomiks võib vajadusel olla 35 rühm  $R^4$  või  $R^6$ ), eelistatavalt metüleendioksürühm, hüdrok-

süülrühm, ühe või enama halogeeniaatomiga asendatud hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksü-, eelistatavalt trifluorometoksürühm, ühe või enama halogeeniaatomiga asendatud hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-,  
5 eelistatavalt trifluorometüülrühm, kasutamist.

Leiutise järgmine teostus pakub vähemalt ühe ülalnimetatud valemiga (I) ühendi, mis erineb selle poolest, et R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, A, B, C, D, X ja Y on defineeritud nagu ülal-  
10 pool ning rühm R<sup>4</sup> on hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksü-, eelistatavalt metoksürühm, kasutamist.

Leiutise järgmine teostus pakub vähemalt ühe mistahes eelnevale teostusele vastava ülalnimetatud valemiga (I) ühendi, mis erineb selle poolest, et R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, A, B, C, D, X ja Y on defineeritud nagu ülalpool ning rühm R<sup>4</sup> on metoksürühm, kasutamist.

Leiutise järgmine teostus pakub vähemalt ühe mistahes eelnevale teostusele vastava valemiga (I) ühendi, mis erineb selle poolest, et R<sup>1</sup>-R<sup>6</sup>, A, B, C, D ja X on defineeritud nagu ülalpool ning rühm Y on asendamata või asendatud (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arüül- või (C<sub>1</sub>-C<sub>13</sub>)-heteroarüülrühm, mis sisaldab vähemalt ühte kuni nelja N-, NH-, O- ja/või S-tsükliliiget, ka-  
25 sutamist.

Leiutise järgmine teostus pakub vähemalt ühe mistahes eelnevale teostusele vastava valemiga (I) ühendi, mis erineb selle poolest, et R<sup>1</sup>-R<sup>6</sup>, A, B, C, D ja X on defineeritud nagu ülalpool ning rühm Y on (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arüül- või (C<sub>1</sub>-C<sub>13</sub>)-heteroarüülrühm, mis sisaldab vähemalt ühte N-, NH-, O- ja/või S-tsükliliiget ning on asendamata või asendatud vähemalt ühe rühmaga, mis on valitud vesiniku, amino-, halogeno-, nitro-, tsüano-, hargnemata või hargnenud ahelaga  
35 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksü-, eelistatavalt metoksürühma, hargnemata või

hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-, eelistatavalt metüülrühma, hüdroksüül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülkarbonüüloksü-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksükarbonüüloksürühma, ühe või enama halogeeniaatomiga asendatud hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksü-,  
5 eelistatavalt trifluorometoksürühma, ühe või enama halogeeniaatomiga asendatud hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-, eelistatavalt trifluorometüülrühma hulgast, kasutamist.

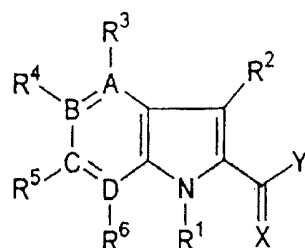
10 Leiutise järgmine teostus pakub vähemalt ühe mistahes eelnevale teostusele vastava valemiga (I) ühendi, mis erineb selle poolest, et R<sup>1</sup>-R<sup>6</sup>, A, B, C, D ja X on defineeritud nagu ülalpool ning rühm Y on asendamata või vesiniku, 3,4-dikloro-, 2- või 3-metoksü-, 2,4-dimetoksü-, 3-nitro-, 3-  
15 trifluorometüül-, 2,3,4-trimetoksü-, 3,4,5-trimetoksürühmaga asendatud 1-fenüülrühm, kasutamist.

Leiutise järgmine teostus pakub mistahes eelnevale teostusele vastava valemiga (I) ühendi kasutamist antimitootilise  
20 toimega ravimi valmistamiseks imetajatel.

Leiutise järgmine teostus pakub mistahes eelnevale teostusele vastava valemiga (I) ühendi kasutamist ravimi valmistamiseks tubuliini polümerisatsiooni otseseks ja/või kaudselt  
25 seks inhibeerimiseks imetaja rakkudes.

Leiutise järgmine teostus pakub mistahes eelnevale teostusele vastava valemiga (I) ühendi kasutamist ravimi valmistamiseks kasvajaga seotud haiguste peroraalseks, parenteraalseks või paikseks raviks imetajatel, eelistatavalt inimesel.  
30

Leiutise järgmise eripära kohaselt pakutakse ühendeid valemiga (I)



(I),

5

milles

R<sup>1</sup> on vesinikuaatom, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülkarbonüül-, eelistata-  
 10 valt atsetüülrühm, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-, mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-  
 amino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküül-, di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküül-  
 rühm, milles kaks (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküülrühma võivad koos moo-  
 dustada tsükli, mis vajadusel sisaldab ühte või enam  
 NH-, N-(C<sub>1</sub>-C)-alküül-, O- või S-liiget, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arüül-  
 15 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül- või (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arüül-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksü-(C<sub>1</sub>-  
 C<sub>6</sub>)-alküülrühm;

R<sup>2</sup> on vesinikuaatom, halogeno-, tsüano-, nitro-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
 20 alküülrühm, ühe või enama halogeeniaatomiga asendatud  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-, eelistatavalt trifluorometüülrühm, ühe  
 või enama halogeeniaatomiga asendatud (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksü-,  
 eelistatavalt trifluorometoksürühm, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkenüül-,  
 (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkünüül-, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-tsükloalküül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkok-  
 sü-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksükarbonüül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküülkarbo-  
 25 nüül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküültio-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküülsulfinüül-,  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküülsulfonüül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoksü-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-al-  
 küül-, amino-, mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküülamino-, di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-  
 alküülamino-, milles kaks (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküülrühma võivad  
 koos moodustada tsükli, mis vajadusel sisaldab ühte  
 30 või enam NH-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküül-, O- või S-liiget,  
 (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arüül-, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arüül-, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arüül-(C<sub>1</sub>-  
 C<sub>4</sub>)-alküül-, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arüül-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoksü-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-al-  
 küül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülkarbonüül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksükarbo-  
 nüül- või hüdroksüülrühm;

35

A, B, C ja D on üksteisest sõltumatult lämmastikuaatomid (sellisel juhul kujutavad  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  ja  $R^6$  vaba elektronipaari lämmastikuaatomil) või ühega rühmadest  $R^3$ - $R^6$  asendatud süsinikuaatomid;

5

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  ja  $R^6$  on üksteisest sõltumatult, kui nad on seotud lämmastikuga, vabad elektronipaarid või, kui nad on seotud süsinikuga, vesinikuaatomid, halogeno-, tsüano-, nitro-, hargnemata või hargnenud ahelaga ( $C_1$ - $C_6$ )-alküülrühmad, ühe või enama halogeeniaatomiga asendatud hargnemata või hargnenud ahelaga ( $C_1$ - $C_6$ )-alküül-, eelistatavalt trifluorometüülrühmad, ühe või enama halogeeniaatomiga asendatud hargnemata või hargnenud ahelaga ( $C_1$ - $C_6$ )-alkoksü-, eelistatavalt trifluorometoksürühmad, ( $C_2$ - $C_6$ )-alkenüül-, ( $C_2$ - $C_6$ )-alkünüül-, ( $C_3$ - $C_8$ )-tsükloalküül-, hargnemata või hargnenud ahelaga ( $C_1$ - $C_6$ )-alkoksü-, hargnemata või hargnenud ahelaga ( $C_1$ - $C_6$ )-alküleen-dioksü-, ( $C_1$ - $C_6$ )-alkoksükarbonüüloksü-, ( $C_1$ - $C_6$ )-alküülkarbonüüloksü-, ( $C_1$ - $C_4$ )-alküültio-, ( $C_1$ - $C_4$ )-alküülsulfinüül-, ( $C_1$ - $C_4$ )-alküülsulfonüül-, karboksüül-, ( $C_1$ - $C_6$ )-alküülkarboksülaad-, karboksamiid-,  $N$ -( $C_1$ - $C_4$ )-alküülkarboksamiid-,  $N,N$ -di-( $C_1$ - $C_4$ )-alküülkarboksamiid-, ( $C_1$ - $C_6$ )-alkoksü-( $C_1$ - $C_6$ )-alküül-, amino-, mono-( $C_1$ - $C_6$ )-alküülamino-, di-( $C_1$ - $C_6$ )-alküülaminorühmad, milles kaks ( $C_1$ - $C_4$ )-alküülrühma võivad koos moodustada tsükli, mis vajadusel sisaldab ühte või enamat  $NH$ -,  $N$ -( $C_1$ - $C_4$ )-alküül-,  $O$ - või  $S$ -liiget, arüül-, arüüloksü-, arüül-( $C_1$ - $C_4$ )-alküül-, arüül-( $C_1$ - $C_4$ )-alkoksü-( $C_1$ - $C_4$ )-alküül-, ( $C_1$ - $C_6$ )-alküülkarbonüül-, ( $C_1$ - $C_6$ )-alkoksükarbonüül- või hüdroksüülrühmad, milles kaks naaberrühma võivad olla üksteisega seotud;

10  
15  
20  
25  
30

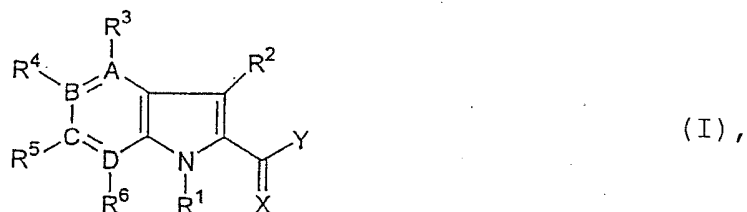
Y on asendamata ( $C_{10}$ - $C_{14}$ )-arüül- või täielikult või osaliselt identsete või erinevate asendajatega asendatud ( $C_{10}$ - $C_{14}$ )-arüülrühm, eelistatavalt 1- või 2-naftüülrühm, või asendamata ( $C_1$ - $C_{13}$ )-heteroarüül- või täielikult või osaliselt identsete või erinevate asendajatega asendatud ( $C_1$ - $C_{13}$ )-heteroarüülrühm ning sisaldab igal juhtumil vähemalt ühte kuni nelja N-, NH-, N- ( $C_1$ - $C_6$ )-alküül-, O- ja/või S-tsükliiliiget, või asendamata ( $C_3$ - $C_8$ )-tsükloalküül- või täielikult või osaliselt identsete või erinevate asendajatega asendatud ( $C_3$ - $C_8$ )-tsükloalküülrühm, milles identsed või erinevad asendajad on üksteisest sõltumatult valitud halogeno-, eelistatavalt fluoro-, kloro-, bromo- või jodo-, tsüano-, hargnemata või hargnenud ahelaga tsüano- ( $C_1$ - $C_6$ )-alküül-, hüdroksüülrühm, ühe või enama hüdroksüülrühmaga asendatud hargnemata või hargnenud ahelaga ( $C_1$ - $C_6$ )-alküülrühma, karboksüül-, ( $C_1$ - $C_6$ )-alküülkarboksülaat-, karboksamiid-, N- ( $C_1$ - $C_6$ )-alküülkarboksamiid-, N,N-di- ( $C_1$ - $C_4$ )-alküülkarboksamiid-, nitro-, hargnemata või hargnenud ahelaga ( $C_1$ - $C_6$ )-alküülrühma, ühe või enama halogeeniaatomiga asendatud hargnemata või hargnenud ahelaga ( $C_1$ - $C_6$ )-alküül-, eelistatavalt trifluorometüülrühma, ühe või enama halogeeniaatomiga asendatud hargnemata või hargnenud ahelaga ( $C_1$ - $C_6$ )-alkoksü-, eelistatavalt trifluorometoksürühma, hargnemata või hargnenud ahelaga ( $C_2$ - $C_6$ )-alkenüül-, hargnemata või hargnenud ahelaga ( $C_2$ - $C_6$ )-alkünüül-, ( $C_3$ - $C_8$ )-tsükloalküül-, hargnemata või hargnenud ahelaga ( $C_1$ - $C_6$ )-alkoksü-, eelistatavalt metoksürühma, hargnemata või hargnenud ahelaga ( $C_1$ - $C_6$ )-alküleendioksü-, eelistatavalt metüleendioksürühma, tio- (-SH), hargnemata või hargnenud ahelaga ( $C_1$ - $C_6$ )-alküültio-, ( $C_1$ - $C_6$ )-alküülsulfinüül-, ( $C_1$ - $C_6$ )-alküülsulfonüül-, ( $C_1$ - $C_6$ )-alkoksü- ( $C_1$ - $C_6$ )-alküül-, amino-, hargnemata või hargnenud ahelaga mono- ( $C_1$ - $C_6$ )-alküülamino-, hargnemata või hargnenud ahelaga N,N-di- ( $C_1$ - $C_6$ )-alküülaminorühma,

milles kaks (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülrühma võivad koos moodustada tsükli, mis vajadusel võib sisaldada ühte või enamat NH-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-, O- ja/või S-liiget, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arüül-, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arüüloksü-, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arüül-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arüül-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksü-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülkarbonüül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülkarbonüüloksü-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksükarbonüül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksükarbonüüloksü-, hargnemata või hargnenud ahelaga mono- ja N,N-di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülkarbonüülaminorühma, hargnemata või hargnenud ahelaga mono- ja N,N-di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksükarbonüülamino-, hargnemata või hargnenud ahelaga N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülkarbonüül-N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülamino-, hargnemata või hargnenud ahelaga N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksükarbonüül-N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülamino-, formüülamino-, formüülrühma sisaldava rühma, milles kaks naaberrühma võivad olla üksteisega seotud, hulgast;

X on hapniku- või väävliaatom, rühm -NH või hüdroksüülrühma ja vesinikuga kahekordselt (sama C-aatomi juures) asendatud rühm (-CH(OH)-);

nende stereoisomeere, tautomeere ning nende farmatseutiliselt vastuvõetavaid sooli, välja arvatud ratseemilised ühendid valemiga (I), milles R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = vesinik, X = hapnik või, kui R<sup>4</sup> = H, hüdroksüülrühma ja vesinikuga kahekordselt asendatud C-aatom, Y = 3-karboksüpüridiin-4-üülrühm ja R<sup>4</sup> = vesinik või metoksürühm, ning ühendid 2-tsüklopropüülkarbonüülindool ja 2-tsükloheksüülkarbonüülindool.

Leiutise järgmine teostus pakub ühendeid valemiga (I)



10 milles A, B, C, D, X, Y ja R<sup>1</sup> kuni R<sup>6</sup> on defineeritud nagu nõudluspunktis 13, kaasa arvatud ühendid valemiga (I), milles R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = vesinik, X = hapnik või, kui R<sup>4</sup> = H, hüdroksüülrühma ja vesinikuga kahekordselt asendatud C-aatom, Y = 3-karboksüpüridiin-4-üülrühm ja R<sup>4</sup> = vesinik või metoksürühm, ning ühendid 2-tsüklopropüülkarbonüülindool ja 2-tsükloheksüülkarbonüülindool, kasutamiseks ravi-  
15 mitena, eriti kasvajavastaste toimeainetena.

Leiutise järgmine teostus pakub ühendeid valemiga (I), mis erinevad selle poolest, et R<sup>1</sup>-R<sup>6</sup>, A, B, C, D, X ja Y on defineeritud nagu nõudluspunktis 11, eritingimusega, et vä-  
20 hemalt üks rühmadest R<sup>3</sup>-R<sup>6</sup> on hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksü-, eelistatavalt metoksürühm, hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-, eelistatavalt metüülrühm, hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküleen-  
25 dioksü-, eelistatavalt metüleendioksürühm, hüdroksüülrühm, ühe või enama halogeeniaatomiga asendatud hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksü-, eelistatavalt trifluorometoksürühm, ühe või enama halogeeniaatomiga asendatud hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülrühm, eelistatavalt trifluorometüülrühm.

30

Leiutise järgmine teostus pakub ühendeid valemiga (I), mis erinevad selle poolest, et R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, A, B, C, D, X ja Y on defineeritud nagu ülalpool ning rühm R<sup>4</sup> on hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksü-, eelistatavalt  
35 metoksürühm, hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-al-



küül-, eelistatavalt metüülrühm, hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküleendioksü- (milles teiseks hapnikuaatomiks võib olla kas rühm R<sup>4</sup> või R<sup>6</sup>), eelistatavalt metüleen-dioksürühm, hüdroksüülrühm, ühe või enama halogeeniaatomiga  
 5 asendatud hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksü-, eelistatavalt trifluorometoksürühm, ühe või enama halogeeniaatomiga asendatud hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-, eelistatavalt trifluorometüülrühm.

10 Leiutise järgmine teostus pakub ühendeid valemiga (I), mis erinevad selle poolest, et R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, A, B, C, D, X ja Y on defineeritud nagu ülalpool ning rühm R<sup>4</sup> on hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksü-, eelistatavalt metoksürühm.

15

Leiutise järgmine teostus pakub ühendeid valemiga (I), mis erinevad selle poolest, et R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, A, B, C, D, X ja Y on defineeritud nagu ülalpool ning rühm R<sup>4</sup> on metoksürühm.

20

Leiutise järgmine teostus pakub ühendeid valemiga (I), mis erinevad selle poolest, et R<sup>1</sup>-R<sup>6</sup>, A, B, C, D ja X on defineeritud nagu ülalpool ning rühm Y on asendamata või asendatud (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arüül- või (C<sub>1</sub>-C<sub>13</sub>)-heteroarüülrühm, mis  
 25 sisaldab vähemalt ühte kuni nelja N-, NH-, O- ja/või S-tsükliliiget.

