

(19)



(10) **LT IP182 A**

(12) **PARAIŠKOS APRAŠYMAS**

(21) Paraiškos numeris: **IP182**

(51) Int. Cl. (2006): **A61K 31/44**

(22) Paraiškos padavimo data: **1992 10 30**

A61K 31/47

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 07 15**

A61K 31/495

A61K 31/535

(62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —

A61K 31/54

C07D 471/00

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: —

C07D 487/00

C07D 498/00

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: —

C07D 513/00

(85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: —

(30) Prioritetas: —

(71) Pareiškėjas:

**Kali-Chemie Pharma GmbH, Postfach 2 20, Hans-Boeckler-Allee 20, D-3000
Hannover 1, DE**

(72) Išradėjas:

**Daniel JASSERAND, FR
Dominique PARIS, FR
Patrice DEMONCHAUX, FR
Michel COTTIN, FR
Francois FLOC'H, FR
Pierre DUPASSIEUX, FR
Richard WHITE, FR**

(74) Patentinis patikėtinis/atstovas:

**Marius JAKULIS - JASON, AAA Baltic Service Company, Jasinskio g. 16B,
Biurų centras Victoria, LT-01112 Vilnius, LT**

(54) Pavadinimas:

**1,7-Kondensuoti 2-(piperazinoalkil)indolo dariniai, būdai ir tarpiniai junginiai
jų gavimui, bei farmacinės kompozicijos su jais**

(57) Referatas:

—

2

1,7 - kondensuoti 2 - (piperazinoalkil) indolo
dariniai, procesai ir tarpiniai junginiai jų
gamybai bei farmacinės kompozicijos su jais

Išradimo padarymo prielaidos

Šis išradimas yra susijęs su naujais 1,7 kondensuoto indolo dariniais, turinčiais pakeistą piperazinoalkilo radikalo trečiojoje indole žiedo padėtyje ir su jų druskomis bei su savo sudėtyje turinčiais tokių kompozicijų farmaciniais preparatais, su šių kompozicijų paruošimo procesais ir tarpiniais dariniais.

Paskelbtoje paraiškoje Europos patentui Nr. EP 322016 kalbama apie 1,7 - kondensuotos indolo - 2 - karboninės rūgšties darinių esterius ir amidus bei ciklinius spiritus ar aminus, kurie yra selektyviniai 5-HT receptorių antagonistai ir tinka gydyti nusiskundimus, atsiradusius dėl per didelio šių receptorių stimuliavimo, pavyzdžiui, skrandžio-žarnyne srityje.

Paskelbtoje paraiškoje Europos patentui Nr. EP 387618 kalbama apie 1,7 - indolo - 2 - karboninės rūgšties junginių su 3 - amino - 1,4 - benzodiazepino dariniais amidus. Šios kompozicijos turi CCK - antagoniškos įtakos aktyviajam skrandžio išsituštinimą skatinančiam komponentui.

Trumpas išradimo esmės aprašymas

Šio išradimo tikslas - sukurti naujas farmaciškai aktyvias medžiagas, kurias būtų galima panaudoti kaip antialergentus.

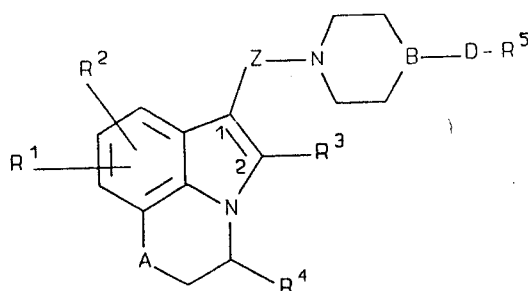
Kitas šio išradimo tikslas - sukurti naujus 1,7 - indolo kompozicijų darinius, turinčius naudingų farmakologinių savybių.

Dar kitas šio išradimo tikslas - sukurti naujas tarpines kompozicijas bei farmakologiškai aktyvių 1,7-di - (piperazinoalkil) indolo kompozicijų paruošimo procesus.

Dabar buvo pastebėta, kad naujieji išrasti 1,7-di - (piperazinoalkil) indolo dariniai turi naudingų farmakologinių, prieš- uždegiminių bei antialerginių savybių kartu su palankiu aktyvumo profiliu, kuriam būdingas mažas toksiškumas ir gera tolerancija. Savo aktyvumo profilio dėka išradimo objektu esančios kompozicijos yra tinkamos prieš uždegiminės aktyviosios medžiagos ir anti- alergantai, kuriuos galima vartoti uždegiminių bei alerginių susirgimų gydymui.

Smulkus išradimo aprašymas

Atsižvelgiant į tai, šis išradimas yra susijęs su naujomis kompozicijomis, savo sudėtimi atitinkančiomis bendrąją formulę 1,



(1)

kurioje R1 reiškia vandenilį, žemesnįjį alkoksilą, žemesnįjį alkiltiolą, hidroksilą, halogeną, trifluorometilą, nitro grupę, aminą, žemesnįjį mono ar dialkilaminą, C₁-C₇ alkilą, kuris gali būti pakeistas hidroksilu arba reiškia fenilo - žemesniojo alkilo grupę, kuri fenilo žiede gali būti pakeista žemesniuoju alkilu, žemesniuoju alkoksilu, hidroksilu ar halogenu arba reiškia C₃-C₆ - cikloalkilo, C₄-C₇ - cikloalkilalkilo, C₃-C₇ - alkenilo, C₂-C₇ - alkanoilo, žemesniojo alkanoilaksilo, žemesniojo alkanoilamino, benzoilo, benzoiloksilo ar benzoilamino grupę, kuri fenilo žiede gali būti pakeista žemesniuoju alkilu, žemesniuoju alkoksilu, hidroksilu ar halogenu

arba cinamoilo, cinamoiloksilo ar cinamoilamino grupę, kuri fenilo žiede gali būti pakeista žemesniuojų alkilu, žemesniuojų alkoksilu, hidroksilu ar halogenu;

R2 reiškia vandenilį, halogeną, žemesnijį alkilą arba, jeigu R1 nėra savo sudėtyje hidroksilo ar hidroksifenilo turinti grupė, taipogi reiškia žemesnijį alkoksilą;

R3 reiškia vandenilį, žemesnijį alkilą, kuris gali būti pakeistas hidroksilu arba reiškia žemesniojo alkenilo, C_3-C_6 - cikloalkilo, C_4-C_7 - cikloalkilalkilo ar fenilo arba fenilo-žemesniojo alkilo grupę, kuri fenilo žiede gali būti pakeista žemesniuojų alkilu, halogenu, žemesniuojų alkoksilu, hidroksilu ar hidroksialkoksilu, bet šiuo atveju, jeigu R1 savo sudėtyje neturi karboniloksilo grupės, R3 gali turėti savyje tikslai laisvą hidroksilo grupę;

R4 - reiškia vandenilį, C_1-C_7 - alkilą, kurį galima pakeisti hidroksilu arba reiškia C_3-C_7 - alkenilą, C_3-C_6 - cikloalkilą, C_4-C_7 - cikloalkilalkilą arba fenilo ar fenilo-žemesniojo alkilo grupę, kuri fenilo žiede gali būti pakeista žemesniuojų alkilu, halogenu, žemesniuojų alkoksilu, hidroksilu ar hidroksialkoksilu, tačiau šiuo atveju, jeigu R1 savo sudėtyje neturi karboniloksilo grupės, R4 gali turėti savyje tikslai laisvą hidroksilo grupę;

A reiškia vieno-dviejų anglies atomų alkileno grandinę, kuri gali būti pakeista žemesniuojų alkilu arba reiškia jungtį, deguonį ar sierą;

Z reiškia dviejų-keturių anglies atomų alkileno grandinę, kuri gali būti pakeista žemesniuojų alkilu arba, jeigu R1 neturi karboniloksilo grupės - taipogi ir hidroksilu;

B reiškia šotą arba CH grupę;

R5 reiškia piridilo ar fenilo radikalą, kurį galima pakeisti žemesniuojų alkilu, žemesniuojų alkoksilu ar halogenu ir

D reiškia jungtį arba, jeigu B žymi CH grupę ir R5 žymi pakeistą fenilo radikala, D taipogi gali reikšti CO grupę

ir jų rūgščiomis druskomis ir/arba formulėje 1 parodytų savo sudėtyje turinčių sieros kompozicijų S-monoksidaais arba dioksidaais.

Jeigu atitinkančiose formulė 1 kompozicijose šie pakaitalai arba savo sudėtyje turi žemesniųjų alkilų grupių arba patys yra tokiomis grupėmis, jos gali būti tiesios grandinės pavidalo arba turėti išsišakojusią struktūrą ir, konkrečiai kalbant, turėti nuo 1 iki 4, o, pageidautina, 1 arba 2 anglies atomus. Ypatin-gai pageidautina, kad tai būtų metilo grupės. Jeigu šiais pakai-talais yra halogenas arba jeigu jie savo sudėtyje turi halogeno pakaitalų, tuomet pageidautina, kad tai būtų fluoro, chloro ar bromo, o ypač chloro grupės.

Pakaitalu R1 gali būti vandenilis. Prie tinkamų pakaitalų taipogi galima priskirti hidroksilu pakeistas alkilo grupes, tu-rinčias nuo 1 iki 7, pageidautina, nuo 1 iki 6 anglies atomų, o ypač žemesniųjų alkilų, pavyzdžiui, metilo, grupes, alkanilo gru-pę, turinčią iki 7, o ypač iki 4 anglies atomų, halogeno, hidro-ksilo, žemesniojo alkoksilo, o ypač metoksilo grupę, o taip pat acilo, aciloksilo ir acilamino radikalus, savo sudėtyje turinčius alkanoilo su nuo 2 iki 7, pageidautina nuo 2 iki 5 anglies atomų, kuri galima pakeisti benzoilu arba cinamoilu, o ypač tokiais ra-dikalais, kurie savo sudėtyje turi alkanoilo ar benzoilo. Pagei-dautina, kad šio pakaitalo R1 fenilo žiedui būtų be pakeitimų, ta-čiau juose gali būti vienas arba du pakeitimai žemesniuojų alkilu, o ypač metilu, žemesniuojų alkoksilu, o ypač metoksilu, hidroksi-lu arba halogenu, o ypač chloru. Patogi vieta pakaitalui R1 - 5-toji arba 4-toji padėtis indolo struktūroje.

Pageidautina, kad pakaitalu R2 būtų vandenilis arba haloge-

mesnįsis alkoksilas, o ypač metoksilas.

Pakaitalu R3 gali būti vandenilis, alifatinis angliavandenilio radikalas, toks, kaip žemesnįsis alkilas, alkenilas arba ciklinis alkilas, kuris turi iki 7 anglies atomų, kuriame alkilo radikalas gali būti pakeistas hidroksilu. R3 taipogi gali būti fenilas arba fenilas-žemesnįsis alkilas, kuris gali būti pakeistas fenilo žiede. Prie tinkamų grupių priskiriamos žemesniojo alkilo grupės, o ypač metilo grupės R3. Radikale 3 esančios fenilo grupės gali būti nepakeistos arba turėti vieną ar du pakeitimus aukščiau paminėtais radikalais. Tinkamais fenilo grupės pakaitalais gali, pavyzdžiui, būti žemesnįsis alkoksilas, o ypač metoksilas arba taip pat ir hidroksilas.

Pakaitalu R4 gali būti vandenilis arba alifatinis angliarūštės radikalas, turintis iki 7 anglies atomų, toks, kaip turintis tiesios grandinės pavidalo, išsišakojusią arba ciklinę struktūrą alkilas arba alkenilas, kuriame alkilo radikalas gali būti pakeistas hidroksilu. Be to, R4 taipogi gali reikšti fenilo arba fenilo-žemesniojo alkilo grupę, kuri gali būti pakeista fenilo žiede. Pavyzdžiui, tam tinkama grupė gali būti iki 7 anglies atomų turintis alkilas.

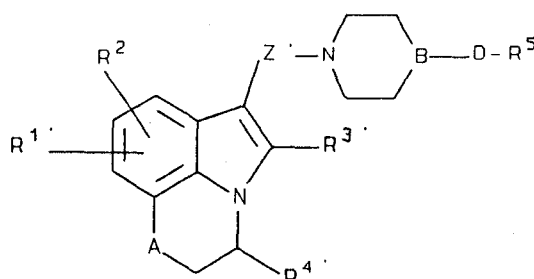
A gali būti alkileno grandinė, turinti nuo 1 iki 2 anglies atomų, kuriuos galima pakeisti žemesniuojų alkilu. Be to, A gali būti jungtis, deguonis arba siera. Tinkamais kompozicijoms gali, pavyzdžiui, būti 5,6-dihidro-4H-pirolas [3,2,1-ij] chinolino dariniai, atitinkantys formulę 1. Kitaip sakant, tai yra tokios kompozicijos, kuriose A reiškia metileno grupę, kuri gali būti pakeista žemesniuojų alkilu.

Z reiškia alkileno grandinę, turinčią nuo 2 iki 4, o geriausiai 2 arba 3 anglies atomus, kurią galima pakeisti žemesniuojų

alkilu arba hidroksilu. Pavyzdžiui, viena iš tinkamų grupių yra neturinti pakeitimų etileno grandinė arba bet kas kitas esantis etileno grandinėje ir pakeistas žemesniojo alkilu ar hidroksilu.

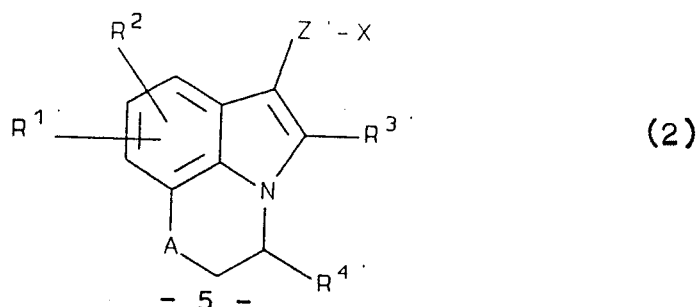
Jeigu pakaitalas R5 reiškia piridilo radikalą, jis gali išlikti nepakeistas arba būti pakeistas žemesniojo alkilu, žemesniojo alkoksilu ar halogenu. Pavyzdžiui, prie tinkamų piridilo radikalų galima priskirti tokius piridilo radikalus, kurie buvo pakeisti žemesniojo alkilu, o ypač metilu arba nepakeistais piridilo radikalais. Tinkama grupė yra piridin-2-yl grupė, kuri gali būti savo nuožiūra pakeista. Vienu iš ypatingai tinkamų radikalų yra 4-metilpiridin-2-yl radikalas. Jeigu R5 reiškia fenilo radikalą, jis gali išlikti nepakeistas arba turėti vieną ar du pakeitimus halogenu, žemesniojo alkilu, o ypač metilu arba žemesniojo alkoksilu, o ypač metoksilu. Jeigu R5 reiškia savo nuožiūra pakeistą fenilo radikalą, pageidautina, kad D reikštų CO grupę.

Pagal šį išradimą, formulę 1 atitinkančios naujos kompozicijos bei jų rūgšties druskos ir/arba formulę 1 atitinkančių kompozicijų sieros monoksidai arba dioksidai yra gaunami proceso eigoje, kuomet, norint žinomu būdu a) paruošti kompozicijas, atitinkančias bendrąją formulę 1a,

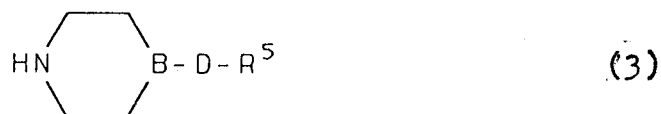


(1a)

kurioje $R1'$ turi $R1$ nurodytą reikšmę, išskyrus tai, kad C_1-C_7 -alkilas, mono arba di žemesnysis alkilaminas yra pakeistas hidroksilu, $R3'$ bei $R4'$ reiškia $R3$ ir $R4$ nurodytus radikalus, išskyrus tuos radikalus, kurie savo sudėtyje turi žemesniųjų hidroksialkilų grupes, Z' turi Z nurodytą reikšmę, tačiau alkileno grandinėje Z' hidroksilo pakaitalas gali būti gretimoje indolo struktūrai padėtyje, o $R2$, $R5$, A , B ir D turi aukščiau nurodytas reikšmes, bendrąją formulę 2 atitinkančias kompozicijas,



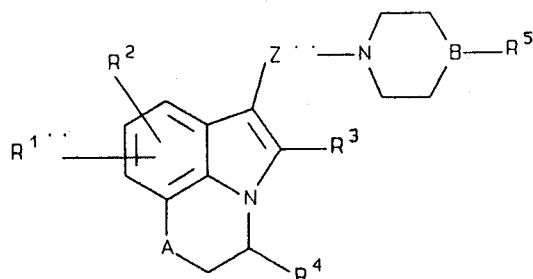
kuriose $R1'$, $R2$, $R3'$, $R4'$, A ir Z' turi aukščiau nurodytas reikšmes, o X reiškia atskiriamąją grupę, kurią galima atskirti aminolizės būdu, reaguoja su atitinkančiomis kompozicijomis, atitinkančiomis bendrąją formulę 3,



kurioje B , D ir $R5$ turi aukščiau nurodytas reikšmes arba, norint

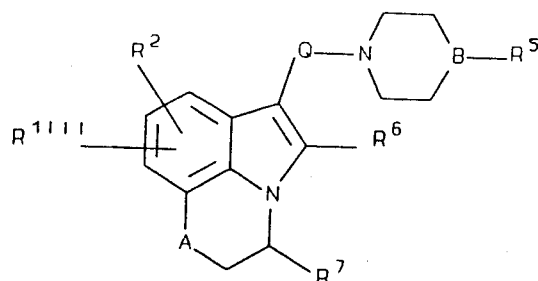
b) paruošti kompozicijas, atitinkančias bendrąją formulę

1 b,



(1b)

kurioje R_2 , R_3 , R_4 , A, B ir R_5 turi aukščiau nurodytas reikšmes, R_1'' reiškia tokius radikalus, kokie buvo pažymėti R_1 , išskyrus savo sudėtyje turinčius CO grupę radikalus, o Z'' reiškia $-Z'''-CH_2$ grandinę, kurioje Z''' reiškia alkileno grandinę, turinčią nuo 1 iki 3 anglies atomų, kurią galima pakeisti žemesniojo alkilu arba, jeigu R_1'' , R_3 ir/arba R_4 reiškia radikalą, turinčią hidroksilo grupę arba jeigu R_1'' reiškia mono arba di žemesniojo alkilamino grupę, Z'' gali reikšti tą patį, kaip ir Z' , bendrąją formulę 4 atitinkančios kompozicijos yra redukuojamos.



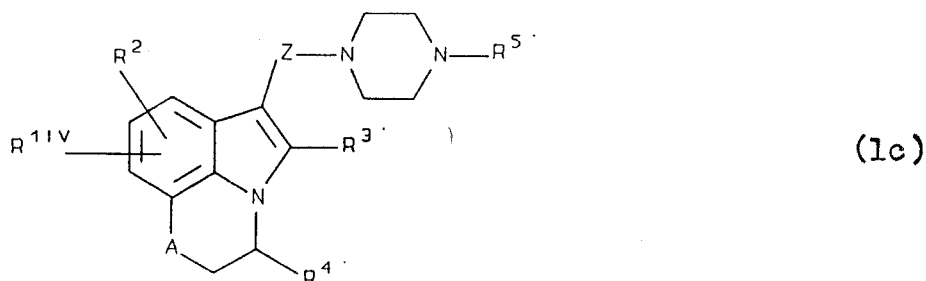
(4)

Šioje formulėje 4 R_2 , R_5 , A ir B turi aukščiau nurodytas reikšmes, R_1''' žymimi R_1 reiškiantys radikalai, išskyrus tokius radikalus, kurie savo sudėtyje turi COO grupę, $-CONH$ grupę ar hidroksialkilo grupę arba reiškia amino ar žemesniojo alkilamino grupę, pakeistą N-formilu arba N-žemesniojo alkanoilu. R_6 reiškia tą patį kaip ir R_3 arba juo žymima žemesniojo alkoksikarbonilo, žemesniojo alkoksikarbonilo - žemesniojo alkilo arba fenilo arba fenilo-žemesniojo alkilo grupė, fenilo žiede pakeista žemesniojo alkoksikarbonilu - žemesniojo alkoksilu. R_7 turi R_4

suteiktąją reikšmę arba žymi žemesniojo alkoksikarbonilo ar žemesniojo alkoksikarbonilo - žemesniojo alkilo grupę arba fenilo ar fenilo - žemesniojo alkilo grupę, fenilo žiede pakeistą žemesniuojų alkoksikarbonilu - žemesniuojų alkoksilu. Q reiškia Q'-CO grandinę, kurioje Q' reiškia alkileno grandinę, turinčią nuo 1 iki 3 anglies atomų, kuri gali būti pakeisti žemesniuojų alkilu arba okso. Q taipogi gali reikšti nuo 2 iki 4 anglies atomų turinčią pakeistos struktūros alkileno grandinę, kurioje pakeitimui greta indolo struktūros ^{esantčioje}pozicijoje buvo panaudotas okso, kuris, savo ruožtu, gali būti pakeistas žemesniuojų alkilu. Tačiau, jeigu R1''', R6 ir/arba R7 reiškia savo sudėtyje turintį CO radikalą, Q taipogi gali reikšti tą pat, kaip ir Z'.

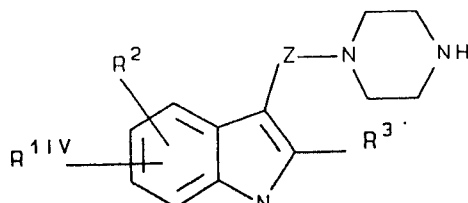
Arba, norint žinomu būdu

c) parupšti kompozicijas, atitinkančias bendrąją formulę 1c,



kurioje R2, R3', R4', A ir Z turi aukščiau nurodytas reikšmes, R5' reiškia piridilo radikalą, kuris gali būti pakeistas žemesniuojų alkilu, žemesniuojų olkoksilu ar halogenu, o R1^{IV} turi R1 suteiktą reikšmę, išskyrus hidroksilu pakeistą C1-C7 alkilą, bendrąją formulę 5 atitinkančios kompozicijos,

(5)

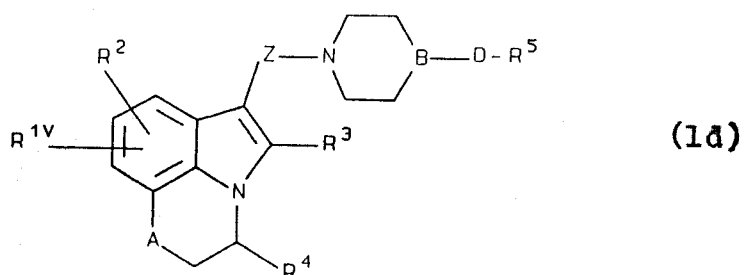


kuriose $R1^{IV}$, $R2$, $R3^*$, $R4^*$, A ir Z turi aukščiau nurodytas reikšmes, reaguoja su formulę 6 atitinkančia kompozicija,

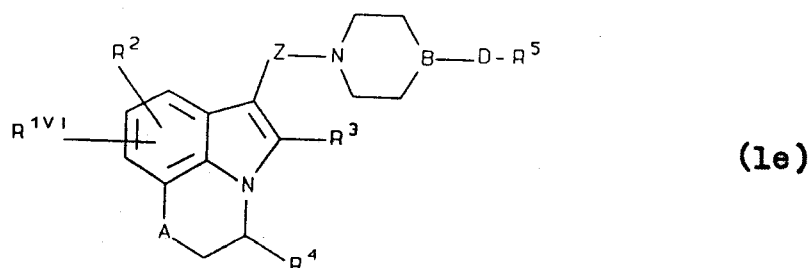


kurioje $R5^*$ turi aukščiau nurodytą reikšmę, o X' reiškia halogeną arba

d) paruošti kompozicijas, atitinkančias formulę 1d,



kurioje $R2$, $R3$, $R4$, A , Z , B , D ir $R5$ turi aukščiau nurodytas reikšmes, o R^{IV} reiškia C_2-C_7 -alkanoilo, žemesniojo alkanoiloksilo, žemesniojo alkanoilamino, benzoilo, benzoilaksilo ar benzoilamino grupę, kuri fenilo žiede gali būti pakeista žemesniuoju alkilu, žemesniuoju alkoksilu, hidroksilu arba halogenu arba juo yra žymima cinamoilo, cinamoiloksilo ar cinamoilamino grupė, kuri fenilo žiede gali būti pakeista žemesniuoju alkilu, žemesniuoju alkoksilu, hidroksilu ar halogenu, kompozicijos, savo sudėtimi atitinkančios formulę 1e,



kurioje $R2$, $R3$, $R4$, A , Z , B , D , ir $R5$ turi aukščiau nurodytas reikšmes, o R^{VI} reiškia vandenilį, amino grupę arba, jeigu

R3, R4 ir/arba Z savo sudėtyje neturi jokios laisvos hidroksilo grupės, taipogi gali reikšti hidroksilą, yra acilinamos rūgštis arba aktyvios rūgšties dariniai, atitinkančiais bendrąją formulę 7,



(7)

kurioje R8 reiškia C₂-C₇ alkanoilą, benzoilo grupę, kuri fenilo žiede gali būti pakeista žemesniuoju alkilu, žemesniuoju alkoksilu, hidroksilu ar halogenu, arba jeigu juo žymima cinamoilo grupė, kuri fenilo žiede gali būti pakeista žemesniuoju alkilu, žemesniuoju alkoksilu, hidroksilu ar halogenu, o Y reiškia hidroksilo ar reaguojančią grupę.

Turint noro, gaunamose savo sudėtimi formulę 1 atitinkančiose kompozicijose, kuriose R1 reiškia metoksilą ar kurios turi metoksifenilo grupę ir/arba kuriose R3 ar R4 reiškia arba savo sudėtyje turi metoksifenilo grupę, metoksilo grupę suskaidoma ir susidaro hidroksilo grupę. Be to, savo sudėtimi atitinkančiose formulę 1 kompozicijose, kurių R1, R3 ir/arba R4 sudėtyje yra hidroksialkilo grupę, turinti ne mažiau kaip du anglies atomus, gali būti atliktas šios grupės perdirbimas, tuo tikslu pervedant vadinį į atitinkamą alkenilo grupę. Tokiose savo sudėtimi atitinkančiose formulę 1 kompozicijose, kuriose tiksliai R1 turi hidroksilo grupę, ši grupė yra oksiduojama į atitinkamą alkanoilo grupę. Savo sudėtimi formulę 1 atitinkančios kompozicijos, kuriose esantis R1 reiškia aminą, yra alkilinamos ir susidaro savo sudėtimi atitinkančios formulę 1 kompozicijos, kuriose R1 reiškia žemesnįjį mono arba dialkilaminą. Savo sudėtyje turinčios sieros formulę 1 atitinkančios kompozicijos yra paverčiamos į atitinkamus sieros monoksidus ar dioksidus, o, esant norui, savo sudėtimi for-

mulę 1 atitinkančios laisvos kompozicijos yra paverčiamos jų rūgščiomis druskomis arba šios rūgščios druskos yra paverčiamos laisvomis savo sudėtimi formulę 1 atitinkančiomis kompozicijomis.

Formules 2 ir 3 atitinkančių kompozicijų tarpusavio reakcija proceso variante a) nurodytu būdu gali būti atliekama įprastiniais aminų alkilavimo metodais. Patartina šią reakciją vykdyti bazinėmis sąlygomis organiniame tirpiklyje, kuris reakcijos vyksmo sąlygomis būtų inertiškas.

Prie tinkamų formulę 2 atitinkančiose kompozicijose esančių radikalų X, kuriuos galima pašalinti aminolizės būdu, galima priskirti tokius halogenus, kaip chloras, bromas arba jodas (geriausiai tinka bromas) arba aciloksilo radikalą O-E, kuriame E reiškia žemesniojo alkanolio radikalą arba organinės sulfoninės rūgšties radikalą, pavyzdžiui, žemesniosios alkanesulfoninės rūgšties, tokios kaip, pavyzdžiui, metansulfoninės rūgšties, radikalą. Be to, jais gali būti radikalai tokių aromatinių sulfoninių rūgščių, kaip benzolsulfoninė rūgštis arba benzolsulfoninių rūgščių radikalai, pakeisti žemesniuoju alkilu ar halogenu. Tokių rūgščių pavyzdžiais gali būti toluolo sulfo rūgštys arba brombenzolo sulforūgštys. Jeigu formulę 2 atitinkančios kompozicijos savo radikalų R1', R3' ir/arba R4' sudėtyje turi laisvų hidroksilo grupių, pageidautina, kad X reikštų halogeną. Prie tinkamų inertinių organinių tirpiklių galima priskirti aprotoninius tirpiklius, pavyzdžiui, tokius aromatinius angliavandenilius, kaip toluolas, ksilolas ar benzolas, ciklinius eterius, kaip dioksanas, dimetilformamidas, žemesnius alkanolus, tokius, kaip etanolas arba aukščiau paminėtų tirpiklių mišinius. Naudinga reakcijas vykdyti prie padidintų temperatūrų, pavyzdžiui, tarp 50°C ir 150°C. Taip pat pageidautina, kad, vykdant reakciją, būtų pridedama organinės arba neorganinės bazės. Be to, taipogi galima panaudoti ir sa-

vo sudėtimi formulę 3 atitinkančios kompozicijos perteklių, kuri tinka vartoti kaip vidinę bazę. Tinkamų organinių bazių pavyzdžiais gali būti tretiniai aminai, o ypač tokie žemesnieji alkilaminai, kaip trietilaminas, tripropilaminai, N-žemesnieji alkilmorfolinai arba N-žemesnieji alkilpiperidinai. Prie tinkamų neorganinių bazių galima ypač priskirti metalų karbonatus ir bikarbonatus. Pageidaujant, reakcijos greitį galima paspartinti, įdedant aktyviai katalizuojantį kalio jodido kiekį. Priklausomai nuo reakcijos vykdymo sąlygų, ji gali trukti nuo 1 iki 15 valandų. Savo sudėtimi atitinkančių formulę 2 kompozicijų reakcijos su formulę 3 atitinkančiais piperazinais metu turi būti apsaugotos laisvos amino grupės R_1 pagalba. Tai atliekama žinomu būdu, panaudojant tokias apsaugines grupes, kurias po to galima be vargo pašalinti. Esant norui, apsauginėmis grupėmis, kurias po to nesudėtinga vėl pašalinti, galima reakcijos metu taipogi apsaugoti ir laisvas fenolines hidroksilo grupes. Galimos pasirinkti apsauginės grupės yra žinomos kaip tokios apsauginės grupės, kurias galima pašalinti žinomu būdu, tuo tikslu panaudojant solvolizę arba hidrogenolizę. Tinkamos amino bei fenolinių OH grupių apsaugai skirtos grupės, kurias po to lengva pašalinti, yra žinomos, pavyzdžiui, iš E.Makomio veikalo "Apsauginės grupės organinėje chemijoje", išleistoje 1971 metais leidykloje Plenum Pres. (E.Mcomie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press). Pavyzdžiui, tinkama amino arba žemesniojo alkilamino grupės apsaugos grupė yra formilo arba acetilo grupė, kurią, reakcijai pasibaigus, galima pašalinti hidrolizės būdu. Prie apsauginių grupių, kurias tinka pasirinkti fenolinių hidroksilo grupių apsaugai, galima priskirti žinomas apsaugines eterio grupes, kurias po to galima pašalinti žinomu būdu solvolizės ar hidrogenolizės pagalba. Tokių grupių

pavyzdžiais gali būti žemesniųjų alkilų ar benzilo grupės. Pasirenkant apsauginę grupę, reikia, be abejo, atsižvelgti ir į kitus numatytoje apsaugoti kompozicijoje esančius radikalus, nes tai leis nesunkiai pašalinti apsaugines grupes, sudarius tokias sąlygas, kuriose nekils pavojaus kitiems molekulėje esantiems radikalams.

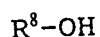
Dirbat pagal proceso variantą b), savo sudėtimi atitinkančių formulę 4 kompozicijų redukavimą galima atlikti įprastiniais amidų ir/arba alkoksikarbonilo grupių redukavimo metodais. Prie tinkamų reduktorių galima priskirti metalų hidridų kompleksus. Tokiu būdu, norint redukuoti savo sudėtimi atitinkančius formulę 4 amidus ($Q=Q'-CO$ ir/arba $R1'''=acilaminas$), tinka vartoti galinčius redukuoti amidus metalų hidridų kompleksus, o, kalbant konkrečiai, tokius aliuminio hidridus, kaip ličio aliuminio hidridas arba natrio (2-metoksi-2-toksi) dihidroaluminatas arba ličio boro-hidridą ar diboraną. Reakcija turi būti vykdoma ganėtinai beva-
deniame tirpiklyje, kuris reakcijos sąlygomis turi būti inertiškas. Prie tinkamų eterių galima, pavyzdžiui, priskirti tokius ciklinius eterius, kaip tetrahidrofuraną ar dioksaną arba tokius turinčius atvirą grandinę eterius, kaip dietilo eteris, etilenglikolio dimetilo eteris ar dietilenglikolio dimetilo eteris, sumaišytas su tokiais aromatiniiais angliavandeniliais, kaip benzolas ar toluolas. Esant reakcijos metu susidarančioms sąlygoms, radikalo $R1'''$ arba grupės Q^1 sudėtyje esančios - CO grupės redukuojasi į atitinkamas - CH-OH grupes. Priklausomai nuo reakcijos temperatūros, nuo naudojamo redukuojančio agento tipo bei kiekio, grandinei Q' priklausanti CO grupė, esanti greta CO grupės, taipogi gali pilnai redukuotis į - CH₂ grupę. Ypač tai gali įvykti tokiais atvejais, kuomet yra naudojamas ličio aliuminio hidridas ar diboranas arba gali susidaryti pilnai susiredukavusių kompozicijų

mišiniai arba tokios kompozicijos, kuriose Q^I grandinei priklausanti CO grupė yra susižėdėdusi į -CH-OH grupę. Tokio tipo mišinius galima atskirti įprastiniais, pavyzdžiui, chromatografiniais metodais. Jeigu savo sudėtimi atitinkančiose formulė 4 kompozicijose nėra jokios amido funkcijos, tai yra, radikaluose R6 arba R7 yra tiksliai žemesniosios alkoksikarbonilo grupės arba jeigu radikale R1''' yra CO grupė ir/arba jeigu grandinei Q priklausanči CO grupė, esanti greta indolo struktūros, turi būti redukuota į hidroksimetilo grupę, be aukščiau paminėtų metalų hidridų kompleksų tinkamais reduktoriais galima taipogi laikyti tokius di-žemesniuosius alkil-aliuminio hidridus, kaip dibutilaliuminio hidridą arba dar ir di-žemesniuosius alkilborohidridus bei natrio borohidridą.