Leiutise järgmine teostus pakub ühendeid valemiga (I), mis erinevad selle poolest, et R<sup>1</sup>-R<sup>6</sup>, A, B, C, D ja X on de-  
 30 fineeritud nagu ülalpool ning rühm Y on (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arüül- või (C<sub>1</sub>-C<sub>13</sub>)-heteroarüülrühm, mis sisaldab vähemalt ühte N-, NH-, O- ja/või S-tsükliliiget ning on asendamata või asendatud vähemalt ühe rühmaga, mis on valitud vesiniku, ami-  
 35 no-, halogeno-, nitro-, tsüano-, hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksü-, eelistatavalt metoksürühma, harg-

nemata või hargnenud ahelaga ( $C_1-C_6$ )-alküül-, eelistatavalt metüülrühma, hüdroksüül-, ( $C_1-C_6$ )-alküülkarbonüüloksü-, ( $C_1-C_6$ )-alkoksükarbonüüloksürühma, ühe või enama halogeeniaatomiga asendatud hargnemata või hargnenud ahelaga ( $C_1-C_6$ )-  
5 alkoksü-, eelistatavalt trifluorometoksürühma, ühe või enama halogeeniaatomiga asendatud hargnemata või hargnenud ahelaga ( $C_1-C_6$ )-alküül-, eelistatavalt trifluorometüülrühma hulgast.

10 Leiutise järgmine teostus pakub ühendeid valemiga (I), mis erinevad selle poolest, et  $R^1-R^6$ , A, B, C, D ja X on defineeritud nagu ülalpool ning rühm Y on asendamata või vesiniku, 3,4-dikloro-, 2- või 3-metoksü-, 2,4-dimetoksü-, 3-nitro-, 3-trifluorometüül-, 2,3,4-trimetoksü-, 3,4,5-trimet-  
15 oksürühmaga asendatud 1-fenüülrühm.

Leiutise järgmine eripära pakub leiutisekohaseid valemiga (I) ühendeid kasutamiseks ravimina.

20 Leiutise järgmine eripära pakub leiutisekohaste valemiga (I) ühendite valmistamismeetodit, mida iseloomustatakse järgmistele etappidega:

a) vastava 1-N-kaitstud indool- või heteroindoolderivaadi  
25 reageerimine liitiumiga, seejärel rühmaga Z-CO-Y, milles Z on sobiv lahkuv rühm nagu halogeen, või rühmaga H-CO-Y, saades vastava metanoonderivaadi või vastava tertsiaarse alkoholi, mis, kui kohane, oksüdeeritakse metanoonderivaadiks,

30

b) kui kohane, kaitserühma eemaldamine, ning,

c) kui kohane, reageerivate rühmade järgnev reaktsioon per  
se tuntud meetoditega.

35

Leiutise järgmine eripära pakub ravimeid, mis sisaldavad vähemalt ühte leiutisekohast valemiga (I) ühendit, kui kohane, tavapäraste farmatseutiliste abiainete ja/või ekstsipientidega.

5

Leiutise järgmine eripära pakub kasvajavastaseid ravimeid, mis sisaldavad vähemalt ühe leiutisekohase valemiga (I) ühendi efektiivset kogust, kui kohane, tavapäraste farmatseutiliste abiainete ja/või ekstsipientidega.

10

Leiutise järgmine eripära pakub leiutisekohaste ravimite valmistamismeetodit, mis erineb selle poolest, et vähemalt üks leiutisekohane valemiga (I) ühend, kui kohane, tavapäraste farmatseutiliste abiainete ja/või ekstsipientidega, muu-  
15 detakse tavapäraseks farmatseutiliseks ravimvormiks.

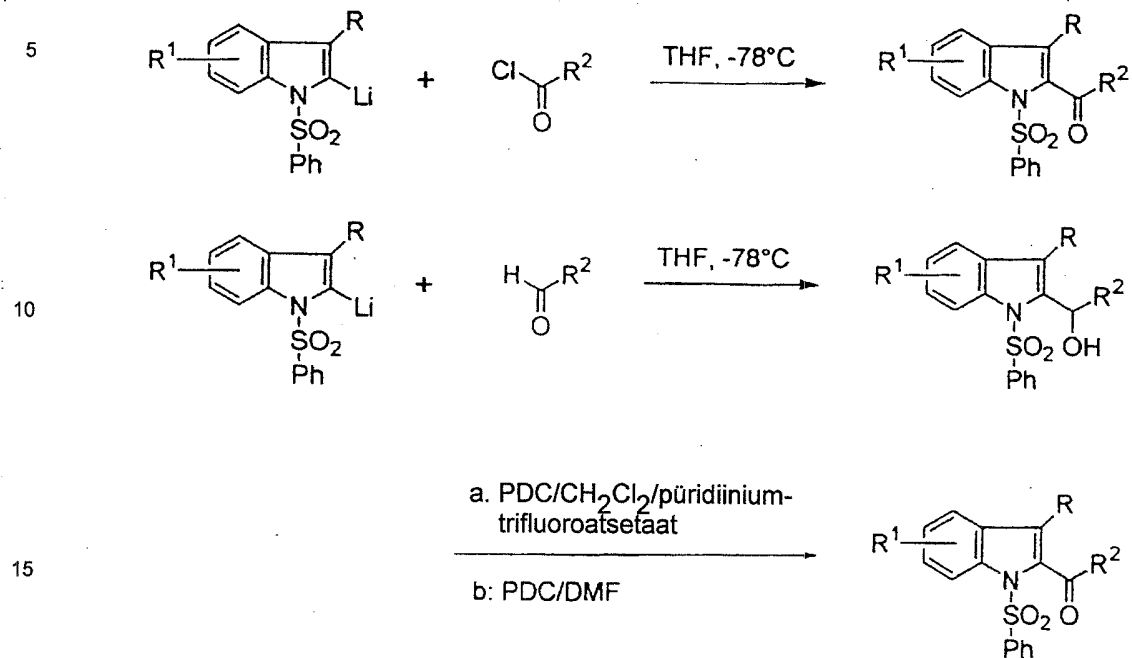
Leiutise järgmine eripära pakub leiutisekohaste kasvajavastaste ravimite valmistamismeetodit, mis erineb selle poolest, et vähemalt ühe leiutisekohase valemiga (I) ühendi  
20 efektiivne kogus, kui kohane, tavapäraste farmatseutiliste abiainete ja/või ekstsipientidega, muudetakse tavapäraseks farmatseutiliseks ravimvormiks.

Leiutise järgmine eripära pakub leiutisekohaseid ravimeid,  
25 mis erinevad selle poolest, et neid võib imetajale manustada peroraalselt või paiksetl.

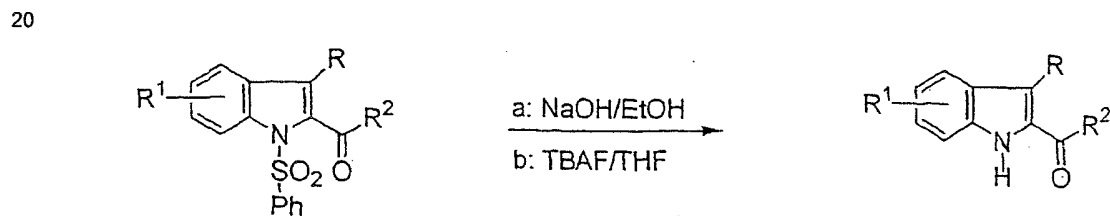
Leiutise järgmine eripära pakub leiutisekohaseid kasvajavastaseid ravimeid, mis erinevad selle poolest, et neid  
30 võib imetajale manustada peroraalselt või paiksetl.

Leiutisekohaseid ühendeid valemiga (I) võib valmistada per se tuntud meetoditega, näiteks järgmiste meetoditega:

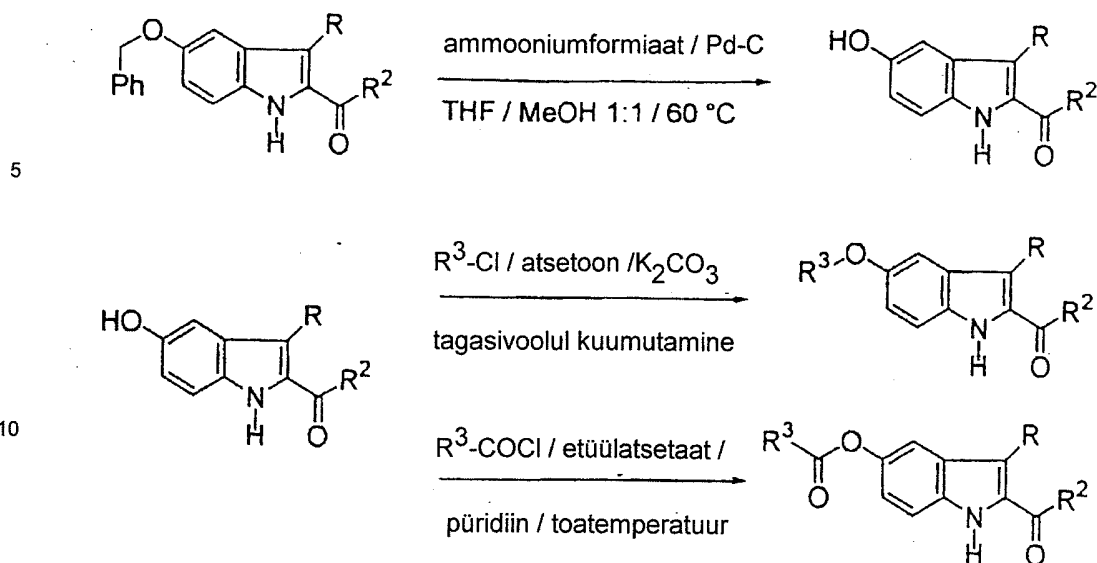
- a) indoolderivaatide reageerimine liitiumiga ja muundamine vastavateks metanoonideks



- b) fenüülsulfonüülkaitserühma eemaldamine



- c) järgnev metanoonide reaktsioon, kui R<sup>1</sup> = 5-bensüülök-sürühm



15 Ülaltoodud ühendid valemiga (I), milles  $R^1$  on vesinik või fenüülsulfonüülrühm, on kasulikud vaheühendid teiste valemiga (I) ühendite valmistamiseks.

Lähteainetena kasutatavaid ühendeid, millest mõned on kau-  
20 banduslikult kättesaadavad või tuntud kirjandusest, saadakse kirjandusest tuntud meetoditega, pealegi kirjeldatakse nende valmistamist näidetes. Kirjandusest tuntud meetodeid kirjeldatakse näiteks publikatsioonides L., M. Fieser, Organische Chemie (Organic Chemistry), 2nd edition, 1979, 1417-  
25 1483 ning seal lehekülgedel 1481-1483 viidatud kirjanduses Houben-Weyl-Müller, Methoden der organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry) ja Ullmanns Encyclopädie der technischen Chemie (Ullmann's Encyclopedia of Technical Chemistry).

30

Pealegi võib saadud valemiga (I) ühendeid lahutada nende enantiomeerideks ja/või diastereomeerideks. Seega võib saadud valemiga (I) ühendeid, mis esinevad ratsemaatidena, näiteks lahutada nende optilisteks antipoodideks *per se* tuntud meetoditega, ning valemiga (I) ühendeid, millel on vähe-  
35 tud meetoditega, ning valemiga (I) ühendeid, millel on vähe-

malt kaks asümmeetriliselt asendatud süsinikuaatomit, võib lahutada nende füsiko-keemiliste erinevuste tõttu *per se* tuntud meetoditega, näiteks kromatograafiliselt ja/või fraktsioonival kristallisatsioonil, nende diastereomeerideks, mida, kui saadakse ratseemilisel kujul, võib seejärel lahutada enantiomeerideks, nagu on nimetatud ülalpool.

Enantiomeerid lahutatakse eelistatavalt kolonnkromatograafiliselt kiraalsetel faasidel või ümberkristallisatsioonil optiliselt aktiivses lahustis või reageerimisel optiliselt aktiivse ainega, mis moodustab ratseemilise ühendiga sooli või derivaate, nagu näiteks estrid või amiidid.

Pealegi võib saadud valemiga (I) ühendeid muuta anorgaaniliste või orgaaniliste hapetega nende sooladeks, farmatseutiliseks kasutamiseks eriti nende farmakoloogiliselt ja füsioloogiliselt vastuvõetavateks sooladeks. Selleks sobivateks hapeteks on näiteks vesinikkloriidhape, vesinikbromiidhape, väävelhape, fosforhape, fumaarhape, merevaikhape, piimhape, sidrunhape, viinhape või maleiinhape.

Pealegi võib valemiga (I) ühendeid, kui nad sisaldavad happelist rühma nagu karboksüülrühm, muuta, kui soovitakse, anorgaaniliste või orgaaniliste alustega nende sooladeks, farmatseutiliseks kasutamiseks eriti nende füsioloogiliselt vastuvõetavateks sooladeks. Selleks sobivateks alusteks on näiteks naatriumhüdrosiid, kaaliumhüdrosiid, tsükloheksüülamiin, etanoolamiin, dietanoolamiin ja trietanoolamiin.

Nagu mainiti alguses, on uutel valemiga (I) ühenditel ja nende sooladel kasulikud omadused. Seega on leiutisekohastel valemiga (I) ühenditel näiteks kasulikud farmakoloogilised omadused. Valemiga (I) ühendeid võib kasutada eriti kasvajavastaste ravimitena ja kasvajatega patsientide kemoterapiaks. Valemiga (I) ühendid pärsivad raku jagunemist (anti-

mitootiline toime) ning seega kasvaja kasvamist. Lisaks võivad leiutisekohased ühendid inhibeerida kaudselt või otse tubuliini polümeerisatsiooni. Raku jagunemise pärssimist võib mõjutada kasvajarakkude rakutsükli seiskamisega, mis lõpeb rakkude surmaga (apoptoosiga). Pealegi on valemiga (I) ühendid sobivad metastaaside moodustumise ja proliferatsiooni ennetamiseks või vähendamiseks organismis. Pealegi on neil angiogeneesivastane toime ning seetõttu võivad nad olla sobivad kasutamiseks kasvajakavastaste ravimitena, pärssides kasvaja vaskularisatsiooni.

Alltoodud näited illustreerivad leiutist seda piiramata.

Leiutisekohaste 1-fenüülsulfonüül-1H-2-indolüülfenüül-1-metanolide üldine valmistamismeetod

2,23 ml (15,9 mmol) absoluutsele diisopropüülamiinile 15 ml absoluutses THF-s lisatakse temperatuuril  $-78^{\circ}\text{C}$  tilkhaaval 9,9 ml (15,9 mmol) butüüllitiumit. Segu segatakse sellel temperatuuril 10 minutit ning seejärel soojendatakse temperatuurini  $0^{\circ}\text{C}$  ja segatakse lisaks 30 minutit. 10-minutilise perioodi jooksul lisatakse kohase 1-fenüülsulfonüülindooli (komponendi A) (14,0 mmol) lahus 22 ml absoluutses THF-s. Reaktsioonisegu segatakse temperatuuril  $0^{\circ}\text{C}$  30 minutit ning seejärel jahutatakse temperatuurini  $-78^{\circ}\text{C}$ . Kohane aldehüüd (komponent B) (15,4 mmol) lahustatakse 15 ml absoluutses THF-s ja lisatakse tilkhaaval. Pärast toatemperatuurini soojendamist (üleöö) valatakse segu 100 ml 1% HCl vesilahusesse. Orgaaniline kiht eraldatakse ja veekihti ekstraheeritakse kolm korda kõigil juhtudel 50 ml etüülatsetaadiga. Ühendatud orgaanilisi kihte pestakse 10% naatriumvesinikkarbonaadi vesilahuse ja veega ning kuivatatakse naatriumsulfaadil. Lahusti eemaldatakse alarõhul ning toorprodukt puhastatakse seejärel kolonnkromatograafiliselt või kristallitakse ümber etanoolis.

Näide 1

Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indool

Komponent B: bensaldehyüd

- 5 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indolüülfenüül-1-metanool,  
st°: 51-52 °C.

Näide 2

- 10 Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indool

Komponent B: 2-metoksübensaldehyüd

5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indolüül-(2-metoksüfenüül)-1-  
metanool,

st°: 75-76 °C.

15

Näide 3

Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indool

Komponent B: 3-metoksübensaldehyüd

- 20 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indolüül-(3-metoksüfenüül)-1-  
metanool,

st°: 121-122 °C.

Näide 4

25

Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indool

Komponent B: 4-metoksübensaldehyüd

5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indolüül-(4-metoksüfenüül)-1-  
metanool,

- 30 st°: 78-79 °C.

Näide 5

Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indool

- 35 Komponent B: 2,4-dimetoksübensaldehyüd



5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indolüül-(2,4-dimetoksüfe-  
nüül)-1-metanol,  
st°: 119-120 °C.

5 Näide 6

Komponent A: 1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indool

Komponent B: 3-püridinüülkarbaldehüüd

1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indolüül-(3-püridinüül)-1-metanol,  
10 st°: 146 °C (laguneb).

Näide 7

Komponent A: 4-hüdroksü-(1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indool)

15 Komponent B: 4-tsüanobensaldehüüd

4-hüdroksü-(1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indolüül)metüül-1-benseen-  
karbonitriil,

st°: 150 °C (laguneb).

20 Näide 8

Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indool

Komponent B: 4-isokinolinüülkarbaldehüüd

4-isokinolinüül-(5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indolüül)-1-  
25 metanol,

st°: 138-139 °C.

Näide 9

30 Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indool

Komponent B: 1-isokinolinüülkarbaldehüüd

1-isokinolinüül-(5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indolüül)-1-  
metanol,

st°: 167-168 °C.

Leiutisekohaste 1-fenüülsulfonüül-1H-2-indolüülfenüül-1-metanoonide üldine valmistamismeetod

4,01 ml (28,6 mmol) absoluutsele diisopropüülamiinile 30 ml  
5 absoluutses THF-s lisatakse tilkhaaval 17,8 ml (28,6 mmol)  
butüülliitiumit. Segu segatakse sellel temperatuuril 10 mi-  
nutit ning seejärel soojendatakse temperatuurini 0 °C. 10-  
minutise perioodi jooksul lisatakse kohase 1-fenüülsulfo-  
nüülindooli (komponendi A) (26,0 mmol) lahus 35 ml absoluut-  
10 ses THF-s. Reaktsioonisegu segatakse temperatuuril 0 °C 60  
minutit ning seejärel jahutatakse temperatuurini -78 °C.  
Saadud segu lisatakse kohase karbonüülkloriidi (komponendi  
B) (30 mmol) temperatuurini -78 °C eeljahutatud lahusele  
40 ml absoluutses THF-s. Segu segatakse sellel temperatuuril  
15 60 minutit ning valatakse seejärel 200 ml 5% naatriumvesi-  
nikkarbonaadi vesilahusesse ja ekstraheeritakse etüülats-  
taadiga. Orgaaniline kiht kuivatatakse naatriumsulfaadil  
ning lahusti eemaldatakse alarõhul. Jääk lahustatakse eet-  
ris ja segatakse petrooleetriga, kuni algab kristallumine.  
20 Produkt filtritakse, pestakse petrooleetriga ning kuivata-  
takse.