Priklausomai nuo to, kokio tipo reduktoriai yra naudojami ir kokia funkcija turi būti redukuota, reakcijos temperatūra gali svyruoti tarp 0°C ir reakcinio mišinio virimo temperatūros. Pavyzdžiui, amido funkcijai redukuoti tinka reakcija su ličio aliuminio hidridu, vykdoma prie reakcinio mišinio virimo temperatūros. Reakcijos trukmė gali būti nuo 1 iki 10 valandų.

Savo sudėtimi atitinkančių formulė 5 kompozicijų reakcija su formulė 6 atitinkančiomis kompozicijomis pagal proceso variantą C gali būti atliekama įprastiniais amino alkilavimo metodais. Pavyzdžiui, ją galima atlikti taip, kaip aprašytąją formulė 2 atitinkančių kompozicijų reakciją su formulė 3 atitinkančiomis kompozicijomis. Reakcijos metu žemesniosios alkilamino grupės R1^{IV} turi būti apsaugotos žinomu būdu apsauginėmis grupėmis, kurias po to galima vėl pašalinti.

Savo sudėtimi atitinkančių formulė 1e kompozicijų acilini-
mą pagal proceso variantą d) galima atlikti žinomais metodais.
Savo sudėtimi atitinkančios formulė 7a rūgštys,



(7a)

kuriose R^8 turi aukščiau nurodytą reikšmę arba reaktyvūs rūgštiniai dariniai gali būti naudojami kaip aciliatoriai. Konkrečiai kalbant, tinkamais reaktyviais dariniais yra halogenanhidridai, pasirinktinai sumaišyti su karboninės rūgšties anhidridais ir eteriais. Tokiu būdu, reaktyviosios grupės Y gali, pavyzdžiui, reikšti tokius halogenus, kaip chloras ar bromas, žemesnysis alkoksilas arba tokius aciloksilo radikalus, kaip žemesnysis alkanoiloksilas, R^8-O - radikala arba organinės sulfoninės rūgšties radikalus, pavyzdžiui, tokius žemesniosios alkanesulfoninės rūgšties, kaip, pavyzdžiui, metanesulfoninės rūgšties radikalus arba radikalus tokių aromatinių sulfoninių rūgščių, kaip benzolsulfoninė rūgštis arba benzolsulfoninės rūgšties radikalus, pakeistus žemesniuoju alkilu ar halogenu.

Tokių savo sudėtimi atitinkančių formulę 1e kompozicijų, kuriose R^I ^{VI} reiškia amino ar hidroksilo grupę acilinimas gali būti atliekamas įprastiniais metodais, naudojamais eterio ar amido grupių gavimui aromatinių aminų ar fenolų acilinimo būdu. Tokiu būdu, acilinimą tinka atlikti tokiame tirpiklyje, kuris reakcijos sąlygomis prie temperatūrų nuo kambario temperatūros iki tirpiklio virimo temperatūros yra inertiškas. Prie tinkamų tirpiklių galima priskirti tokius halogenuotus angliavandenilius, kaip dichlormetanas, chloroformas, dichloretanas ar anglies tetrachloridas, tokius aromatinius angliavandenilius, kaip benzolas, toluolas, ksilenas ar chlorbenzolas, tokius ciklinius eterius, kaip tetrahidrofuraną ar dioksaną, dimetilformamidą arba tokių tirpiklių mišinius. Be to, ypač tokiais atvejais, kada vartojamas savo sudėtimi formulę 7 atitinkantis halogenanhidridas ar anhidridas, acilinimą

galima atlikti kartu su surišančiu rūgšti reagentu. Prie tinkamų tam tikslui reagentų galima priskirti organines bei neorganines bazines. Tinkamų organinių bazių pavyzdžiais gali, pavyzdžiui, būti tretiniai organiniai aminorai, o ypač tokie tretiniai žemesnieji alkilaminai, kaip trietilaminas, tripropilaminai arba N-žemesnieji alkilpiperidiniai. Ypatingai tinkamomis neorganinėmis bazėmis yra šarminių metalų karbonatai arba bikarbonatai. Jeigu acilinimo agentu yra naudojama pati rūgštis arba, pasirinktinai, eteris, savo sudėtimi atitinkančios formulę 1e, kompozicijos reakcija su formulę 7 atitinkančia rūgštimi gali būti atlikta, panaudojant atimantį vandenį reagentą, kuriuo, pavyzdžiui, gali būti naudojamas iš peptidų A chemijos žinomas sujungiantysis reagentas, tinkamas amidų sudarymui. Tinkamų paminėti šio tipo reagentų, kurie skatina acilinimo procesą dar ir dėl to, kad jie reaguoja su rūgštimi, sudarydami rūgštinį darinį pavyzdžiais yra laikomi ypač alkilkarbodiimidai, pavyzdžiui, cikloalkilkarbodiimidai, tokie, kaip dicikloheksilkarbodiimidai arba 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-karbodiimidai arba karbonildiimidazolo ar N-žemesniojo alkilo-2-halopiridino druskos, o ypač halogenidai arba tozilatų, pageidautina, N-metilo-2-chloropiridino jodidas. Reakciją dalyvaujant atimančiam vandenį reagentui naudinga atlikti prie temperatūrų nuo -30°C iki $+50^{\circ}\text{C}$ natūraliomis reagavimo sąlygomis tokiuose tirpikliuose kaip halogenuoti angliavandeniliai ir/arba aromatiniai angliavandeniliai.

Tokių savo sudėtimi atitinkančių formulę 1e derinių, kuriuose R^{VI} reiškia vandenilį, acilinimą galima atlikti įprastinėmis aromatinių darinių acilinimo sąlygomis, pavyzdžiui, Fridelio-Kraftso (FRIEDEL-CRAFTS) acilinimo sąlygomis. Tai reiškia, jog acilinimas gali būti atliekamas kartu su Ljuiso rūgštimi organiniame,

pasižyminčiam dideliu anhidratiškumu tirpiklyje, kuris reakcijos sąlygomis yra inertiškas. Tokiomis Ljuiso rūgštimis, kurios ypač tinka kaip Fridelio-Kraftso katalizatoriai, yra tokios žinomos kompozicijos, kaip aliuminio halogenidai, o ypač aliuminio trichloridas, cinko halogenidai, tokie, kaip cinko dichloridas, alavo arba titano halogenidai, tokie kaip alavo tetrachloridas ar titano tetrachloridas arba dar ir boro halidai, tokie, kaip boro tricloridas ar boro trifluoridas. Prie tinkamų tirpiklių, kurie reakcijos sąlygomis yra inertiški, galima, pavyzdžiui, priskirti alifatinius halogenuotus angliavandenilius, tokius kaip chloroformas arba anglies disulfidas ar nitrobenzolas. Šią reakciją galima vykdyti prie temperatūrų tarp 0°C ir tirpiklio virimo temperatūros.

Priklausomai nuo to, kokia yra pradinė savo sudėtimi formulę 1 atitinkanti medžiaga bei nuo reakcijos sąlygų, reakcijos laikas, per kurį turi įvykti acilinimas, gali būti nuo 1 iki 15 valandų. Jeigu savo sudėtimi atitinkančiose formulę 1e kompozicijose R3, R4 ir/arba Z turi laisvų hidroksilo grupių, acilinimo metu jos acilinasi kartu. Susidariusias eterio grupes vėliau galima žinomu būdu vėl suskaldyti. Turint noro, radikaluose R3 arba R4 esančias fenolines hidroksilo grupes taipogi galima apsaugoti, tuo tikslu panaudojant žinomas apsaugines grupes, kurias vėliau galima pašalinti hidrogenolizės arba solvolizės būdais.

Savo sudėtimi formulę 1 atitinkančiose kompozicijose, kuriose R1 reiškia metoksilą arba turi savyje metoksifenilo grupę ar arba R3 ir/arba R4 reiškia arba turi savyje metoksifenilo grupę, šią metoksifenilo grupę galima suskaldyti. Šio proceso metu, panaudojant metoksiarilo eterių skaidymui tinkamus metodus, žinomu būdu susidaro hidroksilo grupė. Pavyzdžiui, eterio skaidymą galima atlikti, veikiant vandenilio jodidu ar vandenilio bromidu reakcijos

sąlygomis inertiškame tirpiklyje. Tokio tirpiklio pavyzdžiu gali būti acto rūgštis ar acto anhidridas. Be to, galima veikti jodo trimetilsilanu arba boro tribromidu, reakciją atliekant tokiame halogenuotame angliavandenilyje, kokiu yra dichlormetanas.

Iš savo sudėtimi formulę 1 atitinkančių kompozicijų tarpo, kuriose R1, R3 ir/arba R4 turi savyje hidroksialkilo grupę su ne mažiau kaip dvejais anglies atomais, vandens pašalinimo būdu galima gauti savo sudėtimi atitinkančias formulę 1 kompozicijas, turinčias atitinkamą alkenilo grupę. Vandens pašalinimą galima atlikti įprastiniais vandens pašalinimo iš spiritų metodais, kuomet šie yra veikiami rūgštinėmis vandens pašalinimui skirtomis medžiagomis. Vandens pašalinimą naudinga atlikti tokiame inertiškame organiniame tirpiklyje, kuris sudaro azeotropinį mišinį su vandeniu, kurį vėliau galima distiliavimo būdu pašalinti. Tai reiškia, jog šiam tikslui tinka tokie aromatiniai angliavandeniliai, kaip, pavyzdžiui, benzolas ar toluolas. Labai tinka savo sudėtimi formulę 1 atitinkančią ir turinčią savyje hidroksialkilo grupę veikti atitinkama vandenį medžiaga prie tirpiklio virimo temperatūros. Prie tinkamų pašalinančių vandenį medžiagų galima priskirti stiprias neorganines rūgštis, tokias, kaip, pavyzdžiui, benzolsulfoninės rūgštys, kurias benzolo žiede galima pasirinktinai pakeisti žemesniojo alkilu ar halogenu arba tokiomis alifatinėmis halokarboksilinėmis rūgštimis, kaip trifluoracto rūgštis. Jeigu savo sudėtimi formulę 1 atitinkančiose kompozicijose esančia hidroksilo grupė yra tretinio spirito grupė, taipogi galima naudoti ir tokias ne tokias stiprias rūgštis, kaip, pavyzdžiui, koncentruota druskos rūgštis. Priklausomai nuo vandens pašalinimui naudojamų rūgštčių stiprumo, reakcijos temperatūrą bei jos trukmę galima kaitalioti. Tuo būdu, reakcijos trukmė gali būti nuo vienos iki penkiolikos valandų.

Savo sudėtimi formulę 1 atitinkančiose kompozicijose, kuriose tiksliai radikalas R1 turi savyje hidroksilo grupę, ją galima, esant reikalui, oksiduoti į atitinkamą alkanoilo grupę. Tokį oksidavimą galima atlikti įprastiniais spiritu oksidavimo į aldehydus ar ketonus metodais, paveikiant oksidatoriumi. Prie tinkamų oksidatorių galima priskirti, pavyzdžiui, tokius neorganinius oksidatorius, kaip chromo (6) dariniai - chromo druskos ar piridino chlorochromatas, mangano (4) darinius, permanganatus arba kitokius organinius oksidatorius, kaip, pavyzdžiui, dimetilsulfoksidų kompleksus, tokius, kaip dimetilo sulfoksidą/oksalilo chloridą (Sverno reagentas), dimetilo sulfoksidą/acto anhidridą arba dimetilo sulfoksidą/trifluoracto anhidridą. Ši reakcija atliekama neoksiduojančiuose tirpikliuose, kurie reakcijos sąlygomis yra inertiški, pavyzdžiui, halogenuotuose angliavandeniliuose, prie temperatūrų tarp -80°C ir kambario temperatūrų.

Susidarančios savo sudėtimi formulę 1 atitinkančios kompozicijos, kuriose R1 reiškia aminą, toliau gali būti alkilinamos, žinomu būdu gaunant atitinkamas N-mono arba di-žemesniojo alkilo kompozicijas. Tinkamų alkilinančių medžiagų tarpe galima paminėti alkilhalogenidus, o ypač jodidus, alkilsulfatus arba alkilsulfoninės rūgšties eterius. Alkilinimą galima atlikti bazinėmis sąlygomis įprastiniais anilino alkilinimo metodais tokiuose tirpikliuose, kurie reakcijos sąlygomis būtų neutralūs. Pavyzdžiui, tai galima atlikti aprašytu formulę 2 ir formulę 3 savo sudėtimi atitinkančių kompozicijų tarpusavio reakcijos būdu. Kalbant bendrais bruožais, tolimesnio savo sudėtimi formulę 1 atitinkančių kompozicijų alkilinimo metu susidaro toks mono ir dialkiliuotų kompozicijų mišinys, kuriame esančių dialkiliuotų kompozicijų kiekis skiriasi priklausomai nuo panaudoto alkilinančios medžiagos kie-

kio bei nuo reakcijos vykdymo sąlygų. Monoalkiliuotas ir dialki-
liuotas kompozicijas galima atskirti vieną nuo kitos žinomu būdu,
pavyzdžiui, silikagelinės chromatografijos metodu. Tolimesnį al-
kilinimą galima taipogi atlikti žinomu būdu kaip hidroalkilininimą.
Tuo tikslu, sudarius redukuojančias sąlygas, atliekama reakcija
su žemesniuojų aldehidu. Tam reikalui geriausiai tinka formalde-
hidas. Pavyzdžiui, kompozicijos gali reaguoti su aldehidu, reak-
cijoje kartu dalyvaujant tokiam reduktoriui, kaip skruzdžių rūg-
štis. Pageidaujant, hidroalkilininimą galima atlikti, šiai kompo-
zicijai reaguojant su aldehidu ir įvykdžius katalitinę reakcijos
mišinio hidrogenizavimą. Tinkamu hidrogenizavimo katalizatoriumi
gali, pavyzdžiui, būti paladis ant anglies.

Savo sudėtimi atitinkančios formulę 1 turinčios sieros kom-
pozicijos, gali būti žinomu būdu oksiduojamos į atitinkamus sie-
ros monoksidus ar dioksidus. Tokių kompozicijų pavyzdžiais gali,
pavyzdžiui, būti savo sudėtimi formulę 1 atitinkančios kompozici-
jos, kuriose A reiškia sierą. Šios reakcijos metu taipogi oksi-
duojasi galimos alkiltiogrupės R1. Prie tinkamų oksidatorių gali-
ma, pavyzdžiui, priskirti vandenilio peroksida, vartojamą kartu
su organiniu tirpikliu, savo sudėtyje turinčiu hidroksilinių gru-
pių, pavyzdžiui, acto rūgštį ar metanolą arba perrūgštis, pavyz-
džiui, acto perrūgštį aromatiniam angliavandenilyje, tokiame kaip
benzolas, 3-chlorperbenzoinę rūgštį aprotiniame tirpiklyje, ku-
ris reakcijos sąlygomis būtų inertiškas ir kurio pavyzdžiu gali
būti halogeninis angliavandenilis, toks, kaip dichlormetanas,
chloroformas ar acetonas arba natrio perjodidas acetono ir žemes-
niojo spirito, o ypač metanolo, mišinyje. Priklausomai nuo naudo-
jamo oksidatoriaus tipo, reakcijos trukmė gali būti skirtinga -
nuo - 10°C iki 50°C. Turint noro, į reakcijos terpę galima įves-

ti dar daugiau tokių organinių tirpiklių, kurie reakcijos sąlygomis yra inertiški. Jų pavyzdžiais gali būti tokie aromatiniai angliavandeniliai, kaip, pavyzdžiui, benzolas ar toluolas. Oksidacijos metu paprastai susidaro sieros monoksido ir sieros dioksido kompozicijų mišinys. Šiame mišinyje esančios sieros dioksido kompozicijos kiekis gali būti skirtingas. Tai priklauso nuo naudojamo oksidatoriaus kiekio, oksidacijos temperatūros bei trukmės. Sieros monoksidą galima atskirti nuo sieros dioksido žinomu būdu, pavyzdžiui, silikagelinės chromatografijos metodu.

Savo sudėtimi formulę 1 atitinkančias kompozicijas galima žinomu būdu išskirti iš reakcijos mišinio ir išvalyti. Rūgšties druskos gali būti įprastiniu būdu paverčiamos laisvomis bazėmis, o jos, savo ruožtu, žinomu būdu farmakologiškai priimtiniomis rūgščiųiomis druskomis.

Prie tinkamų farmakologiškai priimtinių savo sudėtimi formulę 1 atitinkančių kompozicijų rūgščių druskų galima priskirti jų druskas su neorganinėmis rūgštimis, tokiomis, kaip, pavyzdžiui, halohidrinėmis rūgštimis, jų tarpe išskiriant druskos rūgštį bei sieros rūgštį, su fosforo rūgštimis arba su organinėmis rūgštimis, kurių pavyzdžiais gali būti tokios alifatinės mono ar dikarbonsilinės rūgštys, kaip maleino rūgštis, fumarinė rūgštis, pieno rūgštis, vyno rūgštis ar acto rūgštis arba su sulfoninėmis rūgštimis, kurių pavyzdžiais gali būti tokios žemesniosios alkan-sulfoninės rūgštys, kaip metansulfoninė rūgštis arba su benzol-sulfoninėmis rūgštimis, kurias benzolo žiede galima pakeisti halogenu arba žemesniuoju alkilu. Tokių pastarųjų rūgščių pavyzdžiais galibūti p-toluolsulfoninė rūgštis arba cikloheksilamino-sulfoninė rūgštis.

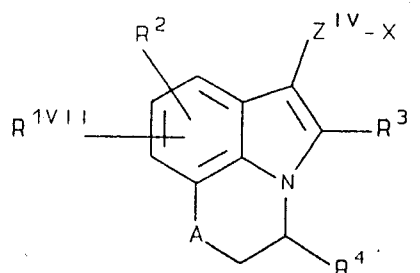
Jeigu R4 nereiškia vandenilio, savo sudėtimi formulę 1 ati-

tinkančios kompozicijos turi asimetrišką centrą. Visiškai galimas dalykas, kad atskiruose pakaitaluose, pavyzdžiui, pakeistojė alkileno grandinėje Z, bus ir kitų asimetrinių centrų. Savo sudėtimi formulę 1 atitinkančios kompozicijos, turinčios asimetrišką centrą, gali būti keleto optiškai aktyvių enantiomerinių formų arba egzistuoti kaip raceminiai junginiai. Šis išradimas galioja tiek savo sudėtimi formulę 1 atitinkančių raceminių mišinių, tiek ir jų gryną optinių izomerų atžvilgiu.

Jeigu sintezėje dalyvauja pradiniai savo sudėtimi formules 2, 4 ar 5 atitinkančių kompozicijų racematai, susidaro racematų pavidalą turinčios savo sudėtimi formulę 1 atitinkančios kompozicijos. Pradedant nuo optiškai aktyvių pradinių kompozicijų formų, galima gauti optiškai aktyvias kompozicijas, savo sudėtimi atitinkančias formulę 1. Savo sudėtimi atitinkančias formulę 1 optiškai aktyvias kompozicijas galima žinomu būdu gauti iš raceminių mišinių. Tai gali būti atliekama, pavyzdžiui, chromatografinio atskyrimo ant chiralinių atskiriančiųjų medžiagų būdu arba įvykdžius reakciją su tinkamomis optiškai aktyviomis rūštimis, pavyzdžiui, su vyno rūgštimi arba su 10-kamfarsulfonine rūgštimi. Toliau frakcinio susidarančių druskų kristalizavimo būdu atliekamas pavertimas į optiškai aktyvius jų antipodus.

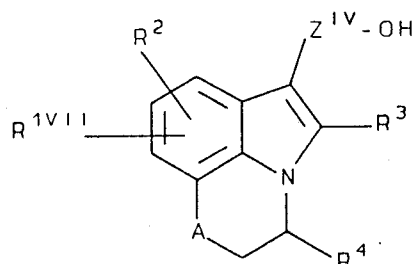
Pradinėmis savo sudėtimi formulę 2 atitinkančiomis kompozicijomis yra naujos kompozicijos, kurias galima laikyti naudingais tarpiniais dariniais farmakologiškai aktyvių kompozicijų paruošimui. Jų pavyzdžiais gali būti savo sudėtimi formulę 1 atitinkančios kompozicijos.

Savo sudėtimi bendrąją formulę 2a atitinkančios kompozicijos,



(2a)

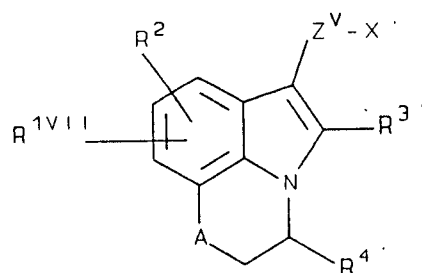
kuriose R^2 , R^3 , R^4 , A ir X turi aukščiau nurodytas reikšmes, o R^{1VII} turi R^1 reikšmę, išskyrus hidroksilą, amino, nitro ar CO grupę turinčius radikalus, o Z^{IV} turi Z suteiktą reikšmę, išskyrus hidroksilą pakeičiąsias grandines, galima gauti iš atitinkamų spirtių, savo sudėtimi atitinkančių bendrąją formulę 8,



(8)

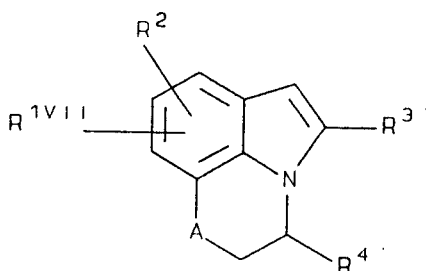
kurioje R^{1VII} , R^2 , R^3 , R^4 , A ir Z^{IV} turi aukščiau suteiktas reikšmes. Tuo tikslu reikia žinomu būdu hidroksilo grupę paversti atskeliamąja grupe X . Todėl, pavyzdžiui, norint įvesti halogeno radikalą X , galima įvykdyti reakciją tarp savo sudėtimi atitinkančių formulę 8 kompozicijų ir tionilo chlorido ar fosforo halogenidų, pavyzdžiui, fosforo tribromido. Ši reakcija vykdoma tokiame tirpiklyje, kuris reakcijos sąlygomis yra inertiškas, pavyzdžiui, halogenuotame angliavandenilyje, tokiame, kaip chloroformas. Sulfoninės rūgšties radikalai X gali būti įvedami žinomu būdu acilinant savo sudėtimi formulę 8 atitinkančias kompozicijas atitinkamu sulfonilo chloridu.

Savo sudėtimi bendrąją formulę 2b atitinkančias kompozicijas,



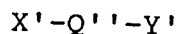
(2b)

kurioje R^{VII} , R^2 , R^3 , R^4 , A ir X^1 turi aukščiau nurodytas reikšmes, o Z^V reiškia nuo 2 iki 4 anglies atomų turinčią alkileno grandinę, kuri gretimoje indolo struktūrai padėtyje yra pakeista hidroksilu ir pasirinktinai gali būti pakeista žemesniuoju alkilu, galima gauti žinomu būdu, pradedant nuo bendrąją formulę ^{9a} atitinkančių kompozicijų,



(9a)

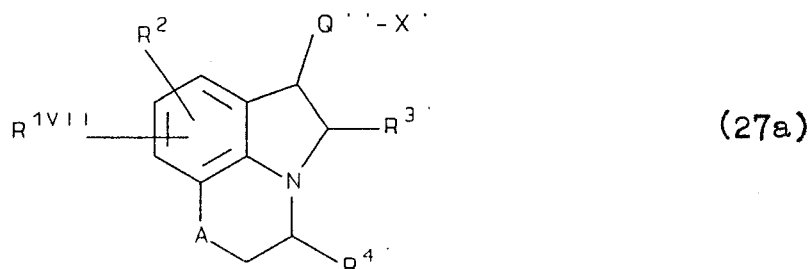
kuriose R^{VII} , R^2 , R^3 , R^4 ir A turi aukščiau suteiktas reikšmes ir įvykdžius jų reakciją su halokarboksilinės rūgšties dariniu, savo sudėtimi atitinkančiu bendrąją formulę 26,



(26)

kurioje X^1 turi aukščiau nurodytą reikšmę, Q'' reiškia alkileno grandinę, turinčią nuo 1 iki 3 anglies atomų, kuri pozicijoje; gretimoje radikalui Y' , yra pakeista okso grupe ir kuri gali būti pasirinktinai pakeista žemesniuoju alkilu. Šioje formulėje Y' reiškia halogeną arba radikalą $X^1-Q''-O$, kuriame X^1 ir Q'' turi aukščiau suteiktas reikšmes. Minima reakcija atliekama tirpiklyje, kuris reakcijos sąlygomis yra inertiškas. Reakcijos me-

tu, žinomu būdu panaudojus tokį Fridelio-Kraftso katalizatorių, koku yra aliuminio trichloridas, susidaro kompozicijos, savo sudėtimi atitinkančios bendrąją formulę 27a,



kuriose $R1^{VII}$, $R2$, $R3$, $R4$, A ir X turi aukščiau nurodytas reikšmes, Q reiškia nuo 1 iki 2 anglies atomų turinčią alkileno grandinę, kuri gretimoje indolo struktūrai pozicijoje gali papildomai būti pakeista okso grupe. Toliau visa tai redukuojama žinomu būdu, panaudojant tokį reduktorių, kuris neardo halogeno pakaitalo X . Tokio reduktoriaus pavyzdžiu gali būti natrio borohidridas.

Savo sudėtimi formulę 9a atitinkančių kompozicijų reakcija su formulėje 26 nurodytos sudėties kompozicija gali būti atliekama įprastinėmis aromatinių kompozicijų acilinimo Fridelio-Kraftso metodu sąlygomis.

Jeigu paruošiamos tokios kompozicijos, kuriose Q atitinka $-CO-CH_2$ grupę, tokiu atveju 9a formulėje parodytos sudėties kompozicijos taipogi gali būti iš pradžių acilinamos acto anhidridu, tuo tikslu įvykdant Fridelio-Kraftso reakciją. Susidariusius acetilo darinius galima žinomu būdu halogenuoti, pavyzdžiui, bromuoti ir tokiu būdu gauti savo sudėtimi atitinkančias formulę 27a kompozicijas.

Formulėse 2a ir 2b parodytų sudėčių kompozicijose, kuriose $R1^{VII}$ reiškia metoksilą arba turi savyje metoksifenilo grupę ir/ arba kuriose $R3$ ir/ arba $R4$ reiškia arba turi savo sudėtyje me-

toksifenilo grupę, šią metoksilo grupę galima suskaidyti, žinomu būdu sudarant hidroksilo grupę. Suskaidymą galima atlikti įprastinėmis fenolo eterio skaidymo sąlygomis. Tokių sąlygų pavyzdys buvo aptartas aukščiau, kalbant apie hidroksilo grupės išlaisvinimą iš formulę 1 atitinkančių kompozicijų metoksilo grupės R1.

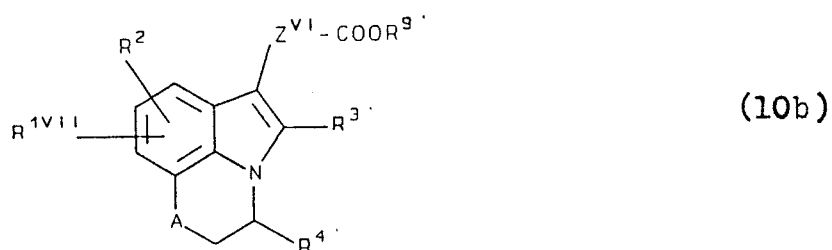
Chloro arba bromo pakaitalą R1' arba R2 galima žinomu būdu įvesti į savo sudėtimi formulę 2 atitinkančias kompozicijas. Pavyzdžiui, tai gali būti atliekama, minimas kompozicijas veikiant elementiniu chloru arba bromu ledinėje acto rūgštyje. Pageidaujant, galima žinomu būdu taipogi įvesti ir nitro grupės pakaitalą R1' arba R2. Tuo tikslu veikiama mišiniu, susidedančiu iš azoto/sieros rūgščių.

Kompozicijose, savo sudėtimi atitinkančiose formulę 2, kurioje R' reiškia nitro grupę, o X - neredukuojamą radikalą, pageidautina, tosiloksilą, nitro grupę galima žinomu būdu redukuoti į amino grupę. Redukavimui gali būti panaudoti įprastiniai reduktoriai, vartojami nitro grupių redukavimui į amino grupes. Tokio redukavimo pavyzdžiu gali būti su paladžio/anglies katalizatoriumi žemesniajame spirite atliekama katalitinė hidrogenizacija arba tokiam eteri, kaip tetrahidrofuranas su paladžio/anglies katalizatoriumi atliekamas redukavimas natrio borohidridu.

Kompozicijos, savo sudėtimi atitinkančios formulę 2, kurioje R1' reiškia vandenilį, hidroksilą arba aminą, gali žinomu būdu, acilinant savo sudėtimi formulę 7 atitinkančiomis kompozicijomis, būti paverstos tokiomis formulę 2 atitinkančiomis kompozicijomis, kuriose R1' turi tokią pat reikšmę, kaip ir R4 savo sudėtimi formulę 1d atitinkančiose kompozicijose. Toks acilinimas gali būti atliktas žinomais metodais ir, pavyzdžiui, tokiomis sąlygomis, kokiomis pagal proceso variantą d) atliekamas savo sudėtimi ati-

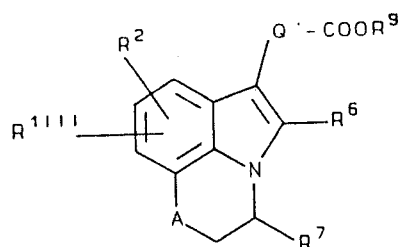
tinkančių formulę 1e kompozicijų acilinimas.

Savo sudėtimi formulę 8 atitinkantys spiritai – tai naujos kompozicijos, kurios yra naudingi tarpiniai dariniai, ruošiant farmakologiškai aktyvias kompozicijas, pavyzdžiui, savo sudėtimi formulę 1 atitinkančias kompozicijas. Jas galima gauti žinomu būdu redukuojant bendrąją formulę 10b atitinkančius eterius.



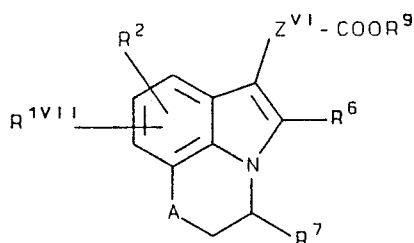
Joje $R1^{VII}$, $R2$, $R3^*$, $R4^*$ ir A turi aukščiau nurodytas reikšmes, Z^{VI} reiškia nuo 1 iki 3 anglies atomų turinčią alkileno grandinę, kuri gali būti pakeista žemesniu alkilu, o $R9$ reiškia žemesnįjį alkilą. Prie tinkamų reduktorių galima priskirti, pavyzdžiui, redukuojančius hidridus agentus, tinkamus eterių redukavimui. Jų pavyzdžiais gali būti tokie reduktoriai, kokie buvo aptarti aukščiau, kalbant apie savo sudėtimi formulę 6 atitinkančių kompozicijų redukavimą proceso variante b) nurodytomis sąlygomis, o ypač ličio aliuminio hidridas arba diboranas. Redukavimą galima atlikti įprastiniais metodais, pavyzdžiui, esant tokioms reakcijos sąlygoms, kokios buvo nurodytos, kalbant apie savo sudėtimi formulę 4 atitinkančių kompozicijų redukavimą proceso variante b) nurodytu būdu. Ypatingai tinka redukavimą atlikti ličio aliuminio hidridu tetrahidrofurane.

Bendrąją formulę 10 atitinkančias kompozicijas,



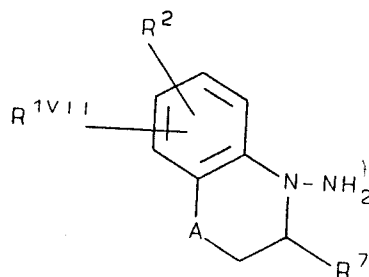
(10)

kurioje R¹, R², R⁶, R⁷, A ir Q turi aukščiau nurodytas reikšmes, o R⁹ reiškia vandenilį arba žemesnįjį alkilą, galima gauti žinomu būdu. Tai reiškia, kad kompozicijas, savo sudėtimi atitinkančias bendrąją formulę 10a



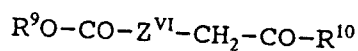
(10a)

kurioje R¹, R², R⁶, R⁷, A, Z^{IV} ir R⁹ turi aukščiau nurodytas reikšmes, galima gauti, reaguojant hidrazino kompozicijoms, savo sudėtimi atitinkančioms bendrąją formulę 11a,



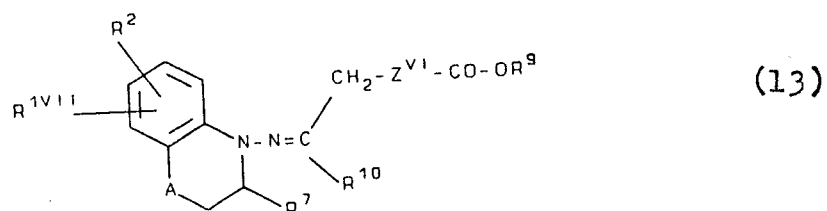
(11a)

kurioje R¹, R², R⁷ ir A turi aukščiau nurodytas reikšmes, su kompozicijomis, savo sudėtimi atitinkančiomis bendrąją formulę 12,



(12)

kurioje R⁹ ir Z^{VI} turi aukščiau nurodytas reikšmes, o R¹⁰ turi tokią pat reikšmę, kaip ir R⁶, išskyrus vandenilį arba reiškia karboksilo grupę. Tokia reakcija vyksta žinomu būdu, pavyzdžiui, Fišerio indolo sintezės sąlygomis, kuomet susidaro tarpiniai hidrazono dariniai, atitinkantys bendrąją formulę 13,

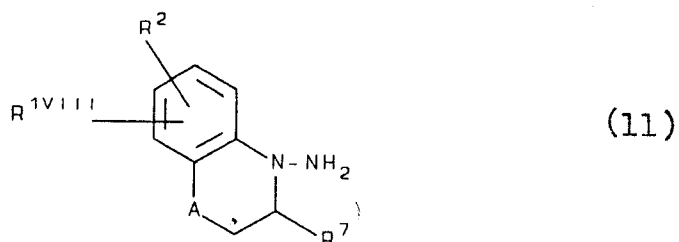


kurioje R^{VII}, R², R⁷, A, Z^{VI}, R⁹ ir R¹⁰ turi aukščiau nurodytas reikšmes. Tolimesnėje proceso eigoje šie dariniai kondensuojasi ir susidaro kompozicijos, savo sudėtimi atitinkančios bendrąją formulę 10a. Šios reakcijos metu eliminuojama galimai susidaranti karboksilo grupė R¹⁰. Tokiu būdu, naudojant savo sudėtimi formulę 12 atitinkančias kompozicijas, kurioje R¹⁰ reiškia karboksilo grupę, gaunamos kompozicijos, savo sudėtimi atitinkančios formulę 10, kurioje R⁶ reiškia vandenilį. Šią reakciją galima atlikti tokioje rūgštinėje terpėje, kaip, pavyzdžiui, vandenyje tirpstančiame organiniame tirpiklyje, iki temperatūrų tarp 50°C ir 100°C kaitinant tokį žemesnįjį spiritą arba acto rūgštį, kurioje savo sudėtyje turi rūgšties, tokios, kaip vandenyje ištirpintos druskos, sieros arba fosforo rūgšties. Alternatyviai šią reakciją galima atlikti neutralioje terpėje, kartu panaudojant ceolitą. Jeigu šioje reakcijoje dalyvauja savo sudėtimi formulę 12 atitinkantys eteriai, gali susidaryti savo sudėtimi formulę 10 atitinkantys rūgščių ir eterių mišiniai, kuriuose priklausomai nuo reakcijos sąlygų eterių ir rūgščių tarpusavio santykis gali būti skirtingas. Iš šių mišinių chromatografinio valymo būdu galima išskirti

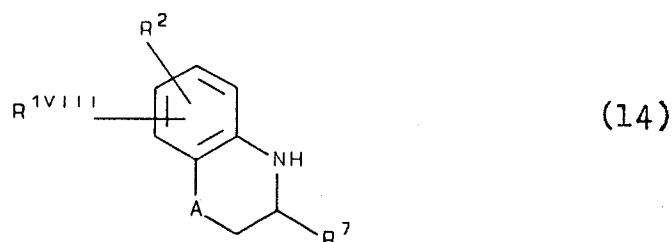
Pageidaujant, savo sudėtimi formulę 10a atitinkančius eterius galima hidrolizuoti į atitinkamas savo sudėtimi formulę 10a atitinkančias rūgštis, o rūgštis arba mišinius, savo sudėtyje turinčius rūgščių bei eterių, žinomu būdu paversti atitinkamais eteriais. Tuo tikslu reikia atlikti reakciją su žemesniaisiais spiritaais. Eterio hidrolizės metu eterinė grupė $Z^{VI}-COO-R_9$ geriausiai reaguoja prieš bet kokią alkoksikarbonilinę grupę R_6 , kuri gali būti tiesiogiai prijungiama prie žiedo struktūros.

Turint noro, tolimesnius pakaitalus R_1''' galima įvesti į savo sudėtimi formulę 10 atitinkančias kompozicijas. Pavyzdžiui, nitro grupę, halogeną arba bet koki acilo radikalą R_1''' galima įvedinėti žinomu būdu, tokiu, kaip aukščiau aprašytuojau kalbant apie savo sudėtimi formulę 2 atitinkančias kompozicijas būdu, o metoksilo grupę R_1''' gali būti suskaidyta, sudarant hidroksilo grupę. Pageidaujant, acilo radikalą R_1''' galima žinomu būdu redukuoti į atitinkamą alkilo radikalą. Pavyzdžiui, tai tinka atlikti, redukuojant hidrozinu kartu reakcijoje dalyvaujant ir neorganinei bazei, kurios pavyzdžiu gali būti šarminių metalų hidroksidai. Redukavimas atliekamas aukštą virimo temperatūrą turinčiame eteryje. Turint noro, galimai susidarančią nitro grupę R_1''' galima redukuoti į amino grupę. Redukavimas atliekamas žinomu būdu, panaudojant tokį reduktorių, kuris gali nitro grupę selektyviai redukuoti į amino grupę, kartu reduktyviai nesugriauinant alkoksikarbonilinės funkcijos. Tokio redukavimo pavyzdžiu gali būti katalitinė hidrogenizacija. Esant reikalui, galima žinomu būdu atlikti amino grupės R_1''' acilinimą. Pageidaujant, formulę 10a atitinkančios sudėties eteriuose esančią amino grupę galima alkilinti į di-žemesniojo alkilamino grupę. Tokį alkilinimą galima atlikti žinomu būdu, kurio pavyzdys buvo paminėtas, aukščiau kalbant apie savo sudėtimi formulę 1 atitinkančias kompozicijas.

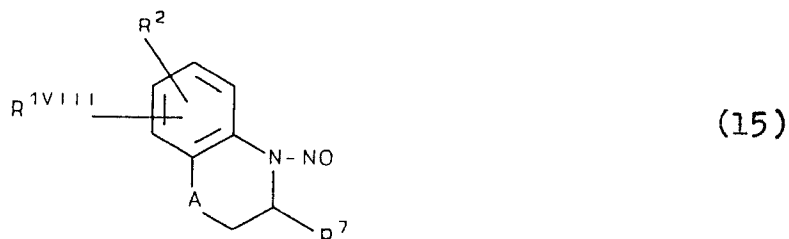
Kompozicijas, savo sudėtimi atitinkančias bendrąją formulę 11,



kurioje R², A ir R⁷ turi aukščiau nurodytas reikšmes, o R^{1ᵛⁱⁱⁱ} turi R^{1'} suteiktą reikšmę, išskyrus amino bei nitro grupes ir radikalus, savo sudėtyje turinčius -COO arba CONH grupių, galima gauti žinomu būdu, pradedant nuo kompozicijų, savo sudėtimi atitinkančių bendrąją formulę 14,



kurioje R^{1ᵛⁱⁱⁱ}, R² ir A turi aukščiau nurodytas reikšmes. Tuo tikslu savo sudėtimi formulę 14 atitinkančios kompozicijos, žinomu būdu paveikus natrio nitritu, paverčiamos N-nitrozo kompozicijomis, savo sudėtimi atitinkančiomis formulę 15,

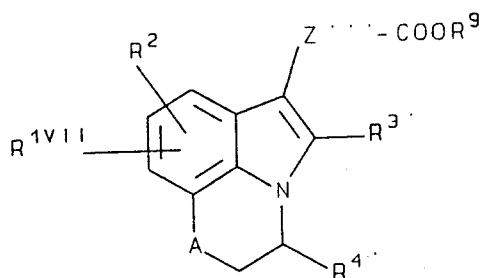


kurioje R^{1ᵛⁱⁱⁱ}, R², R⁷ ir A turi aukščiau nurodytas reikšmes. Toliau šios kompozicijos yra savo ruožtu redukuojamos į formulę

11 atitinkančias hidrazino kompozicijas. Formulę 15 atitinkančių nitrozo grupių redukavimui galima naudoti visus žinomus nitrozo kompozicijų redukavimo į atitinkamas hidrazino kompozicijas metodus. Prie tinkamų reduktorių galima, pavyzdžiui, priskirti ličio aliuminio hidridą tetrahidrofurane arba metalinio cinko miltelius, reakcijoje kartu vartojant rūgštį arba natrio ditionitą. Nitrozo kompozicijas taipogi galima katalitiškai hidrolizuoti į savo sudėtimi formulę 11 atitinkančius hidrazinus. Jeigu pakaitalas R7 savo sudėtyje turi žemesniojo alkoksikarbonilo funkciją, redukavimo metu ją galima redukuoti į atitinkamą hidroksimetilo funkciją. Tokiu atveju reduktoriumi gali būti vartojamas, pavyzdžiui, ličio aliuminio hidradas. Jeigu R1^{VIII} savo sudėtyje turi karbonilo grupę, reikia pasirinkti šios karboksilo grupės neardančius reduktorius.

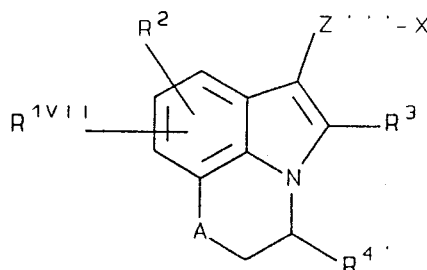
Savo sudėtimi formulę Xa atitinkančių eterių ruošimą, pradedant jį nuo formulėje XIV nurodytos sudėties kompozicijų, naudingiausia atlikti viename inde vykdomo proceso eigoje be atskirų tarpinių darinių izoliavimo. Šios reakcijos metu N-nitrozo kompozicijai redukuoti naudojami metalinio cinko milteliai kartu su rūgštimi. Po tokio redukavimo susidarantis reakcijos mišinys, savo sudėtyje turintis cinko druskos bei formulę 11 atitinkančias hidrazino kompozicijas, yra parūgštinamas, tuo tikslu įpilant druskos rūgšties. Po to į reakcijos mišinį įpilamas savo sudėtimi formulę 12 atitinkantis eteris. Į reakcijos mišinį įpylus tokio eterio, kaip tarpinis produktas susidaro savo sudėtimi formulę 13 atitinkanti hidrazono kompozicija, kuri reakcijos sąlygomis toliau kondensuojasi į savo sudėtimi formulę 10a atitinkantį eterį.

Kompozicijas, savo sudėtimi atitinkančias bendrąją formulę 10c,



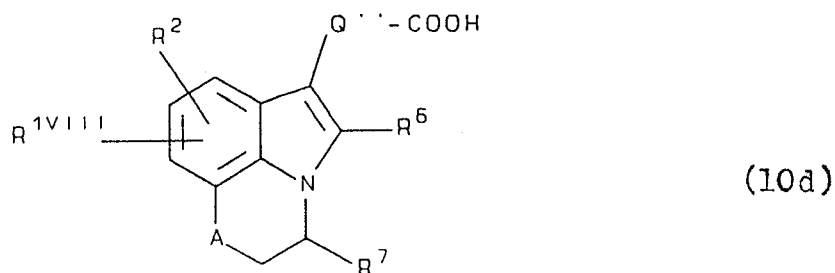
(10c)

kurioje R^{1VII} , R^2 , R^3 , R^4 , R^9 , A ir Z turi aukščiau nurodytas reikšmes, galima gauti, pradedant nuo kompozicijų, savo sudėtimi atitinkančių bendrąją formulę 11c,

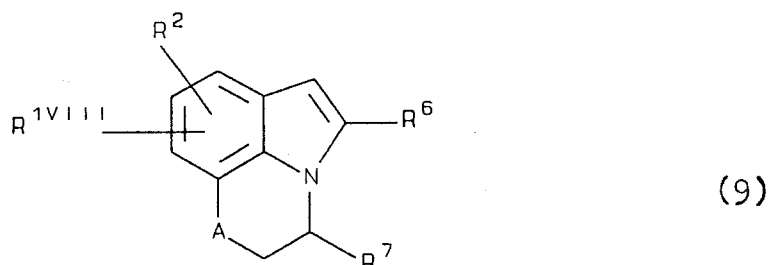


(11c)

kurioje R^{1VII} , R^2 , R^3 , R^4 , A, Z ir X turi aukščiau nurodytas reikšmes. Tuo tikslu žinomu būdu įvykdžius reakciją su natrio cianidu, savo sudėtimi formulę 11c atitinkanti kompozicija iš pradžių paverčiama atitinkamu nitrilu. Toliau šis nitrilas hidrolizuojamas į savo sudėtimi formulę 10c atitinkančią rūgštį. Alternatyviai jis gali būti paverčiamas savo sudėtimi formulę 10c atitinkančiu eteriu. Tuo tikslu žemesniajame spirite atliekama solvolizė ir kaip tarpinis produktas susidariusio ciminioeterio hidrolizė. Savo sudėtimi formulę 11c atitinkančios kompozicijos reakciją su natrio cianidu galima atlikti, formulę 11c atitinkančios kompozicijos tirpalą paveikus vandeniniu natrio cianido tirpalu. Reakcija atliekama vandeninyje tirpiklyje. Susidarančio nitrilo hidrolizę arba solvolizę naudingiausia atlikti rūgštiniame terpėje. Rūgštis, savo sudėtimi atitinkanti formulę 10d,



kurioje R^{1VIII} , R^2 , R^7 , Q'' ir A turi aukščiau nurodytas reikšmes arba atitinkamus rūgščių halogenidus ar druskas galima gauti, pradedant nuo kompozicijų, savo sudėtimi atitinkančių bendrąją formulę 9,



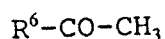
kurioje R^{1VIII} , R^2 , R^6 , R^7 ir A turi aukščiau nurodytas reikšmes. Tuo tikslu žinomu būdu atliekama savo sudėtimi formulę 9 atitinkančių kompozicijų reakcija su dikarboninės rūgšties halidais, savo sudėtimi atitinkančiais bendrąją formulę 29,



kurioje X' , Q'' ir Y' turi aukščiau nurodytas reikšmes. Reakcija vykdoma Fridelio-Kraftso acilinimo sąlygomis. Susidariusius formulę 10d atitinkančių rūgščių halogenidus galima nedelsiant toliau apdirbti vietoje arba žinomu būdu paversti savo sudėtimi formulę 10d atitinkančių rūgščių druskomis.

Savo sudėtimi formulę 9 atitinkančias kompozicijas galima paruošti žinomu būdu. Taigi, galima žinomu būdu įvykdyti formulę 9 atitinkančių hidrazino kompozicijų reakciją su kompozicijomis,

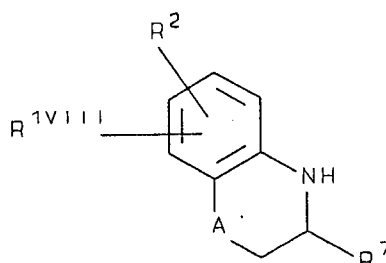
savo sudėtimi atitinkančiomis bendrąją formulę 16,



(16)

kurioje R^6 turi aukščiau nurodytą reikšmę. Reakcijos, vykstančios indolo sintezės pagal Fišerį sąlygomis, metu susidaro tarpinis produktas - hidrazonas, kuriam toliau kondensuojantis, susidaro savo sudėtimi formulę 9 atitinkančios kompozicijos. Pavyzdžiui, šią reakciją galima įvykdyti tokiose sąlygose, kokios buvo nurodytos, kalbant apie savo sudėtimi formules 11 ir 12 atitinkančių kompozicijų tarpusavio reakciją. Esant reikalui, toliau į formulę 9 nurodytos sudėties kompozicijas galima įvesti halogeno pakaitalus R^{VIII} . Pavyzdžiui, tai galima atlikti aukščiau nurodytu, kuomet buvo kalbama apie formulę 2 atitinkančias kompozicijas, būdu. Galimai susidarančius acilo radikalus R^6 galima žinomu būdu redukuoti į atitinkamus alkilo radikalus. Pavyzdžiui, tai gali būti atliekama hidrazino pagalba tokiomis sąlygomis, kurios buvo nurodytos, kalbant apie savo sudėtimi formulę 10a atitinkančias kompozicijas.

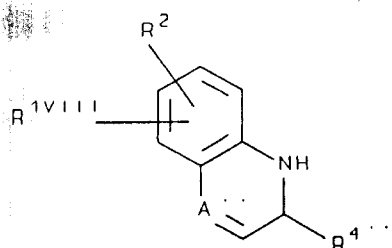
Formulėje 14 parodytos sudėties kompozicijos yra arba žinomos arba jas galima paruošti žinomais ar analogiškais žinomiems metodais. Pavyzdžiui, kompozicijas, savo sudėtimi atitinkančias bendrąją formulę 14a,



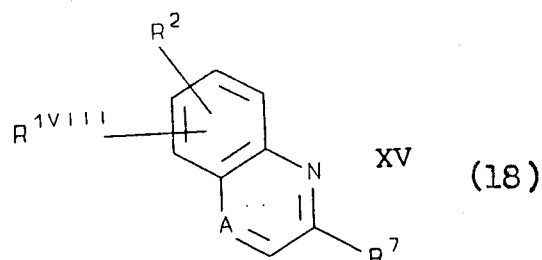
(14a)

kurioje R^{VIII} , R^2 ir R^7 turi aukščiau nurodytas reikšmes, o A reiškia metileno grupę, kurią galima pakeisti žemesniu alkilu, galima gauti žinomu būdu. Tuo tikslu redukuojamos kompozicijos

savo sudėtimi atitinkančios bendrąją formulę 17 arba 18,



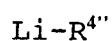
(17)



(18)

kuriuose R^{VIII} , R^2 ir R^7 turi aukščiau nurodytas reikšmes, A' reiškia CH grupę, kurią galima pakeisti žemesniuojų alkilu, o $R^{4''}$ turi tokia pat reikšmę, kaip ir R^4 , tik be radikalų, savo sudėtyje turinčių laisvas hidroksilo grupes. Tokiu būdu, savo sudėtimi formulę 17 atitinkančius tetrahidro~~kinolino~~ darinius galima redukuoti, juos paveikus metaliniu natriu žemesniajame spirite. Pageidautina tai atlikti prie reakcijos mišinio virimo temperatūros. Savo sudėtimi formulę 18 atitinkančių ~~kinolino~~ darinių redukavimą galima atlikti, pavyzdžiui, redukuojant natrio cianoborohidridu rūgštinėje terpėje, tokioje, kaip acto rūgštis arba spirito/druskos rūgšties mišinys arba diborano/piridino kompleksu acto rūgštyje.

Savo sudėtimi formulę 17 atitinkančius tetrahidro~~kinolino~~ darinius galima, pavyzdžiui, gauti, žinomu būdu įvykdžius savo sudėtimi formulę 18 atitinkančių ~~kinolino~~ darinių, kuriuose R^7 reiškia vandenilį, reakciją su ličio organiniu junginiu, savo sudėtimi atitinkančia bendrąją formulę 19,



(19)

kurioje $R^{4''}$ turi aukščiau nurodytą reikšmę. Šią reakciją, pavyzdžiui, galima atlikti tokiame eteryje, kaip tetrahidrofuranas prie temperaturų nuo $0^{\circ}C$ iki kambario temperatūros.

Savo sudėtimi formulę 18 atitinkantys ~~kinolino~~ dariniai

yra žinomi arba juos galima paruošti būdais, kurie yra analogiškai žinomiems metodams. Pavyzdžiui, kompozicijose, savo sudėtimi atitinkančiose formulę 18, kurioje R⁷ reiškia metilo grupę, ją galima žinomu būdu paversti kitu radikalu R⁷. Tuo tikslu įvykdoma reakcija tarp šios kompozicijos ir kompozicijos, savo sudėtimi atitinkančios bendrąją formulę 20,

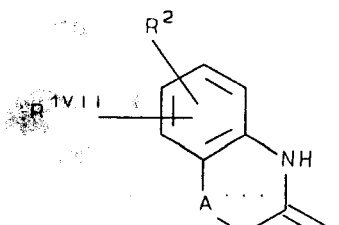


kurioje X' turi aukščiau nurodytą reikšmę, o R^{4'''} atitinka radikalą, kuris sumažėjo viena CH₂ grupę ir kuris savo sudėtyje neturi jokių laisvų hidroksilo grupių. Pavyzdžiui, tokią reakciją galima atlikti, kartu panaudojant stiprią bazę, galinčią deprotonuoti metilo grupę. Tokios bazės pavyzdžiu gali būti butillitis. Ši reakcija atliekama tokiame tirpiklyje, kuris reakcijos sąlygomis yra inertiškas, pavyzdžiui, eteriye, prie temperatūros nuo 0°C iki kambario temperatūros.

Kompozicijas, savo sudėtimi atitinkančias bendrąją formulę 14b,

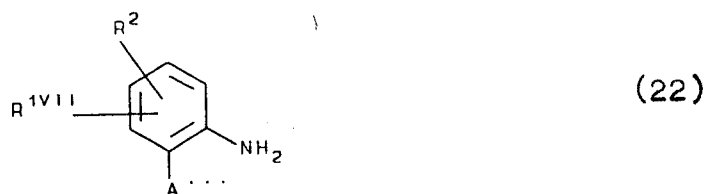


kurioje R^{1VII} ir R² turi aukščiau nurodytas reikšmes, o A^{'''} reiškia deguonį arba sierą, galima gauti, redukuojant kompozicijas, savo sudėtimi atitinkančias bendrąją formulę 21,

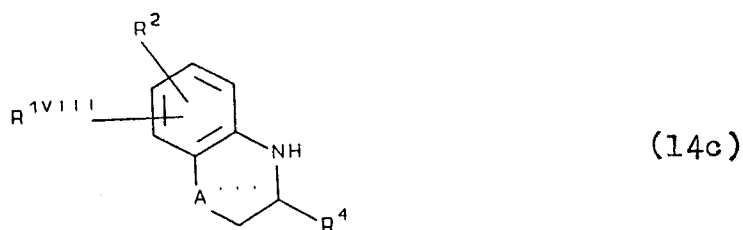


kurioje R^{VII} , R^2 ir A''' turi aukščiau nurodytas reikšmes. Šį redukavimą galima, pavyzdžiui, atlikti ličio aliuminio hidridu tokiame cikliniame eterije kaip tetrahidrofuranas prie aukštų temperatūrų, geriausiai prie reakcijos mišinio virimo temperatūros.

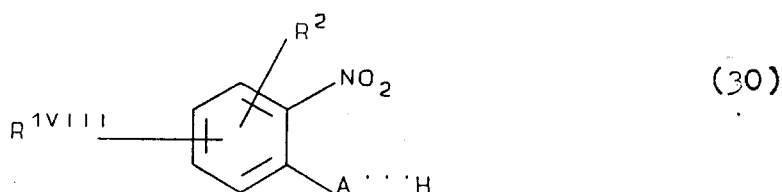
Kompozicijas, kurių sudėtis atitinka formulę 21, galima gauti iš atitinkamų aminofenolų ar aminotiofenolų, savo sudėtimi atitinkančių bendrąją formulę 22,



kurioje R^{VII} , R^2 ir A''' turi aukščiau nurodytas reikšmes, žinomu būdu įvykdžius jų reakciją su chloracetilchloridu. Kompozicijas, savo sudėtimi atitinkančias bendrąją formulę 14c,



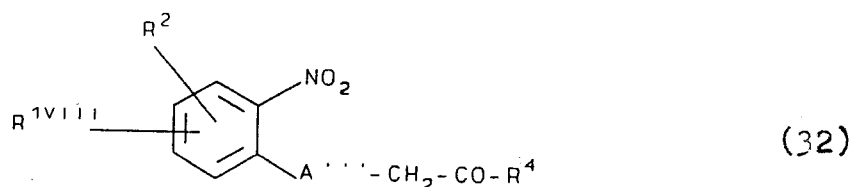
kurioje A''' , R^{VIII} , R^2 ir R^4 turi aukščiau nurodytas reikšmes galima gauti, reaguojant nitrofenolams arba nitrotiofenolams, savo sudėtimi atitinkančiais bendrąją formulę 30,



kurioje R^{VIII} , R^2 ir A''' turi aukščiau nurodytas reikšmes, su kompozicijomis, savo sudėtimi atitinkančiomis bendrąją formulę 31,



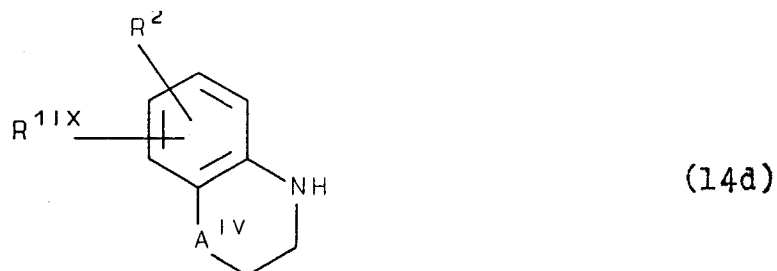
kurioje R^4 ir X' turi aukščiau nurodytas reikšmes. Reakcijos metu susidaro kompozicijos, savo sudėtimi atitinkančios bendrąją formulę 32,



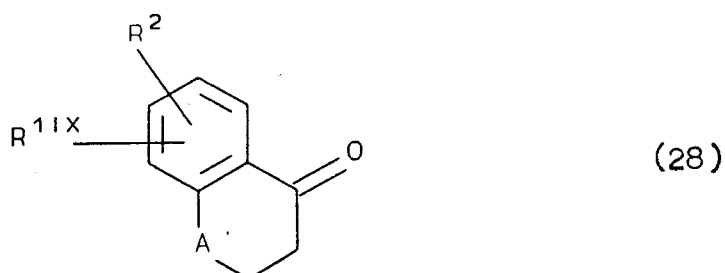
kurioje R^{VIII} , R^2 , A''' ir R^4 turi aukščiau nurodytas reikšmes, kurios vėliau ciklizuojamos redukavimo sąlygose. Kompozicijų, savo sudėtimi atitinkančių formules 31 ir 32 tarpusavio reakciją galima įvykdyti žinomu būdu, esant įprastinėms fenolo eterio sudarymo sąlygoms. Redukcinę kompozicijų, savo sudėtimi atitinkančių formulę 32, ciklizavimą galima atlikti žinomu būdu, savo sudėtimi formulę 32 atitinkančias kompozicijas veikiant reduktoriaumi tokiame tirpiklyje, kuris reakcijos sąlygomis yra neutralus. Prie šiam tikslui tinkamų reduktorių galima, pavyzdžiui, priskirti vandenilį, kuris naudojamas kartu su hidrogenizacijos katalizatoriumi. Ypatingai tinka paladis, anglis arba, alternatyviai, hidrazinas, kurie turi būti vartojami kartu su Ranėjaus (RANEY) nikelio. Redukavimui pasibaigus, ciklizacija baigiama, pakaiti-

nant redukcijos produktą iki temperatūrų nuo 20 iki 100°C. Jei-
gu R1 ir/arba R4 reiškia savo nuožiūra pakeistus benzilo radika-
lus, juos taipogi galima pašalinti katalitinės hidrogenizacijos
metu, o galimai susiderančius alkenilo radikalus galima taipogi
hidrogenizuoti.

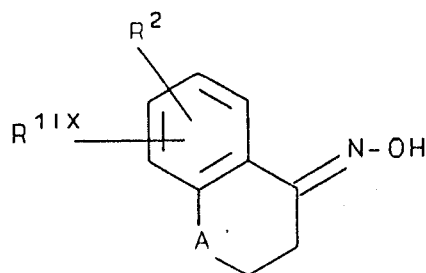
Kompozicijas, savo sudėtimi atitinkančias bendrąją formu-
lę 14d,



kurioje R1^{IX} turi R1^{VII} suteiktą reikšmę išskyrus ciano grupę,
R2 turi aukščiau nurodytą reikšmę, o A^{IV} reiškia etileno grupę,
savo nuožiūra pakeistą žemesniuojų alkilu, galima gauti žinomu
būdu, pradedant nuo kompozicijų, savo sudėtimi atitinkančių bend-
rąją formulę 28,



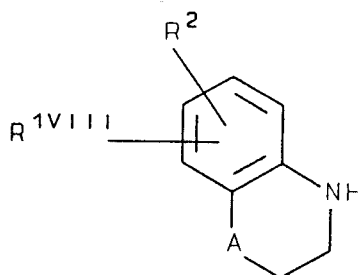
kurioje R1^{IX}; R2 ir A' turi aukščiau nurodytą reikšmę. Tuo tiks-
lu iš pradžių įvykdoma reakcija tarp kompozicijų, savo sudėtimi
atitinkančių formulę 28 ir hidroksilamino. Reakcijos metu susi-
daro atitinkamos oksiminės kompozicijos, kurių sudėtį galima iš-
reikšti bendrąja formule 35,



(35)

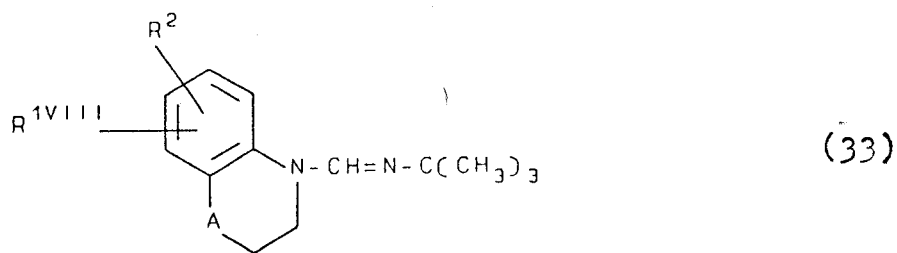
kurioje $R1^{IX}$, $R2$ ir A turi aukščiau nurodytas reikšmes. Po to atliekamas redukcinis jų pertvarkymas ir susidaro savo sudėtimi formulę 14 d atitinkančios kompozicijos. Šį pertvarkymą galima atlikti žinomu būdu, panaudojant diizobutilaliuminio hidridą ("DIBAH") tokiame tirpiklyje, kuris reakcijos sąlygomis yra inertiškas.

Į kompozicijas, savo sudėtimi atitinkančias bendrąją formulę 14e,



(14e)

kurioje $R1^{VIII}$, $R2$ ir A turi aukščiau nurodytas reikšmes, galima žinomu būdu įvesti tolimesnius radikalus $R7$. Pavyzdžiui, tuo tikslu gali būti naudojamas metodas, aprašytas A.I.Mejerso ir S.Helringo (MEYERS, HELIRING) jų veikale "Tetraedro laiškai" ("TETRAHEDRON LETTERS" Nr.22, psl. nuo 5119 iki 5122 (1981) ir A.I.Mejerso veikale "Heterociklinės chemijos paskaitos" ("LECTURES IN HETEROCYCLIC CHEMISTRY"), tomas 7, psl. nuo 75 iki 81 (1984). Dirbant šiais metodais, savo sudėtimi formulę 14e atitinkančios kompozicijos visų pirma paverčiamos jų formamidino dariniais, atitinkančiais bendrąją formulę 33,

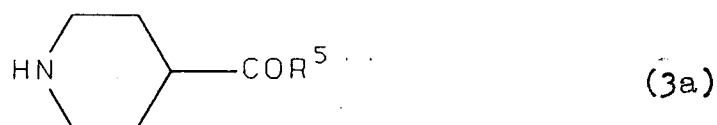


kurioje R^{VIII} , R^2 ir A turi aukščiau nurodytas reikšmes ir kurie yra aktyvuojami ištraukiančiais elektronus pakaitalais, tuo būdu atliekant deprotonavimą ant anglies atomo, esančio greta azoto atomo. Toliau kompozicijos, savo sudėtimi atitinkančios formulę 33, gali būti paverčiamos atitinkamais anijonais. Tuo tikslu įvykdoma jų reakcija su stipria baze, tokia, kaip terbutillitis ir atliekama tolimesnė reakcija su kompozicijomis, savo sudėtimi atitinkančiomis bendrąją formulę 34,



kurioje X' turi aukščiau nurodytą reikšmę, R^7 turi R^7 suteiktą reikšmę išskyrus tai, kad neturi azoto, o formamidino grupę galima vėliau pašalinti iš reakcijos produkto, sudarius šarmines arba rūgštines sąlygas. Kompozicijos, atitinkančios bendrąją formulę 3, yra žinomos arba gali būti paruoštos žinomais arba analogiškais žinomiems metodams būdais.

Kompozicijos, savo sudėtimi atitinkančios bendrąją formulę 3a,



kurioje R^5 reiškia fenilo radikalą, savo nuožiūra pakeistą žemesniojo alkilo, žemesniojo alkiloksilo arba halogenu, galima gauti, pradedant, pavyzdžiui, nuo 4-piperidinkarboninės rūgšties. Tuo tikslu ši rūgštis paverčiama halogenanhidridu, prieš tai įve-

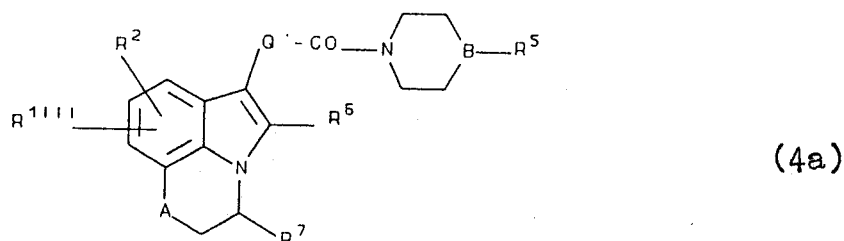
dus apsauginę amino grupę. Toliau šis halogenanhidridas žinomu būdu reaguoja su bendrąja formulę 23 atitinkančia kompozicija,



kurioje $\text{R}^{5''}$ turi aukščiau nurodytą reikšmę, o po to vėl atliekamas apsauginės amino grupės pašalinimas. Šią reakciją galima atlikti įprastinėmis aromatinių kompozicijų acilinimo sąlygomis, pavyzdžiui, esant Fridelio-Kraftso acilinimo sąlygoms, kartu panaudojant aliuminio trichloridą.

Kompozicijos, savo sudėtimi atitinkančios formulę 4 - tai naujos kompozicijos, kurios yra naudingi tarpiniai produktai farmakologiškai aktyvioms kompozicijoms ruošti. Jų pavyzdžiais gali būti kompozicijos, savo sudėtimi atitinkančios formulę 1. Jas galima paruošti žinomais metodais.

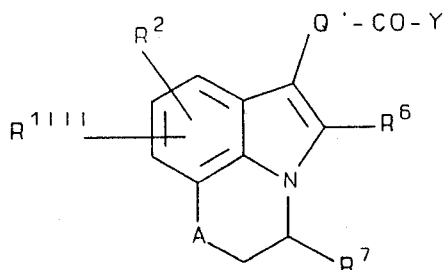
Kompozicijas, savo sudėtimi atitinkančias bendrąją formulę 4a,



kurioje $\text{R}^{1''''}$, R_2 , R_6 , R_7 , A , Q' , B ir R_5 turi aukščiau nurodytas reikšmes, galima gauti, formulę 10 atitinkančioms rūgštims arba reaktyviams rūgštiniams jų dariniams reaguojant su aminais, kurių sudėtį apibūdina formulė 3b,



kurioje B ir R5 turi aukščiau nurodytas reikšmes. Šią reakciją galima atlikti įprastiniais amido grupių sudarymo aminoacilinimo būdu metodais. Tokiu būdu yra panaudojamos rūgštys arba reaktyvūs rūgštiniai dariniai, savo sudėtimi atitinkantys bendrąją formulę X',

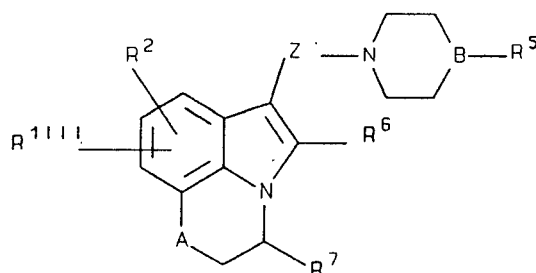


(X')

kurioje R1''', R2, R6, R7, A, Q' ir Y turi aukščiau nurodytas reikšmes. Šią reakciją galima atlikti įprastinėmis aminoacilinimo sąlygomis, pavyzdžiui, esant sąlygoms, kurios buvo nurodytos, kalbant apie savo sudėtimi formulę 1e atitinkančių amino darinių acilinimą. Pavyzdžiui, rūgštis gali reaguoti su piperazino dariniu halogenuotame angliavandenilyje, pavyzdžiui, dichlormetane, kartu panaudojant tokią rišančią medžiagą, kaip karbonildiidimidazolą.