Näide 10

25 Komponent A: 1-fenüülsulfonüül-1H-2-indool  
Komponent B: bensoüülkloriid  
1-fenüülsulfonüül-1H-2-indolüülfenüül-1-metanoon,  
st°: 142-143 °C.

30 Näide 11

Komponent A: 1-fenüülsulfonüül-1H-2-indool  
Komponent B: 2-metoksübensoüülkloriid  
1-fenüülsulfonüül-1H-2-indolüül-(2-metoksüfenüül)-1-metanoon,  
35 st°: 141-143 °C.

Näide 12

Komponent A: 1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indool

Komponent B: 3-metoksübensoöükloriid

- 5 1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indolüül-(3-metoksüfenüül)-1-metanoon,  
st°: 101-103 °C.

Näide 13

- 10 Komponent A: 1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indool

Komponent B: 2,4-dimetoksübensoöükloriid

1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indolüül-(2,4-dimetoksüfenüül)-1-metanoon,

st°: 66-68 °C.

15

Näide 14

Komponent A: 1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indool

Komponent B: 3,4,5-trimetoksübensoöükloriid

- 20 1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indolüül-(3,4,5-trimetoksüfenüül)-1-metanoon,

st°: 152-153 °C.

Näide 15

25

Komponent A: 3-metüül-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indool

Komponent B: 2-metoksübensoöükloriid

3-metüül-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indolüül-(2-metoksüfenüül)-1-metanoon,

- 30 st°: 167-169 °C.

Näide 16

Komponent A: 3-metüül-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indool

- 35 Komponent B: 3-metoksübensoöükloriid

3-metüül-1-fenüülsulfonüül-1H-2-indolüül-(3-metoksüfenüül)-1-  
metanoon,  
st°: 113 °C.

5 Näide 17

Komponent A: 3-metüül-1-fenüülsulfonüül-1H-2-indool

Komponent B: 2,4-dimetoksübensoüülkloriid

3-metüül-1-fenüülsulfonüül-1H-2-indolüül-(2,4-dimetoksüfe-  
10 nüül)-1-metanoon,  
st°: 155-157 °C.

Näide 18

15 Komponent A: 3-metüül-1-fenüülsulfonüül-1H-2-indool

Komponent B: 3,4,5-trimetoksübensoüülkloriid

3-metüül-1-fenüülsulfonüül-1H-2-indolüül-(3,4,5-trimetoksüfe-  
nüül)-1-metanoon.

20 Näide 19

Komponent A: 5-metüül-1-fenüülsulfonüül-1H-2-indool

Komponent B: 2-metoksübensoüülkloriid

5-metüül-1-fenüülsulfonüül-1H-2-indolüül-(2-metoksüfenüül)-1-  
25 metanoon,  
st°: 157-158 °C.

Näide 20

30 Komponent A: 5-metüül-1-fenüülsulfonüül-1H-2-indool

komponent B: 3-metoksübensoüülkloriid

5-metüül-1-fenüülsulfonüül-1H-2-indolüül-(3-metoksüfenüül)-1-  
metanoon,  
st°: 124-127 °C.

Näide 21

Komponent A: 5-metüül-1-fenüülsulfonüül-1H-2-indool

Komponent B: 2,4-dimetoksübensoüülkloriid

- 5 5-metüül-1-fenüülsulfonüül-1H-2-indolüül-(2,4-dimetoksüfenüül)-1-metanoon.

Näide 22

- 10 Komponent A: 5-metüül-1-fenüülsulfonüül-1H-2-indool

Komponent B: 3,4,5-trimetoksübensoüülkloriid

5-metüül-1-fenüülsulfonüül-1H-2-indolüül-(3,4,5-trimetoksüfenüül)-1-metanoon.

- 15 Näide 23

Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1H-2-indool

Komponent B: bensoüülkloriid

5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1H-2-indolüülfenüül-1-metanoon,

- 20 st°: 148 °C.

Näide 24

Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1H-2-indool

- 25 Komponent B: 2-metoksübensoüülkloriid

5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1H-2-indolüül-(2-metoksüfenüül)-1-metanoon,

st°: 179 °C.

- 30 Näide 25

Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1H-2-indool

Komponent B: 3-metoksübensoüülkloriid

5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1H-2-indolüül-(3-metoksüfenüül)-1-  
metanoon,  
st°: 181 °C.

5 Näide 26

Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1H-2-indool

Komponent B: 4-metoksübensoöükloriid

5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1H-2-indolüül-(4-metoksüfenüül)-1-  
10 metanoon,  
st°: 129-130 °C.

Näide 27

15 Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1H-2-indool

Komponent B: 2,4-dimetoksübensoöükloriid

5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1H-2-indolüül-(2,4-dimetoksüfe-  
nüül)-1-metanoon,  
st°: 62-64 °C.

20

Näide 27A

Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1H-2-indool

Komponent B: 3,4-dimetoksübensoöükloriid

25 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1H-2-indolüül-(3,4-dimetoksüfe-  
nüül)-1-metanoon,  
st°: 75 °C (laguneb).

Näide 27B

30

Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1H-2-indool

Komponent B: 3,5-dimetoksübensoöükloriid

5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1H-2-indolüül-(3,5-dimetoksüfe-  
nüül)-1-metanoon,  
35 st°: 122-123 °C.

Näide 28

Komponent A: 1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indool

Komponent B: 3-püridinüülkarbonüülkloriid

5 1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indolüül-(3-püridinüül)-1-metanoon,  
st°: 124-125 °C.

Näide 29

10 Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indool

Komponent B: 2-püridinüülkarbonüülkloriid

5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indolüül-(2-püridinüül)-1-me-  
tanoon,  
st°: 207 °C.

15

Näide 30

Komponent A: 4-(1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indool)

Komponent B: 4-tsüanobensoüülkloriid

20 4-(1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indolüülkarbonüül)-1-bensoolkarbo-  
nitriil,  
st°: 175-177 °C.

Näide 31

25

Komponent A: 2-fluorofenüül-(5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-  
2-indool)

Komponent B: 2-fluorobensoüülkloriid

2-fluorofenüül-(5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indolüül)-1-  
30 metanoon,  
st°: 199-205 °C.

Näide 32

35 Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indool

Komponent B: 2,6-difluorobensoöükloriid

2,6-difluorofenüül-(5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1H-2-indolüül)-1-metanoon,

st°: 124 °C.

5

Näide 33

Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1H-2-indool

Komponent B: 2-metüülbensoöükloriid

10 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1H-2-indolüül-(2-metüülfenüül)-1-metanoon,

st°: 149-153 °C.

Näide 34

15

Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1H-2-indool

Komponent B: 3-trifluorometüülfenüülbensoöükloriid

5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1H-2-indolüül-(3-trifluorometüül-fenüül)-1-metanoon,

20 st°: 175-177 °C.

Näide 35

Komponent A: 4-fluorofenüül-(5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1H-2-indool)

25 Komponent B: 4-fluorobensoöükloriid

4-fluorofenüül-(5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1H-2-indolüül)-1-metanoon,

st°: 123-128 °C.

30

Näide 36

Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1H-2-indool

Komponent B: 3,4-diklorobensoöükloriid



5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indolüül-(3,4-diklorofenüül)-  
1-metanoon,  
st°: 141-144 °C.

5 Näide 37

Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indool

Komponent B: 4-klorobensoöükloriid

5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indolüül-(4-klorofenüül)-1-  
10 metanoon,  
st°: 146-148 °C.

Näide 38

15 Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indool

Komponent B: 4-bromobensoöükloriid

5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indolüül-(4-bromofenüül)-1-  
metanoon,  
st°: 145-148 °C.

20

Näide 39

Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indool

Komponent B: 3,4,5-trimetoksübensoöükloriid

25 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indolüül-(3,4,5-trimetoksüfe-  
nüül)-1-metanoon,  
st°: 140-142 °C.

Näide 40

30

Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indool

Komponent B: 4-pentüüloksübensoöükloriid

5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indolüül-(4-pentüüloksüfe-  
nüül)-1-metanoon,  
35 st°: 118-120 °C.

Näide 41

Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indool

Komponent B: 1-naftüülkarbonüülkloriid

- 5 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indolüül-(1-naftalenüül)-1-metanoon,  
st°: 225-228 °C.

Näide 42

10

Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indool

Komponent B: 4-*tert*-butüülbensoüülkloriid

4-*tert*-butüülfenüül-(5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indolüül-1-metanoon),

- 15 st°: 161-163 °C.

Näide 43

Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indool

- 20 Komponent B: 2,3-dimetoksübensoüülkloriid

5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indolüül-(2,3-dimetoksüfenüül)-1-metanoon,

st°: 128 °C.

- 25 Näide 44

Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indool

Komponent B: 2,3,4-trimetoksübensoüülkloriid

- 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indolüül-(2,3,4-trimetoksüfenüül)-1-metanoon,

30 st°: 57-59 °C.

Näide 45

- 35 Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indool

Komponent B: 4-metüülbensoüülkloriid

5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indolüül-(4-metüülfenüül)-1-metanoon,

st°: 126-127 °C.

5

Näide 46

Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indool

Komponent B: 4-etüülbensoüülkloriid

10 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indolüül-(4-etüülfenüül)-1-metanoon,

st°: 107-108 °C.

Näide 47

15

Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indool

Komponent B: 4-propüülbensoüülkloriid

5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indolüül-(4-propüülfenüül)-1-metanoon,

20 st°: 112-114 °C.

Näide 48

Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indool

25 Komponent B: 2-kloro-6-fluorobensoüülkloriid

5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indolüül-(2-kloro-6-fluorofenüül)-1-metanoon,

st°: 130 °C.

30 Näide 49

Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indool

Komponent B: 2,5-dimetüülbensoüülkloriid

5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indolüül-(2,5-dimetüülfe-  
nüül)-1-metanoon,  
st°: 164 °C.

5 Näide 50

Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indool

Komponent B: 2-nitrobensoüülkloriid

5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indolüül-(2-nitrofenüül)-1-  
10 metanoon,  
st°: 190-191 °C.

Näide 51

15 Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indool

Komponent B: 2-aminobensoüülkloriid

5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indolüül-(2-aminofenüül)-1-  
metanoon.

20 Näide 52

Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indool

Komponent B: 3-nitrobensoüülkloriid

5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indolüül-(3-nitrofenüül)-1-  
25 metanoon,  
st°: 228-230 °C.

Näide 53

30 Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indool

Komponent B: 3-aminobensoüülkloriid

5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indolüül-(3-aminofenüül)-1-  
metanoon,  
st°: 188-189 °C.

Näide 54

Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indool

Komponent B: 4-nitrobensoüülkloriid

- 5 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indolüül-(4-nitrofenüül)-1-metanoon,  
st°: 161-162 °C.

Näide 55

10

Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indool

Komponent B: 4-aminobensoüülkloriid

5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indolüül-(4-aminofenüül)-1-metanoon.

15

Näide 56

Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indool

Komponent B: 3-metoksü-2-nitrobensoüülkloriid

- 20 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indolüül-(3-metoksü-2-nitrofenüül)-1-metanoon,  
st°: 180 °C.

Näide 57

25

Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indool

Komponent B: 2-amino-3-metoksübensoüülkloriid

5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indolüül-(2-amino-3-metoksüfenüül)-1-metanoon.

30

Näide 58

Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indool

Komponent B: 2-metüül-3-nitrobensoüülkloriid

5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indolüül-(2-metüül-3-nitrofe-  
nüül)-1-metanoon,  
st°: 210-211 °C.

5 Näide 59

Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indool

Komponent B: 3-amino-2-metüülbensoüülkloriid

5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indolüül-(3-amino-2-metüülfe-  
10 nüül)-1-metanoon,  
st°: 206-207 °C.

Näide 60

15 Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indool

Komponent B: tsüklopropüülkarbonüülkloriid

Tsüklopropüül-(5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indolüül)-1-  
metanoon,  
st°: 118-120 °C.

20

Näide 61

Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indool

Komponent B: tsüklobutüülkarbonüülkloriid

25 Tsüklobutüül-(5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indolüül)-1-me-  
tanoon,  
st°: 146-147 °C.

Näide 62

30

Komponent A: 5-bensüüloksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indool

Komponent B: bensoüülkloriid

5-bensüüloksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indolüülfenüül-1-meta-  
noon,  
35 st°: 205-207 °C.

Näide 63

Komponent A: 5-bensüüloksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indool

Komponent B: 3-klorobensoöükloriid

- 5 5-bensüüloksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indolüül-(3-klorofenüül)-  
1-metanoon,  
st°: 150-152 °C.

Näide 64

10

Komponent A: 5-bensüüloksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indool

Komponent B: 4-klorobensoöükloriid

- 5-bensüüloksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indolüül-(4-klorofenüül)-  
1-metanoon,  
15 st°: 63-65 °C.

Näide 65

Komponent A: 5-bensüüloksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indool

- 20 Komponent B: 4-metoksübensoöükloriid

5-bensüüloksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indolüül-(4-metoksüfe-  
nüül)-1-metanoon,  
st°: 70-72 °C.

- 25 Näide 66

Komponent A: 5-bensüüloksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indool

Komponent B: 3,4,5-trimetoksübensoöükloriid

- 5-bensüüloksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indolüül-(3,4,5-trimetok-  
30 süfenüül)-1-metanoon,  
st°: 150-152 °C.

Näide 67

- 35 Komponent A: 5-bensüüloksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indool

Komponent B: 2-metoksübensoöülkloriid  
5-bensüülöksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indolüül-(2-metoksüfe-  
nüül)-1-metanoon,  
st°: 115-116 °C.

5

Näide 68

Komponent A: 5-bensüülöksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indool  
Komponent B: 3-metoksübensoöülkloriid

10 5-bensüülöksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indolüül-(3-metoksüfe-  
nüül)-1-metanoon,  
st°: 129-131 °C.

Näide 69

15

Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indool  
Komponent B: 4-isokinolüülkarbonüülkloriid  
4-isokinolüül-(5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indolüül)-1-  
metanoon,  
20 st°: 189-190 °C.

Näide 70

Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indool  
25 Komponent B: 1-isokinolüülkarbonüülkloriid  
1-isokinolüül-(5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indolüül)-1-  
metanoon,  
st°: 200 °C.

30 Näide 71

Komponent A: 1-fenüülsulfonüül-1*H*-pürrolo[2,3-*b*]püridiin  
Komponent B: 2-metoksübensoöülkloriid



1-fenüülsulfonüül-1*H*-pürrolo[2,3-*b*]püridiin-2-üül-(2-metoksü-  
fenüül)-1-metanoon,  
st°: 124-125 °C.

5 Näide 72

Komponent A: 1-fenüülsulfonüül-1*H*-pürrolo[2,3-*b*]püridiin

Komponent B: 3-metoksübensoüülkloriid

1-fenüülsulfonüül-1*H*-pürrolo[2,3-*b*]püridiin-2-üül-(3-metoksü-  
10 fenüül)-1-metanoon,  
st°: 139-140 °C.

Näide 73

15 Komponent A: 1-fenüülsulfonüül-1*H*-pürrolo[2,3-*b*]püridiin

Komponent B: 3,4,5-trimetoksübensoüülkloriid

1-fenüülsulfonüül-1*H*-pürrolo[2,3-*b*]püridiin-2-üül-(3,4,5-tri-  
metoksüfenüül)-1-metanoon,  
st°: 180-181 °C.

20

Näide 74

Komponent A: 1-fenüülsulfonüül-1*H*-pürrolo[2,3-*b*]püridiin

Komponent B: 2,4-dimetoksübensoüülkloriid

25 1-fenüülsulfonüül-1*H*-pürrolo[2,3-*b*]püridiin-2-üül-(2,4-dimet-  
oksüfenüül)-1-metanoon,  
st°: 190-195 °C (laguneb).

Näide 75

30

Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-pürrolo[2,3-*b*]pü-  
ridiin

Komponent B: 2-metoksübensoüülkloriid

5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-pürrolo[2,3-*b*]püridiin-2-üül-  
35 (2-metoksüfenüül)-1-metanoon.

Näide 76

Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-pürrolo[2,3-*b*]püridiin

5 Komponent B: 3-metoksübensoüülkloriid

5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-pürrolo[2,3-*b*]püridiin-2-üül-(3-metoksüfenüül)-1-metanoon.

Näide 77

10

Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-pürrolo[2,3-*b*]püridiin

Komponent B: 3,4,5-trimetoksübensoüülkloriid

15 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-pürrolo[2,3-*b*]püridiin-2-üül-(3,4,5-trimetoksüfenüül)-1-metanoon.

Näide 78

20 Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-pürrolo[2,3-*b*]püridiin

Komponent B: 2,4-dimetoksübensoüülkloriid

5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-pürrolo[2,3-*b*]püridiin-2-üül-(2,4-dimetoksüfenüül)-1-metanoon.

25 Näide 79

Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-pürrolo[3,2-*b*]püridiin

Komponent B: bensoüülkloriid

30 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-pürrolo[3,2-*b*]püridiin-2-üülfe-nüül-1-metanoon.

Näide 80

Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-pürrolo[3,2-*b*]püridiin

5 Komponent B: 2-metoksübensoöükloriid

5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-pürrolo[3,2-*b*]püridiin-2-üül-(2-metoksüfenüül)-1-metanoon.

Näide 81

10

Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-pürrolo[2,3-*c*]püridiin

Komponent B: 3-metoksübensoöükloriid

15 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-pürrolo[2,3-*c*]püridiin-2-üül-(3-metoksüfenüül)-1-metanoon.