Turint noro, kompozicijose, savo sudėtimi atitinkančiose formulę 4, kurioje R1''' reiškia nitro grupę, šią nitro grupę galima žinomu būdu redukuoti į amino grupę. Pavyzdžiui, redukavimą galima atlikti savo sudėtimi formules 2a, 2b arba X atitinkančių kompozicijų nitro grupių redukavimo būdu. Esant reikalui, galima žinomu būdu amino grupę R1''' acilinti arba alkilinti į dižemesniojo alkilo grupę. Šį alkilinimą galima atlikti žinomu būdu, pavyzdžiui, taip, kaip buvo nurodyta, kalbant apie savo sudėtimi formulę 1 atitinkančias kompozicijas.

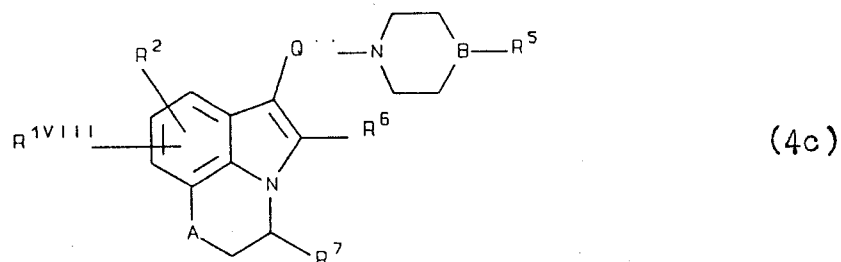
Prie kompozicijų, savo sudėtimi atitinkančių formulę 4b,



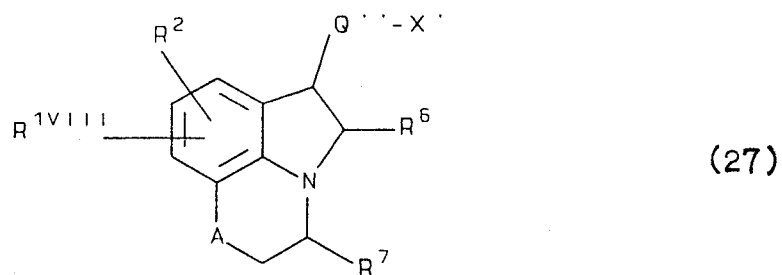
(4b)

kurioje R^{1'''}, R², R⁶, R⁷, A, Z, B ir R⁵ turi aukščiau nurodytas reikšmes, galima priskirti savo sudėtimi formulę 1 atitinkančius kompozicijas, kuriose R¹ reiškia žemesniojo alkanoilo grupę, žemesniojo alkanoilamino grupę, benzoilo ar cinamoilo grupę, kuri fenilo žiede gali būti pasirinktinai pakeista žemesniuoju alkilu, žemesniuoju alkoksilu arba halogenu. Kompozicijas, savo sudėtimi atitinkančias formulę 4b, kurioje R⁶ ir/arba R⁷ savo sudėtyje turi žemesniojo alkoksikarbonilo grupę, galima gauti, savo sudėtyje turintį žemesniojo alkoksikarbonilo grupę radikalą įvedus į formulę 1 išreiškiamų atitinkamų kompozicijų radikalus R³ ir/arba R⁴. Taigi, kompozicijos, savo sudėtimi atitinkančios formulę 1, kurioje R³ ir/arba R⁴ reiškia fenilą arba fenilo-žemesniojo alkilo grupę, fenilo žiede pakeistą hidroksilu, gali reaguoti su žemesniosios halokarboninės rūgšties žemesniojo alkilo eteriu, reakcijos metu hidroksilo grupę paversdamos žemesniaja alkoksikarbonilo grupę. Šią reakciją galima atlikti įprastinėmis fenolo eterio sudarymo sąlygomis, dalyvaujant, pavyzdžiui, tokiai stipriai bazei, kaip natrio hidridas. Reakcija vykdoma tokiaame tirpiklyje, kuris reakcijos sąlygomis yra inertiškas, pavyzdžiui, dimetilformamide. Kompozicijas, savo sudėtimi atitinkančias formulę 4b, kurioje R^{1'''} reiškia amino arba žemesniojo alkilamino grupę, pakeistą N-formilu, galima gauti iš atitinkamų kompozicijų, kurių sudėty atspindi formulę 1 ir kurioje R¹ reiškia amino arba žemesniojo alkilamino grupę, žinomu būdu atliekant jų formilavimą.

Kompozicijas, savo sudėtimi atitinkančias bendrąją formulę 4c,



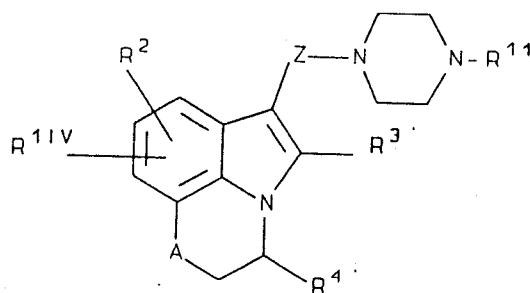
kurioje $R1^{VIII}$, $R2$, $R5$, $R6$, $R7$, A , B ir Q'' turi aukščiau nurodytas reikšmes, galima gauti, kompozicijoms, savo sudėtimi atitinkančioms bendrąją formulę 27,



kurioje $R1^{VIII}$, $R2$, $R6$, $R7$, A , Q'' ir X turi aukščiau nurodytas reikšmes, reaguojant su kompozicijomis, savo sudėtimi atitinkančiomis formulę 3b.

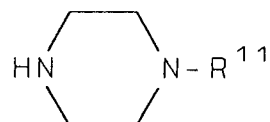
Kompozicijas, savo sudėtimi atitinkančias formulę 27, galima gauti, Fridelio-Kraftso reakcijos metu kompozicijas, savo sudėtimi atitinkančias formulę 9, acilinant su kompozicijomis, kurių sudėtį parodo formulė 26.

Bendrąją formulę 5 atitinkančios kompozicijos - tai naujos kompozicijos, kurios yra naudingi tarpiniai produktai farmakologiškai aktyvioms kompozicijoms gauti. Pastarųjų pavyzdžiu gali būti formulė 1 išreiškiamos kompozicijos. Jas galima gauti, žinomu būdu pašalinus apsauginę grupę iš kompozicijų, savo sudėtimi atitinkančių bendrąją formulę 24,



(24)

kurioje $R1^{IV}$, $R2$, $R3^*$, $R4^*$, Z ir A turi aukščiau nurodytas reikšmes, o $R11$ reiškia amino grupės apsaugai skirtą grupę. Prie tokių apsauginių grupių $R11$ galima priskirti žinomas apsaugines grupes, kurias galima pašalinti hidrolizės arba hidrogenolizės būdais. Jų pavyzdžiais gali būti žemesnysis alkanoilas, formilas ar benzilas. Kompozicijas, savo sudėtimi atitinkančias formulę 24, galima gauti metodais, kurie yra analogiški tiems, kurie buvo parodyti, kalbant apie savo sudėtimi formulę 1 atitinkančių kompozicijų gavimą proceso varijantuose a) arba b) nurodytais būdais. Tuo tikslu kompozicijos, savo sudėtimi atitinkančios bendrąją formulę 25,



(25)

kurioje $R11$ turi aukščiau nurodytą reikšmę reaguoja su kompozicijomis, išreiškiamomis formule 2, arba su rūgštimis, išreiškiamomis formule 10 arba su jų reaktyviais rūgštiniais dariniais. Po to seka reakcijos metu susidariusio produkto redukavimas. Kompozicijų, savo sudėtimi atitinkančių formulę 2, reakciją su kompozicijomis, savo sudėtimi atitinkančiomis formule 25, galima atlikti įprastiniais aminoalkilinio metodo ir tokiomis reakcijos sąlygomis, kurios buvo nurodytos, kalbant apie kompozicijų, savo sudėtimi atitinkančių formulę 2, reakciją su kompozicijomis, kurių sudėtį išreiškia formulė 3. Jeigu $R1^{IV}$ reiškia amino grupę,

kuriai reikia suteikti apsauginę grupę, pasirenkama apsauginė grupė R11 yra kitokia ir ją galima pašalinti, sudarius tokias sąlygas, kurioms esant, apsauginė radikalo R1^{IV} grupė išlieka nepaliesta.

Savo sudėtimi formulę 1 atitinkančios kompozicijos bei farmakologine prasme priimtinos jų rūgšties druskos pasižymi įdomiomis farmakologinėmis savybėmis bei priešuždegiminiu ir antialerginiu poveikiu. Konkrečiai kalbant, šios kompozicijos pasižymi palankiu astminio pobūdžio sutrikimų gydymui profiliu, o taip pat mažu toksiškumu bei geru suderinamumu.

Astma - tai chroniškas uždegiminis plaučių susirgimas, kuriam būdingas epizodiškas grįžtamojo pobūdžio obstrukcijų susidarymas kvėpavimo takuose. Paprastai galvojama, kad astminiai simptomai bei priepuoliai prasideda nuo tam tikro parenchimatозinių ir tarpinių ląstelių tipo, kuris yra žinomas putliųjų ląstelių pavadinimu. Šiose putliosiose ląstelėse yra iš anksčiau susidariusių uždegiminių mediatorių bei spazmogenų, kurių tarpe išsiskiria histaminas. Jos taipogi turi sugebėjimą iš naujo susintetinti visą eilę tarpinių ląstelių, susidarančių iš apvalkalų lipidų. Putliosios ląstelės veikia kartu su daugybe su jomis susijusių kitų ląstelių ir jos visos pasižymi sugebėjimu sintetinti uždegiminius bei pro-uždegiminius mediatorius.

Kol nėra susidariusių alergiją sukeliančių sąlygų, putliosios ląstelės yra jokiame procese nedalyvaujančioje laukimo kva-zi būsenoje. Alerginių reakcijų raktas glūdi aukštų cirkuliuojančių IgE antikūnų koncentracijų buvime. Kuomet šie antikūniai susiriša su atitinkamu antigenu, jie sužadina tiek iš anksčiau susidariusių, tiek ir iš naujo susintetintų kitų mediatorių degranuliaciją ir išsiskyrimą.

Kadangi astma yra uždegiminis obstrukcinio pobūdžio plaučių susirgimas, jo gydymas pagrįstas iš esmės dvejais būdais: simpto-

matinių nusiskundimų palengvinimu, tuo tikslu paskiriant vartoti praplečiančias bronchus priemones, tokias, kaip β tipo simpatinę nervų sistemą sužadinančias ar slopinančias priemones, ksantino darinius bei anticholinergines priemones, vartojant tokias prieš uždegiminiu aktyvumu pasižyminčias medžiagas, kaip dinatrio kromoglicinatas ir steroidus. Kitu būdu yra tikslinė terapija, orientuota į konkrečius mediatorius, tokius, kaip histaminas. Gydytas, kuriuo siekiama palengvinti simptominius nusiskundimus, tinka beveik 50% astminių susirgimų atveju, tačiau jis nei kiek nepadaeda pašalinti priežastis, tai yra, uždegimą. Vartojant aktyvias prieš uždegimines priemones, galima uždegiminį procesą kontroliuoti, tačiau jos dažnai turi nepageidautino pašalinio poveikio ir yra naudojamos kartu su praplečiančiomis bronchus priemonėmis. Tikslinės terapijos, orientuotos tiksliai į vieną konkretų mediatorių, visiškai nepakanka, kadangi tokių mediatorių yra daugybė.

Ši išradimą atitinkanti medžiaga pasižymi tuo, kad joms būdingas prieš uždegiminis aktyvumas ir yra nukreiptos prieš vieną ar daugiau kaip prieš vieną iš trijų mediatorių, histamino, leukotrienų ir trombocitų skaudų faktoriaus tipų, kurie ne tik dalyvauja aštriuose bronchų spazmų reiškiniuose, bet taipogi palaiko chronišką uždegiminį procesą arba per mediatorius – konkrečius receptorių taipogi aktyviai veikia atitinkamas numatytas ląsteles.

Prieš uždegimines ir antialergines šių kompozicijų savybes galima pdeemonstruoti standartiniais farmakologinių bandymų metodais, atliekamais tiek laboratorinėse sąlygose, tiek ir gyvame organizme.

Bandymų metodų aprašymas

1. Histamino sukeltos pasyvaus odos anafilaktiškumo bei histamino sukeltos anafilaktinės odos reakcijos susilpninimo nustatymas.

Pasyvaus odos anafilaktiškumo reakcija buvo atlikta, vadovaujantis Goose ir kt. (GOOSE et al) (J.N.IMMUNOLOGY 16 (1969), 749) bei Martino ir kt. (MARTIN et al.) aprašytais metodais (ARCH. PHARMACOL, 31 t (1981), 186).

Bandymų metu naudotas turtingas IgE kiaušinių baltymo imuninis serumas buvo gautas iš imunizuotų Brauno-Norvegijos žiurkių. Imunizavimo tikslu žiurkėms į raumenis buvo suleista 100mg kiaušinio baltymo su BORDETEZIA PERTUSSIS sustensija (VAXICOQ^R, gamintojas: INSTITUT MERIEUX, turinčios 5×10^9 organizmų ir 1,25 mg $Al(OH)_3$). Po 20 dienų imunitetui padidinti šiems gyvūnams buvo dar kartą į raumenis suleista 10mg kiaušinio baltymo tirpalo 0,5ml fiziologinio natrio chlorido tirpalo. Dar po keturių dienų iš gyvūnų buvo paimtas ir centrifugoje apdirbtas kraujas. Tokiu būdu gautas imuninis serumas buvo laikomas - 20°C temperatūroje iki vartojimo.

Pasyvaus odos anafilaksiškumo bei histamino sukeltos anafilaktinės odos reakcijos susilpnėjimas buvo nustatinėjamas sekančiu būdu:

Sprago-Daulio (SPRAQUE-DAWLEY) žiurkėms, turinčioms kūno svorį nuo 150 iki 180 gramų, po oda į vieną šoną buvo įleista 50 μ l IgE turtingo kiaušinio baltymo imuninio serumo, santykiu 1:75 atskiesto fiziologiniu natrio chlorido tirpalu. Tai buvo atlikta, siekiant pasyviai padidinti jautrumą kiaušinio baltymui.

Peaslinkus 24 valandoms po taip atlikto jautrumo padidinimo, Martino ir kitų (MARTIN et al.) nurodytu būdu buvo suleista

tirpalo, susidedančio iš 8,25 mg/kg kiaušinio baltymo ir 26,4 mg/kg mėlynų dažų (Evanso mėlynio) (EVANS BLUE). Tai buvo atlikta, siekiant sukelti pasyvų odos anafilaktiškumą. Dėl kiaušinio baltymo poveikio toje vietoje, kur buvo išvirkštas imuninis serumas, įvyko vietinė anafilaktinė reakcija.

Histamino sukeltai anafilaktinei odos reakcijai nustatyti gyvūnams po oda į kitą šoną buvo suleista 50 μ l fiziologinio druskos tirpalo, savo sudėtyje turinčio 0,8 mg/l histamino. Ši injekcija buvo atlikta tiesiog betarpiškai prieš išvirkščiant tirpalo, savo sudėtyje turinčio kiaušinio baltymo bei mėlynų dažų.

Bandymo vykdymo dienomis bandomosios medžiagos būdavo ištirpinamos distiliuotame vandenyje, savo sudėtyje turinčiame 1% pagal tūrį dimetilformamido ir 1% pagal tūrį TWEEN^R20 (polioksietilen (20) sorbitanmonolaurato). Vieną valandą prieš leidžiant kiaušinio baltymą, kiekvienam gyvūnui per ryklę būdavo duodama 2×10^{-5} mol/kg bandomosios medžiagos, ištirpintos 0,5 ml tirpalo. Kontrolinei grupei palyginimo tikslais būdavo duodama tiktai tirpalo. Praslinkus 30 minučių po kiaušinio baltymo išvirkštimo, buvo įvertintos šios injekcijos sukeltos pabrinkiminės anafilaktinės ir anafilaktoidinės (sukeltos histamino) reakcijos, pasireiškiančios pabrinkimų susidarymu, patinimu ir mėlynų dažų išsiliejimu. Įvertinimas būdavo atliekamas, vizualiai nustatant, koku laipsniu mėlynai dažai pasirodo pabrinkimo kraštuose. Naudojantis palyginamosiomis lentelėmis ir lyginant su bandomąja medžiaga nepaveiktų kontrolinių gyvūnų reakcijomis, buvo nustatomas procentinis bandomųjų medžiagų sukeliamas anafilaktinių bei anafilaktoidinių reakcijų stabdymas.

Lentelėje A parodyta, kokie rezultatai buvo gauti, naudojant kompozicijas, savo sudėtimi atitinkančias formulę 1. Savo sudėtimi formulę 1 atitinkančių kompozicijų pavyzdžių numeraci-

Lentelė 1

Bandomosios medžiagos
pavyzdžio numeris

Lėtinantis odos anafilaktines ir anafilaktoidines reakcijas poveikis žiurkėse. Reakcijos stabdymas, dozės dydžiui esant 2×10^{-5} mol/kg. Duomenys sutvarkyti daliai.

Pasyvus odos anafilaktiškumas

Histamino sukeliamos anafilaktoidinės reakcijos

1	98	85
3	100	93
4	55	55
7	75	35
9	90	80
10	83	75
11	100	93
12	25	25
13	83	68
14	65	25
15	85	65
16	85	73
17	45	25
18	90	80
19	95	95
20	100	95
21	95	90
23	100	95
24	55	60
25	100	100
26	95	90
27	100	95
28a	100	90
28b	100	85
73	100	95
76	100	100
33	100	93
35	75	58
37	60	58
38	63	60
39	85	65
40	70	43

42	50	45
46	35	25
47	50	20
48	25	35
50	60	50
54	93	73
55	80	50
56	80	50
57	100	95
59	95	95
60	100	95
61	100	100
62	100	95
63	100	95
65	100	95
66	80	70
67	100	95
77	60	30
81	86	82
90	81	77
91	86	87

2. Minimalios toksiškos dozės nustatymas

Pelių patinai, sveriantys po 20-25 gramus, oraliniu būdu gavo po 300 mg/kg bandomosios medžiagos. Po to gyvūnai buvo 3 valandas stebimi, laukiant toksiškumo simptomų pasirodymų. Be to, 24 valandas po bandomosios medžiagos priėmimo buvo fiksuojami visi simptomai bei mirties atvejai. Taipogi buvo stebimi ir fiksuojami visi ^{kiti} su tuo susiję simptomai. Mirties atveju arba pastebėjus rimtą toksiškumo simptomą, kitoms pelėms būdavo duodamos vis mažesnės dozės. Pati žemiausia mirties arba rimtų apsinuodijimo simptomų atsiradimo priežastimi buvusi dozė toliau pateiktoje lentelėje B yra nurodyta kaip minimali toksiškumo dozė.

Lentelė B

Bandomosios medžiagos pavyzdžio numeris	Minimalaus dydžio toksiška dozė, skaičiuo- jant mg/kg pelės svorio. Duomenys sutvar- kyti dalinai
1	100
3	300
11	100
13	100
14	300
35	300
38	300
39	300
40	300
42	100
54	300
55	300
56	300
57	300

3. Antihistamino (H_1) poveikio tyrimas, pagrįstas histamino (H_1) receptoriaus antagonizmo tyrimu laboratorinėse sąlygose.

Norint ištirti histamino (H_1) receptoriaus antagonizmą šioms medžiagoms, laboratorinėse sąlygose buvo nustatytas jų lėtinantis poveikis histamino sukeliams lygiųjų izoliuoto organo raumenų susitraukimui. Tuo tikslu buvo naudojamos nuo klubikaulio paimtos izoliuotos organo juostelės. Patalpintos į fiziologinio druskos tirpalo pripildytą vonią, į histamino poveikį jos reaguoja susitraukimu. Įpylus šį išradimą atitinkančių kompozicijų, šis histamino sukeltas lygiųjų žarnos raumenų juostelių susitraukimas sumažėja. Susitraukimų sumažėjimo laipsnis parodo, kokį antihistamininį veiklumą turi šios kompozicijos. Šis tyrimas atliekamas analogiškai metodui, kurį pirmasis aprašė MAGNUS (PFLÜGERS ARCH. 102, 123 (1904)).

Eksperimentinis susitraukimus lėtinančio poveikio nustaty-

mas, kuri sukelia 5×10^{-6} molekulinė histamino koncentracija ant izoliuoto lygiojo jūros kiaulytės klubinės žarnos raumens.

Bandymui atlikti buvo paimti 1,5 cm ilgio Dankino Hartlio (DUNKIN HARTLEY) jūros kiaulytės klubinės žarnos gabaliukai. Bandomųjų jūros kiaulyčių kūno svoris buvo nuo 300 iki 500 gramų. Kiekvienas toks gabaliukas buvo patalpintas į vonią, pripildytą 10 ml Krebso-Henzelaito (KREBS-HENSELEIT) fiziologinio druskos tirpalo ir prijungtas prie paprasčiausio aparato, skirto klubinės žarnos juostelės ilgio pasikeitimo matavimui izotoniniu būdu (prie automatinio CRIASTER tipo matavimo aparato). Tokiu būdu, organas patirdavo 1 g tempimą. Vonios buvo palaikomas 7.4 dydžio pH ir atliekamas aeravimas, panaudojant mišinį, susidedantį iš 5% CO ir 95% O₂. Pusiausvyros fazei pasibaigus, būdavo sukeliamas izotoninis audinio susitraukimas. Tuo tikslu į galutinę 5×10^{-6} mol/l koncentraciją būdavo įpilama histamino ir po 30 sekundžių trukmės kontaktavimo laiko atliekamas praplovimas. Tolimesniam bandymui atrenkami tik tie audiniai, kuriuose būdavo užfiksuoti trys pasikartojantys susitraukimai, vykstantys kas 10 minučių. Po to į galutinę 5×10^{-6} mol/l koncentraciją pilama bandomosios medžiagos ir po 30 sekundžių trukmės sąlyčio laiko histamino kiekis būdavo papildomas iš naujo iki 5×10^{-6} mol/l koncentracijos. Susidarčios koncentracijos matavimai atliekami per 30 sekundžių laikotarpį. Po to per 10 minučių laikotarpį būdavo keletą kartų atliekamas audinio plovimas. Po to, įpylus histamino, būdavo iš naujo sužadinamas audinio susitraukinėjimas. Pasitaikantys susitraukimai būdavo matuojami 30 sekundžių trukmės laikotarpiu. Būdavo nustatomas skirtumas tarp susitraukimų amplitudės, pasiektos vien tik histamino įpylimo dėka ir susitraukimų amplitudės, gaunamos panaudojus bandomąją medžiagą. Gautieji rezultatai būdavo apskaičiuojami kaip procentais išreikštas sulėtinimas.

Toliau pateiktoje lentelėje C parodyti rezultatai, kurie buvo gauti, dirbant aukščiau aprašytu metodu ir naudojant bandomąsias medžiagas. Lentelėje nurodyta, kokią lėtinantį poveikį histamino sukeltiems susitraukimams turi bandomoji medžiaga, praslinkus po jos pavartojimo 30 sekundžių ir 10 minučių.

Lentelė C

Bandomosios medžiagos (H₁) receptoriaus antagonizmas laboratorinėse sąlygose. Procentais išreikštas bandomųjų medžiagų lėtinantis poveikis histamino sukeltiems klubinės žarnos raumens susitraukimams, histamino koncentracijai esant 5×10^{-6} mol/l ir bandomosios medžiagos koncentracijai 10^{-6} mol/l

po 30 sekundžių

Po 10 minučių

1	42	88
3	15	57
9	10	78
10	47	92
11	21	84
13	33	63
15	29	78
16	42	55
18	29	72
19	26	83
20	27	77
21	9	56
23	7	38
24	81	94
25	10	77
26	15	42
27	33	92
28a	25	24
28b	6	14
29	7	30
76	3	67
33	45	96
35	25	78

37	24	61
42	52	54
43	11	23
48	35	48
50	24	50
54	8	94
57	20	80
60	9	37
62	13	72
63	17	67
656	21	48
66	10	71
67	59	93
80	15	63
90	19	88
91	16	83
78	12	92
31	31	89
83	12	52
95	10	71

4. Nukreiptų prieš trombocitus skatinanti faktorių veiksmų įtakos įvertinimas laboratorinėse sąlygose

Trombocitus skatinantis faktorius - tai fosfolipidinis mediatorius, pasireiškiantis keliais būdais. Trombocitų sankaupų susidarymo skatinimas sukelia ilgai trunkančius bronchų susitraukimus bei kvėpavimo takų hiperreaktyvumą.

Bandomųjų medžiagų įtaka trombocitų sankaupų susidarymui, kurį palengvina trombocitus skatinančio faktoriaus įvedimas į iš triušio kraujo gaunamą trombocitų suspensiją, buvo ištirta Mikashimos ir kitų (MIKASHIMA et al.) aprašytu metodu (JAP. J. PHARMACOL. 44 (1987) 387-391).

Bandymams naudojama iš triušio kraujo gaunama trombocitų suspensija, turinti 4×10^9 trombocitų viename mililitre. Ji buvo

pilama į buferinį TYRODE tipo tirpalą, turintį pH 7.4. TYRODE tipo tirpalas – tai vandeninis tirpalas, kurio 1 litre yra 136,9 mmol NaCl, 2,68 mmol KCl, 2,31 mmol CaCl₂, 1,0 mmol MgCl₂, 11,9 mmol NaHCO₃, 1,45 mmol NaH₂PO₄ ir 5,55 mmol gliukozės. Šis tirpalas buvo modifikuotas, tuo tikslu į jį pridedant 1,3 mM/l CaCl₂ ir 2,5 g/l želatino. Trombocitai buvo gaunami iš 10 ml kraujo mėginių, paimtų iš kiekvieno iš trijų triušių (Naujosios Zelandijos hibridų, kūno svoris 3-4 kg). Tuo tikslu kraujo mėginiai buvo veikiami etilendiamintetraacto rūgštimi ir išplauti Artli ir kitų (ARTLEY et al) nurodytu metodu (BRIT. J. HÆMATOL. 19 (1990), 7-17). Po to savo sudėtyje daug trombocitų turinti plazma buvo iš pradžių atskirta centrifugavimo būdu (20 minučių prie 400 Xg). Vėl atlikus 15 minučių trukmės centrifugavimą prie 1400 Xg, nuo plazmos buvo atskirti trombocitai. Po centrifugavimo nuosėdų pavidalu likusieji trombocitai buvo pakartotinai suspenduoti neturinčiame savo sudėtyje kalcio buferiniame TYRODE tipo tirpale. Po to buvo įpilta 0,4 mmol lizino acetilsalicilato ir po 15 minučių buvo atliktas pakartotinis kraujo trombocitų nusodinimas. Nuosėdos buvo resuspenduotos aukščiau paminėtame TYRODE tipo buferiniame tirpale, o trombocitų kiekis gautojoje suspensijoje buvo priderintas prie pageidaujamo kiekio.

Reagentu buvo naudojamas 40×10^{-9} molių trombocitus skatinančio faktoriaus tirpalas. Šis tirpalas buvo ruošiamas iš $1,8 \times 10^{-3}$ molių pradinio tirpalo chloroforme. Tuo tikslu 10 ml pradinio tirpalo bandinio buvo išgarinta iki sausumo, o po to vėl ištirpinta 180 μ l modifikuoto TYRODE tipo tirpalo, įpylus į jį 0,25% jautienos serumo baltymo. Iš jo buvo paruošti 10^{-5} molių tirpalai, kurie buvo laikomi užšaldyti. Atitinkamai praskiesti tokių tirpalų mėginiai buvo naudojami bandymams.

Bandymams atlikti 50 μ l trombocitų tirpalo ir 10 μ l 40×10^{-5} molių numatytos ištirti kompozicijos tirpalo, buvo supilami į 330 ml modifikuoto TYRODE tipo buferinio tirpalo, maišant (1000 apsisukimų per minutę greičiu) agregavimo mėgintuvėlyje, turinčiame nedidelę magnetinę maišyklę. Tai atitinka galutinę 10^{-5} mol/l bandomosios medžiagos koncentraciją. Po 90 sekundžių trukmės išankstinės inkubacijos periodo papildomai įpilama 10 μ l trombocitus skatinančio faktoriaus preparato. Toliau 4-5 minutes kompiuterizuotu agregometru buvo matuojama agregavimo mėgintuvėliuose vykstanti agregacija.

Agregacija, vykstanti mėgintuvėliuose, į kuriuos pripilta tiksliai trombocitų suspensijos, buvo įvertinta 0%. Agregacija, vykstanti mėgintuvėliuose, į kuriuos pripilta eritrocitų suspensijos ir trombocitus skatinančio faktoriaus preparato, buvo įvertinta 100%. Buvo išmatuota agregacija, vykstanti mėgintuvėlyje esant bandomųjų medžiagų (tai yra, dėl trombocitus skatinančio faktoriaus slopinimo trombocitų agregacijos padidėjimo metu) ir nuo jos procentine išraiška būdavo apskaičiuojamas šių medžiagų sąlygojamas agregacijos padidėjimas.

Žemiau pateikiamoje lentelėje D parodyti rezultatai, kurie buvo gauti, aukščiau aprašytuoju metodu dirbant su savo sudėtimi formulę 1 atitinkančiomis kompozicijomis.

Lentelė D

Bandomosios medžiagos pavyzdžio numeris	Nukreiptų prieš trombocitus skatinančių faktorių veiksmų įtakos įvertinimas laboratorinėse sąlygose. Dėl trombocitus skatinančio faktoriaus slopinimo triušių kraujyje esančių trombocitų agregacijos padidėjimas, tuo tikslu vartojant 10^{-5} mol/l koncentracijos bandomąsias medžiagas (duomenys išreikšti %)
---	---

1	97
3	100
	--

7	100
8	100
9	73
10	94
11	89
12	100
13	93
14	86
15	85
16	73
19	83
20	17
21	91
23	100
24	80
25	43
26	89
27	83
73	99
76	99
33	71
35	56
37	28
40	100
46	91
47	95
54	75
55	40
56	42
57	86
59	89
60	44
61	83
62	70
63	98
65	100
66	100
67	76
77	100
80	72

85	100
86	100
89	100
90	64
91	58
79	71
78	98
31	95
32	100
83	100
87	100
93	100
96	98
97	99

5. Ciklooksigenazės ir 5-lipoksigenazės slopinimo nustatymas laboratorinėse sąlygose

Ivykus ląstelės sužadinimui, jos membranoje esanti arachidoninė rūgštis metabolizuojasi svejais būdais. Dėl fermento 5-lipogenazės (5-LO) poveikio susidaro leukotrienai, tame tarpe ir leukotrienas C_4 . Veikiant fermentui ciklooksigenazei (CO), susidaro prostanooidai. Laboratorinėse sistemose šie metabolitai sekretuojasi iš ląstelės.

Norint ištirti ciklooksigenazę ir 5-lipoksigenazę slopinančias savybes, buvo patikrinta, kokią slopinančią įtaką turi bandomosios medžiagos arachidoninės rūgšties darinių leukotrieno C_4 (LTC_4) ir 6-keto-pristaglandino $F_{1\alpha}$ (6-keto- $PGF_{1\alpha}$) biosintzei. Tyrimai buvo atliekami laboratorinėse sąlygose, panaudojant peritonines makrofagines pelių ląsteles. Tuo tikslu Skoto ir kitų (SCOTT et al) (J. EXP. MED. 152 (1980), 324-335) bei Fradlino ir kitų (FRADLIN et al) (PROTAGLANDINS, 33 (1987), 579-589) aprašytu metodu buvo atliktas pelių peritoninių makrofaginių ląstelių stimuliavimas zimoranu ir tokiu būdu nustatytas LTC_4 ir 6-keto-

Ląstelių terpė, savo sudėtyje turinti 8-10 savaičių amžiaus pelių patinų peritoninių ląstelių, buvo paruošta žinomu būdu. Buvo panaudotas pirktinis ląstelių kultūros tirpalas (RPMI 1640, gaminamas firmos MESSRS GIBCO), į kurią, vadovaujantis Boni ir kitų (BONNEY et al.) paruoštu receptu, buvo įpilta heparino (10 tarptautinių vienetų/ml) ir antibiotikų (B10 - CHEM.J. 176 (1978) 422-433). Ląstelių koncentracija šioje suspensijoje buvo nustatyta 10^6 ląstelių/ml, o po to ją tolygiai paskirstė titravimo lėkštelėse, turinčiose 24 vieno ml talpos titravimo šulinėlius. Lėkštelės buvo laikomos dvi valandas drėkinamame inkubatoriuje, pripildytame 7% CO_2 prisodrinto oro. Po to prie titravimo šulinėlio sienelių neprilipusios ląstelės buvo pašalintos, jas paprasčiausiai nuplaunant. Likusios prie sienelių prilipę mikrofaginės ląstelės buvo maždaug 12 valandų inkubuojamos suspensijos terpėje, į kurią buvo įpilta 0,1% jautienos serumo baltymo. Po to šią suspensijos terpę pakeitė subalansuotu pagal Hanksą druskos tirpalu, savo sudėtyje turinčiu 10 mM hidroksietil-piperazinoetansulfominės rūgšties, į jį įpylus 0,1% stiprumo bandomųjų medžiagų tirpalo, paruošto ištirpintame vandenyje 1% stiprumo dimetilformamide arba vien tiktai tirpiklio. Praslinkus 15 minučių, buvo atliktas arachidoninės rūgšties metabolizmo stimuliavimas, tuo tikslu į kiekvieną titravimo šulinėlį įpilant po 10 dalelyčių zimorano (= glikoproteino mišinio, izoliuoto nuo šulinėlio su alaus mielėmis sienelių, *Saccharomyces cerevisiae*, gaminamo firmos SIGMA CHEMICAL Co, Minchene). Po dviejų valandų buvo patikrintas 6-keto- $\text{PGF}_1\alpha$ ir ITC_4 kiekis kiekviename viršutinėje dalyje susikaupusiame bandinyje. Tai buvo atlikta Pradele ir kitų (PRADELIES et al.) nurodytu būdu atlikus fermentų imuniteto patikrinimą (ANALYTICAL CHEM. 57 (1985) 1170-1173). ITC_4 ir 6-keto- $\text{PGF}_1\alpha$ kiekis buvo nustatinėjamas, palyginant su lyginamuoju

tinkamų bandinių skiedinių santykiu (santykis 1:50 lyginamas su santykiu 1:250 LTC₄ nustatinėjimo atveju ir santykis 1:250 lyginamas su santykiu 1:1250 nustatinėjant 6-keto-PGF₁^α). Norint nustatyti, kokią slopinantį poveikį turi 10⁻⁵ molių koncentracijos kompozicijos, buvo nustatytas kontrolinių eikosanoidų kiekis ir pagal jį apskaičiuotas slopinantis poveikis. Rezultatai buvo išreiškiami slopinimu %, palyginus jį su zimorano pagalba atliktais matavimais. Šio bandymo metu gauti rezultatai parodyti lentelėje E.

Lentelė E

Bandomosios medžiagos pavyzdžio numeris	Slopinantis poveikis zimozanu stimuliuotose pelių peritoninėse makrofaginėse ląstelėse, naudojant 10 ⁻⁵ mol/l koncentraciją. Bandymas atliktas laboratorinėse sąlygose. Gauti rezultatai išreikšti %.	
	6-keto-PGF ₁ ^α išsi- skyrimas	LTC ₄ išsiskyrimas
1	23	24
3	20	37
4	20	44
7	49	56
8	74	99
9	19	62
12	53	97
14	25	55
16	18	17
19	5	55
20	42	0
21	64	95
23	43	94
25	24	69
26	68	89
27	10	61
73	29	90
76	67	75
33	21	4
35	51	75

37	32	13
39	8	60
42	76	15
43	57	24
47	69	
55	41	45
59	43	80
61	65	98
62	64	94
63	38	98
65	52	89
66	72	33
67	36	66
77	42	74
82	58	9
85	52	62
81	16	29
84	46	20
89	32	51
90	56	66
91	54	81
79	52	71
83	29	34
80	12	39
87	20	23

Aukščiau aprašytų sau būdingų poveikių dėka savo sudėtimi formulę 1 atitinkančios kompozicijos yra tinkami priešuždegiminiai ir antialerginiai medikamentai stambiuųjų žinduolių, o ypač žmonių uždegiminiais ir alerginiams susirgimams gydyti. Minėtosios aktyviosios šį išradimą atitinkančios kompozicijos gali daryti poveikį keletu būdų, kadangi jų aktyvumas yra nukreiptas prieš keletą pagrindinių su uždegiminiais procesais ir astminiais nusiskindumais susijusių mediatorių.

Šio aktyvumo profilio dėka galima padaryti prielaidą, jog, gydant tiek alerginio, tiek ir nealerginio pobūdžio astmos simp-

tomus, ši išradimą atitinkančios kompozicijos sumažina ne tik su astminiais susirgimais susijusių nusiskundimų skaičių, bet taipogi gali palengvinti su jais susijusius uždegiminius procesus. Vartojimo dozės gali būti skirtingos kiekvienam žmogui ir gali kisti priklausomai nuo gydomos būsenos tipo, nuo vartojamos medžiagos bei nuo vartojimo formos. Pavyzdžiui, parenteriniam vartojimui skirtose receptūrose paprastai bus mažiau aktyviųjų medžiagų negu originaliu būdu vartojamuose preparatuose. Vis dėlto, stambiesiems žinduoliams, o ypač žmonėms, tinka tokios farmacinės formos, kurių vienoje dozėje yra nuo 10 iki 250 mg aktyviosios medžiagos.

Skirtos medicininiam vartojimui savo sudėtimi formulę 1 atitinkančios kompozicijos gali būti derinamos su įprastinėmis farmacinėmis pagalbinėmis priemonėmis ir išleidžiamos farmacinių preparatų, turinčių, pavyzdžiui, tablečių, kapsulių, žvakučių ar tirpalų formą pavidalu. Šie farmaciniai preparatai gali būti gaminami žinomais metodais, panaudojant tokias įprastines kietas indiferentines sudėtines vaistų dalis, kaip, pavyzdžiui, laktozę, krakmolą arba talką ar skystus parafinus bei tokias įprastines farmacines pagalbines priemones, kaip, pavyzdžiui, tabletes ardančios medžiagos, tirpiklius ir/arba apsaugines medžiagas.

Sekančiais pavyzdžiais norima ši išradimą pailiustruoti smulkiau ir neapribojant jo apimtį.

Kiekvienos naujos medžiagos struktūra buvo patvirtinta spektroskopiniais tyrimais, o ypač infraraudonųjų ir branduolinių magnetinių rezonansų spektrų analize, o taip pat ir elementine analize. Tarpinių produktų grynumui kontroliuoti buvo naudojama plosluoksnė chromatografija.

Pavyzdys 1: 5,6-Dihidro-2-metil-1-{2-[4-(4-metilpiridin-2-yl) piperazin-1-yl] etil}-4-H-pirola [3,2,1-ij] chinolinas

A) 266,4 gramo 1,2,3,4-tetrahidrochinolino buvo įdėta į mišinį, susidedantį iš 330 mililitrų 12N druskos rūgšties ir 800 gramų ledo. Į šį mišinį dviejų valandų laikotarpiu, temperatūrą laikant žemiau 5°C, buvo lėtai pilamas 165 gramų natrio nitrito, ištirpinto 500 mililitrų vandens, tirpalas. Susidariusiam reakcijos mišiniui buvo leidžiama per vieną valandą sušilti iki kambario temperatūros ir po to buvo atliktas ekstragavimas po 500 mililitrų dozuotomis porcijomis toluolo. Organinė fazė būdavo atskiriama, keturis kartus praplaunama 300 mililitrų vandens porcijomis, išdžiovinama ir išgarinama. Nuosėdose rudoko tepalo pavidalu susidarydavo 269 nevalyto 1,2,3,4-tetrahidro-1-nitrozochinolino.

B) Į vieną litrą iki maždaug 5°C ataušinto tetrahidrofurano buvo lėtai pilama 50,5 gramo ličio aliuminio hidrido. Pylimo metu buvo palaikoma temperatūra tarp 5°C ir 10°C. Vėliau šiam mišiniui buvo leidžiama sušilti iki maždaug 15°C temperatūros. Keturių valandų laikotarpiu, palaikant temperatūrą tarp 15°C ir 20°C į reakcijos mišinį būdavo supilama tirpalo, susidedančio iš aukščiau nurodytu būdu gauto 1,2,3,4-tetrahidro-1-nitrozo-chinolino, ištirpinto 500 mililitrų tetrahidrofuzano. Taip paruoštas reakcijos mišinys būdavo dar 1,5 valandos palaikomas kambario temperatūroje. Reakcijos mišinio apdirbimo tikslais jis būdavo ataušinamas iki 5°C temperatūros, o po to hidrolizuojamas, įpilant iš pradžių mišinio, susidedančio iš 50 ml vandens ir 50 ml tetrahidrofurano, o po to - 50 ml 15% stiprumo vandeninio natrio hidroksido tirpalo, o vėliau dar 50 ml vandens. Po to susidariusios nuosėdos būdavo išfiltruojamos ir išplaunamos dichlormetanu. Toliau jungtiniai koncentratai būdavo koncentrujami, o pasilikusios

nuosėdos ištirpinamos dichlormetane. Susidaręs tirpalas išplau-
namas vandeniu, išdžiovinamas ir išgarinamas. Rudoko tepalo pa-
vidalu gaunama 85,1 gramo nevalyto 1-amino-1,2,3,4-tetrahidrochi-
nolino.

C) 85 gramai aukščiau aprašytu būdu gauto produkto būdavo
kaitinama su atgaliniu aušinimu vieną valandą 80° temperatūroje
mišinyje, susidedančiame iš 99,2 gramų etilo levulinato (etil 3-
acetilpropionato), 852 ml acto rūgšties ir 52,5 ml 12N druskos
rūgšties. Po to reakcijos mišinys būdavo ataušinamas iki 50°C tem-
peratūros, organinis tirpiklis didžiaja dalimi išgarinamas ir pa-
pildomai įpilama 200 ml vandens. Vandeninis reakcijos tirpalas bū-
davo neutralizuojamas prisotintu natrio bikarbonato tirpalu ir
ekstraguojamas dichlormetanu. Dichlormetano fazė būdavo atskiria-
ma, išplaunama vandeniu, išdžiovinama virš natrio sulfato, iš-
filtruojama ir išgarinama. Nuosėdų pavidalu gaunama 159,9 gramo
dervingo rudoko nevalyto produkto. Jis ištirpinamas etanole, tu-
rinčiame savo sudėtyje 2% toluolo ir išvalomas chromatografiniu
būdu ant nedidelės silikagelio kolonėlės, kaip eluentą panaudo-
jant toluolą/etanolą, sumaišytą santykiu 98:2. Ištekantis iš ko-
lonėlės eliuatas išgarinamas, o pasiliekančios nuosėdos, kuriose
be etil- 5,6-dihidro-2-metil-4H-pirola [3,2,1-ij] chinolin-1-
acetato dar yra atitinkamos rūgšties priemaišų, ištirpinama 200
ml dichlormetano. Rūgštinio turinio pašalinimo sumetimais šis tir-
palas išpalunamas 10% stiprumo vandeniniu natrio hidroksido tir-
palu. Po to jis plaunamas vandeniu iki taps neutraliu, o organi-
nė fazė atskiriama, išdžiovinama virš natrio sulfato ir išgarina-
ma. Rudoko tepalo pavidalu gaunama 118,8 nevalyto etil 5,6-dihid-
ro-2-metil-4-pirola [3,2,1-ij] chinolin-1-acetato.

D) Į 500 ml ataušinto iki 5°C temperatūros tetrahidrofura-
no įpilama 17,4 gramo ličio aliuminio hidrido. Po to temperatūrai

leidžiama pakilti iki maždaug 15°C , ir pradedamas lėtai pilti tirpalas, susidedantis iš 59 gramų aukščiau nurodytu būdu gauto eterio, ištirpinto 500 ml tetrahidrofurano. Visa tai atliekama per tris valandas, temperatūrą laikant žemiau 22°C . Reakcijos mišiniui leidžiama dar viena valandą reaguoti kambario temperatūroje. Reakcijos mišinio apdirbimo tikslais jis ataušinamas iki maždaug 5°C temperatūros ir, kad įvyktų hidrolizė, pirmiausiai pilamas mišinys, susidedantis iš 17 ml vandens ir 17 ml tetrahidrofurano, o po to - 17 ml 15% stiprumo vandeninio natrio hidroksido tirpalo. Susidarančios nuosėdos išfiltruojamos ir išplauamos dichlormetanu. Organinės kilmės filtratai koncentruojami, nuosėdos surenkamos dichlormetane, o dichlormetano fazė plaunama vandeniu, džiovinama ir garinama. Gelsvųjų miltelių pavidalu gaunama 44,3 gramo 5,6-dihidro-1-(2-hidroksietil)-2-metil-4H-pirola [3,2,1-ij] chinolino.

E) Tirpalas, paruoštas iš 44 gramų aukščiau nurodytu būdu gauto produkto ir 250 ml chloroformo, ataušinamas iki temperatūros nuo 10°C iki 15°C . Į jį lėtai pilama tirpalo, susidedančio iš 41,5 gramo fosforo tribromido, ištirpinto 85 ml chloroformo ir gautasis reakcijos mišinys kaitinamas su atgaliniu aušinimu vieną valandą. Norint reakcijos mišinį apdirbti, atliekamas jo hidrolizavimas, tuo tikslu sumaišant jį su ledo ir vandens mišiniu, o po to ekstraguojant chloroformu. Organinė fazė atskiriama, išplaunama 100 ml 10% stiprumo vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu, o po to dar ir vandeniu, išdžiovinama ir koncentruojama. Nuosėdų pavidalu susidaro 62,8 gramo rusvo tepalo. Visa tai rekristalizuojama ~~62,8~~ iš absoliutaus spirito ir gaunama 33,7 gramo 1-(2-brometil)-5,6-dihidro-2-metil-4H-pirola [3,2,1-ij] chinolino, kuris būna balto kremo spalvos miltelių pavidalo.

F) 10 gramų aukščiau nurodytu būdu gauto produkto, 7,64 gramo 1-(4-metilpiridin-2-yl) piperazino, 0,6 gramo kalio jodido ir 10,1 ml trietilamino kaitinama su atgaliniu aušinimu 1,5 valandos prie 90°C temperatūros 100 ml dimetilformamido. Norint reakcijos mišinį apdirbti, jis išgarinamas, pasilikę nuosėdos surenkamos į vandenį ir atliekamas viso mišinio ekstragavimas dichlormetanu. Dichlormetano fazė atskiriama, išplaunama 10% stiprumo vandeninio natrio hidroksido tirpalu, o po to plaunama vandeniu iki taps neutrali ir koncentruojama. Nuosėdose rusvo tepalo pavidalu randama 14,6 gramo nevalyto junginio. Ji išvaloma chromatografiniu būdu ant nedidelės silikagelio kolonėlės, iš pradžių kaip eliuentą panaudojant toluolą, o vėliau santykiu 95:5 paruoštą toluolo/etanolio mišinį. Gaunama 9,7 gramo kieto 5,6-dihidro-2-metil-1-{2-[4-metilpiridin-2-yl] piperazin-1-yl} etil}-4H-pirola [3,2,1-ij] chinolino.

Norint paversti atitinkamu trihidrochloridu, aukščiau nurodytu būdu gauta bazė ištirpinama izopropanole. Į izopropanolinį junginio tirpalą įpylus izopropanolinės 2.3N druskos rūgšties, išsikristalيزuoja to junginio trihidrochloridas. Susidarančio 5,6-dihidro-2-metil-1-{2-[4-(4-metilpiridin-2-yl) piperazin-1-yl] etil)} -4H pirola [3,2,1-ij] chinolino trihidrochlorido tirpimo temperatūra yra 254°C.

Pavyzdys 2: 5,6-dihidro-2-metil-1-{2-[4-fluorbenzoil)-piperidin-1-yl] -etil} -4H-pirola [3,2,1-ij] chinolinas.

A) 100 gramų piperidin-4-karboninės rūgšties buvo kaitinama su atgaliniu aušinimu ir maišant keturias valandas prie 135°C temperatūros 400 ml acto anhidrido. Po to mišiniui buvo leista atvėsti iki kambario temperatūros. Norint šį reakcijos mišinį paruošti, jis buvo išgarintas, kad pasišalintų acto anhidridas,

o, garinimui einant į pabaigą, buvo keletą kartų įdėta toluolo. Garinimui pasibaigus, nuosėdų pavidalu liko kieta rusvai gelsvos spalvos produkto. Jis buvo suspenduotas 300 ml diizopropilo eterio ir dichlormetano mišinio, ataušintas iki 0°C temperatūros ir išfiltruotas. Gauta 65 gramai nevalytos 1-acetilpiperidin-4-karboninės rūgšties, kurios tirpimo taškas yra tarp 180°C ir 182°C . Šiam filtratui dar esant karštu, jis buvo praskiestas 200 ml vandens, o tada nuosėdų pavidalu iškrito ir buvo išfiltruota 1-acetilpiperidin-4-karboninė rūgštis. Buvo gauta 42,91 gramo šios rūgšties, o tai reiškia, jog bendra acetilpiperidin-4-karboninės rūgšties išeiga yra 107,9 gramo.

B) 40 gramų aukščiau nurodytu būdu gautos rūgšties buvo kaitinama su atgaliniu aušinimu 200 ml sulfonilo chlorido. Po 15 minučių atsirado ruda spalva. Tada tirpalui leido ataušti ir kambario temperatūroje reaguoti dar dvi valandas. Po to sulfonilo chloridas buvo pašalintas išgarinimo būdu ir likusi kieta rudai raudonos spalvos medžiaga buvo iš pradžių išplauta toluolu, o po to petroleteriu ir išdžiovinta sumažinto slėgio sąlygose. Gauta 49 gramai nevalyto 1-acetilpiperidin-4-karbonilchlorido.

C) Į 50 ml fluorbenzolo buvo įpilta 26 gramai aliuminio chlorido. 19 gramų aukščiau nurodytu būdu gauto rūgšties anhidrido buvo nedidelėmis dalimis pilama į šį mišinį. Po to reakcijos mišinys buvo kaitinamas 3 valandas iki fluorbenzolo distiliacijos temperatūros. Po to, įdėjus ledo, reakcija buvo nutraukta. Reakcijos mišinys buvo ekstraguojamas chloroformu, chloroformo fazė buvo atskirta, išplauta vandeniu ir koncentruota. Gauta 18,33 gramo nevalyto 1-acetil-4-(4-fluorbenzoil) piperidino.

D) 18 gramų aukščiau nurodytu būdu gauto produkto buvo 3 valandas kaitinama su atgaliniu aušinimu mišinyje, susidedančiame iš 12N druskos rūgšties ir 80 ml vandens. Po to buvo įpilta truputis dichlormetano ir reakcijos mišinys paverstas šarminiu, tuo tikslu į jį įdėjus natrio hidroksido tirpalo ir aušinant vonioje su ledu. Tada buvo atliktas ekstrahavimas dichlormetanu, o dichlormetano fazė išplauta vandeniu, išdžiovinta ir koncentruota. Gauta 15,68 gramo nevalyto produkto. Visa tai buvo ištirpinta toluole, o po to papildomai įpilta 25 ml vandenilio chloridu prisotinto izopropanolio. Susidariusios rusvai geltonos spalvos nuosėdos buvo išfiltruotos ir išdžiovintos. Buvo gauta 11,31 gramo 4-(4-fluorbenzoil) piperidino hidrochlorido pilkos spalvos miltelių pavidalu.

E) 5,78 gramo aukščiau nurodyto produkto, 6 gramai 1-(2-brometil) 5,6-dihidro-2-metil-4H-pirola [3,2,1-ij] chinolino ir 9,0 ml trietilamino buvo kaitinama su atgaliniu aušinimu 50 ml toluolo. Palaipsniui susidarė kremo spalvos baltos nuosėdos. Po 8 valandų buvo įpilta dar 8 ml trietilamino, o dar vėliau – keletas į smulkius miltelius sutrinto kalio jodido. Visas šitas reakcijos mišinys buvo kaitinamas 32 valandas. Norint šį reakcijos mišinį apdirbti, jis buvo atskiestas 200 ml dichlormetano, išplautas vandeniu, išdžiovintas ir išgarintas iki sausumo. Gauta 9,83 gramo nevalyto produkto. Iš jo ant silikagelio atlikto chromatografinio išvalymo būdu buvo gauta 4,64 gramo nevalyto junginio. Atlikus rekristalizaciją iš izopropanolo, gauta 3,96 gramo 5,6-dihidro-2-metil-1- { 2- [4-(4-fluorbenzoil) piperidin-1-yl] etil-4-H-pirola [3,2,1-ij] } chinolino, kurio tirpimo taškas yra prie 124°C - 125°C.

Pavyzdys 3: 5,6-dihidro-2-metil-4-fenil- {2-[4-(4-metilpiperidin-2-yl) piperazin-1-yl] etil} -4H-pirola [3,2,1-ij] chinolinas.

A) 30 gramų chinolino ištirpinama 100 ml tetrahidrofurano. Tirpalas atšaldomas iki 2°C, o po to 2 valandų laikotarpiu, temperatūrą palaikant tarp 0°C ir 2°C, į jį pilama 19,6 gramo fenillicio, kuris turi 2M tirpalo, paruoštu santykiu 70:30 sumaišius cikloheksaną su dietilo eteriu, pavidalą. Po to reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros. Norint šį reakcijos mišinį apdirbti, jis supilamas į vandenį ir ekstraguojamas dietilo eteriu. Eterio fazė plaunama vandeniu iki tams neutrali, išdžiovinama ir koncentruojama. Gaunama 50 gramų nevalyto produkto, kuris išvalomas chromatografiniu būdu ant silikagelio, eliuentu panaudojant toluolą. Gaunama 20,3 gramo 1,2-dihidro-2-fenilchinolino, kurio tirpimo taškas yra prie 75°C temperatūros.

B) 2 gramai aukščiau nurodytu būdu gauto produkto kaitinama su atgaliniu aušinimu ir maišant 40 ml etanolo. Atliekant šį darbą dviejų valandų laikotarpiu į reakcijos mišinį dalimis sudedama iš viso 4 gramai metalinio natrio. Norint šį reakcijos mišinį apdirbti, jis supilamas į 200 ml ledinio vandens, o po to ekstraguojamas eteriu. Eterio fazė plaunama vandeniu iki tams neutrali, išdžiovinama ir koncentruojama. Nuosėdose lieka 1,6 gramo nevalyto tepalo pavidalą turinčio 1,2,3,4-tetrahidro-2-fenilchinolino.

C) 30 gramų aukščiau nurodytu būdu gauto produkto analogišku pavyzdyje 1A nurodytam būdu reaguoja su 11,38 gramo natrio nitrato. Reakcijos mišinys apdirbamas taip, kaip nurodyta pavyzdyje 1A. Gaunama 32,5 gramo turinčio tepalo pavidalą nevalyto 1,2,3,4-tetrahidro-1-nitrozo-2-fenilchinolino.

D) 32 gramai aukščiau nurodytu būdu gauto produkto redukuojama pavyzdyje 1B nurodytu būdu, tuo tikslu panaudojant 15,25 gra-

mo ličio aliuminio hidrido tetrahidrofurane. Reakcijos mišinys apdirbamas pavyzdyje 1B aprašytu būdu. Gaunama 28,2 gramo nevalyto 1-amino-1,2,3,4-tetrahidro-2-fenilchinolino, turinčio oranžinės spalvos tepalo pavidalą.

E) 28 gramai aukščiau nurodytu būdu gauto produkto buvo kaitinama 2 valandas su atgaliniu aušinimu kartu su 21,6 gramo etilo levulinato, esančio mišinyje, susidedančiame iš 187,5 ml acto rūgšties ir 12,5 ml 12N druskos rūgšties. Norint apdirbti reakcijos mišinį, jis ataušinamas, po to išgarinimo būdu iš jo pašalinamas tirpiklis, nuosėdos surenkamos 100 ml vandens, įdėjus natrio bikarbonato, atliekamas vandeninės fazės neutralizavimas, o tada du kartus ekstraguojama toluolo porcijomis po 100 ml. Toluolo fazė plaunama vandeniu, džiovinama ir koncentruojama. Lieka 36,6 gramo tepalo pavidalą turinčio nevalyto produkto. Jis valomas chromatografijos ant silikagelio kolonėlės būdu, eliuentu naudojant santykiu 9:1 paruoštą toluolo/etanolio mišinį. Tokiu būdu gaunama 26,6 gramo rusvo tepalo, kurio tolimesnis atskyrimas vyksta ant silikagelio kolonėlės atliekamos chromatografijos būdu, eliuentu naudojant santykiu 9,8:0,2 paruoštą toluolo/etanolio mišinį. Gaunama 10 gramų gryno etil 5,6-dihidro-2-metil-4-fenil-4H-pirololo [3,2,1-ij] chinolino acetato. Be to, dar gaunama 12,8 gramo šio eterio mišinio su atitinkama rūgštimi. Esterifikavimui užbaigti, šis mišinys 2,5 valandas kaitinamas su atgaliniu aušinimu etanole, įpilant sieros rūgšties. Norint reakcijos mišinį apdirbti, atliekamas etanolio pašalinimas išgarinimo būdu, o po to įpilama vandens ir mišinys ekstraguojamas etilo acetatu. Organinė fazė plaunama vandeniu, džiovinama ir koncentruojama. Gautos nuosėdos susideda iš gryno etil-5,6-dihidro-2-metil-4-fenil-4H-pirololo [3,2,1-ij] - chinolin-1-acetato.

F) 19,2 aukščiau nurodytu būdu gauto produkto redukuojama

nio hidrido. Dirbama pavyzdyje 1D aprašytu būdu, išskyrus tai, kad reakcijos mišinys kaitinamas su atgaliniu aušinimu 3 valandas. Norint reakcijos mišinį apdirbti, jis aušinamas ir, kad įvyktų hidrolizė, iš pradžių pilama 9,5 ml vandens, po to 9,5 gramo 15% stiprumo vandeninio natrio hidroksido tirpalo, o vėliau papildomai įpilama dar 9,5 ml vandens. Tada susidareję nuosėdos išfiltruojamos ir filtravimo likučiai dar kartą plaunami eteriu. Filtratai koncentruojami. Pasilikę nuosėdos surenkamos į eterį, o organinė fazė plaunama vandeniu, džiovinama ir koncentruojama. Gaunama 13,7 gramo geltono tepalo pavidalo nevalyto 5,6-dihidro-1-(2-hidroksietil)-2-metil-4-fenil-4H-pirola [3,2,1-ij] chinolino.

G) 13,6 gramo aukščiau nurodytu būdu gauto spirito pavyzdyje 1E aprašytu būdu reaguoja su 9,37 gramo fosforo tribromido 80 mililitrų chloroformo. Reakcijos mišinys apdirbamas taip, kaip aprašyta pavyzdyje 1E. Gaunama 16,4 gramo tepalo pavidalo 1-(2-brometil)-5,6-dihidro-2-metil-4-fenil-4H-pirola [3,2,1-ij] chinolino, kuris po to kristalizuojamas.

H) 8 gramai aukščiau nurodytu būdu gauto produkto, 4,8 gramo 1-(4-metilpiridin-2-yl) piperazino ir 6,3 mililitro trietilamino 12 valandų kaitinami su atgaliniu aušinimu 60 mililitrų dimetilformamido. Reakcijos mišinys apdirbamas, į jį įpilant 100 ml 20% stiprumo vandeninio druskos rūgšties tirpalo. Po to reakcijos mišinys neutralizuojamas, tuo tikslu į jį įpilant natrio bikarbonato ir ekstraguojamas dichlormetanu. Organinė fazė plaunama vandeniu iki tampa neutrali, džiovinama ir išgarinama. Gaunama 9 gramai nevalyto tepalo junginio. Norint šį junginį paversti atitinkamu hidrochloridu, jis ištirpinamas 20 ml izopropilo spirito ir į šį tirpalą įpilama 19 ml 2,1 molio izopropanolinio druskos rūgšties tirpalo. Susidareję nuosėdos filtruojamos ir rekristalizuojamos iš absoliutaus spirito ir nedidelio kiekio vandens. Gaunama 5,4 gramo 5,6-dihidro-2-metil-

Pavyzdys 4: 5,6-dihidro-4-n-heptil-2-metil-1- {2-[4-(4-metilpiridin-2-yl) piperazin-1-yl] etil} -4H-pirola [3,2,1-ij] chinolinas.

A) 25 gramai 2-metilchinolino, ištirpinti 40 ml eterio, lėtai pilami į mišinį, susidedantį iš 70 ml 1,6M n-butilličio tirpalo heksane ir 40 ml dietil eterio. Reakcijos mišinys išmaišomas kambario temperatūroje, o po to ataušinamas iki maždaug 5°C. Tada į jį lėtai pilamas 28,9 gramo n-heksilbromido tirpalas 10 mililitrų eterio. Po to reakcijos mišinys pašildomas iki kambario temperatūros ir dvi valandas maišomas šioje temperatūroje. Norint reakcijos mišinį apdirbti, jis supilamas į 500 ml vandens ir ekstraguojamas eteriu. Organinė fazė plaunama truputį parūgštintu vandeniu, džiovinama ir garinama. Gautas nevalytas produktas išvalomas ant silikagelio kolonėlės atliekamos chromatografijos būdu, eliuentu panaudojant dichlormetaną. Gaunama 31 gramas tepaluoto nevalyto 2-n-heptilchinolino.

B) 31 gramas aukščiau nurodytu būdu gauto produkto ištirpinama 300 ml acto rūgšties. Į šį tirpalą per 20 minučių palaipsniui supilama 18 gramų natrio cianoborohidrido. Šiuo atveju temperatūra pakyla beveik iki 28°C. Esant šiai temperatūrai, reakcijos mišinys maišomas dar 12 valandų. Norint reakcijos mišinį apdirbti, į jį įpilama 800 ml 10N vandeninio natrio hidroksido tirpalo, kartu aušinimo tikslu pridėdant ledo. Po to reakcijos mišinys ekstraguojamas etilo acetatu. Organinė fazė plaunama vandeniu iki tampa neutrali, džiovinama ir garinama. Nuosėdų pavidalu susidaro 25,5 gramo nevalyto tepaluoto 2-n-heptil-1,2,3,4-tetrahydrochinolino.

C) 25,5 gramo aukščiau nurodyto produkto leidžiama reaguoti su 9,2 gramo natrio nitrito vandeninėje druskos rūgšties terpėje. Reakcijos mišinys ap-

dirbamas pavyzdyje 1A aprašytu būdu. Gaunama 25,1 gramo nevalyto, tepaluoto 2-n-heptil-1-nitrozo-1,2,3,4-tetrahidrochinolino.

D) 25 gramai aukščiau nurodytu būdu gauto produkto redukuojami tetrahidrofurane, tuo tikslu panaudojant 7,3 gramo ličio aliuminio hidrido taip, kaip aprašyta pavyzdyje 1B. Reakcijos mišinys apdirbamas pavyzdyje 1B aprašytu būdu. Gaunama 18,5 gramo nevalyto, tepaluoto 1-amino-2-n-heptil-1,2,3,4-tetrahidrochinolino.

E) 18,5 gramo aukščiau nurodytu būdu gauto produkto kaitinama 80°C temperatūroje su ataušiniu tris valandas kartu su 13 gramų etilo levulinato, esančio mišinyje, susidedančiame iš 120 ml ledinės acto rūgšties ir 7,2 ml 12 druskos rūgšties. Norint reakcijos mišinį apdirbti, jis aušinamas, o po to iš jo išgarinimo būdu pašalinami organinės kilmės tirpikliai. Po to į reakcijos mišinį supilamas vandeninis natrio hidroksido tirpalas bei etilo acetatas. Organinė fazė atskiriama, plaunama vandeniu iki tampa neutrali, džiovinama ir koncentruojama. Nuosėdų pavidalu susidaro 20 gramų tepaluoto nevalyto produkto. Šis nevalytas eteris ištirpinamas 100 ml etanolo. Į šį tirpalą įpilama 8 gramai kalio hidroksido, ištirpinto 100 ml etanolo ir reakcijos mišinys 2 valandas kaitinamas su ataušiniu, kad įvyktų eterio hidrolizė. Po to etanolas išgarinamas, nuosėdos ištirpinamos vandenyje, o vandeninė fazė plaunama dietilo eteriu, rūgštinama ir ekstraguojama etilo acetatu. Etilo acetato fazė plaunama vandeniu, džiovinama ir garinama. Nevalyta rūgštis, kuri pasilieka tepaluotų nuosėdų pavidalu, kaitinama 2 valandas su atgaliniu aušiniu 100 mililitrų etanolo, papildomai įlašinant keletą lašų sieros rūgšties, kad įvyktų grįžtamoji eterifikacija. Spirito perteklius po to pašalinamas išgarinimo būdu, o nuosėdos surenkamos į van-

denį ir ekstraguojamos etilo acetatu. Organinė fazė plaunama, džiovinama ir koncentruojama. Gaunama 3,2 gramo etil-4-n-heptil-5,6-dihidro-2-metil-4H-pirola [3,2,1-ij] chinolin-1-acetato.

F) 3,2 gramo aukščiau nurodytu būdu gauto eterio redukuojama pavyzdyje 1D nurodytu būdu, tuo tikslu panaudojant 1 gramą ličio aliuminio hidrido tetrahidrofurane. Po to reakcijos mišinys apdirbamas pavyzdyje 1D aprašytu būdu. Gaunama 2,6 gramo nevalyto tepalo pavidalo 4-n-heptil-5,6-dihidro 1-(2-hidroksietil)-2-metil-4H-pirola- [3,2,1-ij] -chinolino.

G) 2,6 gramo aukščiau nurodytu būdu gauto produkto pavyzdyje 1E nurodytu būdu reaguoja su 1,68 gramo fosforo tribromido chloroforme. Reakcijos mišinys apdirbamas pavyzdyje 1E nurodytu būdu. Gaunama 2,7 gramo nevalyto produkto) Jis išvalomas ant silikagelio rūgšties atliekamos chromatografijos būdu, eliuentu panaudojant dichlormetaną. Dirbant šiuo būdu, gaunama 2 gramai 1-(2-brometil)-4-n-heptil-5,6-dihidro-2-metil-4H-pirola [3,2,1-ij] chinolino.

H) 2 gramai aukščiau nurodytu būdu gauto produkto 6 valandas kaitinami su atgaliniu aušinimu kartu su 1-(4-metil-piridin-2-yl) piperazino ir 1,07 gramo trietilamino 25 mililitruose dimetilformamido. Po to reakcijos mišinys apdirbamas pavyzdyje 1F nurodytu būdu. Gaunami 2 gramai nevalyto produkto. Jis išvalomas ant silikagelio atliekamos chromatografijos būdu, eliuentu naudojant chlormetaną. Gaunama 0,6 gramo 4-n-heptil-5,6-dihidro-2 metil-1- { 2- [4-(4-metilpiridin-2-yl) piperazin-1-yl] etil } -4H-pirola [3,2,1-ij] -chinolino. Pavyzdyje 1F aprašytu metodu visa tai paverčiama dihidrochloridu. Atlikus izopropenolinio tirpalo koncentraciją, gaunama 0,45 gramo merengos spalvos 4-n-heptil-5,6-dihidro-2-metil-1- { 2- [4-(4-metilpiridin-2-yl) piperazin-1-yl] etil } -4H-pirola [3,2,1-ij] chinolino dihidrochlorido, kurio tir-

pimo taškas yra 150°C.

Pavyzdys 5: 5,6-dihidro-8-metoksi-2-metil-1- { 2- [4-(4-metil-piridin-2-yl) piperazin-1-yl] etil} -4H-pirola [3,2,1-ij]-chinolinas.

A) 51 gramas metoksichinolino buvo ištirpinta 500 ml acto rūšties. Į šį tirpalą buvo sulašinta 63,4 mililitro (58,37 gramo) diborano/piridino komplekso, nei kiek nekeliant temperatūros. Šis reakcijos mišinys buvo maišomas kambario temperatūroje iš viso 30 valandų. Praslinkus 7 ir 27 valandoms, įlašintos papildomos 32 mililitrų diborano/piridino komplekso porcijos. Reakcijos mišiniui apdirbti, kartu atliekant aušinimą, įpilta 750 ml vandeninio natrio hidroksido tirpalo ir 500 ml vandens. Po to šis mišinys du kartus ekstraguojamas 500 ml toluolo dozėmis. Atliekamas organinės fazės koncentravimas. Likutiniam borano kompleksui suardyti nuosėdos surenkamos į 250 ml vandeninio 6N druskos rūgšties tirpalo ir 12 valandų paliekama jame. Po to, norint reakcijos mišinį paversti šarminiu, kartu atliekant aušinimą pilama 250 ml 10% stiprumo vandeninio natrio hidroksido tirpalo. Toliau atliekamas ekstragavimas toluolu, organinė fazė atskiriama, plaunama vandeniu ir natrio chlorido tirpalu iki tampa neutralia, džiovinama ir garinama. Gelsvo tepalo pavidalu lieka 36,6 gramo nevalyto 1,2,3,4-tetradihro-6-metoksichinolino.