Näide 82

20 Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-pürrolo[2,3-*c*]püridiin

Komponent B: 2,4-dimetoksübensoöükloriid

5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-pürrolo[2,3-*c*]püridiin-2-üül-(2,4-dimetoksüfenüül)-1-metanoon.

25 Näide 83

Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-pürrolo[2,3-*c*]püridiin

Komponent B: 3,4,5-trimetoksübensoöükloriid

30 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-pürrolo[2,3-*c*]püridiin-2-üül-(3,4,5-trimetoksüfenüül)-1-metanoon.

Näide 84

Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-pürrolo[3,2-*b*]püridiin

5 Komponent B: 2-metoksübensoöükloriid

5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-pürrolo[3,2-*b*]püridiin-2-üül-(2-metoksüfenüül)-1-metanoonid,

st° = 197-198 °C.

10 Näide 85

Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-pürrolo[3,2-*b*]püridiin

Komponent B: 3-metoksübensoöükloriid

15 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-pürrolo[3,2-*b*]püridiin-2-üül-(3-metoksüfenüül)-1-metanoonid,

st° = 147-149 °C.

Näide 86

20

Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-pürrolo[3,2-*b*]püridiin

Komponent B: 2,4-dimetoksübensoöükloriid

5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-pürrolo[3,2-*b*]püridiin-2-üül-(2,4-dimetoksüfenüül)-1-metanoonid,

25 st° = 132 °C.

Näide 87

30 Komponent A: 5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-pürrolo[3,2-*b*]püridiin

Komponent B: 3,4,5-trimetoksübensoöükloriid

5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-pürrolo[3,2-*b*]püridiin-2-üül-(3,4,5-trimetoksüfenüül)-1-metanoonid,

35 st° = 190-191 °C.

Leiutisekohaste 1H-2-indolüülfenüül-1-metanoonide üldine valmistamismeetod

Meetod A: Kohast N-kaitstud metanoonderivaati (lähtekomponenti) (1,8 mmol) kuumutatakse 10% naatriumhüdrosiidi vesilahuse (20 ml) ja etanooli (40 ml) segus tagasivoolul 2 kuni 15 tundi (TLC). Lahus jahutatakse toatemperatuurini ning valatakse seejärel 100 ml vette ja ekstraheeritakse etüülatsetaadiga. Orgaaniline kiht kuivatatakse naatriumsulfaadil ja lahusti eemaldatakse. Toorprodukt kristallitakse ümber etüülatsetaadis.

Meetod B: Kohase N-kaitstud metanoonderivaadi (lähtekomponenti) (1,8 mmol) ja 0,79 g (2,5 mmol) tetrabutüülammooniumfluoriidtrihüdraadi segu 20 ml THF-i/metanooli 1 : 1 segus kuumutatakse tagasivoolul. Pärast reaktsiooni lõppemist (30 minutit - 4 tundi, TLC järgi) segu jahutatakse ning valatakse 100 ml vette. Segu ekstraheeritakse etüülatsetaadiga ja orgaaniline kiht kuivatatakse naatriumsulfaadil. Lahusti kontsentreeritakse aeglaselt, kuni produkt hakkab välja kristalluma.

Näide 88

Lähtekomponent: näite 10 kohane ühend

Meetod A või B

1H-2-indolüülfenüül-1-metanoon,

st°: 145-147 °C.

Näide 89

Lähtekomponent: näite 11 kohane ühend

Meetod A või B

1H-2-indolüül-(2-metoksüfenüül)-1-metanoon,

st°: 129-130 °C.

Näide 90

Lähtekomponent: näite 12 kohane ühend

Meetod A või B

- 5 1H-2-indolüül-(3-metoksüfenüül)-1-metanoon,  
st°: 124-126 °C.

Näide 91

- 10 Lähtekomponent: näite 13 kohane ühend

Meetod A või B

1H-2-indolüül-(2,4-dimetoksüfenüül)-1-metanoon,  
st°: 134-135 °C.

- 15 Näide 92

Lähtekomponent: näite 14 kohane ühend

Meetod A või B

- 1H-2-indolüül-(3,4,5-trimetoksüfenüül)-1-metanoon,  
20 st°: 148-150 °C.

Näide 93

Lähtekomponent: näite 15 kohane ühend

- 25 Meetod A või B

3-metüül-1H-2-indolüül-(2-metoksüfenüül)-1-metanoon,  
st°: 152-153 °C.

Näide 94

- 30

Lähtekomponent: näite 16 kohane ühend

Meetod A või B

3-metüül-1H-2-indolüül-(3-metoksüfenüül)-1-metanoon,  
st°: 131 °C.

- 35

Näide 95

Lähtekomponent: näite 17 kohane ühend

Meetod A või B

- 5 3-metüül-1H-2-indolüül-(2,4-dimetoksüfenüül)-1-metanoon,  
st°: 124-126 °C.

Näide 96

- 10 Lähtekomponent: näite 18 kohane ühend

Meetod A või B

3-metüül-1H-2-indolüül-(3,4,5-trimetoksüfenüül)-1-metanoon,  
st°: 138-144 °C.

- 15 Näide 97

Lähtekomponent: näite 19 kohane ühend

Meetod A või B

- 5-metüül-1H-2-indolüül-(2-metoksüfenüül)-1-metanoon,  
20 st°: 165-167 °C.

Näide 98

Lähtekomponent: näite 20 kohane ühend

- 25 Meetod A või B

5-metüül-1H-2-indolüül-(3-metoksüfenüül)-1-metanoon,  
st°: 192-202 °C.

Näide 99

- 30

Lähtekomponent: näite 21 kohane ühend

Meetod A või B

5-metüül-1H-2-indolüül-(2,4-dimetoksüfenüül)-1-metanoon.

Näide 99A

Lähtekomponent: näite XX kohane ühend

Meetod A või B

- 5 5-metüül-1H-2-indolüül-(3,4-dimetoksüfenüül)-1-metanoon,  
st°: 187 °C.

Näide 99B

- 10 Lähtekomponent: näite YY kohane ühend

Meetod A või B

5-metüül-1H-2-indolüül-(3,5-dimetoksüfenüül)-1-metanoon,  
st°: 141-142 °C.

- 15 Näide 100

Lähtekomponent: näite 22 kohane ühend

Meetod A või B

- 5-metüül-1H-2-indolüül-(3,4,5-trimetoksüfenüül)-1-metanoon,  
20 st°: 202-203 °C.

Näide 101

Lähtekomponent: näite 23 kohane ühend

- 25 Meetod A või B

5-metoksü-1H-2-indolüülfenüül-1-metanoon,  
st°: 162 °C.

Näide 102

- 30

Lähtekomponent: näite 24 kohane ühend

Meetod A või B

5-metoksü-1H-2-indolüül-(2-metoksüfenüül)-1-metanoon,  
st°: 127 °C.

- 35



Näide 103

Lähtekomponent: näite 25 kohane ühend

Meetod A või B

- 5 5-metoksü-1H-2-indolüül-(3-metoksüfenüül)-1-metanoon,  
st°: 147-148 °C.

Näide 104

- 10 Lähtekomponent: näite 26 kohane ühend

Meetod A või B

5-metoksü-1H-2-indolüül-(4-metoksüfenüül)-1-metanoon,  
st°: 165 °C.

- 15 Näide 105

Lähtekomponent: näite 27 kohane ühend

Meetod A või B

- 5-metoksü-1H-2-indolüül-(2,4-dimetoksüfenüül)-1-metanoon,  
20 st°: 160-161 °C.

Näide 106

Lähtekomponent: näite 29 kohane ühend

- 25 Meetod A või B

5-metoksü-1H-2-indolüül-(2-püridinüül)-1-metanoon,  
st°: 201 °C.

Näide 107

- 30

Lähtekomponent: näite 30 kohane ühend

Meetod A või B

4-(1H-2-indolüülkarbonüül)-1-benseenkarboksüülhape,  
st°: > 220 °C.

- 35

Näide 108

Lähtekomponent: näite 31 kohane ühend

Meetod A või B

- 5 2-fluorofenüül-(5-metoksü-1*H*-2-indolüül)-1-metanoon,  
st°: 145 °C.

Näide 109

- 10 Lähtekomponent: näite 32 kohane ühend

Meetod A või B

5-metoksü-1-fenüülsulfonüül-1*H*-2-indolüül-(3-trifluorometüül-  
fenüül)-1-metanoon,  
st°: 165 °C.

15

Näide 110

Lähtekomponent: näite 33 kohane ühend

Meetod A või B

- 20 5-metoksü-1*H*-2-indolüül-(2-metüülfenüül)-1-metanoon,  
st°: 120 °C.

Näide 111

- 25 Lähtekomponent: näite 34 kohane ühend

Meetod A või B

5-metoksü-1*H*-2-indolüül-(3-trifluorometüülfenüül)-1-metanoon,  
st°: 193-195 °C.

30 Näide 112

Lähtekomponent: näite 35 kohane ühend

Meetod A või B

- 35 4-fluorofenüül-(5-metoksü-1*H*-2-indolüül)-1-metanoon,  
st°: 168 °C.

Näide 113

Lähtekomponent: näite 36 kohane ühend

Meetod A või B

- 5 5-metoksü-1H-2-indolüül-(3,4-diklorofenüül)-1-metanoon,  
st°: 190-192 °C.

Näide 114

- 10 Lähtekomponent: näite 37 kohane ühend

Meetod A või B

5-metoksü-1H-2-indolüül-(4-klorofenüül)-1-metanoon,  
st°: 191-193 °C.

- 15 Näide 115

Lähtekomponent: näite 38 kohane ühend

Meetod A või B

- 5-metoksü-1H-2-indolüül-(4-bromofenüül)-1-metanoon,  
20 st°: 188-190 °C.

Näide 116

Lähtekomponent: näite 39 kohane ühend

- 25 Meetod A või B

5-metoksü-1H-2-indolüül-(3,4,5-trimetoksüfenüül)-1-metanoon,  
st°: 210-211 °C.

Näide 117

- 30

Lähtekomponent: näite 40 kohane ühend

Meetod A või B

5-metoksü-1H-2-indolüül-(4-pentüüloksüfenüül)-1-metanoon,  
st°: 139-141 °C.

- 35

Näide 118

Lähtekomponent: näite 41 kohane ühend

Meetod A või B

- 5 5-metoksü-1*H*-2-indolüül-(1-naftalenüül)-1-metanoon,  
st°: 174-175 °C.

Näide 119

- 10 Lähtekomponent: näite 42 kohane ühend

Meetod A või B

4-*tert*-butüülfenüül-(5-metoksü-1*H*-2-indolüül-1-metanoon),  
st°: 204-207 °C.

- 15 Näide 120

Lähtekomponent: näite 43 kohane ühend

Meetod A või B

5-metoksü-1*H*-2-indolüül-(2,3-dimetoksüfenüül)-1-metanoon.

20

Näide 121

Lähtekomponent: näite 44 kohane ühend

Meetod A või B

- 25 5-metoksü-1*H*-2-indolüül-(2,3,4-trimetoksüfenüül)-1-metanoon,  
st°: 156 °C.

Näide 122

- 30 Lähtekomponent: näite 45 kohane ühend

Meetod A või B

5-metoksü-1*H*-2-indolüül-(4-metüülfenüül)-1-metanoon,  
st°: 200 °C.

Näide 123

Lähtekomponent: näite 46 kohane ühend

Meetod A või B

- 5 5-metoksü-1*H*-2-indolüül-(4-etüülfenüül)-1-metanoon,  
st°: 154-155 °C.

Näide 124

- 10 Lähtekomponent: näite 47 kohane ühend

Meetod A või B

5-metoksü-1*H*-2-indolüül-(4-propüülfenüül)-1-metanoon,  
st°: 145-146 °C.

- 15 Näide 125

Lähtekomponent: näite 48 kohane ühend

Meetod A või B

- 5-metoksü-1*H*-2-indolüül-(2-kloro-6-fluorofenüül)-1-metanoon,  
20 st°: 168-170 °C.

Näide 126

Lähtekomponent: näite 49 kohane ühend

- 25 Meetod A või B

5-metoksü-1*H*-2-indolüül-(2,5-dimetüülfenüül)-1-metanoon,  
st°: 152-153 °C.

Näide 127

- 30

Lähtekomponent: näite 50 kohane ühend

Meetod A või B

5-metoksü-1*H*-2-indolüül-(2-nitrofenüül)-1-metanoon,  
st°: 185-187 °C.

- 35

Näide 128

Lähtekomponent: näite 51 kohane ühend

Meetod A või B

- 5 5-metoksü-1H-2-indolüül-(2-aminofenüül)-1-metanoon,  
st°: 144-145 °C.

Näide 129

- 10 Lähtekomponent: näite 52 kohane ühend

Meetod A või B

5-metoksü-1H-2-indolüül-(3-nitrofenüül)-1-metanoon,  
st°: 221-222 °C.

- 15 Näide 130

Lähtekomponent: näite 53 kohane ühend

Meetod A või B

5-metoksü-1H-2-indolüül-(3-aminofenüül)-1-metanoon.

20

Näide 131

Lähtekomponent: näite 54 kohane ühend

Meetod A või B

- 25 5-metoksü-1H-2-indolüül-(4-nitrofenüül)-1-metanoon.

Näide 132

Lähtekomponent: näite 55 kohane ühend

- 30 Meetod A või B

5-metoksü-1H-2-indolüül-(4-aminofenüül)-1-metanoon.

Näide 133

- 35 Lähtekomponent: näite 56 kohane ühend

Meetod A või B

5-metoksü-1*H*-2-indolüül-(3-metoksü-2-nitrofenüül)-1-metanoon,  
st°: 212 °C (laguneb).

5 Näide 134

Lähtekomponent: näite 57 kohane ühend

Meetod A või B

5-metoksü-1*H*-2-indolüül-(2-amino-3-metoksüfenüül)-1-metanoon.

10

Näide 135

Lähtekomponent: näite 58 kohane ühend

Meetod A või B

15 5-metoksü-1*H*-2-indolüül-(2-metüül-3-nitrofenüül)-1-metanoon,  
st°: 199-200 °C.

Näide 136

20 Lähtekomponent: näite 59 kohane ühend

Meetod A või B

5-metoksü-1*H*-2-indolüül-(3-amino-2-metüülfenüül)-1-metanoon,  
st°: 163-165 °C.

25 Näide 137

Lähtekomponent: näite 60 kohane ühend

Meetod A või B

Tsüklopropüül-(5-metoksü-1*H*-2-indolüül)-1-metanoon,  
30 st°: 205-207 °C.

Näide 138

Lähtekomponent: näite 61 kohane ühend

35 Meetod A või B

Tsüklobutüül-(5-metoksü-1*H*-2-indolüül)-1-metanoon,  
st°: 175-179 °C.

Näide 139

5

Lähtekomponent: näite 62 kohane ühend

Meetod A või B

5-bensüüloksü-1*H*-2-indolüülfenüül-1-metanoon,

st°: 187-188 °C.

10

Näide 140

Lähtekomponent: näite 63 kohane ühend

Meetod A või B

15 5-bensüüloksü-1*H*-2-indolüül-(3-klorofenüül)-1-metanoon,

st°: 163-165 °C.

Näide 141

20 Lähtekomponent: näite 64 kohane ühend

Meetod A või B

5-bensüüloksü-1*H*-2-indolüül-(4-klorofenüül)-1-metanoon,

st°: 188-190 °C.

25 Näide 142

Lähtekomponent: näite 65 kohane ühend

Meetod A või B

5-bensüüloksü-1*H*-2-indolüül-(4-metoksüfenüül)-1-metanoon,

30 st°: 155-157 °C.

Näide 143

Lähtekomponent: näite 66 kohane ühend

35 Meetod A või B



5-bensüüloksü-1*H*-2-indolüül-(3,4,5-trimetoksüfenüül)-1-metanoon,  
st°: 165-167 °C.

5 Näide 144

Lähtekomponent: näite 67 kohane ühend

Meetod A või B

5-bensüüloksü-1*H*-2-indolüül-(2-metoksüfenüül)-1-metanoon,  
10 st°: 150-151 °C.

Näide 145

Lähtekomponent: näite 68 kohane ühend

15 Meetod A või B

5-bensüüloksü-1*H*-2-indolüül-(3-metoksüfenüül)-1-metanoon,  
st°: 153-154 °C.

Näide 146

20

Lähtekomponent: näite 69 kohane ühend

Meetod A või B

4-isokinolinüül-(5-metoksü-1*H*-2-indolüül)-1-metanoon,  
st°: 228-230 °C.

25

Näide 147

Lähtekomponent: näite 70 kohane ühend

Meetod A või B

30 1-isokinolinüül-(5-metoksü-1*H*-2-indolüül)-1-metanoon,  
st°: 175 °C.

Näide 148

35 Lähtekomponent: näite 71 kohane ühend

Meetod A või B

1H-pürrolo[2,3-*b*]püridiin-2-üül-(2-metoksüfenüül)-1-metanoon,  
st°: 211-213 °C.

5 Näide 149

Lähtekomponent: näite 72 kohane ühend

Meetod A või B

1H-pürrolo[2,3-*b*]püridiin-2-üül-(3-metoksüfenüül)-1-metanoon,  
10 st°: 166-168 °C.

Näide 150

Lähtekomponent: näite 73 kohane ühend

15 Meetod A või B

1H-pürrolo[2,3-*b*]püridiin-2-üül-(3,4,5-trimetoksüfenüül)-1-metanoon,  
st°: 205-206 °C.

20 Näide 151

Lähtekomponent: näite 74 kohane ühend

Meetod A või B

1H-pürrolo[2,3-*b*]püridiin-2-üül-(2,4-dimetoksüfenüül)-1-metanoon,  
25 noon,  
st°: 208-210 °C.

Näide 152

30 Lähtekomponent: näite 75 kohane ühend

Meetod A või B

5-metoksü-1H-pürrolo[2,3-*b*]püridiin-2-üül-(2-metoksüfenüül)-1-metanoon.

Näide 153

Lähtekomponent: näite 76 kohane ühend

Meetod A või B

- 5 5-metoksü-1*H*-pürrolo[2,3-*b*]püridiin-2-üül-(3-metoksüfenüül)-1-metanoon.

Näide 154

- 10 Lähtekomponent: näite 77 kohane ühend

Meetod A või B

5-metoksü-1*H*-pürrolo[2,3-*b*]püridiin-2-üül-(3,4,5-trimetoksüfenüül)-1-metanoon.

- 15 Näide 155

Lähtekomponent: näite 78 kohane ühend

Meetod A või B

- 5-metoksü-1*H*-pürrolo[2,3-*b*]püridiin-2-üül-(2,4-dimetoksüfenüül)-1-metanoon.
- 20

Näide 156

Lähtekomponent: näite 79 kohane ühend

- 25 Meetod A või B

5-metoksü-1*H*-pürrolo[3,2-*b*]püridiin-2-üülfenüül-1-metanoon.

Näide 157

- 30 Lähtekomponent: näite 80 kohane ühend

Meetod A või B

5-metoksü-1*H*-pürrolo[3,2-*b*]püridiin-2-üül-(2-metoksüfenüül)-1-metanoon.

Näide 158

Lähtekomponent: näite 81 kohane ühend

Meetod A või B

- 5 5-metoksü-1*H*-pürrolo[2,3-*c*]püridiin-2-üül-(3-metoksüfenüül)-1-metanoon.

Näide 159

- 10 Lähtekomponent: näite 82 kohane ühend

Meetod A või B

5-metoksü-1*H*-pürrolo[2,3-*c*]püridiin-2-üül-(2,4-dimetoksüfenüül)-1-metanoon.

- 15 Näide 160

Lähtekomponent: näite 83 kohane ühend

Meetod A või B

- 20 5-metoksü-1*H*-pürrolo[2,3-*c*]püridiin-2-üül-(3,4,5-trimetoksüfenüül)-1-metanoon.

Näide 161

Lähtekomponent: näite 84 kohane ühend

- 25 Meetod A või B

5-metoksü-1*H*-pürrolo[3,2-*b*]püridiin-2-üül-(2-metoksüfenüül)-1-metanoon,

st°: 190 °C.

- 30 Näide 162

Lähtekomponent: näite 85 kohane ühend

Meetod A või B

5-metoksü-1*H*-pürrolo[3,2-*b*]püridiin-2-üül-(3-metoksüfenüül)-1-metanoon,  
st°: 150 °C.

5 Näide 163

Lähtekomponent: näite 86 kohane ühend

Meetod A või B

5-metoksü-1*H*-pürrolo[3,2-*b*]püridiin-2-üül-(2,4-dimetoksüfe-  
10 nüül)-1-metanoon,  
st°: 100 °C (laguneb).

Näide 164

15 Lähtekomponent: näite 87 kohane ühend

Meetod A või B

5-metoksü-1*H*-pürrolo[3,2-*b*]püridiin-2-üül-(3,4,5-trimetoksüfe-  
nüül)-1-metanoon,  
st°: 233 °C.

20

Leiutisekohaseid ühendeid võib valmistada ka alternatiiv-  
selt, lastes N-kaitstud asendatud indoolderivaadil reagee-  
rida kohase nitriilühendiga allpool näitena toodud meetodi  
kohaselt.

25

Näide 147 (valmistatud alternatiivse meetodiga)

Ühend: 1-isokinolinüül-(5-metoksü-1*H*-2-indolüül)-1-metanoon

1-(*tert*-butüüloksükarbonüül)-5-metoksüindooli (5 mmol) tempe-  
30 ratuurini -78 °C jahutatud lahusele 10 ml absoluutses THF-s  
lisatakse tilkhaaval butüüllitium (5,5 mmol, 1,6 M lahus  
heksaanis, firmast Aldrich). Pärast 30 minutit temperatuuril  
-78 °C lisatakse aeglaselt tilkhaaval 2 ml THF-s lahustatud  
1-tsüanoisokinoliini (7,5 mmol) lahus. Segul lastakse aegla-  
35 selt üleöö (16 tundi) soojeneda toatemperatuurini. Tumepruu-

nile lahusele segatakse juurde 50 ml trifluoroäädikhappe/di-  
klorometaani 4 : 1 segu, segatakse toatemperatuuril 90 mi-  
nutit ning ekstraheeritakse 30 ml diklorometaaniga, orgaani-  
list kihti pestakse vee, küllastunud kaaliumkarbonaadi ve-  
5 silahuse ja jälle veega (iga kord 20 ml) ning lahusti  
eemaldatakse alarõhul. Saadud pruun õli suspendeeritakse  
10 ml etanooliga ja valatakse 300 ml jäävette. Rohekaspruun  
sade eraldatakse filtrimisel ning puhastatakse kolonnkroma-  
tograafiliselt õhurõhul silikageelil 60 (liikuv faas etüül-  
10 eetri/heksaani 1 : 1 segu).

Saagis: 160 mg (10%) kollaseid nõelu.

Asaindoolide N-oksiidide ja nende derivaatide üldine val-  
mistamismeetod

15

N-oksiidide valmistamine

1,00 mmol püridiinderivaadile 20 ml diklorometaanis segatakse  
se temperatuuril 0 °C juurde 2 mmol *meta*-kloroperbensoeha-  
20 pet. Segul lastakse soojeneda toatemperatuurini ja segatakse  
sellel temperatuuril 24 tundi. Lisatakse 10 ml küllastunud  
NaHCO<sub>3</sub> vesilahust, orgaaniline kiht eraldatakse ning vee-  
kihti ekstraheeritakse 10 korda, iga kord 25 ml diklorome-  
taaniga. Ühendatud orgaanilised kihid kuivatatakse MgSO<sub>4</sub>-l  
25 ja lahusti eemaldatakse. Järelejäänud jäägile segatakse  
juurde veidi etüületrit, saades produkti pulbrilise sademe-  
na (saagis 65%).

Näide 164

30

Lähtekomponent: näite 150 kohane ühend

1*H*-pürrolo[2,3-*b*]püridiin-2-üül-(3,4,5-trimetoksüfenüül)-1-me-  
tanoon-*N*-oksiid,

st°: 90-92 °C.

35

N-oksiidide reageerimine atseetanhüdriidiga

0,5 mmol N-oksiidile segatakse juurde 15 ml atseetanhüdriidi. Lisatakse tilk vett ja seejärel kuumutatakse segu tagasivoolul 12 tundi. Kui kogu lähteaine on TLC järgi reageerinud, eemaldatakse lahusti alarõhul ja jääki töödeldakse vähese diklorometaaniga ning pestakse NaHCO<sub>3</sub> vesilahusega.

Lahusti eemaldatakse ja jäägile segatakse juurde etüüleetri, saades produkti pulbrilise sademena (saagis 60%).

Näide 165

Lähtekomponent: näite XXX kohane ühend

6-[2-(3,4,5-trimetoksübensoül)-1-atsetüül-1H-pürrolo[2,3-b]-püridiin]etanoaat,  
st°: 151-152 °C.

Leiutisekohaste N-asendatud 1H-2-indolüülfenüül-1-metanooni-  
de üldine valmistamismeetod

Kohase 1H-2-indolüülfenüül-1-metanooni (lähteaine) (5,0 mol), kohase aminoalküülkloriidvesinikkloriidi (15,0 mmol) ja kaaliumkarbonaadi (40,0 mmol) segu 50 ml absoluutses atsetoonis kuumutatakse tagasivoolul 14 tundi. Pärast jahutamist valatakse reaktsioonisegu 250 ml vette ja ekstraheeritakse diklorometaaniga. Orgaaniline kiht kuivatatakse naatriumsulfaadil. Lahusti eemaldatakse ning jääk puhastatakse seejärel kolonnkromatograafiliselt.

30

Näide 166

Lähteaine: näite 101 kohane ühend

5-metoksü-1-(2-dimetüülaminoetüül)-1H-2-indolüülfenüül-1-metanoon,  
st°: 38-40 °C.

5 Näide 167

Lähteaine: näite 101 kohane ühend

5-metoksü-1-(3-dimetüülaminopropüül)-1H-2-indolüülfenüül-1-metanoon,  
10 st°: 51-52 °C.

Näide 168

Lähteaine: näite 101 kohane ühend

15 5-metoksü-1-(2-pürrolidinoetüül)-1H-2-indolüülfenüül-1-metanoon,  
st°: 68-71 °C.

Näide 169

20

Lähteaine: näite 101 kohane ühend

5-metoksü-1-(2-piperidinoetüül)-1H-2-indolüülfenüül-1-metanoon,  
st°: 55-57 °C.

25

Näide 170

Lähteaine: näite 101 kohane ühend

5-metoksü-1-(2-morfolinoetüül)-1H-2-indolüülfenüül-1-metanoon,  
30 st°: 66-68 °C.

Näide 171

Lähteaine: näite 101 kohane ühend



5-metoksü-1-(2-fenüülmetüüloksüetüül)-1H-2-indolüülfenüül-1-metanoon,  
st°: 95-97 °C.

5 Järgmised näited on:

Näide 172

3-etoksü-5-metoksü-1H-2-indolüül-(2-nitrofenüül)-1-metanoon  
10

Näide 173

5-metoksü-1H-2-indolüül-(2-tienüül)-1-metanoon

15 Näide 174

5-metoksü-1H-2-indolüül-(3-fluorofenüül)-1-metanoon

Näide 175

20

5-metoksü-1H-2-indolüül-(3-trifluorometoksüfenüül)-1-metanoon

Näide 176

25 5-metoksü-1H-2-indolüül-(3-difluorometüültiofenüül)-1-metanoon

Näide 177

30

5-metoksü-1H-2-indolüül-(3-hüdroksüfenüül)-1-metanoon

Näide 178

5-metoksü-1H-2-indolüül-(3-butanoüüloksüfenüül)-1-metanoon

35

## FARMAKOLOOGILISTE TESTIDE TULEMUSED

*In vitro* test valitud kasvajakudelitel tõestas allpool toodud farmakoloogilisi toimeid.

5

Näide 1Kasvajavastane toime

Aineid D-64131 (näide 101), D-68143 (näide 102), D-68144  
10 (näide 103), D-68150 (näide 116) ja D-68172 (näide 105)  
testiti proliferatsioonitestis nende proliferatsioonivastase  
toime suhtes kindlaksmääratud kasvaja rakuliinidel. Kasuta-  
tavas testis määratakse rakulise dehüdrogenaasi aktiivsus  
kui raku eluvõimelisuse näitaja ning kaudselt rakkude arv.  
15 Kasutatud rakuliinid olid inimese glioomi rakuliinid A-172  
(ATCC CRL-1620), U118 (ATCC HTB-15) ja U373 (ATCC HTB-17),  
roti glioomi rakuliin C6 (ATCC CCL107) ning inimese emaka-  
kaelakartsinoomi rakuliin HeLa/KB (ATCC CCL17). Need olid  
väga hästi iseloomustatud rakuliinid, mis saadi ATCC-st, ja  
20 kultiveeriti.

Tabelis 1 ja joonisel 1 kokkuvõetud tulemused näitavad ees-  
pool nimetatud ainete väga tugevat kasvajavastast toimet.  
Tuleb rõhutada, et toime on kontsentratsioonist sõltuv, an-  
25 des võrreldavad maksimaalsed inhibeerimised. Oli võimalik  
määrata kindel toimetugevuse järjestus: D-68144 > D-68150 ≥  
D-64131 + D-68143 > D-68172 (kasvajavastase toimetugevuse  
suurenemine D-68172-st D-68144-ni). Sellist toimetugevuse  
järjestust täheldati kõikides uuritud rakuliinides ja seda  
30 tuleb hinnata määratletud molekulaarse toimemehhanismi näi-  
tajana.

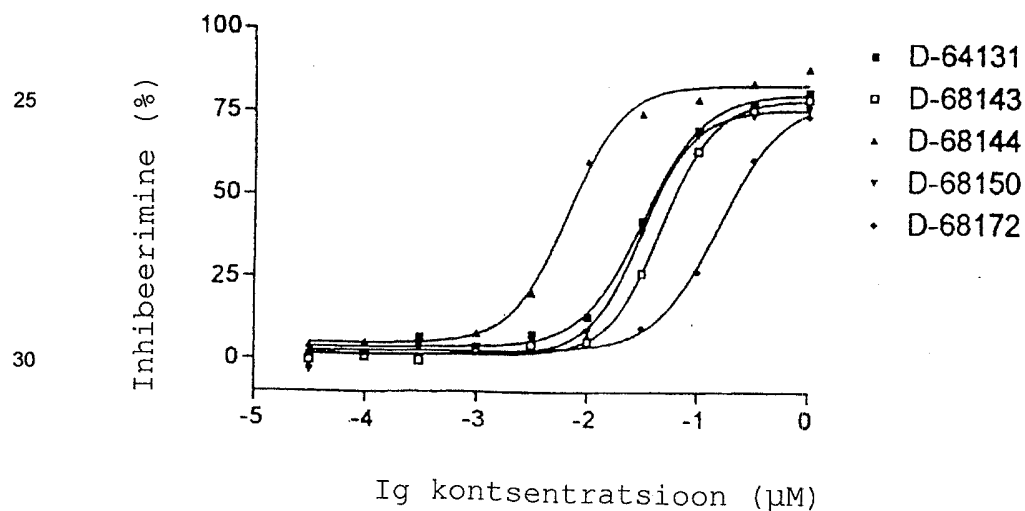
Tabel 1

Erinevate derivaatide kasvavastane toimetugevus XTT tsütotoksilisuse testis glioomi rakuliinidel C6, A-172, U118, U373 ja emakakaelakartsinoomi rakuliinil HeLa/KB. Antud on kontsentratsiooni/toime katsetest saadud IC<sub>50</sub> väärtused (nM). Sulgudes on antud iseseisvate katsete arv, kui katseid teostati enam kui üks kord.

Näide	Koodi nr	C6	A-172	U118	U373	HeLa/KB
101	D-64131	96,5 (2)	51	24	22	24 (2)
102	D-68143	98 (2)	73	28	29	35 (2)
103	D-68144	9,6 (2)	15	8,3	5,0	6,6
116	D-68150	77	18,5 (2)	19,4	19,7	32
105	D-68172	180	330 (2)	119 (2)	75 (2)	107 (2)

Joonis 1

Erinevate derivaatide kontsentratsioonist sõltuva kasvavastase toime graafiline kujutis XTT tsütotoksilisuse testis HeLa/KB emakakaelakartsinoomi rakuliinil



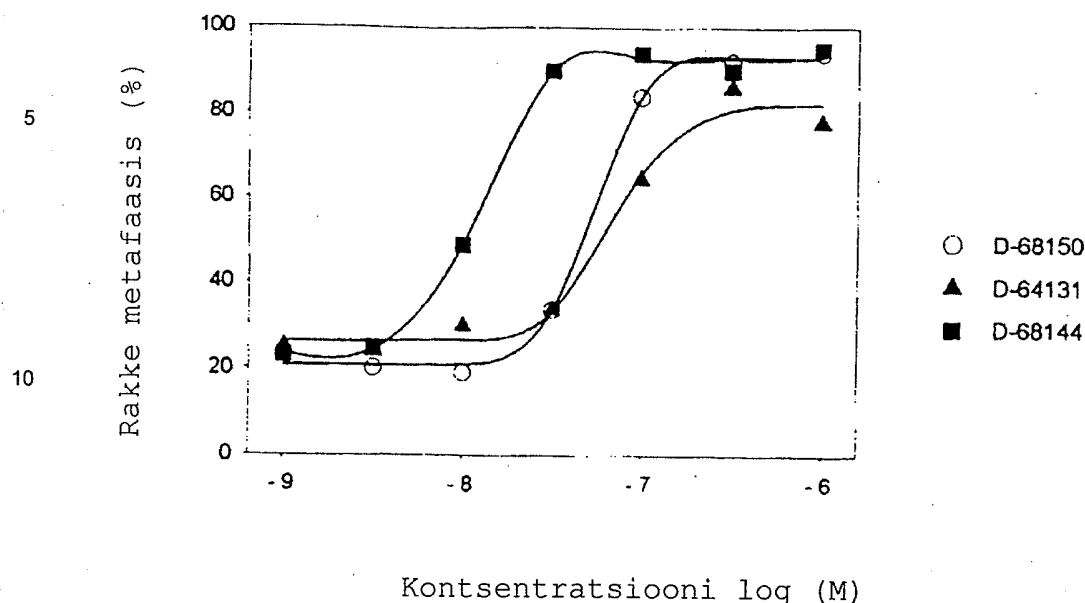
Näide 2Rakutsükli analüüs fluoromeetrilist rakusorteri kasutades

Aineid D-64131 (näide 101), D-68144 (näide 103) ja D-68150  
5 (näide 116) uuriti lisaks fluoromeetrilise rakusorteri-  
(*fluorescence-activated cell sorting*, FACS), kasutades ini-  
mese glioblastoomi rakuliini U373. Valitud meetod võimaldas  
määrata aine rakutsükli-spetsiifilist toimet. Selleks mäa-  
rati DNA sisalduse mõõtmise teel rakutsükli faasides G1, S,  
10 G2 ja M olevate rakkude osa. Selle analüüsi tulemused on  
kokku võetud joonisel 2. Näidatud on mitootilise jagunemise  
metafaasis olevate rakkude osa (rakutsükli M-faas, 2N kro-  
mosoomid). Kõikide testitud ainete puhul on selgelt mäara-  
tav rakutsükli kontsentratsioonist sõltuv seiskumine mitoo-  
15 sis, mis korreleerub tabelis 1 ja joonisel 1 näidatud pro-  
liferatsioonivastase toimega. Niisiis peatavad ained raku  
kasvu, inhibeerides raku jagunemist, mis seejärel põhjustab  
kasvajarakkude surma (apoptoosi).

## 20 Joonis 2

Ainega töödeldud U373 glioomirakkude rakutsükli analüüsimi-  
ne FACS-ga. Näidatud on 2N kromosoomidega rakkude, st raku  
mitootilise jagunemise metafaasis olevate rakkude protsent  
aine kontsentratsiooni funktsioonina.