B) 36 gramams aukščiau nurodytu būdu gauto junginio leidižama reaguoti su 18,2 gramo natrio nitrito vandeniniame druskos rūgšties tirpale pavyzdyje 1A aprašytu būdu. Reakcijos mišinys apdirbamas pavyzdyje 1A aprašytu būdu. Raudono tepalo pavidalu gaunama 29,5 gramo nevalyto 6-metoksi-1,2,3,4-tetrahidro-1-nitrozochinolino.

C) 29,5 gramo aukščiau nurodytu būdu gauto produkto redukuojama pavyzdyje 1B nurodytu būdu, tuo tikslu panaudojant 11,65 gramo ličio aliuminio hidrido tetrahidrofurane. Reakcijos mišinys apdirbamas pavyzdyje 1B nurodytu metodu. Rudai raudono tepalo pavidalu gaunama 26 gramai nevalyto 1-amino-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoksichinolino.

D) 26 gramai aukščiau nurodytu būdu gauto produkto vieną vialandą kaitinama su atgaliniu aušinimu 80°C temperatūroje kartu su 25,75 gramo etilo levulinato, esančio mišinyje, susidedančiame iš 220 ml acto rūgšties ir 13,3 ml 12N druskos rūgšties. Norint šią reakcijos mišinį apdirbti, jis koncentruojamas, kad pasišalintų organiniai tirpikliai, o po to paveikiamas vandeniu ir dichlormetanu. Organinė fazė atskiriama ir plaunama vandeniu iki tampa neutrali. Po to ši organinė fazė plaunama mišiniu, susidedančiu iš 10 ml koncentruoto natrio hidriksido tirpalo ir 200 ml vandens. To dėka pašalinama rūgštis. Toliau organinė fazė plaunama vandeniu iki tampa neutrali, džiovinama ir koncentruojama. Nuosėdose lieka 33,2 gramo tamsaus, tepaluoto, dalinai susikristalizavusio nevalyto produkto. Jis išvalomas ant silikagelio kolonėlės atliekamos chromatografijos būdu, eliuentu naudojant dichlormetaną. Gaunama 22 gramai raudonai oranžinio tepalo, kuris rekristalizavosi iš heksano. Tokiu būdu gaunama 13,9 gramo rusvai gelsvos spalvos miltelių pavidalo etil 5,6-dihidro-8-metoksi-2-metil-4H-pirola [3,2,1-ij]-chinolin-1 acetato.

E) 13,4 gramo aukščiau nurodytu būdu gauto produkto redukuojama pavyzdyje 1D nurodytu būdu, tuo tikslu panaudojant 3,4 gramo ličio aliuminio hidrido tetrahidrofurane. Reakcijos mišinys apdirbamas pavyzdyje 1D nurodytu būdu. Gaunama 10,7 gramo blyškiai geltonos spalvos miltelių pavidalo 1-(2-hidroksietil)-8-me-

toksi-2-metil-5,6 dihidro-4H-pirola- [3,2,1-ij] chinolino.

F) 10,5 gramo aukščiau nurodytu būdu gauto produkto pavyzdyje 1E aprašyto procese reaguojama su 11,6 gramo fosforo tribromido, chloroforme. Reakcijos mišinys apdirbamas pavyzdyje 1E aprašytu būdu. Gaunama 13,1 gramo pilkų miltelių pavidalo 1-(2-brometil)-8-metoksi-2-metil-5,6-dihidro-4H-pirola [3,2,1-ij] chinolino.

G) 13 gramų aukščiau nurodytu būdu gauto produkto kaitinama tris valandas su atgaliniu aušinimu 80°C temperatūroje kartu su 8,97 gramo 1-(4-metilpiridin-2-yl)piperazino, 11,8 ml trietilamino ir 0,7 gramo kalio jodido 180 ml dimetilformamido. Reakcijos mišinys paruošiamas pavyzdyje 1F aprašytu būdu. Gaunama 10,1 g mo blyškiai rusvai gelsvos spalvos 8-metoksi-2-metil-1- {2- [4-(metilpiridin-2-yl) piperazin-1-yl] etil} -5,6 dihidro-4H-pirola [3,2,1-ij] chinolino, kurio lydymosi taškas yra 104°C temperatūroje.

Pavyzdys 6: 8-hidroksi-2-metil-1- {2- [4-(4-metilpiridin-2-yl)-piperazin-1-yl] etil} -5,6-dihidro-4H-pirola [3,2,1-ij] chinolino.

7,9 gramo 8-hidroksi-2-metil-1- {2- [4-(4-metilpiridin-2-yl) piperazin-1-yl] etil} -5,6-dihidro-4H-pirola [3,2,1-ij] chinolino (je paruošimo būdas aprašytas pavyzdyje 5) ištirpinama 110 ml dichlormetano. Tirpalas atšaldomas iki -10°C temperatūros. Po to, temperatūrą laikant tarp -10°C ir 0°C į jį pilama 35 ml dichlormetano. Mišiniui leidžiama reaguoti 0°C temperatūroje 30 minučių. Norint reakcijos mišinį apdirbti, jis supilamas į ledą ir prisotinto vandeninio natrio bikarbonato tirpalo mišinį. Organinė fazė atskiriama nuo šarminės vandeninės fazės, plaunama iki tampa neutrali, džiovinama ir išgarinama. Nuosėdose lieka 9,3 gra-

mo blyškiai pilkos spalvos kieta nevalyto produkto, kuris išvalomas ant nedidelės silikagelio kolonėlės atliekamos chromatografijos būdu. Gaunama 4,4 gramo kremo spalvos 8-hidroksi-2-metil-1-{2-[4-(4-metilpiridin-2-yl) piperazin-1-yl] etil}-5,6-dihidro-4H-pirola [3,2,1-ij] chinolino, kurio tirpimo taškas yra 110°C temperatūroje.

Pavyzdys 7: 2-(4-metoksifenil)-1-{2-[4-(4-metilpiridin-2-yl) piperazin-1-yl] etil}-5,6-dihidro-4H-pirola [3,2,1-ij] chinolinas.

A) 21 gramas 3-(4-metoksibenzol) propioninės rūgšties 5,25 valandos kaitinama su atgaliniu aušinimu 350 ml etanolu, prieš tai įpylus 7,3 ml koncentruotos sieros rūgšties. Norint reakcijos mišinį apdirbti, jis koncentruojamas, pasilikę nuosėdos surenkamos 100 ml vandens ir atliekamas mišinio ekstragavimas dichlormetanu. Organinė fazė atskiriama, plaunama 50 ml prisotinto vandeninio natrio bikarbonato tirpalo, o po to plaunama vandeniu iki tampa neutrali, džiovinama ir koncentruojama. Gelsvą, galinčią kristalizuotis tepalo pavidalu gaunama 23,3 gramo nevalyto etil-3-(4-metoksibenzoil)-propionato.

B) 11 gramų 1-amino-1,2,3,4-tetrahidrochinolino (paruošimo būdas aprašytas pavyzdyje 1B) ir 21,04 gramo aukščiau nurodytu būdu gauto eterio 3 valandas kaitinama su atbuliniu aušinimu mišinyje, susidedančiame iš 110 ml acto rūgšties ir 6,80 ml 12N druskos rūgšties. Norint reakcijos mišinį apdirbti, jis koncentruojamas ir gaunama 37,15 gramo raudono tepalo. Jis surenkamas į vandenį ir atliekamas vandeninės fazės ekstragavimas dichlormetanu. Organinė fazė atskiriama, plaunama 20 ml 10% stiprumo vandeniniu natrio hidroksido tirpalu, po to vėl plaunama vandeniu, džiovinama ir garinama. Gaunama 25,5 gramo tepaluoto nevalyto 2-

(4-metoksifenil)-5,6-dihidro-4H-pirolas [3,2,1-ij] chinolin-1-aceto rūgštis ir jo etilo eterio mišinio. Šis mišinys supilamas į izopropilo eterį. Susikristalيزuoja ir išfiltruojama 6,4 gramo rūgštis, turinčios ochros spalvos miltelių pavidalą. Filtratas atskiriamas ant silikagelio kolonėlės atliekamos chromatografijos būdu, panaudojant toluolą. Gaunama 3,6 gramo eterio ir 1,3 gramo rūgštis. Visi 7,7 gramo rūgštis eterifikuojama etanolu ir susidaro 8 gramai eterio.

C) 11 gramų aukščiau nurodytu būdu gauto eterio redukuojama pavyzdyje 1D nurodytu būdu, panaudojant 2,39 gramo ličio aliuminio hidrido tetrahidrofurane. Reakcijos mišinys apdirbamas pavyzdyje 1D nurodytu būdu. Rusvo, galinčio kristalizuotis tepalo pavidalu gaunama 7,6 gramo nevalyto 1-(2-hidroksietil)-2-(4-metoksifenil)-5,6-dihidro-4H-pirolas [3,2,1-ij] chinolino.

D) 7,5 gramo aukščiau nurodytu būdu gauto produkto laidžiam reaguoti su 4,95 gramo fosforo tribromido chloroforme pavyzdyje 1E nurodytu būdu. Reakcijos mišinys apdirbamas taip, kaip aprašyta pavyzdyje 1E. Rusvų čiltelių pavidalu gaunama 8 gramai 1-(2-brometil)-2-(4-metoksifenil)-5,6-4H-pirolas [3,2,1-ij] chinolino.

E) 7,5 gramo aukščiau nurodytu būdu gauto produkto kaitinama 5 valandas su atgaliniu aušinimu 85°C-90°C temperatūroje kartu su 4,3 gramo 1-(4-metilpiridin-2-yl)piperazino, 4-10 gramo trietilamino ir 0,34 gramais kalio jodido 50 mililitrų dime-tilformamido. Norint reakcijos mišinį apdirbti, jis koncentruojamas iki sausumo, pasilikę nuosėdos ištirpinamos dichlormetane. Šis dichlormetano tirpalas iš pradžių plaunamas vandeniu, o po to prisotintu vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu ir galiausiai vėl vandeniu iki tampa neutralus. Po to atliekamas džiovinimas

ir koncentravimas. Gaunama 10,07 gramo nevalyto produkto, kuris išvalomas ant silikagelio kolonėlės atliekamos chromatografijos būdu. Eliuentu iš pradžių naudojamas toluolas, o po to - santykiu 98-2 paruoštas toluolo/etanolio mišinys. Iš izopropanolo išsikristalizuoja gelsvos spalvos tepalas. Jį išdžiovinus, gaunama 4,0 gramai 2-(4-metoksi-fenil)-1-(2-[4-(4-metil-piridin-2-yl) piperazin-1-yl] etil} -5,6-dihidro-4H-pirola [3,2,1-ij] chinolino, kurio tirpimo taškas yra 120°C temperatūroje.

Pavyzdys 8: 2-(4-hidroksifenil)-1-{2-[4-(4-metilpiridin-2-yl) -piperazin-1-yl] etil} -5,6-dihidro-4H-pirola [3,2,1-ij] chinolinas.

7,5 gramo 2-(4-metoksifenil)-1-{2-[4(4-metilpiridin-2-yl) piperazin-1-yl] etil} -5,6-dihidro-4H-pirola [3,2,1-ij] chinolino (paruošimo būdas aprašytas pavyzdyje 7) ištirpinama 100 ml acto rūgšties. 110 ml 41% stiprumo vandeninio bromo vandenilio rūgšties tirpalo supilama į šį tirpalą. Susidaręs reakcijos mišinys kaitinamas su atgaliniu aušinimu 16 valandų. Norint šį reakcijos mišinį apdirbti, jis ataušinamas iki kambario temperatūros, o po to atskiedžiamas 100 ml vandens ir neutralizuojamas, tuo tikslu į jį įpilant 10% stiprumo vandeninio natrio hidroksido tirpalo (pH=6). Po to atliekamas ekstragavimas dichlormetanu, organinė fazė atskiriama, džiovinama ir koncentruojama. Pasi- liekančios tepaluotos nuosėdos išsikristalizuoja iš etanolio/eterio. Gaunama 5,2 gramo 2-(4-hidroksifenil)-1-{2-[4-(4-metilpi- ridin-2-yl) piperazin-1-yl] etil}-5,6-dihidro-4H-pirola [3,2,1-ij] chinolino, turinčio tirpimo tašką 220°C temperatūroje.

Pavyzdys 9: 8-brom-2-metil-1-{2-[4-(4-metilpiridin-2-yl)-piperazin-1-yl] etil}-5,6-dihidro-4H-pirola [3,2,1-ij] chi- nolinas.

A) 5 gramai 1-(2-brometil)-5,6-dihidro-2-metil-4H-pirola [3,2,1-ij] chinolinas (paruošimo būdas nurodytas pavyzdyje 1E) ištirpinama 20 ml acto rūgšties. Į gautą tirpalą pilma 3,4 gramai bromo, ištirpinto 10 ml acto rūgšties. Reakcijos mišinys kambario temperatūroje maišomas dvi valandas. Norint reakcijos mišinį apdirbti, jis supilamas į ledą ir neutralizuojamas, tuo tikslu įpilant 20% stiprumo vandeninio natrio hidroksido tirpalo ir ekstraguojant dichlormetanu. Organinė fazė plaunama vandeniu iki tampa neutrali, džiovinama ir koncentruojama. Nuosėdų pavidalu gaunama 6 gramai tepaluoto, nevalyto produkto. Jis išvalomas ant silikagelio kolonėlės atliekamos chromatografijos būdu, eliuentu panaudojant dichlormetaną. Gaunama 3,8 gramo 8-brom-1-(2-brometil)-2-metil-5,6-dihidro-4H-pirola [3,2,1-ij] chinolino.

B) 3,8 gramo aukščiau nurodytu būdu gauto produkto leidžiama reaguoti su 1,85 gramo 1-(metilpiridin-2-yl) piperazino dime-tilformamido, papildomai panaudojant 1,86 gramo trietilamino. Reakcija vykdoma pavyzdyje 7E nurodytu būdu. Reakcijos mišinys apdirbamas taip, kaip aprašyta pavyzdyje 7E. Gaunamas 1,0 gramas tepaluoto nevalyto 8-brom-2-metil-1-{2-[4-(4-metilpiridin-2-yl) piperazin-1-yl] etil}-5,6-dihidro-4H-pirola [3,2,1-ij] chinolino. Jis savo ruožtu pavyzdyje 1F nurodytu būdu paverčiamas savo trihidrochloridu. Gaunama 500 gramų šio junginio trihidrochlorido, turinčio tirpimo (irimo) tašką 200°C temperatūroje.

Pavyzdys 10: 2-metil-8-nitro-1-{2-[4-(4-metilpiridin-2-yl)-piperazin-1-yl] etil}-5,6-dihidro-4H-pirola [3,2,1-ij] chinolinas.

A) Į 10 ml atšaldytos iki 0°C temperatūros koncentruotos sieros rūgšties įdedami 5 gramai 1-(2-brometil)-2-metil-5,6-dihidro-4H-pirola [3,2,1-ij] chinolino. Reakcijos mišinys laikomas

maždaug 0°C temperatūroje. Į jį nitratuojančio agento funkcijai atlikti lašinamas mišinys, susidedantis iš 1,15 ml koncentruotos sieros rūgšties ir 0,84 ml azoto rūgšties. Šis reakcijos mišinys toliau palaikomas vieną valandą 0°C temperatūroje ir dar vieną valandą kambario temperatūroje. Norint šį reakcijos mišinį apdirbti, jis pilamas ant 30 gramų ledo ir ekstraguojamas dichlorometanu. Organinė fazė džiovinama ir koncentruojama. Pasilikusios nuosėdos kaitinamos 10 ml etanolo, o susidariusios gelsvos spalvos nuosėdos išfiltruojamos. Gaunama 2,26 gramo ochros spalvos miltelių pavidalo 1-(2-brometil)-2-(metil-8-nitro-5,6-dihidro-4H-pirola [3,2,1-ij] chinolino.

B) 3,1 gramo aukščiau nurodytu būdu gauto produkto leidžiama reaguoti su 2,04 gramo 1-(4-metilpiridin-2-yl) piperazino dimetilformamide, papildomai pavyzdyje 7E nurodytu būdu įpilant 2,69 ml trietilamino ir 0,16 gramo kalio jodido. Šis reakcijos mišinys apdirbamas pavyzdyje 7E aprašytu būdu. Rusvos spalvos tepalo pavidalu gaunama 1,5 gramo nevalyto 2-metil-8-nitro-1-{2-[4-(4-metilpiridin-2-yl) piperazin-1-yl] etil} -4H-pirola [3,2,1-ij] chinolino. Pavyzdyje 3H aprašytu būdu jis paverčiamas hidrochloridu. Gaunama 1,18 gramo 2-metil-8-nitro-1-{2-[4-(4-metilpiridin-2-yl) piperazin-1-yl] etil} -5,6-dihidro-4H-pirola [3,2,1-ij] chinolino $\cdot 1,6 \text{ HCl} \cdot 1,5 \text{ H}_2\text{O}$, turinčio tirpimo tašką 230°C temperatūroje.

Pavyzdys 11: 5-metil-6-{2-[4-(4-metilpiridin-2-yl) piperazin-1-yl] etil} -2,3-dihidro-pirola [1,2,3-de] -1,4-benzo-tiazinas.

A) 25,3 gramo ličio aliuminio hidrido suspenduojama 500 ml tetrahidrofurano. Šis reakcijos mišinys ledo vonioje atšaldomas iki 15°C - 20°C temperatūros. Po to į jį pilamas 33 gramų 2H, 4H-

1,4-benzotiazin-2-tirpālas 400 ml tetrahidrofurano ir gautas reakcijas maisījums vienā valandā kaitinams su atgaliniu aušinimu. Po to reakcijas maisījums apdirbams pavyzdijje 1B aprašytu būdu. Gaunama 26 gramai 2-H-3,4 dihidro-1,4-benzotiazino.

B) 26 gramams aukščiau nurodytu būdu gauto produkto leidžiama reaguoti su vandeniniame druskos rūgšties tirpale esančiu natrio nitritu. Reakcija vykdoma pavyzdijje 1A aprašytu būdu. Reakcijos maisījums apdirbamas taip, kaip nurodyta pavyzdijje 1A. Gaunamas 31 gramas 2H-3,4-dihidro-4-nitrozo-1,4-benzotiazino.

C) 31 gramas aukščiau nurodytu būdu gauto nitrozinio produkto redukuojama pavyzdijje 1B nurodytu būdu, panaudojant 19,6 gramo ličio aliuminio hidrido tetrahidrofurane. Reakcijos maisījums apdirbamas pavyzdijje 1B nurodytu būdu. Gaunama 25,4 gramo tepaluoto 4-amino-2H-3,4-dihidro-1,4-benzotiazino.

D) 25,4 gramo aukščiau nurodytu būdu gauto produkto leidžiama reaguoti su 26,3 gramo etilo levulinato pavyzdijje 1C aprašytu būdu. Reakcijos maisījums apdirbamas taip, kaip nurodyta pavyzdijje 1C. Gaunama 9,7 gramo etil-5-metil-2,3-dihidro-pirola [1,2,3-de] -1,4-benzotiazin-6-acetato.

E) 4 gramai ličio aliuminio hidrido suspenduojama 150 ml tetrahidrofurano. Į šią suspensiją papildomai įpilama 9,7 gramo aukščiau nurodytu būdu gauto eterio, ištirpinto 20 ml tetrahidrofurano. Gautas reakcijos maisījums viena valandą kaitinamas su atgaliniu aušinimu. Po to jis apdirbamas pavyzdijje 1D nurodytu būdu. Gaunama 7,1 gramo 6-(2-hidroksietil)-5-metil-2,3-dihidro-pirola [1,2,3-de] -1,4-benzotiazino.

F) 7 gramai aukščiau nurodytu būdu gauto produkto leidžiama pavyzdijje 1E nurodytu būdu reaguoti su 6,09 gramo fosforo tribromido. Reakcijos maisījums apdirbamas taip, kaip aprašyta pavyz-

dyje 1E. Gaunama 7,8 gramo 6-(2-brometil)-5-metil-2,3-dihidropi-
rolo [1,2,3-de] -1,4-benzotiazino, turinčio virimo tašką 94°C
temperatūroje.

G) 3,5 gramo aukščiau nurodytu būdu gauto produkto kaitina-
ma 14 valandų su atgaliniu aušinimu kartu su 2,32 gramo 1-(4-me-
tilpiridin-2-yl) piperazino ir 3,3 ml trietilamino 100 ml toluolo,
po 10 valandų įpilant dar 1,5 ml trietilamino. Norint šį reakcijos
mišinį apdirbti, jis paverčiamas šarminiu. Tuo tikslu įpilama 200
ml vandeninio natrio bikarbonato tirpalo ir atliekamas ekstraga-
vimas dichlormetanu. Dichlormetano ekstraktas plaunamas vandeniu
iki tampa neutralus, džiovinamas ir garinamas. Gaunama 1,4 gramo
tepalo pavidalo nevalyto junginio. Norint jį paversti hidrochlo-
ridu, gautoji nevalyta junginio bazė ištirpinama 50 ml acetono ir
gautas tirpalas paveikiamas 6,3 mililitro 2,2N izopropanilinės
druskos rūgšties tirpalo. Nusėdęs junginio tetrachloridas išfilt-
ruojamas ir rekrystalizuojamas iš izopropilo spirito/etanolio miši-
nio. Gaunama 0,9 gramo 5-metil-6-{2-[4-(4-metilpiridin-2-yl) pi-
perazin-1-yl] -etil} -2,3 dihidropirola [1,2,3-de] -1,4-benzotia-
zino $\cdot 2\text{HCl}$, turinčio tirpimo tašką 240°C temperatūroje.

Pavyzdys 12: 2-[4-(4-hidroksibutiloksi)-fenil]-1-{2-[4-
(4-metilpiridin-2yl) piperazin-1-yl] etil} -5,6-dihidro-4H-pirola
[3,2,1-ij] chinolinas.

A) Prisotintoje azoto atmosferoje į 50 ml sauso dimetilfor-
mamido pilama 0,25 gramo natrio hidrido. Gautas tirpalas pakaiti-
namas iki 80°C temperatūros. Po to įpilama 4 gramai 2-(4-hidro-
ksifenil)-1-{2-[4-(4-metilpiridin-2-yl) piperazin-1-yl] etil} -
5,6-dihidro-4H-pirola [3,2,1-ij] chinolino (paruošimo būdas nuro-
dytas pavyzdyje 8) tirpalas 75 ml dimetilformamido. Reakcijos mi-
šinys maišomas 10 minučių, po kurių jis įgauna žalsvą atspalvį.

Po to įpilama 1,6 gramo etil-4-brombutirato tirpalo 40 ml dimetilformamido ir gautasis mišinys 30 minučių kaitinamas 80°C temperatūroje. Norint šį reakcijos mišinį apdirbti, papildomai įpilama vandens ir atliekamas ekstragavimas dichlormetanu. Organinė fazė atskiriama, džiovinama ir koncentruojama. Pasilikusios nuosėdos išvalomos ant silikagelio kolonėlės atliekamos chromatografijos būdu. Eliuentu naudojamas toluolas, į kurį papildomai pilama etanolo, padidinant jo kiekį iki 2%. Gaunamas 1 gramas tepaluoto etil-4-[4-(1-{2-[4-(4-metilpiridin-2-yl) piperazin-1-yl] etil} - 5,6-dihidro-4H-pirola [3,2,1-ij] chinolina-2-yl]-fenoksi]-būtirato

B) 0,7 gramo aukščiau nurodytu būdu gauto eterio lašinama į 0,1 gramo ličio aliuminio hidrido tirpalą sausame tetrahidrofurane. Lašinama pipete, kartu atliekant aušinimą ledo vonioje. Po viso to reakcijos mišinys nedelsdama suputoja. Norint šį reakcijos mišinį apdirbti, kad įvyktų hidrolizė, visų pirma įlašinama keletas lašų vandens, o po to keletas lašų 10% stiprumo natrio hidroksido tirpalo ir 15 ml tetrahidrofurano. Tada reakcijos mišinys išfiltruojamas per ceolitą, o filtratas išdžiovinamas ir koncentruojamas. Gaunama 0,6 gramo nevalyto produkto. Jis išvalomas ant silikagelio kolonėlės atliekamos chromatografijos būdu, eliuentu naudojant iš pradžių toluolą, o po to - santykiu 99:1 paruoštą toluolo/etanolio mišinį. Gaunama 250 mg 2-[4-(4-hidroksi-butoksi)-fenil]-1-{2-[4-(4-metilpiridin-2-yl)-piperazin-1-yl] etil} -5,6-dihidro-4H-pirola [3,2,1-ij] chinolino.

Norint šį produktą paversti atitinkamu dihidrochloridu, junginio bazė ištirpinama izopropanole. Į tirpalą pilama izopropanolinė druskos rūgštis, o po to eteris. Susidariusios nuosėdos išfiltruojamos. Gaunama 250 gramų 2-[4-(4-hidroksibutoksi)fenil]-1-{2-[4-(4-metilpiridin-2-yl)piperazin-1-yl] etil} -5,6-dihidro-4H-pirola [3,2,1-ij] chinolino · 2HCl · 2H₂O, turinčio tirpimo

tašką 150°C temperatūroje.

Pavyzdys 13: 5,6-dihidro-1- {2-[4-(4-metilpiridin-2-yl) piperazin-1-yl] etil} -4H-pirollo [3,2,1-ij] chinolinas.

A) 17 gramų 1-amino-1,2,3,4-tetrahidrochinolino (paruošimo būdas nurodytas pavyzdyje 1B) ir 20 gramų 2-ketoglutarinės rūgšties kaitinama su atgaliniu aušinimu dvi valandas 80°C temperatūroje mišinyje, susidedančiame iš 160 ml acto rūgšties ir 11,4 ml koncentruotos druskos rūgšties. Norint šį reakcijos mišinį apdirbti, pasilikusios kietos nuosėdos surenkamos į vandenį ir ekstraguojamos 20% stiprumo vandeniniu natrio hidroksido tirpalu. Šarminė (pH=9) vandeninė fazė atskiriama ir parūgštinama iki pH=4, tuo tikslu įpilant 10% stiprumo vandeninio druskos rūgšties tirpalo. Susidaro nuosėdos. Tirpalas ekstraguojamas etilo acetatu. Organinė fazė išgarinama. Kietų nuosėdų pavidalu gaunama 10,6 gramo nevalytos 5,6-dihidro-4H-pirollo-[3,2,1-ij] chinolin-1-acto rūgšties.

B) 2,7 gramo aukščiau nurodytu būdu gautos rūgšties ištirpinama 150 ml dichlormetano. Į šį tirpalą įpilama 3,2 gramo karbonildiimidazolo ir reakcijos mišinys vieną valandą kaitinamas su atgaliniu aušinimu. Tada įpilama 2,63 gramo 1-(4-metilpiridin-2-yl) piperazino ir reakcijos mišinys dar tris valandas kaitinamas su atgaliniu aušinimu. Norint šį reakcijos mišinį apdirbti, jis plaunamas 100 ml 10% stiprumo vandeninio druskos rūgšties tirpalo ir du kartus vandeniu, o po to - 50 ml 10% stiprumo vandeninio natrio hidroksido tirpalo ir, galiausiai, norint jį paversti neutraliu, plaunama vandeniu. Po to atliekamas organinės fazės koncentravimas. Tapatų nuosėdų pavidalu gaunama 3,7 gramo nevalyto 5,6-dihidro-1- {2-[4-(4-metilpiridin-2-yl)piperazin-1-yl] 2-oksoetil} -4H-pirollo [3,2,1-ij] chinolino.

C) 0,8 gramo ličio aliuminio hidrido suspenduojama 30 ml bevandenio tetrahidrofurano. Į šią suspensiją pilama 3,7 gramo aukščiau nurodytu būdu gauto amido junginio, ištirpinto 50 ml tetrahidrofurano. Reakcijos mišinys kaitinamas vieną valandą su atgaliniu aušinimu. Norint reakcijos mišinį apdirbti, jis aušinamas, o po to hidrolizuojamas, tuo tikslu į jį įpilant 2 ml mišinio, kurį lygiomis dalimis sudaro vanduo ir tetrahidrofuranas, o po to - 1 ml 15% stiprumo vandeninio natrio hidroksido tirpalo ir dar 1 ml vandens. Tada susidariusios nuosėdos išfiltruojamos, ir dar kartą plaunamos dichlormetanu. Jungtiniai filtratai koncentruojami, o pasilikusios nuosėdos ištirpinamos dichlormetane. Gautas tirpalas plaunamas vandeniu, džiovinamas ir garinamas. Susidaro 3 gramai nevalyto tepaluoto 5,6-dihidro-1- $\{2-[4-(4\text{-metilpiridin-2-yl})\text{piperazin-1-yl}] \text{etil}\}$ -4H-pirola [3,2,1-ij] chinolino.

Norint paversti jį atitinkamu dihidrochloridu, aukščiau nurodyta junginio bazė ištirpinama izopropanole. Į tirpalą įpilama izopropanolinės 2.3N druskos rūgšties ir išsikristalيزuoja šio junginio dihidrochloridas. Po rekristalizacijos iš etanolo gautas 5,6-dihidro-1- $\{2-[4-(4\text{-metilpiridin-2-yl})\text{piperazin-1-yl}] \text{etil}\}$ -4H-pirola [3,2,1-ij] chinolino dihidrochloridas turi tirpimo tašką 215°C temperatūroje.

Pavyzdys 14: 2-etil-5,6-dihidro-1- $\{2-[4-(4\text{-metilpiridin-2-yl})\text{piperazin-1-yl}] \text{-1-hidroksietil}\}$ -4H-pirola [3,2,1-ij] chinolinas.

A) 8,2 gramo 1-amino-1,2,3,4-tetrahydrochinolino ištirpinama 20 ml izopropanolo. Į tirpalą pilama 5,6 gramo (5,7 ml) butan-2,3-diono ir reakcijos mišinys dvi valandas kaitinamas su atgaliniu aušinimu. Po to įpilama 2,5 molių izopropanolinės drus-

kos rūgšties tirpalo ir reakcijos mišinys dar 5 valandas kaitinamas su atgaliniu aušinimu. Norint reakcijos mišinį apdirbti, iš jo išgarinimo būdu pašalinamas izopropanolas, o nuosėdos ekstraguojamos dichlormetanu. Dichlormetano fazė plaunama vandeniu, džiovinama ir koncentruojama. Gaunama 6 gramai tepaluoto nevalyto produkto, kuris išvalomas ant nedidelės silikagelio kolonėlės atliekamos chromatografijos būdu. Eliuentu naudojamas dichlormetanas. Iš pirmosios eliuento frakcijos gaunama 2,4 gramo kieto 2-acetil-5,6-dihidro-4H-pirollo-[3,2,1-ij] chinolino.

B) 1 gramas aukščiau nurodytu būdu gauto produkto kaitinama su atgaliniu aušinimu dvi valandas 170°C temperatūroje kartu su 1,4 ml hidrazino (98% stiprumo) ir 1 gramu kalio hidroksido 14 ml dietilenglikolio. Po to vanduo ir hidrazinas pašalinami išgarinimo būdu, tuo tikslu temperatūrą pakeliant iki 190°C , kurioje reakcijos mišinys palaikomas dar dvi valandas. Norint šį reakcijos mišinį apdirbti, jis ataušinamas iki 100°C temperatūros, supilamas ant ledo ir ekstraguojamas etilo acetatu. Etilo acetato ekstraktas plaunamas vandeniu, džiovinamas ir garinamas. Gaunama 0,57 gramo nevalyto tepaluoto 2-etil-5,6-dihidro-4H-pirollo [3,2,1-ij] chinolino.

C) 1,63 gramo oksalilo chlorido ištirpinama 10 ml dietilo eterio. Į šį tirpalą 5°C temperatūroje pilamas tirpalas, pagamintas iš 2 gramų aukščiau nurodytu būdu gauto produkto, ištirpinto 20 ml dietilo eterio. Šis reakcijos mišinys tris valandas kaitinamas su atgaliniu aušinimu. Ataušinus jį iki 5°C , įpilama tirpalo, pagaminto ištirpinus 15 ml tetrahidrofurano 2,3 gramo 1-(4-metil-piridin-2-yl) piperazino. Po to reakcijos mišinys vieną valandą kaitinamas su atgaliniu aušinimu. Norint šį reakcijos mišinį apdirbti, įpilama 100 ml vandens ir atliekamas jo ekstragavimas dichlormetanu. Dichlormetano ekstraktas džiovinamas ir

koncentruojamas. Gaunama 3,3 gramo tepaluoto nevalyto produkto, kuris išvalomas ant nedidelės silikagelio kolonėlės atliekamos chromatografijos būdu. Eliuentu naudojamas dichlormetanas/etanolas. Gauta 3 gramai 2-etil-5,6-dihidro-1- {2-[4-metil-piridin-2-yl) piperazin-1-yl] -1,2-dioksietil} -4H-pirololo-[3,2,1-ij] chinolino.

D) 0,3 gramo ličio aliuminio hidrido buvo suspenduota 20 ml tetrahidrofurano. Į šią suspensiją buvo įpiltas 1 gramas aukščiau nurodytu būdu gauto produkto, ištirpinto 20 ml tetrahidrofurano. Po to reakcijos mišinys kaitinamas 4 valandas su atgaliniu aušinimu. Norint reakcijos mišinį apdirbti, atliekamas jo hidrolizavimas. Tuo tikslu paeiliui pilamas 1 ml tetrahidrofurano vandens mišinio, 0,5 ml 15% sūrumo vandeninio natrio hidroksido tirpalo ir 0,5 ml vandens. Po to mišinys filtruojamas, filtratas koncentruojamas, o nuosėdos ekstraguojamos dichlormetanu. Dichlormetano ekstraktas plaunamas vandeniu, džiovinamas ir koncentruojamas. Gaunama 800 mg 2-etil-5,6-dihidro-1- {2-[4-(4-metilpiridin-2-yl) piperazin-1-yl]-2-hidroksietil} -4H-pirololo [3,2,1-ij] chinolino, kurio tirpimo taškas yra 60°C.

Pavyzdys 15: 2-etil-5,6-dihidro-1-{2-[4-(4-metilpiridin-2-yl) piperazin-1-yl] etil} -4H-pirololo [3,2,1-ij] chinolinas.

0,32 gramo ličio aliuminio hidrido suspenduojamas 20 ml tetrahidrofurano. Į gautą suspensiją pilamas tirpalas, paruoštas 20 ml tetrahidrofurano ištirpinus 0,7 gramo 2-etil-5,6-dihidro-1- {2-[4-(4-metilpiridin-2-yl) piperazin-1-yl]-1,2-diaksoetil} -4H-pirololo-[3,2,1-ij] chinolino (paruošimo būdas nurodytas pavyzdyje 14C). Reakcijos mišinys kaitinamas su atgaliniu aušinimu devynias valandas, o po to apdirbamas pavyzdyje 14D nurodytu būdu. Gaunama 600 mg tepaluoto nevalyto produkto. Jis išvalomas ant si-

likagelio kolonėlės atliekamos chromatografijos būdu, eliuentu panaudojant santykiu 95:5 paruoštą toluolo/etanolio mišinį. Gaunama 300 mg tepalo pavidalo 2-etil-5,6-dihidro-1- $\left\{2-\left[4-(4\text{-metilpiridin-2-yl})\text{ piperazin-1-yl}\right]\text{ etil}\right\}$ -4H-pirola [3,2,1-ij] chinolino.