## U373 rakkude analüüsimine FACS-ga



15

Leiutisekohase ühendi D-68144 (näide 103) bioloogilise toime võrdlemine Medarde et al. publikatsioonile vastavate ühenditega 1d/4d

20 M. Merarde et al. ajakirjas Eur. J. Med. Chem., 1998, 33, 71-77 avaldatud publikatsioonis kirjeldatakse kombretastatiini analooge, millel on proliferatsioonitesti kasvaja rakuliinidel P388 (närilise leukeemia rakuliinil), A549 (inimese kopsuvähi rakuliinil), HT29 (inimese jämesoolevähi rakuliinil) ja Mel28 (inimese melanoomi rakuliinil) kasvavastane toime. Kasutatav testimissüsteem on võrreldav eespool kirjeldatud testimissüsteemiga. Eespool nimetatud kasvajakarakke töödeldakse ainetega 72 tundi ja rakkude arv määratakse otse (P388) või kaudselt kristallvioletiga (Mel28, A549, HT29)

25 värvimisega. Selles testis avaldab tuntud ühend 1-metüül-2-(3,4,5-trimetoksüfenüül)karbonüülmetüülindool (ühend 4d) inhibeerivat toimet  $IC_{50}$  väärtusega 0,3-0,6  $\mu M$  ja tuntud ühend 1-metüül-3-(3-hüdroksü-4-metoksüfenüül)karbonüülmetüülindool (ühend 1d) avaldab inhibeerivat toimet  $IC_{50}$  väärtusega 3,6-

30 8,9  $\mu M$ . Leiutisekohane ühend D-68144 avaldab, vastupidi-

selt, inhibeerivad toimet mitmesugustes glioomi rakuliinides IC<sub>50</sub> väärtusega 0,005-0,015 µM. Üllatavalt on leiutisekohane ühend D-68144 40-60 korda tugevama toimega kui Medarde *et al.* publikatsioonis kirjeldatud ühend 4d.

5

## KASUTATAVATE MEETODITE KIRJELDUS

Rakulisele dehüdrogenaasi aktiivsuse XTT test

10 Adherentselt kasvavaid kasvaja rakuliine C6, A-172, U118, U373 ja HeLa/KB kultiveeriti standardtingimustes inkubaatorisse sisestatava 5% CO<sub>2</sub> atmosfääris temperatuuril 37 °C ja 95% õhuniiskuse juures. 1. testimispäeval eraldati rakud trüpsiini/EDTA-ga ja sadestati tsentrifuugimisega. Seejärel  
15 resuspendeeriti rakupellet sobiva rakkude kontsentratsiooniga vastavas kultuurisöötmes ja kanti 96 süvendiga mikrotiiterplaatidele. Seejärel kultiveeriti plaate üleöö sisestatava gaasiga inkubaatoris. Testitavad ained valmistati 10 mM lähtelahusena DMSO-s ja 2. testimispäeval lahjendati need  
20 kultuurisöötmeaga soovitud kontsentratsioonini. Seejärel lisati kultuurisöötmes ained rakkudele ja inkubeeriti sisestatava gaasiga inkubaatoris 45 tundi. Kontrolliks olid rakud, mida ei töödeldud testitava ainega. XTT testi jaoks lahustati 1 mg/ml XTT-d (naatrium-3'-[1-(fenüülaminokarbonüül)-  
25 3,4-tetrasoolium]-bis(4-metoksü-6-nitro)benseensulfoaat) fenoolpunaseta RPMI-1640 söötmes. Lisaks valmistati PMS-i (N-metüüldibensopürasiinmetüülsulfaadi) lahus fosfaatpuhverdatud soolalahuses (PBS) (0,383 mg/ml). 4. testimispäeval pipeteeriti rakkudele plaatidel, mida oli 45 tundi testitavate  
30 ainetega inkubeeritud, XTT-PMC segu 75 µl süvendi kohta. Selleks segati vahetult enne kasutamist XTT lahus PMS-i lahusega vahekorras 50 : 1 (maht/maht). Seejärel inkubeeriti rakuplaate sisestatava gaasiga inkubaatoris veel 3 tundi ja optiline tihedus (OD<sub>490nm</sub>) määrati fotomeetriga.

Kasutades saadud  $OD_{490nm}$  väärtusi arvutati inhibeerimine protsentides kontrolli suhtes ja joonestati poollogaritmiliselt kontsentratsiooni/toime kõverana.  $IC_{50}$  väärtus arvutati kontsentratsiooni/toime kõveralt regressioonianalüüsiga, kasutades programmi Graphpad.

#### Rakutsükli analüüsimine FACS-ga

U373 glioomi rakke adherentses kokkukasvanud kultuuris töödeldi 24 tundi ainega, seejärel need eraldati ja pesti 1 kord PBS-ga. 1 ml 80% metanoolis ( $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) fikseeriti kokku  $5 \times 10^6$  raku andmepunkti kohta, hoiti 30 minutit jääl ja säilitati temperatuuril  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ . FACS analüüsiks inkubeeriti rakke 30 minutit temperatuuril  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$  PBS-s, mis sisaldas 0,1% saponiini, 20  $\mu\text{g/ml}$  propiidiumjodiidi ja 1 mg/ml RNAaasi A. Rakke pesti PBS-i/saponiinipuhvris ja analüüsiti seejärel Calibur läbivoolutsütomeetriga (Becton Dickinson).

*In vitro* testides valitud kasvajamudelitel avaldusid järgmised farmakoloogilised toimed.

#### Näide 3

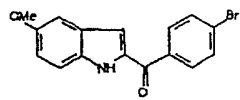
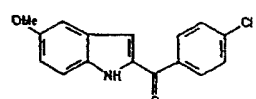
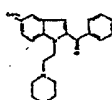
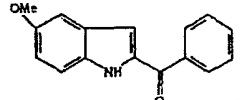
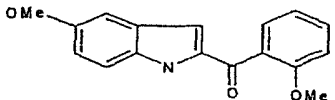
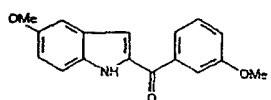
##### Valitud ühendite tubuliini inhibeeriv ja tsütotoksiline toime

Valitud ühendeid testiti *in vitro* testis veise aju tubuliini polümerisatsiooni inhibeerimise suhtes. Selles testis kasutati polümerisatsiooni- ja depolümerisatsioonisükklitega puhastatud tubuliini ning see polümeriseeriti GTP lisamise ja kuumutamisega. Tubuliini polümerisatsiooni inhibeerimise  $IC_{50}$  väärtused on toodud tabelis 1. Võrdlusainetena kasutati tuntud tubuliini inhibiitoreid vinkristiini ja kolhitsiini. Väga tugevateks inhibiitoriteks, mida võib mainida, on näiteks D-70316 ja D-81187  $IC_{50}$  väärtustega 0,81 ja 0,39  $\mu\text{M}$ .

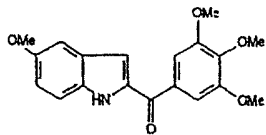
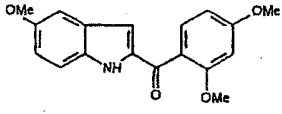
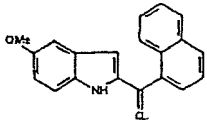
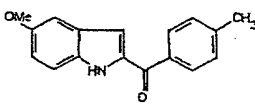
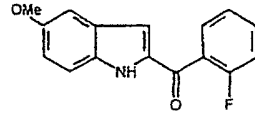
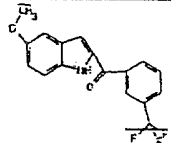
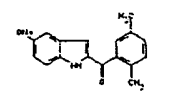
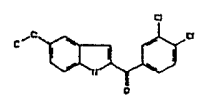
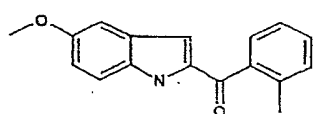
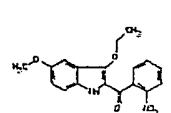
Tabelis 1 on peale selle näidatud ühendite, mida testiti inimese emakakaelakartsinoomi rakuliinil HeLa/KB, tsütotoksiline või kasvu inhibeeriv toime. Siin leiti, et mõned ühendid on tugeva tsütotoksilise toimega. Näitena võib nimetada D-64131, D-68144, D-70316 ja D-81187.

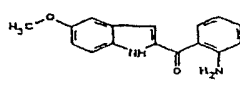
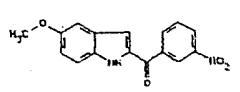
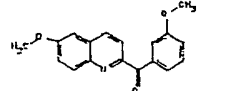
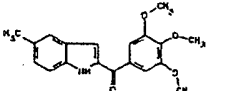
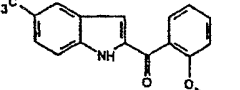
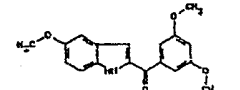
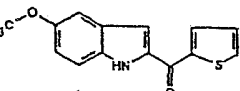
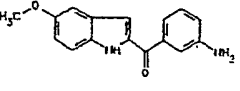
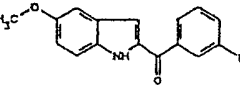
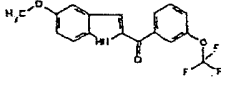
Tabel 1

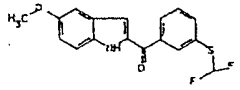
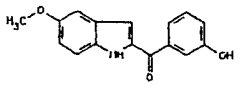
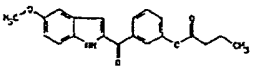
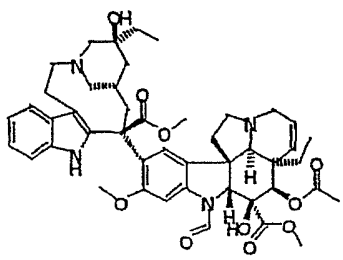
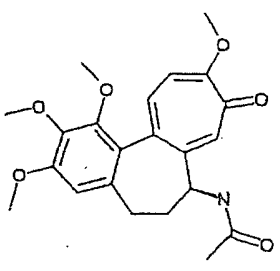
Valitud ühendite tubuliini polümerisatsiooni inhibeeriv ja tsütotoksiline toime emakakaelakartsinoomi rakuliinil HeLa/KB. Tsütotoksilisus või kasvu inhibeerimine on esitatud IC<sub>50</sub> väärtusena kontsentratsiooniga µg/ml või nM.

Näide	Struktuur	Tubuliini inhibeerimine / IC <sub>50</sub> (µM)	Tsütotoksilisus HeLa/KB IC <sub>50</sub> (µg/ml)
15 D-65499 (näide 115)		4,3 (2)	~ 0,3
20 D-65500 (näide 114)		4,98 (2)	~ 1,0
D-65502 (näide 170)		5,58 (2)	~ 0,5
25 D-64131 (näide 101)		2,2	24 nM (2)
D-68143 (näide 102)		2,12 (3)	35 nM (2)
30 D-68144 (näide 103)		2,42 (2)	6,6 nM



Näide	Struktuur	Tubuliini in- hibeerimine / IC <sub>50</sub> (µM)	Tsütotoksili- sus HeLa/KB IC <sub>50</sub> (µg/ml)
D-68150 (näide 116)		10 (1)	32 nM
5 D-68172 (näide 105)		< 10 (1)	107 nM (2)
10 D-68213 (näide 118)		2,93 (2)	~ 0,1
D-68887 (näide 122)		1,5 (2)	~ 0,3
15 D-68888 (näide 108)		1,03 (2)	~ 0,2
D-68901 (näide 111)		1,46 (2)	~ 0,01
20 D-68906 (näide 126)		5,19 (2)	~ 0,2
25 D-70026 (näide 113)		2,49 (2)	~ 0,1
D-70038 (näide 110)		4,84 (2)	~ 0,5
30 D-70046 (näide 172)		2,44 (2)	~ 2

Näide	Struktuur	Tubuliini in- hibeerimine / IC <sub>50</sub> (μM)	Tsütotoksili- sus HeLa/KB IC <sub>50</sub> (μg/ml)
5 D-70047 (näide 128)		6,68 (2)	~ 2
D-70048 (näide 129)		0,85 (2)	~ 0,03
10 D-70261 (näide 103)		3,2 (2)	pole määratud
D-70288 (näide 100)		0,86 (2)	~ 0,01
15 D-70289 (näide 97)		3,54 (2)	~ 0,1
D-70316 (näide 99B)		0,81 (2)	18,6 nM (2)
20 D-70438 (näide 173)		2,7 (2)	pole määratud
D-81167 (näide 130)		0,99 (2)	0,089
25 D-81187 (näide 174)		0,39 (2)	19,7 nM (2)
30 D-81194 (näide 175)		1,74 (2)	0,086

Näide	Struktuur	Tubuliini inhibeerimine / IC <sub>50</sub> (µM)	Tsütotoksilisus HeLa/KB IC <sub>50</sub> (µg/ml)
D-81196 (näide 176)		2,05 (2)	0,134
D-81755 (näide 177)		0,66 (2)	0,063
D-81756 (näide 178)		0,85 (2)	0,093
Vinkristiin		0,09 (3)	1,5 nM (2)
Kolhitisiin	kiraalne 	1,0 (2)	18,7 nM (2)

25

Näide 4Rakutsükli-spetsiifiline toime RKOp21 mudelis

Rakutsükli-spetsiifilise toime uurimiseks kasutati mudelina  
 30 RKOp21 rakuüsteemi (M. Schmidt et al., Oncogene, 2000, 19  
 (20), 2423-2429). RKO on inimese käärsoolekartsinoomi raku-

liin, milles Ecdyson ekspressioonsüsteemiga indutseerimisel ekspresseeritakse rakutsükli inhibiitorit p21<sup>waf1</sup>, mis viib spetsiifiliselt rakutsükli seiskumiseni G1- ja G2-faasis. Mittespetsiifiliselt toimiv aine inhibeerib proliferatsiooni sõltumata sellest, kas RKO rakud on seiskunud G1- või G2-faasis või mitte. Rakutsükli-spetsiifilised ained, nagu näiteks tubuliini inhibiitorid, vastupidiselt, on ainult siis tsütotoksilised, kui rakutsükkel ei ole seiskunud ja läheb edasi. Tabelis 2 on näidatud valitud ühendite tsütotoksiline ja kasvu inhibeeriv toime koos p21<sup>waf1</sup> ekspressiooniga ja ilma. Kui p21<sup>waf1</sup> indutseeriti, avaldasid kõik testitavad ühendid vähest tsütotoksilist toimet, kui üldse. See rõhutab juba FACS analüüsides kindlaks tehtud fakti, et rakutsükkel seiskub G2/M-faasis ja et uuritavate ühendite toime on rakutsükli-spetsiifiline.

Tabel 2

Valitud ühendite tsütotoksiline toime RKOp21<sup>waf1</sup> rakusüsteemile

20

Aine	RKOp21 indutseeritud	RKOp21 indutseeritud IC <sub>50</sub> [nM]
D-64131	e.a.	15 (1)
D-68143	e.a.	28 (1)
D-68144	e.a.	3,6 (1)
D-68150	e.a.	16,8 (1)
D-68172	e.a.	136 (1)
D-70316	e.a.	17,95 (2)
D-81187	e.a.	16,8 (2)
Taksool	e.a.	0,0078 µg/ml

30

e.a. IC<sub>50</sub> väärtust ei saanud arvutada

Näide 5D-64131 toime inimese kasvaja ksenograafi katsetes paljaste hiirtega

5 In vivo katsetes paljaste hiirtega kasutati subkutaanselt transplanteeritavaid inimese melanoomi MEXF 989 või rabdomüosarkoomi SXF 463 kasvajafragmente. D-64131 manustati peroraalselt annustes 100 ja 200 mg/kg (vehiikel 10% DMSO PBS-s / 0,05% Tween 80-s) 2 nädalat (5 manustamist nädalas, esmas-  
10 päevast reedeni). Katsetes mõlema kasvajaga leiti D-64131 olevat väga hea toimega. MEXF989 mudelis oli võimalik saavutada kasvu inhibeerimine 81% (200 mg/kg päevas) või 66% (100 mg/kg päevas). SXF463 mudelis leiti, et suurem annus 200 mg/kg inhibeeris kasvu 83% võrreldes kontrolliga. Need  
15 tulemused näitavad lisaks peroraalsele biosaadavusele ja väga heale talutavusele tugevat kasvajavastast toimet kahes inimese kasvaja ksenograaftimudelis.

## KASUTATAVATE MEETODITE KIRJELDUS

20

Veise tubuliini polümerisatsioonitest

Testis kasutatav tubuliin eraldati polümerisatsiooni- ja depolümerisatsioonitsüklitega veise ajust. Kõigepealt viidi  
25 MultiScreen tüüpi filterplaadi (0,22 µM hüdrofiilne, valguga vähe seonduv Durapore membraan firmalt Millipore) igasse süvendisse 85 µl segu, mis sisaldas 80 µl PEM puhvrit pH 6,6 (0,1 M PIPES, 1 mM EGTA, 1 mM MgSO<sub>4</sub>, pH 6,6) ja 5 µl 20 mM GTP lähtelahust. Pipetiga lisati sobiv kogus 100% DMSO-s la-  
30 hustatud testitavat ainet. Seejärel lisati 10 µl puhastatud veise tubuliini (50-60 µg tubuliini süvendi kohta). Filterplaati loksutati toatemperatuuril 20 min kiirusega 400 p/min ja seejärel lisati pipetiga süvendi kohta 50 µl värvilahust (45% MeOH, 10% äädikhapet, 0,1% Naphthol Blue Black / Sig-  
35 ma). Pärast 2-minutist inkubeerimist aspireeriti (Eppendorf

Event 4160) värvilahus ja seejärel pesti süvendeid kaks kor-  
da 90% metanooli / 2% äädikhappe lahusega. Seejärel lisati  
pipetiga süvendi kohta 200 µl värvitustamislahust (25 mM  
NaOH, 50% etanooli, 0,05 mM EDTA-d). Pärast 20-minutist in-  
5 kubatsiooni toatemperatuuril loksutajal (400 p/min) määrati  
proovid fotomeetriga neeldumisega 600 nM. Arvutati inhibee-  
rimine protsentides, mis põhines positiivse kontrolli väär-  
tusel 100% (ilma testitava aineta) või IC<sub>50</sub> väärtusel, kui  
joonistatakse kontsentratsioon/toime kõver.

10

#### Rakulisele dehüdrogenaasi aktiivsuse XTT test

Lisaks kasvaja rakuliinile HeLa/KB (vt tabel 1) on proli-  
feratsioonikatsetes võimalik kasutada rakuliine C6, A-172,  
15 U118, U373, SKOV3 (ATCC HTB 77, inimese munasarja adeno-  
kartsinoom), SF268 (NCI 503138, inimese glioom), NCI460 (NCI  
503473, inimese mitteväikerakk-kopsukartsinoom), MCF-7 (ATCC  
HTB22, inimese rinnanäärme adenokartsinoom) ja RKO (inimese  
käärsoole adenokartsinoom).

20

#### Rakutsükli analüüsimine RKOp21 mudelit kasutades

Test teostatakse 96 süvendiga plaatidel. Kasutades p21<sup>waf1</sup>  
indutseeritavat ekspressiooni peatatakse rakkude kasv täie-  
25 likult, aga rakud ei sure. Võrreldes toimet indutseeritud  
ja mitteindutseeritud rakkudele on võimalik teha järeldusi  
ravimite toimemehhanismi (rakutsükli-spetsiifilisuse) kohta.  
Mitteindutseeritud rakud külvati umbes neli korda suuremas  
kontsentratsioonis, kuna vastupidiselt mitteindutseeritud  
30 rakkudele ei toimu testi käigus rakkude edasist jagunemist  
(indutseeritud 2 x 10<sup>4</sup> rakku süvendis, mitteindutseeritud  
umbes 0,6 x 10<sup>4</sup> rakku süvendis). Kontrolliks on töötlemata  
rakud (+/- induktsioon). Induktsioon teostati 3 µM muris-  
terooniga A. 1. päeval külvati rakud plaatidele (+/- muris-  
35 teroon A) ja inkubeeriti 24 tundi temperatuuril 37 °C. 2.

päeval lisati testitav aine (kontroll, DMSO) ja inkubeerimist jätkati temperatuuril 37 °C veel 48 tundi, millele siis järgneb standardne XTT test.

5 D-64131 peroraalne biosaadavus

Esialgu uuriti D-64131 selle kasvavastase toime suhtes *in vitro*, kasutades 12 permanentset inimese kasvaja rakuliini. Rakuliinid hõlmasid soole- (2), mao- (1), kopsu- (3), rinna- (2), melanoomi- (2), munasarja- (1), neeru- (1) ja emakakasvaja (1) rakuliine. D-64131 keskmine IC<sub>50</sub> väärtus kõikidel propiidiiumjodiidil põhinevas tsütotoksilisuse testis uuritud rakuliinidel oli 0,34 µM. Melanoomi-, soole- ja neerukasvaja rakud olid kõige tundlikumad (IC<sub>50</sub> = 4 nM).

15 Uuritud kopsu- ja maokasvaja rakuliinide IC<sub>50</sub> väärtus oli umbes 4 µM. Siin toimis D-64131 rakutsükli-spetsiifilise toimega ühendina, interakteerudes tubuliiniga. D-64131 inhibeeris vasikaaju tubuliini polümerisatsiooni IC<sub>50</sub> väärtusega 2,2 µM. Maksimaalne talutav annus intraperitoneaalsel (i.p.) süstimisel paljastele hiirtele oli 400 mg/kg, manustatuna ühe nädala jooksul. D-64131 peroraalseks (p.o.) manustamiseks manustati "Qdx5" annuses 100 ja 200 mg/kg (1 kord päevas 5 järjestikusel päeval) 2 nädala jooksul. Mõlemad p.o. annused olid väga hästi talutavad ja ei ilmnenud

25 toksilisuse sümptomeid või kehakaalu langust. Viimast annustamisskeemi kasutati D-64131 toime testimiseks inimese melanoomi MEXF 989 ksenograftimudelil. Peroraalne ravimine D-64131-ga annusega 200 mg/kg päevas põhjustas 81% kasvu inhibeerumist võrreldes kontrolliga ja annusega 100 mg/kg

30 päevas 66% kasvu inhibeerumist. Rabdomüosarkoomi SXF 463 ksenograftimudelil leiti kasvu inhibeerumine annusega 200 mg/kg päevas olevat 83%. Tulemused kinnitavad, et leiutisekohased indooliühendid on tugeva tsütotoksilise toimega ained, mis toimivad rakutsükli-spetsiifiliselt, sekkudes mi-

tootilise käävi struktuuri. Samuti tuleb esile tõsta leiutisekohaste indooliühendite peroraalsed biosaadavust.

Põhinedes peroraalselt biosaadava madalmolekulaarse tubulii-  
 5 ni inhibiitori D-64131 toimet ja sobivusel, leiti, et see ühend on kandidaadiks edasistes I ja II faasi kliinilistes katsetustes. Leiutisekohaste indooliühendite farmatseutiliste preparaate ja nende valmistamise näited on toodud allpool.

10

Näide 1

50 mg toimeainet sisaldav tablett

Koostis:

15

(1) Toimeaine	50,0 mg
(2) Laktoos	98,0 mg
(3) Maisitärklis	50,0 mg
(4) Polüvinüülpürrolidoon	15,0 mg
20 (5) Magneesiumstearaat	2,0 mg
Kokku	215,0 mg

Valmistamine:

25 1, 2 ja 3 segatakse ning granuleeritakse 4-nda vesilahusega. Kuivatatud graanulid segatakse 5-ga. See segu tabletitakse.

Näide 2

30 50 mg toimeainet sisaldav kapsel

Koostis:

(1) Toimeaine	50,0 mg
35 (2) Maisitärklis, kuivatatud	58,0 mg



80

(3) Laktoosipulber	50,0 mg
(4) Magneesiumstearaat	2,0 mg
Kokku:	160,0 mg

**5 Valmistamine:**

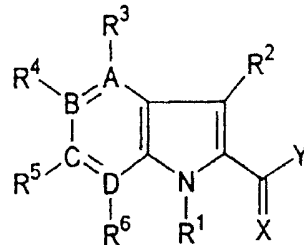
1 peenestatakse koos 3-ga. See peenestatud materjal lisatakse tugevasti segades 2 ja 4 segule. See pulbrisegu viiakse kapslitäitmismasinaga kõvadesse želatiinkapslitesse suurusega 3.

10

## PATENDINÕUDLUS

1. Vähemalt ühe valemiga (I) ühendi

5



(I),

10

milles

R<sup>1</sup> on vesinikuaatom, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülkarbonüül-, eelistata-  
valt atsetüül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-, mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülami-  
15 no-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküül-, di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-al-  
küülrühm, milles kaks (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülrühma võivad koos  
moodustada tsükli, mis vajadusel sisaldab ühte või ena-  
mat NH-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-, O- või S-liiget, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-  
arüül-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül- või (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arüül-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkok-  
20 sü-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülrühm;

R<sup>2</sup> on vesinikuaatom, halogeno-, tsüano-, nitro-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
alküülrühm, ühe või enama halogeeniaatomiga asendatud  
(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-, eelistatavalt trifluorometüülrühm, ühe  
25 või enama halogeeniaatomiga asendatud (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksü-,  
eelistatavalt trifluorometoksürühm, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkenüül-,  
(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkünüül-, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-tsükloalküül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkok-  
sü-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksükarbonüüloksü-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülkarbo-  
nüüloksü-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküültio-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküülsulfinüül-,  
30 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküülsulfonüül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksü-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-al-  
küül-, amino-, mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülamino-, N,N-di-(C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>)-alküülaminorühm, milles kaks (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülrühma  
võivad koos moodustada tsükli, mis vajadusel sisaldab  
ühte või enamat NH-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-, O- või S-lii-  
35 get, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arüül-, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arüüloksü-, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-

arüül-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküül-, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arüül-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoksü-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülkarbonüül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksükarbonüül- või hüdroksüülrühm;

- 5 A, B, C ja D on üksteisest sõltumatult lämmastikuaatomid (sellisel juhul kujutavad R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> ja R<sup>6</sup> vaba elektronipaari lämmastikuaatomil) või ühega rühmadest R<sup>3</sup>-R<sup>6</sup> asendatud süsinikuaatomid;
- 10 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> ja R<sup>6</sup> on üksteisest sõltumatult, kui nad on seotud lämmastikuga, vabad elektronipaarid või, kui nad on seotud süsinikuga, vesinikuaatomid, halogeno-, tsüano-, nitro-, hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülrühmad, ühe või enama halogeeniaatomiga asendatud hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-,  
 15 eelistatavalt trifluorometüülrühmad, ühe või enama halogeeniaatomiga asendatud hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksü-, eelistatavalt trifluorometoksürühmad, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkenüül-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkünüül-, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-  
 20 tsükloalküül-, hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksü-, eelistatavalt metoksürühmad, hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküleendioksü-, eelistatavalt metüleendioksürühmad, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksükarbonüül-  
 25 oksü-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülkarbonüülloksü-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküültio-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküülsulfinüül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküülsulfonüül-, karboksüül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülkarboksülaat-, karboksamiid-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküülkarboksamiid-, N,N-di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküülkarboksamiid-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksü-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-, amino-, mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülamino-, N,N-di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülaminorühmad, milles kaks (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülrühma võivad koos moodustada tsükli, mis vajadusel sisaldab ühte või enamat NH-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-, O- või S-liiget, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-  
 30 arüül-, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arüülloksü-, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arüül-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküül-, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arüül-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoksü-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküül-,  
 35 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülkarbonüül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülkarbonüülloksü-,

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksükarbonüül- või hüdroksüülrühmad, milles kaks naaberrühma võivad olla üksteisega seotud;

Y on asendamata (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arüül- või täielikult või osaliselt identsete või erinevate asendajatega asendatud (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arüülrühm, eelistatavalt fenüül- või 1- või 2-naftüülrühm, või asendamata (C<sub>1</sub>-C<sub>13</sub>)-heteroarüül- või täielikult või osaliselt identsete või erinevate asendajatega asendatud (C<sub>1</sub>-C<sub>13</sub>)-heteroarüülrühm ning sisaldab igal juhtumil vähemalt ühte kuni nelja N-, NH-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-, O- ja/või S-tsükliliiget, või asendamata (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-tsükloalküül- või täielikult või osaliselt identsete või erinevate asendajatega asendatud (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-tsükloalküülrühm, milles identsed või erinevad asendajad on üksteisest sõltumatult valitud halogeno-, eelistatavalt fluoro-, kloro-, bromo- või jodo-, tsüano-, hargnemata või hargnenud ahelaga tsüano-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-, hüdroksüülrühma, ühe või enama hüdroksüülrühmaga asendatud hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülrühma, karboksüül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülkarboksülaat-, karboksamiid-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülkarboksamiid-, N,N-di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküülkarboksamiid-, nitro-, hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-, ühe või enama halogeeniaatomiga asendatud hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-, eelistatavalt trifluorometüülrühma, ühe või enama halogeeniaatomiga asendatud hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksü-, eelistatavalt trifluorometoksürühma, hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkenüül-, hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkünüül-, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-tsükloalküül-, hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksü-, eelistatavalt metoksürühma, hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküleendioksü-, eelistatavalt metüleendioksürühma, tio- (-SH), hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküültio-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülsulfinüül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülsul-

fonüül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksü-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-, amino-, hargnemata või hargnenud ahelaga mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülamino-, hargnemata või hargnenud ahelaga N,N-di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülaminorühma, milles kaks (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülrühma võivad koos moodustada tsükli, mis vajadusel võib sisaldada ühte või enamat NH-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-, O- ja/või S-liiget, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arüül-, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arüüloksü-, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arüül-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arüül-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksü-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülkarbonüül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülkarbonüüloksü-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksükarbonüül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksükarbonüüloksürühma, hargnemata või hargnenud ahelaga mono- ja N,N-di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülkarbonüülamino-, hargnemata või hargnenud ahelaga mono- ja N,N-di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksükarbonüülamino-, hargnemata või hargnenud ahelaga N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülkarbonüül-N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülamino-, hargnemata või hargnenud ahelaga N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksükarbonüül-N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülamino-, formüülamino-, formüülrühma sisaldava rühma, milles kaks naaberrühma võivad olla üksteisega seotud, hulgast;

20 X on hapniku- või väävliaatom, rühm -NH või hüdroksüülrühma ja vesinikuga kahekordselt (sama C-aatomi juures) asendatud rühm (-CH(OH)-);

25 selle stereoisomeeride, tautomeeride, nende segude ja nende farmatseutiliselt vastuvõetavate soolade kasutamine ravimi valmistamiseks onkoloogiliste kasvaja raviks imetajatel.

2. Vähemalt ühe valemiga (I) ühendi kasutamine vastavalt 30 nõudluspunktile 1, **mis erineb selle poolest**, et R<sup>1</sup>-R<sup>6</sup>, A, B, C, D, X ja Y on defineeritud nagu nõudluspunktis 1, eritingimusega, et vähemalt üks rühmadest R<sup>3</sup>-R<sup>6</sup> on hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksü-, eelistatavalt metoksürühm, hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-, 35 eelistatavalt metüülrühm, hargnemata või hargnenud ahelaga

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküleendioksü-, eelistatavalt metüleendioksürühm, hüdroksüülrühm, ühe või enama halogeeniaatomiga asendatud hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksü-, eelistatavalt trifluorometoksürühm, ühe või enama halogeeniaatomiga asendatud hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-, eelistatavalt trifluorometüülrühm.

3. Vähemalt ühe valemiga (I) ühendi kasutamine vastavalt nõudluspunktile 1 või 2, **mis erineb selle poolest**, et R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, A, B, C, D, X ja Y on defineeritud nagu ülalpool ning rühm R<sup>4</sup> on hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksü-, eelistatavalt metoksürühm, hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-, eelistatavalt metüülrühm, hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküleendioksü- (milles teiseks hapnikuaatomiks võib vajadusel olla rühm R<sup>4</sup> või R<sup>6</sup>), eelistatavalt metüleendioksürühm, hüdroksüülrühm, ühe või enama halogeeniaatomiga asendatud hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksü-, eelistatavalt trifluorometoksürühm, ühe või enama halogeeniaatomiga asendatud hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-, eelistatavalt trifluorometüülrühm.

4. Vähemalt ühe valemiga (I) ühendi kasutamine vastavalt mistahes nõudluspunktile 1 kuni 3, **mis erineb selle poolest**, et R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, A, B, C, D, X ja Y on defineeritud nagu ülalpool ning rühm R<sup>4</sup> on hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksü-, eelistatavalt metoksürühm.

5. Vähemalt ühe valemiga (I) ühendi kasutamine vastavalt mistahes nõudluspunktile 1 kuni 4, **mis erineb selle poolest**, et R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, A, B, C, D, X ja Y on defineeritud nagu ülalpool ning rühm R<sup>4</sup> on metoksürühm.

6. Vähemalt ühe valemiga (I) ühendi kasutamine vastavalt mistahes nõudluspunktile 1 kuni 5, **mis erineb selle poolest**,

et  $R^1-R^6$ , A, B, C, D ja X on defineeritud nagu ülalpool ning rühm Y on asendamata või asendatud ( $C_6-C_{14}$ )-arüül- või ( $C_1-C_{13}$ )-heteroarüülrühm, mis sisaldab vähemalt ühte kuni nelja N-, NH-, O- ja/või S-tsükliliiget.

5

7. Vähemalt ühe valemiga (I) ühendi kasutamine vastavalt mistahes nõudluspunktile 1 kuni 6, **mis erineb selle poolest**, et  $R^1-R^6$ , A, B, C, D ja X on defineeritud nagu ülalpool ning rühm Y on ( $C_6-C_{14}$ )-arüül- või ( $C_1-C_{13}$ )-heteroarüülrühm, mis sisaldab vähemalt ühte N-, NH-, O- ja/või S-tsükliliiget ning on asendamata või asendatud vähemalt ühe rühmaga, mis on valitud vesiniku, amino-, halogeno-, nitro-, tsüano-, hargnemata või hargnenud ahelaga ( $C_1-C_6$ )-alkoksü-, eelistatavalt metoksürühma, hargnemata või hargnenud ahelaga ( $C_1-C_6$ )-alküül-, eelistatavalt metüülrühma, hüdroksüül-, ( $C_1-C_6$ )-alküülkarbonüüloksü-, ( $C_1-C_6$ )-alkoksükarbonüüloksürühma, ühe või enama halogeeniaatomiga asendatud hargnemata või hargnenud ahelaga ( $C_1-C_6$ )-alkoksü-, eelistatavalt trifluorometoksürühma, ühe või enama halogeeniaatomiga asendatud hargnemata või hargnenud ahelaga ( $C_1-C_6$ )-alküül-, eelistatavalt trifluorometüülrühma hulgast.

15

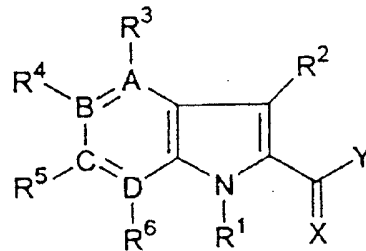
20

8. Vähemalt ühe valemiga (I) ühendi kasutamine vastavalt mistahes nõudluspunktile 1 kuni 7, **mis erineb selle poolest**, et  $R^1-R^6$ , A, B, C, D ja X on defineeritud nagu ülalpool ning rühm Y on asendamata või vesiniku, 3,4-dikloro-, 2- või 3-metoksü-, 2,4-dimetoksü-, 3-nitro-, 3-trifluorometüül-, 2,3,4-trimetoksü-, 3,4,5-trimetoksürühmaga asendatud 1-fenüülrühm.