Pavyzdys 16: 5,6-dihidro-2-hidroksimetil-1- $\left\{2-\left[4-(4\text{-metilpiridin-2-yl})\text{ piperazin-1-yl}\right]\text{ etil}\right\}$ -4H-pirola [3,2,1-ij] chinolinas.

A) 30 gramų 2-ketoglutarinės rūgšties verdama su atgaliniu aušinimu tris valandas 500 ml etanolu, į jį įpylus 3 ml sieros rūgšties. Po to etanolas pašalinamas išgarinimo būdu, o nuosėdos ekstraguojamos dichlormetanu. Dichlormetano fazė plaunama vandeniu, džiovinama ir koncentruojama. Gaunama 37 gramai tepalo pavidalo dietil 2-ketoglutarato.

B) 5,5 gramo 1-amino-1,2,3,4-tetrahidrochinolino ir 8,7 gramo dietil-2-ketoglutarato kaitinami vieną valandą su atgaliniu aušinimu mišinyje, paruoštame iš 100 ml acto rūgšties ir 2 ml 12N druskos rūgšties. Norint šį reakcijos mišinį apdirbti, iš jo išgarinimo būdu pašalinama acto rūgštis, o po to tol pilama 10% stiprumo vandeninio natrio hidroksido tirpalo, kol pasiekiamas pH=10. Tada mišinys supilamas į 100 ml vandens ir ekstraguojamas dichlormetanu. Organinė fazė plaunama vandeniu, džiovinama virš natrio sulfato ir koncentruojama. Gaunama 12 gramų tepaluoto nevalyto produkto. Jis išvalomas ant silikagelio kolonėlės atliekamos chromatografijos būdu, sudarius nežymiai padidinto slėgio sąlygas. Eliuentu naudojamas santykiu 95:5 paruoštas toluolo/etanolio mišinys. Gaunama 9,7 gramo etil 2-etoksikarbonil-5,6-dihidro-4H-pirola [3,2,1-ij] chinolin-1-acetato.

C) Norint hidrolizuoti acto rūgšties etilo eterio grupę, 9,5 gramo aukščiau nurodytu būdu gauto produkto ištirpinama 50 ml etanolo. Į šį tirpalą įpilama 28 ml kalio hidroksido tirpalo etanole ir gautas reakcijos mišinys dvi valandas kaitinamas 60°C temperatūroje. Nprint šį reakcijos mišinį apdirbti, iš jo išganimu būdu pašalinamas etanolas, likę nuosėdos ištirpinamos vandenyje ir gautas mišinys tris kartus plaunamas dietilo spiritu. Po to vandeninė fazė parūgštinama druskos rūgštimi iki pH3 ir ekstraguojama etilo acetatu. Etilo acetato fazė atskiriama, tris kartus plaunama vandeniu, džiovinama ir koncentruojama. Gaunama 3 gramai tepaluotų nuosėdų, kurios išvalomos ant silikagelio kolonėlės atliekamos chromatografijos būdu, eliuentu panaudojant santykiu 9:1 paruoštą dichlormetano/etanolo mišinį. Tepalo pavidalu gaunama 1,7 gramo 2-etoksikarbonil-5,6-dihidro-4H-pirol- $[3,2,1\text{-}ij]$ chinolin-1-acto rūgšties, kuri po to kristalizuojama.

D) 1,7 gramo aukščiau nurodytu būdu gautos rūgšties leidžiama reaguoti su 1,3 gramo 1-(4-metilpiridin-2-yl) piperazino dichlormetane, kartu pavyzdyje 13B nurodytu būdu panaudojant 1,54 gramo karbonildiimidazolo. Šis reakcijos mišinys apdirbamas pavyzdyje 13B nurodytu būdu. Gaunama 1,3 gramo tepaluoto 2-etoksikarbonil-5,6-dihidro-1-{2-[4-(4-metilpiridin-2-yl) piperazin-1-yl]-2-oksoetil}-4H-pirol- $[3,2,1\text{-}ij]$ chinolino.

E) 0,2 gramo ličio aliuminio hidrido suspenduojama 50 ml tetrahidrofurano. Į šią suspensiją įpilama tirpalo, kuris gaunamas, 25 ml tetrahidrofurano ištirpinus 1,3 gramo aukščiau nurodytu būdu gauto produkto. Reakcijos mišiniui leidžiama vieną valandą reaguoti kambario temperatūroje. Po to jis apdirbamas pavyzdyje 13C nurodytu būdu ir gautas nevalytas produktas išvalomas ant silikagelio kolonėlės atliekamos dujinės chromatografijos būdu. Gaunama 0,8 gramo 5,6-dihidro-2-hidroksimetil-1-{2-[4-(4-me-

tilpiridin-2-yl) piperazin-1-yl] etil} -4H-pirola [3,2,1-ij] chinolino.

Gautas junginys ištirpinamas etanole ir į šį tirpalą įpilama 0,5 gramo fumarinės rūgšties tirpalo etanole. Atlikus šio tirpalo koncentravimą, gaunama 800 mg 5,6-dihidro-2-hidroksimetil-1-{2-[4-(4-metilpiridin-2-yl) piperazin-1-yl] etil} -4H-pirola [3,2,1-ij] chinolino difumarato $\cdot 1,5 \text{ H}_2\text{O}$, kurio tirpimo (irimo) taškas yra 100°C temperatūroje.

Pavyzdys 17: 5,6-dihidro-2-metil-1-{3-[4-(4-metilpiridin-2-yl) piperazin-1-yl] propil-4H-pirola [3,2,1-ij] chinolinas.

A) Į 14 gramų 1-(2-brometil)-5,6-dihidro-2 metil-4H-pirola [3,2,1-ij] chinolino tirpalą 100 ml toluolo pilama 2,96 gramo natrio cianido tirpalas 60 ml vandens. Susidaręs reakcijos mišinys 4 valandas kaitinamas su atgaliniu aušinimu. Norint šį reakcijos mišinį apdirbti, jis koncentruojamas iki sausumo, o susidariusios nuosėdos plaunamos vandeniu ir ekstraguojamos dichlormetanu. Dichlormetano fazė atskiriama, džiovinama, garinama. Rusvo tepalo pavidalu gaunama 10,5 gramo nevalyto 1-(3-cianopropil)-5,6-dihidro-2-metil-4H-pirola [3,2,1-ij] chinolino.

B) 10,5 gramo aukščiau nurodytu būdu gauto produkto ištirpinama 50 ml acto rūgšties. Po to papildomai įpilama 50 ml vandens bei 50 ml sieros rūgšties ir susidariusį reakcijos mišinį kaitinama su atgaliniu aušinimu 45 minutes. Norint šį reakcijos mišinį apdirbti, į jį aušinant ledo vonioje pilamas vanduo ir koncentruotas natrio hidroksido tirpalas. Po to atliekamas reakcijos mišinio ekstragavimas dichlormetanu, dichlormetano fazė atskiriama, džiovinama ir koncentruojama. Nuosėdos surenkamos 200m 10% stiprumo natrio hidroksido tirpalo ir vėl ekstraguojamos dichlormetanu. Vandeninė fazė atskiriama, parūgštinama praskiesta

druskos rūgštimi iki pH4-5 ir vėl ekstraguojama dichlormetanu. Visos dichlormetano fazės plaunamos, džiovinamos ir koncentruojamos. Nuosėdų pavidalu likęs nevalytas produktas valomas ant silikagelio kolonėlės atliekamos chromatografijos būdu, eliuentu panaudojant santykiu 95:5 paruoštą toluolo/etanolio mišinį. Tėpalo pavidalu gaunama 3 gramai 3-(5,6-dihidro-2-metil-4H-pirola [3,2,1-ij] chinolin-1-yl) propioninės rūgšties, kuri po to kristalizuojama.

C) 2,8 gramo aukščiau nurodytu būdu gautos rūgšties kaitinama azoto prisotintoje atmosferoje dvi valandas prie 40°C temperatūros kartu su 2,98 gramo karbonildiimidazolo 50 ml dimetilformamido. Po to įpilama 2,45 gramo 1-(4-metilpiridin-2-yl) piperazino ir gautasis reakcijos mišinys kaitinamas dar 7 valandas. Norint šį reakcijos mišinį apdirbti, iš jo išgarinimo būdu pašalinamas dimetilformamidas, o nuosėdos surenkamos 100 ml dichlormetano. Dichlormetano tirpalas paeiliui plaunamas 50 ml 10% stiprumo vandeninio druskos rūgšties tirpalo, 50 ml vandens ir 50 ml 10% stiprumo vandeninio natrio hidroksido tirpalo. Po to plaunama vandeniu iki neutralumo, džiovinama ir koncentruojama. Nuosėdų pavidalu gaunama 4,3 gramo oranžinės spalvos tėpalo. Jis, būdamas karštoje būsenoje, ištirpinamas nedideliame toluolo kiekyje. Į šį tirpalą lašinamas heksanas tol, kol nusėda nuosėdos. Nuosėdos filtruojamos ir džiovinamos. Tamsiai raudonų miltelių pavidalu gaunama 2,2 gramo 5,6-dihidro-2-metil-1-{3-[4-(4-metilpiridin-2-yl) piperazin-1-yl]-3-oksopropil}-4H-pirola [3,2,1-ij] chinolino.

D) 1,5 gramo aukščiau nurodytu būdu gauto produkto redukuojama pavyzdyje 13C nurodytu metodu, tuo tikslu panaudojant 0,83 gramo ličio aliuminio hidrido tetrahidrofurane. Reakcijos mišinys

apdirbamas pavyzdyje 13C nurodytu metodu. Gelsvo tepalo pavidalu gaunama 1,35 gramo nevalyto 5,6-dihidro-2-metil-1- $\{3-[4-(4\text{-metilpiridin-2-yl})\text{ piperazin-1-yl}]\text{-propil}\}$ -4H-pirololo $[3,2,1\text{-ij}]$ chinolino. Tolimesnio išvalymo tikslu šis nevalytas junginys vėl surenkamas į dichlormetaną. Jo tirpalas dichlormetane plaunamas vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu, o po to vandeniu, džiovinamas ir koncentruojamas. Gaunama 0,7 gramo išvalyto junginio.

Pavyzdyje 3H nurodytu būdu junginio bazė paverčiama atitinkamu hidrochloridu ir po kristalizacijos tampa 5,6-dihidro-2-metil-1- $\{3-[4-(4\text{-metilpiridin-2-yl})\text{ piperazin-1-yl}]\text{propil}\}$ -4H-pirololo $[3,2,1\text{-ij}]$ chinolino dihidrochloridu $\cdot 2,5 \text{ H}_2\text{O}$, turinčiu tirpimo tašką 175°C temperatūroje.

Pavyzdys 18: 5,6-dihidro-4-hidroksimetil-2-metil-1- $\{2-[4-(4\text{-metilpiridin-2-yl})\text{ piperazin-1-yl}]\text{etil}\}$ -4H-pirololo $[3,2,1\text{-ij}]$ chinolinas.

A) 29,89 gramo chinolin-2-karboninės rūgšties kaitinama su atgaliniu aušinimu 5,5 valandos 450 ml etanolo, įpylus 3,5 ml sieros rūgšties. Norint šį reakcijos mišinį apdirbti, jis išgarinamas, nuosėdos surenkamos į vandenį ir atliekamas tokio mišinio ekstragavimas dichlormetanu. Organinė fazė plaunama vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu, o po to vandeniu iki tampa neutrali, džiovinama ir garinama. Žalios spalvos tepalo pavidalu gaunama 32,23 gramo nevalyto etilchinolino-2-karboksilato.

B) 32 gramai aukščiau nurodytu būdu gauto produkto redukuojama taip, kaip aprašyta pavyzdyje 4B, panaudojant 20 gramų natrio cianoborohidrato acto rūgštyje. Reakcijos mišinys apdirbamas pavyzdyje 4B nurodytu būdu. Geltonai oranžinio tepalo pavidalu gaunama 22,56 gramo nevalyto aetil 1,2,3,4-tetrahidro-chinolin-2-karboksilato.

C) 21 gramas aukščiau nurodytu būdu gauto produkto supilama į 17 ml 12N druskos rūgšties ir 50 gramų ledo mišinį ir analogišku pavyzdyje 1A nurodytam būdu reaguoja su 8,47 gramu natrio nitrito 20 ml vandens. Reakcijos mišinys apdirbamas taip, kaip aprašyta pavyzdyje 1A. Rusvos spalvos tepalo pavidalu gaunama 21,31 gramu etil 1-nitrozo-1,2,3,4-tetrahidrochinolin-2-karboksilato.

D) 21 gramas aukščiau nurodytu būdu gauto produkto redukuojama tetrahidrofurane pavyzdyje 1B nurodytu būdu, panaudojant 10,21 gramu ličio aluminio hidrido. Reakcijos mišinys apdirbamas taip, kaip aprašyta pavyzdyje 1B. Rudai oranžinio tepalo pavidalu gaunama 12,76 gramu 2-(1-amino-1,2,3,4-tetrahidrochinolin-2-yl) etanolo.

E) 22 gramai aukščiau nurodytu būdu gauto produkto kaitinama su atgaliniu aušinimu dvi valandas 80°C temperatūroje kartu su 21,3 gramu etilo levulinato mišinyje, susidedančiame iš 183 ml acto rūgšties ir 11 ml 12N druskos rūgšties. Norint šį reakcijos mišinį apdirbti, jis išgarinamas, nuosėdos surenkamos į vandenį ir toks mišinys ekstraguojamas dichlormetanu. Organinė fazė atskiriama, plaunama 10% stiprumo vandeniniu natrio hidroksido tirpalu, o po to vandeniu iki tampa neutrali, džiovinama ir koncentruojama. Nuosėdų pavidalu lieka 34,42 gramu rusvo tepalo. Jis valomas ant nedidelės silikagelio kolonėlės atliekamos chromatografijos būdu, eliuentu naudojant gryną toluolą. Gaunama 28,51 gramu nevalyto etil 5,6-dihidro-4-(hidroksimetil-2-metil-4H-pirola [3,2,1-ij] chinolin-1-acetato.

F) 7,5 gramu aukščiau nurodytu būdu gauto produkto kaitinama su atgaliniu aušinimu keturias valandas kartu su 3 gramais natrio hidroksido mišinyje, susidedančiame iš 50 ml vandens ir 10 ml etilo spirito. Reakcijos mišinys apdirbamas, į jį įpilant 30 ml 20%

stiprumo vandeninio druskos rūgšties tirpalo ir du kartus ekstrahuojant dichlormetanu. Visos dichlormetano fazės plaunamos vandeniui, džiovinamos ir koncentruojamos. Gaunama 4,5 gramo nevalytos 5,6-dihidro-4-hidroksimetil-2-metil-4H-pirola [3,2,1-ij] chinolin-1-acto rūgšties.

G) 0,5 gramo aukščiau nurodytu būdu gautos rūgšties leidžiama reaguoti su 0,4 gramo 1-(4-metilpiridin-2-yl) piperazino dichlormetane, kartu panaudojant 0,38 gramo karbonildiimidazolo. Reakcija vykdoma pavyzdyje 13B aprašytu būdu. Reakcijos mišinys apdirbamas taip, kaip aprašyta pavyzdyje 13B. Gaunama 200 mg tepaluoto 5,6-dihidro-4-hidroksimetil-2-metil-1-{2-[4-(4-metilpiridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-2-oksoetil}-4H-pirola [3,2,1-ij] chinolino.

H) 0,36 gramo ličio aliuminio hidrido suspenduojama 20 ml bevandenio tetrahidrofurano. Į suspensiją lašinamas tirpalas, kuris yra gaunamas, 20 ml tetrahidrofurane ištirpinus 2 gramus aukščiau nurodytu būdu gauto produkto. Po to šis reakcijos mišinys vieną valandą maišomas kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys apdirbamas pavyzdyje 13B nurodytu būdu. Gaunama 1,8 gramo nevalyto, tepaluoto 5,6-dihidro-4-hidroksimetil-2-metil-1-{2-[4-(4-metilpiridin-2-yl) piperazin-1-yl] etil}-4H-pirola [3,2,1-ij] chinolino.

Norint paversti atitinkamu fumaratu, 1 gramas aukščiau nurodytu būdu gauto junginio ištirpinamas nedideliame etanolo kiekyje. Gautas tirpalas veikiamas 0,6 gramo fumarinės rūgšties tirpalo etanole. Reakcijos mišinys kaitinamas iki išdžius, nuosėdos surenkamos dimetilo eteryje, o susidariusios nuosėdos išfiltruojamos ir išdžiovinamos. Gaunama 0,5 gramo 5,6-dihidro-4-hidroksimetil-2-metil-1-{2-[4-(4-metilpiridin-2-yl) piperazin-1-yl] etil}-4H-pirola [3,2,1-ij] chinolin-1,5 fumarato, turinčio tirpimo taš-

ką 110°C temperatūroje.

Pavyzdys 19: 5,6-dihidro-8-(1-hidroksi-2-metilpropil)-2-metil-1- {2-[4-(4-metilpiridin-2-yl) piperazin-1-yl] etil} -4H-pirol- [3,2,1-ij] chinolinas.

A) 63 gramai aliuminio trichlorido suspenduojami 150 ml chloroformo 10°C temperatūroje. Palaikant 10°C temperatūrą, į suspensiją pilamas mišinys, paruoštas iš etil 5,6-dihidro-2-metil-4H-pirol- [3,2,1-ij] chinolin-1-acetato ir 26,3 gramų izobutirilo chlorido 150 ml chloroformo. Reakcijos mišinys vieną valandą maišomas kambario temperatūroje, o po to kaitinamas su atgaliniu aušinimu keturias valandas ir dar 12 valandų laikomas kambario temperatūroje. Po to įpilama dar 10 gramų aliuminio chlorido ir mišinys dar vieną valandą kaitinamas su atgaliniu aušinimu. Reakcijos mišinys apdirbamas, pilant jį ant ledo, o po to ekstraguojant dichlormetanu. Organinė fazė iš pradžių plaunama atskiestu vandeniniu natrio hidroksido tirpalu, o po to vandeniu iki tampa neutrali, džiovinama ir koncentruojama. Gaunama 80 gramų nevalyto produkto, kuris išvalomas ant silikagelio kolonėlės atliekamos chromatografijos būdu, eliuentu naudojant dichlormetaną. Susidaro 42,5 gramo etil 5,6-dihidro-8-(2-metil-1-oksopropil)-2-metil-4H-pirol- [3,2,1-ij] chinolin-1-acetato.

B) 37,5 gramo aukščiau nurodytu būdu gauto eterio kaitinama su atgaliniu aušinimu vieną valandą kartu su 13,7 gramo natrio hidroksido 300 ml etanolo ir 60 ml vandens mišinyje. Norint šį reakcijos mišinį apdirbti, iš jo garinimo būdu pašalinamas spirtas, susidariusios nuosėdos surenkamos į vandenį ir vandeninė fazė tris kartus plaunama dichlormetanu. Po to vandeninė fazė parūgštinama iki pH2, tuo tikslu įpilant atskiestos druskos rūgšties. Susidarančios nuosėdos ištirpinamos dichlormetane. Dichlormetano fazė plaunama, džiovinama ir koncentruojama. Susidaro 40

gramų kieta nevalyto produkto, kuris išsikristalizuoja iš toluolo. Gaunama 22 gramai 5,6-dihidro-8-(2-metil-1-oksopropil)-2-metil-4H-pirola [3,2,1-ij] chinolin-1-acto rūgšties, turinčios tirpimo tašką 162°C temperatūroje.

C) 22 gramai aukščiau nurodytu būdu gautos rūgšties reaguoja su 14,4 gramo 1-(4-(metilpiridin-2-yl) piperazino dichlormetane, kartu panaudojant 17 gramų karbonildiimidazolo. Reakcija vykdoma pavyzdyje 13B aprašytu būdu. Reakcijos mišinys apdirbamas taip, kaip nurodyta pavyzdyje 13B. Gaunama 34 gramai tepaluoto 5,6-dihidro-8-(2-metil-1-oksopropil)-2-metil-1-{2-[4-(4-metilpiridin-2-yl) piperazin-1-yl] -2-oksoetil} -4H-pirola [3,2,1-ij] chinolino, kuris išsikristalizuoja iš cikloheksano ir turi tirpimo tašką 120°C temperatūroje.

7 gramai ličio aliuminio hidrido suspenduojami 200 ml tetrahidrofurano. Į šią suspensiją prie 15°C-20°C temperatūros supilami 34 gramai aukščiau nurodytu būdu gauto produkto, ištirpinto 100 ml tetrahidrofurano. Reakcijos mišinys vieną valandą maišomas kambario temperatūroje, o po to vieną valandą kaitinamas su atgaliniu aušinimu. Po to jis apdirbamas pavyzdyje 13C nurodytu būdu. Susidaro 30,5 gramo tepaluoto nevalyto produkto, kuris rekrystalizuojasi iš diizopropilo eterio. Gaunama 22 gramai 5,6-dihidro-8-(2-metil-1-hidroksipropil)-2-metil-1-{2-[4-(4-metilpiridin-2-yl) piperazin-1-yl] etil} -4H-pirola [3,2,1-ij] chinolino, turinčio tirpimo tašką 140°C temperatūroje.

0,6 gramo aukščiau nurodytu būdu gauto junginio pavyzdyje 18H aprašytu būdu paverčiama atitinkamu 1,2-fumaratu, turinčiu tirpimo tašką 130°C temperatūroje.

Pavyzdys 20: 8-amino-5,6-dihidro-2-metil-1-{2-[4-(4-metilpiridin-2-yl) piperazin-1-yl] etil} -4H-pirola [3,2,1-ij] chinolinas.

A) 20 gramų 5,6-dihidro-2-metil-4H-pirola [3,2,1-ij] chinolin-1-acto rūgšties (paruoštos hidrolizuojant jos etilo eterį, gaunamą pavyzdyje 1C nurodytu būdu) atsargiai supilama į 50 ml iki 0°C temperatūros atšaldytos sieros rūgšties. Po to atsargiai supilama nitratuojanti rūgštis (=5,56 ml koncentruotos sieros rūgšties ir 4,04 ml koncentruotos azoto rūgšties mišinys). Reakcijos mišiniui leidžiama vieną valandą reaguoti 0°C temperatūroje ir dvi valandas kambario temperatūroje. Norint šį reakcijos mišinį apdirbti, jis supilamas į 200 gramų ledo ir iškrinta nuosėdos. Po to reakcijos mišinys ekstraguojamas dichlormetanu ir dalis susidariusių nuosėdų ištirpsta dichlormetano fazėje. Ši dichlormetano fazė atskiriama, o nuosėdų liekanos, esančios vandeninėje fazėje, filtruojamos, plaunamos vandeniu ir džiovinamos. Žalsvai geltonų miltelių pavidalu gaunama 7,54 gramo 5,6-dihidro-2-metil-8-nitro-4H-pirola-[3,2,1-ij] chinolin-1-acto rūgšties. Dichlormetano fazė plaunama vandeniu, džiovinama ir koncentruojama. Pasilikusios nuosėdos savo sudėtyje be tepaluotų nešvarumų dar turi ir rūgšties, veikiamos maždaug 25 ml etanolo, kad pasišalintų tie nešvarumai ir filtruojamos. Tokiu būdu gaunama dar 3,23 gramo rūgšties ir to dėka bendroji išeiga pasiekia 10,8 gramo.

B) 27,4 gramo aukščiau nurodytu būdu paruoštos rūgšties ištirpinama 500 ml dimetilformamido. Į šį tirpalą pilama 25 gramai karbonildiimidazolo ir susidaręs reakcijos mišinys dvi valandas šildomas iki 30°C temperatūros. Po to įpilama 21,3 gramo 1-(4-metilpiridin-2-yl)piperazino ir reakcijos mišinys keturias valandas kaitinamas 50°C temperatūroje. Reakcijos mišinys apdirbamas, iš jo išgarinant dimetilformamidą, ištirpinant nuosėdas 400 ml dichlormetano, tirpalą plaunant iš pradžių 250 ml 10% stiprumo vandeninio druskos rūgšties tirpalo, po to 250 ml vandens, o

dar po to - 250 ml 10% stiprumo vandeninio natrio hidroksido tirpalu. Po galutinio plovimo vandeniu iki tampa neutralus, šis tirpalas džiovinamas ir koncentruojamas. Nuosėdų pavidalu pasiliekančias nevalytas produktas išsikristalيزuoja iš etanolo. Ochros spalvos miltelių pavidalu gaunami 28 gramai 5,6-dihidro-2-metil-8-nitro-1- $\left\{2-\left[4-(4\text{-metilpiridin-2-yl})\text{ piperazin-1-yl}\right]-2\text{-oksoetil}\right\}$ -4H-pirola [3,2,1-ij] chinolino.

C) 3 gramai aukščiau nurodytu būdu gauto produkto supilami į 200 ml etanola ir 100 ml metanola mišinį. Po to įpilama 0,5 gramo paladžio/anglies katalizatoriaus (10% paladis ant anglies) ir reakcijos mišinys 7 valandas hidrinamas 50°C temperatūroje, sudarius 3-4 barų vandenilio slėgį. Po to katalizatorius nufiltruojamas ir filtratas išgarinamas iki sausumo. Tamsių rudų miltelių pavidalu gaunama 3,3 gramo nevalyto 8-amino-5,6-dihidro-2-metil-1- $\left[2-\left\{4-(4\text{-metilpiridin-2-yl})\text{ piperazin-1-yl}\right\}-2\text{-oksoetil}\right]$ -4H-pirola [3,2,1-ij] chinolino.

Be katalitinio hidrinimo nitro junginys taipogi gali būti redukuojamas, įvykdžius reakciją su natrio borohidridu, kartu panaudojant paladžio/anglies katalizatorių tetrahidrofurane.

D) 0,47 gramo ličio aliuminio hidrida supilama į 80 ml iki 0°C-5°C temperatūros ataušinto tetrahidrofurano. Po to reakcijos mišiniui leidžiama sušilti kambario temperatūroje. Toliau įpilama tetrahidrofurane ištirpinti 2,5 gramo aukščiau nurodytu būdu gauto produkto. Šiam reakcijos mišiniui leidžiama vieną valandą reaguoti kambario temperatūroje. Po to jis apdirbamas pavyzdyje 13C nurodytu būdu, o gautas nevalytas produktas išvalomas ant silikagelio kolonėlės atliekamos chromatografijos būdu, eliuentu panaudojant santykiu 9:1 paruoštą toluola/etanola mišinį. Rusvai raudono tepala pavidalu gaunama 0,8 gramo 8-amino-5,6-dihidro-2-metil-1- $\left[2-\left\{4-(4\text{-metilpiridin-2-yl})\text{ piperazin-1-yl}\right\}\text{ etil}\right]$ -4H-

pirolo [3,2,1-ij] chinolino.

Aukščiau nurodytu būdu gauto junginio bazė išytirpinama izopropanole ir gautas tirpalas paveikiamas 3,5 molių izopropanolinės druskos rūgšties tirpalu. Gaunama 0,8 gramo pilkų milte-
lių pavidalo 8-amino-5,6-dihidro-2-metil-1- {2-[4-(4-metilpiridin-2-yl) piperazin-1-yl] etil} -4H-pirolo-[3,2,1-ij] chinolino, tu-
rinčio tirpimo (irimo) tašką 250°C temperatūroje.

Pavyzdys 21: 5,6-dihidro-2-metil-8-(2-metilpropil)-1- {2-[4-(4-metilpiridin-2-yl) piperazin-1-yl] etil} -4H-pirolo [3,2,1-ij] chinolinas.

A) 3,2 gramo etil 5,6-dihidro-8-(2-metil-1-oksipropil)-2-metil-4H-pirolo [3,2,1-ij] chinolin-1-acetato (paruošimo būdas aprašytas pavyzdyje 19A) ištirpinama 40 ml dietilenglikolio. Į šį tirpalą įpilama 2,6 gramo kalio hidroksido ir reakcijos mišinys kaitinamas vieną valandą prie 80°C temperatūros, kad ištirptų kalio hidroksidas. Po to įpilama 3,2 ml hidrazino (98% stiprumo) ir reakcijos mišinys dvi valandas kaitinamas 140°C-150°C temperatūroje. Po to vanduo ir hidrazinas pašalinami išgarinimo būdu, temperatūrą pakėlus iki 210°C ir reakcijos mišinys šioje temperatūroje laikomas daugiau kaip 3 valandas. Reakcijos mišinys apdirbamas pavyzdyje 14B nurodytu būdu. Gaunama 3 gramai kieto 5,6-dihidro-2-metil-8-(2-metilpropil)-4H-pirolo-[3,2,1-ij] chinolin-1-acto rūgšties.

B) 2,9 gramo aukščiau nurodytu būdu gautos rūgšties reaguojama dichlormetane su 1,98 gramo 1-(4-metilpiridin-2-yl) piperazinu kartu panaudojant 2,4 gramo karbonildiimidazolo. Reakcija vykdoma pavyzdyje 13B nurodytu būdu. Reakcijos mišinys apdirbamas taip, kaip aprašyta pavyzdyje 13B. Gaunama 3,2 gramo 5,6-dihidro-2-metil-8-(2-metilpropil)-1- {2-[4-(4-metilpiridin-2-yl) piperazin-1-yl] -2-oksoetil} -4H-pirolo [3,2,1-ij] chinolino.

C) 0,6 gramo ličio aliuminio hidrido 0°C – 5°C temperatūroje suspenduojama 20 ml tetrahidrofurano. Į šią suspensiją papildomai įpilama 3,2 gramo aukščiau nurodytu būdu gauto produkto, ištirpinto 10 ml tetrahidrofurano. Šis reakcijos mišinys vieną valandą maišomas kambario temperatūroje, o po to dvi valandas kaitinamas su atgaliniu aušinimu. Po to jis apdirbamas pavyzdyje 13C aprašytu būdu. Gaunama 2,7 gramo tepaluoto 5,6-dihidro-2-metil-8-(2-metilpropil)-1-{2-(4-(4-metilpiridin-2-yl) piperazin-1-yl) etil }-4H-pirololo [3,2,1-ij] chinolino.

Šio junginio bazė pavyzdyje 1H nurodytu būdu paverčiama savo dihidrochloridu. Jis yra gaunamas rekrystalizavimo iš izopropanilo/etanolio būdu. Susidaro 1 gramas nurodyto junginio dihidrochlorido, turinčio tirpimo tašką 228°C temperatūroje.

Pavyzdys 22: 5,6-dihidro-2-metil-1-{2-[4-(4-metilpiridin-2-yl)piperazin-1-yl] etil }-4H-pirololo [3,2,1-ij] chinolinas.

A) 20 gramų 1-(2-brometil)-5,6-dihidro-2-metil-4H-pirololo [3,2,1-ij] chinolino, 10,15 gramų 1-acetilpiperazino, 1,2 g kalio jodido ir 20,2 ml trietilamino penkias valandas kaitinami 80°C – 85°C temperatūroje 300 ml dimetilformamido. Norint reakcijos mišinį apdirbti, jis koncentruojamas, o nuosėdos surenkamos dichlormetane. Dichlormetano fazė pirmiausiai plaunama 10% stiprumo vandeniniu natrio hidroksido tirpalu, o po to vandeniu iki tampa neutrali, o dar po to – džiovinama ir koncentruojama. Gaunama 22,3 gramo rudo tepaluoto nevalyto produkto. Jis išvalomas ant nedidelės silikagelio kolonėlės atliekamos chromatografijos būdu, eliuentu panaudojant santykiu 95:5 paruoštą dichlormetano/etanolio mišinį ir kristalizuojama iš diizopropilo eterio. Gaunama 8,3 gramo 5,6-dihidro-2-metil-1-[2-(4-acetilpiperazin-1-yl) etil] -4H-pirololo [3,2,1-ij] chinolino.

B) 0,5 gramo aukščiau nurodytu būdu gauto produkto kaitinama su atgaliniu aušinimu 45 minutes 20,5 ml vandeninio 6N druskos rūgšties tirpalo. Norint šį reakcijos mišinį apdirbti, jis aušinamas ir neutralizuojamas, tuo tikslu įpilant 10% stiprumo natrio hidroksido tirpalo. Po to atliekamas ekstragavimas dichlorometanu. Dichlormetano fazė atskiriama, plaunama vandeniu iki tampa neutrali, džiovinama ir garinama. Rudo tepalo pavidalu gaunama 8,85 gramo nevalyto produkto, kuris po to veikiamas dietilo eteriu. Šitaip gaunama 2 gramai švareus ir 4,5 gramo tepaluoto, tik truputį negryno 5,6-dihidro-2-metil-1-[2-(piperazin-1-yl-etil)]-4H-pirololo-[3,2,1-ij] chinolino.

115,5 gramo 2-amino-4-metilpiridino 20 minučių laikotarpiu pilama į 553 ml 48% stiprumo iki 10°C-15°C temperatūros atšaldyto vandeninio bromo vandenilio rūgšties tirpalo. Toks reakcijos mišinys ataušinamas iki 0°C-5°C temperatūros ir po to per 1,5 valandos į jį supilamas 161 ml bromo. Susidaro oranžinės spalvos nuosėdos. Toliau į šį reakcijos mišinį pilama 100 ml 48% stiprumo vandeninio bromo vandenilio rūgšties tirpalo, o po to, palaikant 0°C temperatūrą, per tris valandas supilami 189 gramai natrio nitrito, ištirpinto 280 ml vandens. Tada pilnai ištirpsta susidariusios nuosėdos. Reakcijos mišiniui leidžiama pastovėti kambario temperatūroje dar 12 valandų. Po to per tris valandas įpilama 500 natrio hidroksido, ištirpinto 700 ml vandens. Temperatūrai neleidžiama pakilti virš 20°C. Norint šį reakcijos mišinį apdirbti, jis ekstraguojamas vieną kartą 400 ml ir tris kartus 200 ml dietilo eterio dozėmis. Visos šios eterio fazės plaunamos, džiovinamos ir koncentruojamos. Gaunama 171,7 gramo nevalyto, tepaluoto 2-bromo-4-metilpiridino.

Išvalymo tikslu šis nevalytas 2-bromo-4-metilpiridinas izopropanoliniu 2,5N druskos rūgšties tirpalu paverčiamas savo hidrochloridu. Hidrochloridas išfiltruojamas ir suspenduojamas 600 ml metanolo. Pro suspensiją praleidžiama amonjako. Po to reakcijos mišinys filtruojamas ir koncentruojamas, nuosėdos surenkamos dichlormetane, dichlormetano fazė filtruojama ir dar kartą koncentruojama. Rusvo tepalo pavidalu gaunama 153,4 gramo 2-bromo-4-metilpiridino.