25

30

9. Ühendid valemiga (I)



5

milles

$R^1$  on vesinikuaatom,  $(C_1-C_6)$ -alküülkarbonüül-, eelistata-  
 10 valt atsetüülrühm,  $(C_1-C_6)$ -alküül-, mono- $(C_1-C_6)$ -al-  
 küülamino- $(C_1-C_4)$ -alküül-, di- $(C_1-C_6)$ -amino- $(C_1-C_4)$ -al-  
 küülrühm, milles kaks  $(C_1-C_4)$ -alküülrühma võivad koos  
 moodustada tsükli, mis vajadusel sisaldab ühte või ena-  
 mat NH-, N- $(C_1-C)$ -alküül-, O- või S-liiget,  $(C_6-C_{14})$ -  
 15 arüül- $(C_1-C_6)$ -alküül- või  $(C_6-C_{14})$ -arüül- $(C_1-C_6)$ -alkok-  
 sü- $(C_1-C_6)$ -alküülrühm;

$R^2$  on vesinikuaatom, halogeno-, tsüano-, nitro-,  $(C_1-C_6)$ -  
 alküülrühm, ühe või enama halogeeniaatomiga asendatud  
 20  $(C_1-C_6)$ -alküül-, eelistatavalt trifluorometüülrühm, ühe  
 või enama halogeeniaatomiga asendatud  $(C_1-C_6)$ -alkoksü-,  
 eelistatavalt trifluorometoksürühm,  $(C_2-C_6)$ -alkenüül-,  
 $(C_2-C_6)$ -alkünüül-,  $(C_3-C_8)$ -tsükloalküül-,  $(C_1-C_6)$ -alkok-  
 sü-,  $(C_1-C_6)$ -alkoksükarbonüüloksü-,  $(C_1-C_4)$ -alküülkarbo-  
 25 nüüloksü-,  $(C_1-C_4)$ -alküültio-,  $(C_1-C_4)$ -alküülsulfinüül-,  
 $(C_1-C_4)$ -alküülsulfonüül-,  $(C_1-C_4)$ -alkoksü- $(C_1-C_4)$ -al-  
 küül-, amino-, mono- $(C_1-C_4)$ -alküülamino-, di- $(C_1-C_4)$ -al-  
 küülamino- $(C_1-C_4)$ -alküülrühm, milles kaks  $(C_1-C_4)$ -alküülrühma võivad  
 koos moodustada tsükli, mis vajadusel sisaldab ühte  
 30 või enam NH-, N- $(C_1-C_4)$ -alküül-, O- või S-liiget,  
 $(C_6-C_{14})$ -arüül-,  $(C_6-C_{14})$ -arüüloksü-,  $(C_6-C_{14})$ -arüül- $(C_1-$   
 $C_4)$ -alküül-,  $(C_6-C_{14})$ -arüül- $(C_1-C_4)$ -alkoksü- $(C_1-C_4)$ -al-  
 küül-,  $(C_1-C_6)$ -alküülkarbonüül-,  $(C_1-C_6)$ -alkoksükarbo-  
 nüül- või hüdroksüülrühm;

35



A, B, C ja D on üksteisest sõltumatult lämmastikuaatomid (sellisel juhul kujutavad  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  ja  $R^6$  vaba elektronipaari lämmastikuaatomil) või ühega rühmadest  $R^3$ - $R^6$  asendatud süsinikuaatomid;

5

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  ja  $R^6$  on üksteisest sõltumatult, kui nad on seotud lämmastikuga, vabad elektronipaarid või, kui nad on seotud süsinikuga, vesinikuaatomid, halogeno-, tsüano-, nitro-, hargnemata või hargnenud ahelaga ( $C_1$ - $C_6$ )-alküülrühmad, ühe või enama halogeeniaatomiga asendatud hargnemata või hargnenud ahelaga ( $C_1$ - $C_6$ )-alküül-, eelistatavalt trifluorometüülrühmad, ühe või enama halogeeniaatomiga asendatud hargnemata või hargnenud ahelaga ( $C_1$ - $C_6$ )-alkoksü-, eelistatavalt trifluorometoksürühmad, ( $C_2$ - $C_6$ )-alkenüül-, ( $C_2$ - $C_6$ )-alkünüül-, ( $C_3$ - $C_8$ )-tsükloalküül-, hargnemata või hargnenud ahelaga ( $C_1$ - $C_6$ )-alkoksü-, hargnemata või hargnenud ahelaga ( $C_1$ - $C_6$ )-alküleendioksü-, ( $C_1$ - $C_6$ )-alkoksükarbonüüloksü-, ( $C_1$ - $C_6$ )-alküülkarbonüüloksü-, ( $C_1$ - $C_4$ )-alküültio-, ( $C_1$ - $C_4$ )-alküülsulfinüül-, ( $C_1$ - $C_4$ )-alküülsulfonüül-, karboksüül-, ( $C_1$ - $C_6$ )-alküülkarboksülaat-, karboksamiid-,  $N$ -( $C_1$ - $C_4$ )-alküülkarboksamiid-,  $N,N$ -di-( $C_1$ - $C_4$ )-alküülkarboksamiid-, ( $C_1$ - $C_6$ )-alkoksü-( $C_1$ - $C_6$ )-alküül-, amino-, mono-( $C_1$ - $C_6$ )-alküülamino-, di-( $C_1$ - $C_6$ )-alküülaminorühmad, milles kaks ( $C_1$ - $C_4$ )-alküülrühma võivad koos moodustada tsükli, mis vajadusel sisaldab ühte või enamat  $NH$ -,  $N$ -( $C_1$ - $C_4$ )-alküül-,  $O$ - või  $S$ -liiget, arüül-, arüüloksü-, arüül-( $C_1$ - $C_4$ )-alküül-, arüül-( $C_1$ - $C_4$ )-alkoksü-( $C_1$ - $C_4$ )-alküül-, ( $C_1$ - $C_6$ )-alküülkarbonüül-, ( $C_1$ - $C_6$ )-alkoksükarbonüül- või hüd-roksüülrühmad, milles kaks naaberrühma võivad olla üksteisega seotud;

Y on asendamata ( $C_{10}$ - $C_{14}$ )-arüül- või täielikult või osaliselt identsete või erinevate asendajatega asendatud ( $C_{10}$ - $C_{14}$ )-arüülrühm, eelistatavalt 1- või 2-naftüül-

35

rühm, või asendamata (C<sub>1</sub>-C<sub>13</sub>)-heteroarüül- või täielikult või osaliselt identsete või erinevate asendajatega asendatud (C<sub>1</sub>-C<sub>13</sub>)-heteroarüülrühm ning sisaldab igal juhtumil vähemalt ühte kuni nelja N-, NH-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-, O- ja/või S-tsükliliiget, või asendamata (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-tsükloalküül- või täielikult või osaliselt identsete või erinevate asendajatega asendatud (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-tsükloalküülrühm, milles identsed või erinevad asendajad on üksteisest sõltumatult valitud halogeno-, eelistatavalt fluoro-, kloro-, bromo- või jodo-, tsüano-, hargnemata või hargnenud ahelaga tsüano-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-, hüdroksüülrühma, ühe või enama hüdroksüülrühmaga asendatud hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülrühma, karboksüül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülkarboksülaat-, karboksamiid-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülkarboksamiid-, N,N-di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alküülkarboksamiid-, nitro-, hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülrühma, ühe või enama halogeeniaatomiga asendatud hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-, eelistatavalt trifluorometüülrühma, ühe või enama halogeeniaatomiga asendatud hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksü-, eelistatavalt trifluorometoksürühma, hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkenüül-, hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkünüül-, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-tsükloalküül-, hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksü-, eelistatavalt metoksürühma, hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküleendioksü-, eelistatavalt metüleendioksürühma, tio(-SH), hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküültio-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülsulfinüül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülsulfoonüül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksü-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-, amino-, hargnemata või hargnenud ahelaga mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülamino-, hargnemata või hargnenud ahelaga N,N-di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülaminorühma, milles kaks (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülrühma võivad koos moodustada tsükli, mis vajadusel võib sisaldada ühte või enam NH-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-, O- ja/või S-liiget,

- (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arüül-, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arüüloksü-, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arüül-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arüül-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksü-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülkarbonüül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülkarbonüüloksü-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksükarbonüül-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksükarbonüüloksü-, hargnemata või hargnenud ahelaga mono- ja N,N-di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülkarbonüülaminorühma, hargnemata või hargnenud ahelaga mono- ja N,N-di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksükarbonüülamino-, hargnemata või hargnenud ahelaga N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülkarbonüül-N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülamino-, hargnemata või hargnenud ahelaga N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksükarbonüül-N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküülamino-, formüülamino-, formüülrühma sisaldava rühma, milles kaks naaberrühma võivad olla üksteisega seotud, hulgast;
- 15 X on hapniku- või väevliaatom, rühm -NH või hüdroksüülrühma ja vesinikuga kahekordselt (sama C-aatomi juures) asendatud rühm (-CH(OH)-);

nende stereoisomeerid, tautomeerid ning nende farmatseutiliselt vastuvõetavad soolad, välja arvatud ratseemilised ühendid valemiga (I), milles R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = vesinik, X = hapnik või, kui R<sup>4</sup> = H, hüdroksüülrühma ja vesinikuga kahekordselt asendatud C-aatom, Y = 3-karboksüpüridiin-4-üülrühm ja R<sup>4</sup> = vesinik või metoksürühm, ning ühendid 2-tsüklopropüülkarbonüülindool ja 2-tsükloheksüülkarbonüülindool.

10. Ühendid valemiga (I) vastavalt nõudluspunktile 9, mis erinevad selle poolest, et R<sup>1</sup>-R<sup>6</sup>, A, B, C, D, X ja Y on defineeritud nagu nõudluspunktis 9, eritingimusega, et vähemalt üks rühmadest R<sup>3</sup>-R<sup>6</sup> on hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksü-, eelistatavalt metoksürühm, hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-, eelistatavalt metüülrühm, hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküleendioksü-, eelistatavalt metüleendioksürühm, hüdroksüülrühm, ühe

või enama halogeeniaatomiga asendatud hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksü-, eelistatavalt trifluorometoksürühm, ühe või enama halogeeniaatomiga asendatud hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-, eelistatavalt  
5 trifluorometüülrühm.

11. Ühendid vastavalt nõudluspunktile 9 või 10, **mis erinevad selle poolest**, et R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, A, B, C, D, X ja Y on defineeritud nagu ülalpool ning rühm R<sup>4</sup> on hargnemata  
10 või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksü-, eelistatavalt metoksürühm, hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-, eelistatavalt metüülrühm, hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküleendioksü- (milles teiseks hapnikuaatomiks võib olla kas rühm R<sup>4</sup> või R<sup>6</sup>), eelistatavalt metüleendioksürühm,  
15 hüdroksüülrühm, ühe või enama halogeeniaatomiga asendatud hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksü-, eelistatavalt trifluorometoksürühm, ühe või enama halogeeniaatomiga asendatud hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alküül-, eelistatavalt trifluorometüülrühm.

20

12. Ühendid vastavalt mistahes nõudluspunktile 9 kuni 11, **mis erinevad selle poolest**, et R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, A, B, C, D, X ja Y on defineeritud nagu ülalpool ning rühm R<sup>4</sup> on hargnemata või hargnenud ahelaga (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksü-, eelistatavalt metoksürühm.  
25

13. Ühendid vastavalt mistahes nõudluspunktile 9 kuni 12, **mis erinevad selle poolest**, et R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, A, B, C, D, X ja Y on defineeritud nagu ülalpool ning rühm R<sup>4</sup> on  
30 metoksürühm.

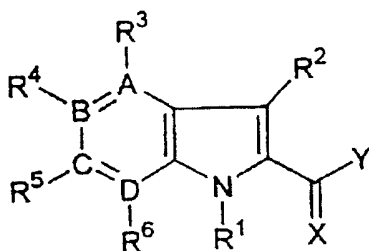
14. Ühendid vastavalt mistahes nõudluspunktile 9 kuni 13, **mis erinevad selle poolest**, et R<sup>1</sup>-R<sup>6</sup>, A, B, C, D ja X on defineeritud nagu ülalpool ning rühm Y on asendamata või  
35 asendatud (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-arüül- või (C<sub>1</sub>-C<sub>13</sub>)-heteroarüülrühm, mis

sisaldab vähemalt ühte kuni nelja N-, NH-, O- ja/või S-tsükliiiget.

15. Ühendid vastavalt mistahes nõudluspunktile 9 kuni 14, mis erinevad selle poolest, et  $R^1$ - $R^6$ , A, B, C, D ja X on defineeritud nagu ülalpool ning rühm Y on ( $C_6$ - $C_{14}$ )-arüül- või ( $C_1$ - $C_{13}$ )-heteroarüülrühm, mis sisaldab vähemalt ühte N-, NH-, O- ja/või S-tsükliiiget ning on asendamata või asendatud vähemalt ühe rühmaga, mis on valitud vesiniku, amino-, halogeno-, nitro-, tsüano-, hargnemata või hargnenud ahelaga ( $C_1$ - $C_6$ )-alkoksü-, eelistatavalt metoksürühma, hargnemata või hargnenud ahelaga ( $C_1$ - $C_6$ )-alküül-, eelistatavalt metüülrühma, hüdroksüül-, ( $C_1$ - $C_6$ )-alküülkarbonüüloksü-, ( $C_1$ - $C_6$ )-alkoksükarbonüüloksürühma, ühe või enama halogeeniaatomiga asendatud hargnemata või hargnenud ahelaga ( $C_1$ - $C_6$ )-alkoksü-, eelistatavalt trifluorometoksürühma, ühe või enama halogeeniaatomiga asendatud hargnemata või hargnenud ahelaga ( $C_1$ - $C_6$ )-alküül-, eelistatavalt trifluorometüülrühma hulgast.

20 16. Ühendid vastavalt mistahes nõudluspunktile 9 kuni 15, mis erinevad selle poolest, et  $R^1$ - $R^6$ , A, B, C, D ja X on defineeritud nagu ülalpool ning rühm Y on asendamata või vesiniku, 3,4-dikloro-, 2- või 3-metoksü-, 2,4-dimetoksü-, 3-nitro-, 3-trifluorometüül-, 2,3,4-trimetoksü-, 3,4,5-tri-  
25 metoksürühmaga asendatud 1-fenüülrühm.

17. Ühendid valemiga (I)



(I),

milles A, B, C, D, X, Y ja  $R^1$  kuni  $R^6$  on defineeritud nagu nõudluspunktis 9, kaasa arvatud ühendid valemiga (I), milles  $R^1 = R^2 = R^3 = R^5 = R^6 =$  vesinik, X = hapnik või, kui  $R^4 =$  H, hüdroksüülrühma ja vesinikuga kahekordselt asendatud C-aatom, Y = 3-karboksüpüridiin-4-üülrühm ja  $R^4 =$  vesinik või metoksürühm, ning ühendid 2-tsüklopropüülkarbonüülindool ja 2-tsükloheksüülkarbonüülindool kasutamiseks ravimitena, eriti kasvajavastaste ravimitena.

10 18. Ühendid vastavalt mistahes nõudluspunktile 10 kuni 16 kasutamiseks ravimitena, eriti kasvajavastaste ravimitena.

19. Mistahes nõudluspunktile 9 kuni 16 vastava valemiga (I) ühendi kasutamine antimitootilise toimega ravimi valmistamiseks imetajatel.

20. Mistahes nõudluspunktile 9 kuni 16 vastava valemiga (I) ühendi kasutamine ravimi valmistamiseks tubuliini polümersatsiooni otseseks ja/või kaudseks inhibeerimiseks imetaja rakkudes.

21. Mistahes nõudluspunktile 9 kuni 16 vastava valemiga (I) ühendi kasutamine ravimi valmistamiseks kasvajaga seotud haiguste peroraalseks, parenteraalseks või paikseks raviks imetajatel, eelistatavalt inimesel.

22. Mistahes nõudluspunktile 9 kuni 16 vastavate ühendite valmistamismeetod, mida iseloomustatakse järgmiste etappidega:

30

a) vastava 1-N-kaitstud indool- või heteroindoolderivaadi reageerimine liitiumiga, seejärel rühmaga Z-CO-Y, milles Z on sobiv lahkuv rühm nagu halogeen, või rühmaga H-CO-Y, saades vastava metanoonderivaadi või vastava

tertsiaarse alkoholi, mis, kui kohane, oksüdeeritakse metanoonderivaadiks,

b) kui kohane, kaitserühma eemaldamine, ning,

5

c) kui kohane, reageerivate rühmade järgnev reaktsioon per se tuntud meetoditega.

23. Ravim, mis sisaldab vähemalt ühte mistahes nõudluspunktile 9 kuni 16 vastavat ühendit, kui kohane, tavapäraste farmatseutiliste abiainete ja/või ekstsipientidega.

24. Kasvajavastane ravim, mis sisaldab vähemalt ühe mistahes nõudluspunktile 9 kuni 16 vastava ühendi efektiivset kogust, kui kohane, tavapäraste farmatseutiliste abiainete ja/või ekstsipientidega.

25. Nõudluspunktile 23 vastavate ravimite valmistamismeetod, **mis erineb selle poolest**, et vähemalt üks mistahes nõudluspunktile 9 kuni 16 vastav ühend, kui kohane, tavapäraste farmatseutiliste abiainete ja/või ekstsipientidega, muudetakse tavapäraseks farmatseutiliseks ravimvormiks.

26. Nõudluspunktile 24 vastavate kasvajavastaste ravimite valmistamismeetod, **mis erineb selle poolest**, et vähemalt ühe mistahes nõudluspunktile 9 kuni 16 vastava ühendi efektiivne kogus, kui kohane, tavapäraste farmatseutiliste abiainete ja/või ekstsipientidega, muudetakse tavapäraseks farmatseutiliseks ravimvormiks.

30

27. Nõudluspunktile 23 vastav ravim, **mis erineb selle poolest**, et seda võib imetajale manustada peroraalselt või paikselts.

28. Nõudluspunktile 24 vastav kasvavavastane ravim, **mis erineb selle poolest**, et seda võib imetajale manustada peroraalselt, parenteraalselt või paikselts.