D) 3 gramai 5,6-dihidro-2-metil-1-[2-(piperazin-1-yl)etil]-4H-pirola [3,2,1-ij] chinolino, 1,45 gramo 2-bromo-4-metilpiridino, 0,175 gramo kalio jodido ir 3 ml trietilamino septynias valandas kaitinami 85°C temperatūroje 50 ml dimetilformamido. Reakcijos mišinys apdirbamas pavyzdyje 1H aprašytu būdu ir gautas nevalytas bazinis junginys paverčiamas 5,6-dihidro-2-metil-1-{2-[4-(4-metilpiridin-2-yl) piperazin-1-yl] etil}-4H-pirola [3,2,1-ij] chinolino tetrachloridu, turinčiu tirpimo tašką 254°C temperatūroje.

Pavyzdys 23: 4-n-butyl-5,6-dihidro-8-(2-metil-1-oksopropil)-2 metil-1-{2-[4-(4-metilpiridin-2-yl) piperazin-1-yl] etil}-4H-pirola [3,2,1-ij] chinolinas.

0,76 gramo aliuminio chlorido suspenduojama 20 ml chloroformo. Į šią suspensiją 10°C temperatūroje supilamas 1 gramo 4-n-butyl-5,6-dihidro-2-metil-1-{2-[4-(4-metilpiridin-2-yl) piperazin-1-yl] etil}-4H-pirola [3,2,1-ij] chinolino (paruošimo būdas aprašytas pavyzdyje nr.73 ir 0,29 gramo izobuterilchlorido tirpalas 10 ml chloroformo. Reakcijos mišinys vieną valandą maišomas kambario temperatūroje. Po to jis apdirbamas pavyzdyje 19A nurodytu būdu. Susidaręs nevalytas junginys išvalomas ant silikagelio kolonėlės atliekamos chromatografijos būdu, eliuentu panaudojant dichlormetaną/etanolą. Gaunama 0,65 gramo junginio.

Norint šį junginį paversti jo hidrochloridu, jis ištirpinamas izopropanole ir tirpalas paveikiamas izopropanoline druskos rūgštimi. Toliau atliekamas reakcijos mišinio koncentravimas, nuosėdos suspenduojamos eteriye ir mišinys filtruojamas. Gaunama 400 mg 4-n-butyl-5,6-dihidro-8-(2-metil-1-okso-propil)-2-metil-1-{2-[4-(4-metilpiridin-2-yl) piperazin-1-yl] etil} -4H-pirololo [3,2,1-ij] chinolino · 1,9 HCl · 1,2 H₂O, turinčio tirpimo tašką 150°C temperatūroje.

Pavyzdys 24: 8-acetoksil-5,6-dihidro-2-metil-1-{2-[4-(4-metil-piridin-2-yl) piperazin-1-yl] etil} -4H-pirololo [3,2,1-ij] chinolinas.

2,2 gramo 5,6-dihidro-2-metil-8-hidroksi-1-{2-[4-(4-metil-piridin-2-yl) piperazin-1-yl] etil} -4H-pirololo [3,2,1-ij] chinolino (paruošimo būdas aprašytas pavyzdyje 6), 0,884 gramo acetilchlorido ir 0,78 ml trietilamino kaitinami su atgaliniu aušinimu 5 valandas 15 mililitrų toluolo. Norint šį reakcijos mišinį apdirbti, jis supilamas į 50 ml 10% stiprumo vandeninio natrio hidroksido tirpalo. Toluolo fazė atskiriama, plaunama vandeniu iki tampa neutrali ir koncentruojama. Gaunami 2 gramai nevalyto produkto, kuris išvalomas ant nedidelės silikagelio kolonėlės atliekamos chromatografijos būdu, panaudojant iš pradžių dichlormetaną, o po to santykiu 98:2 paruoštą dichlormetano/etanolio mišinį. Susidaro 1,8 gramo tepaluoto junginio, kuris pavyzdyje 1H nurodytu būdu paverčiamas savo hidrochloridu. Gaunama 1,72 gramo 8-acetoksil-5,6-dihidro-2-metil-1-{2-[4-(4-metilpiridin-2-yl) piperazin-1-yl] etil} -4H-pirololo-[3,2,1-ij] chinolino. 2HCl · 22,5 H₂O, turinčio tirpimo tašką 220°C temperatūroje.

Pavyzdys 25: 8-benzoilamino-5,6-dihidro-2-metil-1-{2-[4-(4-metilpiridin-2-yl) piperazin-1-yl] -etil} -4H-pirololo [3,2,1-ij] chinolinas.

2 gramai 8-amino-5,6-dihidro-2-metil-1- $\left\{2-\left[4-(4\text{-metilpiridin-2-yl})\text{ piperazin-1-yl}\right]\text{-etil}\right\}$ -4H-pirola [3,2,1-ij] chinalino (paruošto pavyzdyje 20 nurodytu būdu) ištirpinama 25 ml chloroformo. Po to į šį tirpalą supilama 1,45 ml trietilamino, o po to sulašinama 1,075 gramo benzoilo chlorido. Šio proceso metu temperatūra neturi viršyti 20°C. Reakcijos mišiniui leidžiama vieną valandą reaguoti kambario temperatūroje. Norint šį reakcijos mišinį apdirbti, jis plaunamas 20 ml 10% stiprumo vandeninio natrio hidroksido tirpalu iki tampa neutralus, džiovinamas ir garinamas. Gautas nevalytas produktas išvalomas ant nedidelės silikagelio kolonėlės atliekamos chromatografijos būdu, eliuentu panaudojant santykiu 95:5 paruoštą toluolo/etanolio mišinį. Atlikus rekristalizavimą iš etanolio, kremo spalvos miltelių pavidalu gaunama 0,6 gramo 8-benzoilamino-5,6-dihidro-2-metil-1- $\left\{2-\left[4-(4\text{-metilpiridin-2-yl})\text{ piperazin-1-yl}\right]\text{-etil}\right\}$ -4H-pirola [3,2,1-ij] chinalino, kuris pavyzdyje 3H nurodytu būdu paverčiamas atitinkamu 0,5-hidrochloridu, turinčiu tirpimo tašką 218°C temperatūroje.

Pavyzdys 26: 5,6-dihidro-2-metil-8-(2-metilprop-1-enil)-1- $\left\{2-\left[4-(4\text{-metilpiridin-2-yl})\text{ piperazin-1-yl}\right]\text{etil}\right\}$ -4H-pirola [3,2,1-ij] chinolinas.

1 gramas 5,6-dihidro-8-(2-metil-1-hidroksipropil)-2-metil-1- $\left\{2-\left[4-(4\text{-metilpiridin-2-yl})\text{ piperazin-1-yl}\right]\text{etil}\right\}$ -4H-pirola [3,2,1-ij] chinalino (paruošimo būdas nurodytas pavyzdyje 19) ištirpinama 40 ml toluolo. Į šį tirpalą supilama 0,042 gramo p-toluolsulfoninės rūgšties. Reakcijos mišinys šešias valandas kaitinamas su atgaliniu aušinimu tokiame aparate, kuriame yra įrengtas vandens separatorius. Norint šį reakcijos mišinį apdirbti, jis plaunamas 50 ml 10% stiprumo vandeninio natrio hidroksido tirpalu. Po to atskiriama organinė fazė, plaunama iki neutralumo, džiovinama ir garinama. Gaunama 0.9 gramo tvaluoto junginio, kuris

pavyzdyje 1H nurodytu būdu paverčiamas atitinkamu hidrochloridu. Gaunama 790 mg 5,6-dihidro-2-metil-8-(2-metilprop-1-enil)-1-{2-[4-(4-metilpiridin-2-yl)-piperazin-1-yl]}-etil}-4H-pirollo-[3,2,1-ij] chinolino · 1,9 HCl, turinčio tirpimo tašką 190° temperatūroje.

Pavyzdys 27: 5,6-dihidro-2-metil-8-(2-metil-1-oksopropil)-1-{2-[4-(4-metilpiridin-2-yl) piperazin-1-yl] etil}-4H-pirollo [3,2,1-ij] chinolinas.

3 gramai piridino chlorochromato ištirpinama prisotintoje azoto atmosferoje 20 ml dichlormetano, išdžiovinto virš kalcio chlorido. Tirpalas ataušinamas iki maždaug 10°C ir tada į jį įpilama 0,5 gramo natrio acetato. Dar po to įpilama tirpalo, kuris susideda iš 2,5 gramo 5,6-dihidro-2-metil-8-(2-metil-1-hidroksi-propil)-1-{2-[4-(4-metilpiridin-2-yl)-piperazin-1-yl] etil}-4H-pirollo [3,2,1-ij] chinolino (paruošimo būdas nurodytas pavyzdyje 19), ištirpinto 20 ml virš kalcio chlorido išdžiovinto dichlormetano. Reakcijos mišinys maišomas tris valandas, o po to įpilama dar 0,3 gramo piridino chlorochromato ir maišoma dar tris valandas. Norint šį reakcijos mišinį apdirbti, įpilama 100 ml dichlormetano ir mišinys išfiltruojamas. Į filtratą įpilama 100 ml vandens ir susidaro nuosėdos. Visa tai išfiltruojama, organinė fazė atskiriama, plaunama vandeniu, džiovinama ir koncentruojama. Susidaręs tepaluotas nevalytas produktas išvalomas ant silikagelio kolonėlės atliekamos chromatografijos būdu, eliuentu panaudojant santykiu 95:5 paruoštą toluolo/etanolio mišinį. Gaunama 1,4 gramo tepaluoto junginio. Pavyzdyje 1H nurodytu būdu jis paverčiamas atitinkamu hidrochloridu, kuris buvo iškristalizuotas iš izopropanolo/etanolio. Gaunama 940 mg 5,6-dihidro-2-metil-8-(2-metil-1-oksopropil)-1-{2-[4-(4-metilpiridin-2-yl) piperazin-1-yl] etil}-4H-pirollo -[3,2,1-ij] chinolino dihidrochlorido,

turinčio tirpimo tašką 248°C temperatūroje.

Pavyzdys 28: 2,3-dihidro-5-metil-6- {2-[4-(4-metilpiridin-2-yl)-piperazin-1-yl] etil} -pirolo [1,2,3-de]-1,4-benzotiazin-1-oksidas (=28a) ir 2,3-dihidro-5-metil-6- {2-[4-(4-metilpiridin-2-yl)-piperazin-1-yl] etil} -pirolo [1,2,3-de]-1,4 benzotiazin-1,1-dioksidas (=28b).

A) Tirpalas, gautas 20 ml dichlormetano ištirpinus 0,84 gramo 2,3-dihidro-5-metil-6- {2-[4-(4-metilpiridin-2-yl)piperazin-2-yl] etil} -pirolo [1,2,3,de]-1,4-benzotiazino (gaunamo iš 1 gramo hidrochlorido pavyzdyje 11 nurodytu būdu), atšaldomas iki -10°C temperatūros. Po to į jį įpilama 0,69 gramo m-chloroperbenzoinės rūgšties. Reakcijos mišinys laikomas vieną valandą -10°C temperatūroje, o po to jam dar 45 minutes leidžiama reaguoti kambario temperatūroje. Norint reakcijos mišinį apdirbti, jis ekstraguojamas 10 ml prisotinto natrio bikarbonato tirpalo, du kartus plaunamas vandens dozėmis po 10 ml, džiovinamas ir koncentruojamas. Nevalytas mišinys, savo sudėtyje turintis abu aukščiau paminėtus junginius, pasilikusius nuosėdų pavidalu, atskiriamas ant nedidelės silikagelio kolonėlės atliekamos chromatografijos būdu. Panaudojus santykiu 9:1 paruoštą toluolo/etanolio mišinį, gaunama frakcija, savo sudėtyje turinti pradinę medžiagą. Etanolio kiekį eliuente padidinus iki 100%, gaunama savo sudėtyje monoksido turinti frakcija. Toliau eliuentu naudojant metanolą, gaunama kita savo sudėtyje dioksido turinti frakcija. Iš etanolio frakcijos gaunama 0,24 gramo rusvai gelsvos spalvos monoksido, turinčio tirpimo tašką 132°C temperatūroje. Iš metanolio frakcijos gaunama 0,36 gramo dioksido, turinčio tirpimo tašką 126°C temperatūroje.

Pavyzdys 29: 5,6-dihidro-2-metil-8-metilamino-1- {2-[4-(4-metilpiridin-2-yl) piperazin-1-yl] etil} -4H-pirolo [3,2,1-ii] chinolinas.

A) 44,5 gramo 5,6-dihidro-2-metil-8-nitro-4H-pirola-[3,2,1-ij] chinolin-1-acto rūgšties (paruošimo būdas nurodytas pavyzdyje 20A) kaitinama vieną valandą su atgaliniu aušinimu 450 ml etanolo, prieš tai įpylus 8,63 ml sieros rūgšties. Norint šį reakcijos mišinį apdirbti, etanolas pašalinamas išgarinimo būdu, nuosėdos surenkamos vandens ir dichlormetano mišinyje, atskiriama organinė fazė, plaunama vandeniu iki neutralumo, džiovinama ir garinama. Po to į nuosėdose likusį tepaluotą nevalytą produktą įpilama šiek tiek dietilo eterio ir susidariusios nuosėdos nufiltruojamos. Žalsvai ochros spalvos miltelių pavidalu gaunami 32,4 gramo etil 5,6-dihidro-2-metil-8-nitro-4H-pirola-[3,2,1-ij] chinolin-1-acetato.

B) 20 gramų aukščiau nurodytu būdu gauto produkto išitrpinama 300 ml etanolo ir 100 ml etilo acetato mišinyje. Po to įpilami 3 gramai paladžio/anglies katalizatoriaus (10% paladžio ant anglies) ir prie 50°C temperatūros, esant 4 barų vandenilio slėgiui, atliekamas reakcijos mišinio hidrinimas. Po to katalizatorius nufiltruojamas ir filtratas išgarinamas iki sausumo. Rusvo tepalo pavidalu gaunama 20 gramų nevalyto produkto. Jis kristalizuojamas iš diizopropilo eterio ir iš petroleterio. Tamsiai rudų miltelių pavidalu gaunama 15,2 gramo etil 5,6-dihidro-2-metil-8-amino-4H-pirola-[3,2,1-ij] chinolin-1-acetato.

C) 14 gramų aukščiau nurodytu būdu gauto produkto kaitinama dvi valandas su atgaliniu aušinimu kartu su 2,84 gramo skruzdžių rūgšties 150 ml toluolo. Norint šį reakcijos mišinį apdirbti, jis visų pirma plaunamas 75 ml 10% stiprumo vandeninio natrio hidroksido tirpalo, po to 100 ml vandens, o dar po to - 75 ml 10% stiprumo vandeninio druskos rūgšties tirpalo. Po galutinio neutralumui pasiekti atliekamo plovimo vandeniu, džiovinama ir koncentruojama. Nuosėdose lieka 18 gramų nevalyto produkto, ku-

ris rekrystalizuojausi iš toluolo. Rusvai gelsvos spalvos milte-
liu pavidalu gaunama 11 gramų etil 5,6-dihidro-2-metil-8-formil-
amino-4H-pirola [3,2,1-ij] chinolin-1-acetato.

D) 11 gramų aukščiau nurodytu būdu gauto produkto supilama
į 100 ml etanolo. Po to įpilami 2,93 gramo natrio hidroksido, iš-
tirpinto 10 ml vandens ir šis reakcijos mišinys 45 minutes kaiti-
namas su atgaliniu aušinimu. Norint šį reakcijos mišinį apdirbti,
jis koncentruojamas, nuosėdos surenkamos vandenyje, pats mišinys
parūgštinamas ir ekstraguojamas dichlormetanu. Dichlormetano ekst-
raktas džiovinamas ir koncentruojamas. Gaunama 1,73 gramo 5,6-di-
hidro-2-metil-8-formilamino-4H-pirola [3,2,1-ij] chinolino acto
rūgšties.

E) 1,7 gramo aukščiau nurodytu būdu gautos rūgšties kaiti-
nama su atgaliniu aušinimu kartu su 1,61 gramo karbonildiidimidazo-
lo 20 ml dichlormetano. Po to įpilama 1,32 gramo 1-(4-metilpiri-
din-2-yl) piperazino ir reakcijos mišinys dar keturias valandas
kaitinamas su atgaliniu aušinimu. Norint šį reakcijos mišinį ap-
dirbti, jis plaunamas vandeniu, džiovinamas ir koncentruojamas.
Gelsvai rudų plokštelių pavidalu gaunama 3 gramai nevalyto 5,6-
dihidro-2-metil-8-formilamino-1- [2-{4-(4-metilpiridin-2-yl) pi-
perazin-1-yl}] -2-~~oks~~oetil} -4H-pirola-[3,2,1-ij] chinolino.

F) 0,79 gramo aliuminio hidrido supilama į 30 ml iki 5°C-
10°C atšaldyto tetrahidrofurano. Reakcijos mišiniui leidžiama su-
šilti iki kambario temperatūros. Po to į jį įpilama tirpalo, ku-
ris yra gaunamas, ištirpinus 3 gramus aukščiau nurodytu būdu gau-
to produkto 50 ml tetrahidrofurano. Reakcijos mišinys vieną valan-
dą kaitinamas su atgaliniu aušinimu. Po to jis apdirbamas pavyz-
dyje 13C aprašytu būdu. Rudos spalvos tepalo pavidalu gaunama 2,6
gramo nevalyto 5,6-dihidro-8-metilamino-2-metil-1- {2-[4-(4-me-
tilpiridin-2-yl) piperazin-1-yl) etil} -4H-pirola [3,2,1-ij] chi-

nolino.

Norint gauti atitinkamą tartrata, 1 gramas aukščiau nurodyto pavadinimo junginio ištirpinama nedideliame izopropanolo kiekyje. Po to į šį tirpalą įpilama tirpalo, kuris gaunamas, 1 grame metanolo ištirpinus 0,375 gramo vyno rūgšties. Susidariusios nuosėdos filtruojamos. Gaunama 0,85 gramo 5,6-dihidro-8-metilamino-2-metil-1- $\{2-[4-(4\text{-metilpiridin-2-yl})\text{ piperazin-1-yl}]\text{ etil}\}$ -4H-pirola [3,2,1-ij] chinolino tartrato $\cdot \text{H}_2\text{O}$, turinčio tirpimo tašką 140°C temperatūroje.

Pavyzdys 30: 5,6-dihidro-2-metil-8-dimetilamino-1- $\{2-[4-(4\text{-metilpiridin-2-yl})\text{ piperazin-1-yl}]\text{ etil}\}$ -4H-pirola [3,2,1-ij] chinolinas.

A) 0,5 gramo 5,6-dihidro-2-metil-8-metilamino-1- $\{2-[4-(4\text{-metilpiridin-2-yl})\text{ piperazin-1-yl}]\text{ etil}\}$ -4H-pirola [3,2,1-ij] chinolino (paruošimo būdas nurodytas pavyzdyje 29) tris valandas kaitinama su atgaliniu aušinimu kartu su 0,07 gramo skruzdžių rūgšties 5 ml toluolo. Norint reakcijos mišinį apdirbti, jis plaukamas vandeniu, džiovinamas ir koncentruojamas. Gaunama 0,42 gramo 5,6-dihidro-2-metil-8-(N-formil-N-metilamino)-1- $\{2-[4-(4\text{-metilpiridin-2-yl})\text{ piperazin-1-yl}]\text{ etil}\}$ -4H-pirola [3,2,1] chinolino.

B) 0,08 gramo ličio aliuminio hidrido įpilama į 10 ml tetrahidrofurano, atšaldyto iki nuo -5°C iki 0°C temperatūros. Po to reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros. Tada į šį tirpalą supilama 0,42 gramo tetrahidrofurane ištirpinto aukščiau nurodytu būdu gauto produkto. Reakcijos mišinys dvi valandas kaitinamas su atgaliniu aušinimu. Po to jis apdirbamas pavyzdyje 13C nurodytu būdu. Rudo tepalo pavidalu gaunama 0,37 gramo nevalyto 5,6-dihidro-2-metil-8-dimetilamino-1- $\{2-[4-(4\text{-metilpiridin-2-yl})\text{ piperazin-1-yl}]\text{ etil}\}$ -4H-pirola

[3,2,1-ij] chinolino. Po to šio pavadinimo bazinis junginys pavyzdyje 13C nurodytu būdu paverčiamas atitinkamu dihidrochloridu. Rudų miltelių pavidalu gaunama 0,34 gramo 5,6-dihidro-2-metil-8-dimetilamino-1- {2-[4-(4-metilpiridin-2-yl)-piperazin-1-yl] etil} -4H-pirola [3,2,1-ij] chinolino · 2,1HCl · 0,1H₂O, kurio tirpimo (irimo) taškas yra 260°C temperatūroje.

Pavyzdys 31: 4,5,6,7-tetrahidro-2-metil-1- {2-[4-(4-metilpiridin-2-yl)piperazin-1-yl] etil} -pirola [3,2,1-jk] benzazepinas.

A) 43,86 gramo α -tetralono ištirpinama 1,80 ml etanolo. Į šį tirpalą supilamas 104 gramų hidroksilamino hidrochlorido tirpalas 210 ml vandens, o po to - 50% stiprumo vandeninio kalio hidroksido tirpalo. Šis mišinys 15 minučių kaitinamas vandens vonioje iki virimo. Po to reakcijos mišiniui leidžiama ataušti iki kambario temperatūros. Norint reakcijos mišinį apdirbti, jis supilamas į šaltą vandenį ir parūgštinamas sieros rūgštimi. Susidariusios tamsiai geltonos spalvos nuosėdos išfiltruojamos ir rekristalizuojamos iš etanolo. Baltų miltelių pavidalu gaunama 38,15 gramo α -tetralono oksimo, turinčio tirpimo tašką 101°C temperatūroje.

B) 30 ml DIBAH (=1 molio diizobutilaliuminio hidrido tirpalas heksane) prisotintoje azoto atmosferoje sulašinama į 1 gramo tetralono oksimo tirpalo 20 ml iki 0°C atšaldyto sauso dichlormetano. Toks reakcijos mišinys vieną valandą laikomas 0°C temperatūroje. Po to jam leidžiama sušilti iki kambario temperatūros, Po 2 valandų vėl ataušinama iki 0°C, reakcijai sustabdyti atskiedžiama 30 ml dichlormetano ir, energingai maišant, paveikiamas 5,2 gramo natrio fluorida, o po to - 2 ml vandens. Tada reakcijos mišinys dar 30 minučių energingai maišomas 30°C temperatūroje. Susidaro baltas želatinas. Norint šį reakcijos mišinį apdirbti

ti, jis filtruojamas, filtravimo liekanos vėl plaunamos dichlorometanu ir visi šie filtratai išgarinami. Geltono tepalo pavidalu gaunama 0,80 gramo nevalyto 2,3,4,5-tetrahidrobenzo b -lH-azepino.

C) 8,5 gramo natrio nitrito tirpalas 20 ml vandens lėtai supilamas į 17 ml 12N druskos rūgšties, 50 g ledo ir 15 g aukščiau nurodytu būdu gauto produkto mišinį, temperatūrą laikant žemiau 5°C. Šioje temperatūroje reakcijos mišinys laikomas 30 minučių, o po to jam leidžiama sušilti iki kambario temperatūros. Po vienos valandos reakcijos mišinys ekstraguojamas etilo acetatu. Organinė fazė atskiriama, plaunama vandeniu, džiovinama ir garinama. Geltonai oranžinio tepalo pavidalu gaunama 17,88 gramo nevalyto 2,3,4,5-tetrahidro-1-nitrozobenz b -lH-azepino.

D) 17,5 gramo aukščiau nurodytu būdu gauto produkto redukuojama pavyzdyje 1B nurodytu būdu, panaudojant 7,54 gramo ličio aliuminio hidrido tetrahidrofurane. Reakcijos mišinys apdirbamas pavyzdyje 1B nurodytu būdu. Oranžinės spalvos tepalo pavidalu gaunama 14,6 gramo 1-amino-2,3,4,5-tetrahidrobenz B -lH-azepino.

E) 4 gramai aukščiau nurodytu būdu gauto produkto tris valandas kaitinama su atgaliniu aušinimu 90°C temperatūroje kartu su 4,26 gramo etilo levulinato mišinyje, susidedančiame iš 36,66 ml ledinės acto rūgšties ir 2,25 ml 12N druskos rūgšties. Norint šį reakcijos mišinį apdirbti, jis ataušinamas, organinis tirpiklis pašalinamas išgarinimo būdu, nuosėdos surenkamos į vandenį ir mišinys ekstraguojamas dichlormetanu. Dichlormetano fazė atskiriama, plaunama vandeniu, džiovinama ir garinama. Juodos spalvos tepalo pavidalu gaunama 2,67 gramo nevalyto etil 4,5,6,7-tetrahidro-2-metilpirolo 3,2,1-jk benzazepin-1-acetato.

F) 2,67 gramo aukščiau nurodytu būdu gauto eterio ištirpinama 40 ml etanolo. Į šį tirpalą supilamas 1,18 gramo natrio hidroksido tirpalas 5 ml vandens ir toks reakcijos mišinys vieną va-

landą kaitinamas su atgaliniu aušiniu (apie 78°C temperatūroje). Norint šį reakcijos mišinį apdirbti, spiritas išgarinamas, liekanos surenkamos į vandenį, vandeninė fazė plaunama etilo acetatu, o po to, įpylus druskos rūgšties, nustatomas pH šarmingumas. Parūgštinta vandeninė fazė vėl ekstraguojama etilo acetatu, organinė fazė atskiriama, plaunama vandeniu iki tampa neutrali, džiovinama ir garinama. Rudo tepalo pavidalu gaunama 1,78 gramo nevalyto 4,5,6,7-tetrahidro-2-metil-pirola [3,2,1-jk] benzazepin-1-acto rūgšties.

G) 4,8 gramo aukščiau nurodytu būdu gautos rūgšties pavyzdyje 13B nurodytu būdu leidžiama reaguoti su 4,2 gramo 1-(4-metilpiridin-2-yl) piperazino. Reakcijos mišinys apdirbamas taip, kaip nurodyta pavyzdyje 13B. Žalios spalvos tepalo pavidalu gaunama 6,82 gramo nevalyto 4,5,6,7-tetrahidro-2-metil-1-{2-[4-(4-metilpiridin-2-yl) piperazin-1-yl]-2-oksoetil}-pirola [3,2,1-jk] benzazepino.

H) 6,5 gramo aukščiau nurodytu būdu gauto produkto pavyzdyje 13C nurodytu būdu redukuojama tetrahidrofurane, panaudojant 1,53 gramo ličio aliuminio hidrido. Reakcijos mišinys apdirbamas taip, kaip nurodyta pavyzdyje 13C. Gaunama 5,83 gramo nevalyto 4,5,6,7-tetrahidro-2-metil-1-{2-[4-(4-metilpiridin-2-yl) piperazin-1-yl] etil}-pirola-[3,2,1-jk] benzazepino.

Aukščiau nurodytu būdu gautas bazinis junginys pavyzdyje 13C aprašytu būdu paverčiamas atitinkamu hidrochloridu. Baltų miltelių pavidalu gaunamas 4,5,6,7-tetrahidro-2-metil-1-{2-[4-(4-metilpiridin-2-yl) piperazin-1-yl] etil}-pirola [3,2,1-jk] benzazepino dihidrochloridas · 1H₂O (tirpimo taškas - virš 260°C).

Pavyzdys 32: 2-benzil-5,6-dihidro-1-{2-[4-(4-metilpiridin-2-yl)-piperazin-1-yl] etil}-4H-pirola [3,2,1-ij] chinolinas.

A) 10 gramų 1-amino-1,2,3,4-tetrahydrochinolino išitirpinama 100 ml etanolo. Į šį tirpalą įpilama 10,87 gramo fenilacetono, reakcijos mišinys kaitinamas su atgaliniu aušinimu 5 valandas, o po to laikomas kambario temperatūroje 12 valandų. Norint reakcijos mišinį apdirbti, jis koncentruojamas iki sausumo, o nuosėdos išvalomos ant silikagelio kolonėlės atliekamos chromatografijos būdu, eliuentu panaudojant dichlormetaną. Oranžinės spalvos tepalo pavidalu gaunama 14 gramų nevalyto 1-(1-benzil-etilimino)-1,2,3,4-tetrahydrochinolino.

B) 13 gramų aukščiau nurodytu būdu gauto produkto tirpalas 105,7 ml dichlormetano sumaišomas su 2,1 gramo fosforo pentoksido tirpalu 70 gramų metansulfoninės rūgšties. Gautasis mišinys dvi dienas kaitinamas su atgaliniu aušinimu, o po to jam leidžiama kambario temperatūroje reaguoti dar tris dienas. Norint reakcijos mišinį apdirbti, jis ataušinamas ir neutralizuojamas, tuo tikslu įpilant 2,5N natrio hidroksido tirpalą. Organinė fazė atskiriama, du kartus plaunama 200 ml vandens kiekiais, džiovinama ir koncentruojama. Nuosėdos išvalomos ant silikagelio kolonėlės atliekamos chromatografijos būdu, eliuentu panaudojant dichlormetaną. Geltono tepalo pavidalu gaunama 4,5 gramo nevalyto 2-benzil-5,6-dihidro-4H-pirola [3,2,1-ij] chinolino.

C) 2 gramai aukščiau nurodytu būdu gauto produkto reaguoja dietilo eteryje su 1,12 gramo oksalido chlorido, o po to - su 2,1 gramo 1-(4-metilpiridin-2-yl) piperazino pavyzdyje 14C nurodytu būdu. Susidaro 4,2 gramo 2-benzil-5,6-dihidro-1-{2-[4-(4-metilpiridin-2-yl) piperazin-1-yl]} -1,2-dioksoetil} -4H-pirola [3,2,1-ij] chinolino.

D) 2,7 gramo aukščiau nurodytu būdu gauto produkto išitirpinami 15 ml tetrahidrofurano, o po to į šį tirpalą azoto prisotintoje atmosferoje įpilama 30 ml 1 molio diborano tirpalo tetra-

hidrofurane. Tuo metu išsiskiria dujos. Šis reakcijos mišinys kaitinamas tris valandas su atgaliniu aušinimu. Norint reakcijos mišinį apdirbti ir suardyti diborano kompleksą, mišinys išgarinamas iki sausumo, nuosėdos surenkamos 30 ml 3N druskos rūgšties ir susidaręs mišinys keturioms valandoms paliekamas kambario temperatūroje. Po to jis neutralizuojamas, tuo tikslu įpilant 10 ml atskiesto natrio hidroksido tirpalo ir ekstraguojamas 100 ml dichlormetano. Organinė fazė du kartus plaunama 100 ml vandens dozėmis, džiovinama ir išgarinama. Ši procedūra atliekama dar du kartus, o po to susidaręs nevalytas produktas išvalomas ant silikagelio kolonėlės atliekamos chromatografijos būdu, eliuentu panaudojant santykiu 99:1 paruoštą toluolo/etanolio mišinį. Geltono tepalo pavidalu gaunama 0,9 gramo nevalyto 2-benzil-5,6-dihidro-1-{2-[4-(4-metilpiridin-2-yl) piperazin-1-yl] etil} -4H-pirola [3,2,1-ij] chinolino.

Aukščiau nurodytu būdu gautas bazinis tokio pavadinimo junginys pavyzdyje 13C nurodytu būdu paverčiamas atitinkamu hidrochloridu. Blyškiai pilkų miltelių pavidalu gaunama 1,5 gramo 2-benzil-5-6-dihidro-1-{2-[4-(4-metilpiridin-2-yl)-piperazin-1-yl] etil} -4H-pirola [3,2,1-ij] chinolino $\cdot$ 2,4HCl $\cdot$ 2H₂O, turinčio tirpimo tašką 186°C-208°C temperatūroje.

Sekančioje lentelėje savo sudėtimi formulę 1 atitinkančias kompozicijas taipogi galima paruošti aukščiau pateiktuose pavyzdžiuose nurodytu procesu metu.

Lentelėje naudojami sekantys sutartiniai žymėjimai: 1 - pavyzdžio numeris; 2 - vandenyje esančios druskos formos kiekis, mol/mol; 3 - tirpimo taškas, °C; pyrid-2=pirid-2-yl; Fu=fumaratas; HTA=vandenilio tartratas; bi=jungtis; HCl=hidrochloridas; z=irimas; phen=fenilas; Ba=bazė; cyh=cikloheksi-

las; cin=cinamoylas.

nple o.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	A	Z	B	D	R ⁵	Salt form (H ₂ O) content in mol/mol	M.p. in 3- °C
3	H	H	CH ₃	CH ₃	bi	(CH ₂) ₂	N	bi	4-CH ₃ -pyrid-2	1.8 HCl (4.5)	250
4	H	H	CH ₃	H	CH ₂	(CH ₂) ₃	N	bi	4-F-phen	1.5 HCl	250 (z)
5	7-Cl	H	CH ₃	H	O	(CH ₂) ₂	N	bi	4-CH ₃ -pyrid-2	2.7 HCl	200
6	H	H	CH ₃	H	CH ₂	(CH ₂) ₂	N	bi	4-F-phen	1.7 HCl	245 (z)
7	H	H	CH ₃	H	CH ₂	(CH ₂) ₂	N	bi	pyrid-2	Ba	96
8	H	H	CH ₃	phen	CH ₂	(CH ₂) ₂	N	bi	4-phen	Ba	141
9	H	H	CH ₃	n-C ₄ H ₉	CH ₂	(CH ₂) ₂	N	bi	4-phen	1.2 HCl	> 250
10	H	H	phen	H	CH ₂	(CH ₂) ₂	N	bi	4-CH ₃ -pyrid-2	2 HCl (0.1)	210
41	8-n-C ₈ H ₁₅ -CO	H	CH ₃	H	CH ₂	(CH ₂) ₂	N	bi	4-CH ₃ -pyrid-2	1 HCl	215
42	H	H	CH ₃	H	CH ₂	(CH ₂) ₂	N	bi	5-CH ₃ -pyrid-2	1 HCl (0.2)	> 260
43	H	H	CH ₃	H	CH ₂	(CH ₂) ₂	N	bi	5-Br-pyrid-2	Ba	239
44	H	H	CH ₃	H	CH ₂	(CH ₂) ₂	N	bi	4-F-3-Cl-phen	Ba	144
45	H	H	CH ₃	H	CH ₂	(CH ₂) ₂	CH	bi	phen	Ba	108
46	H	H	4-Cl-phen	H	CH ₂	(CH ₂) ₂	N	bi	4-CH ₃ -pyrid-2	Ba	165

d-2 = pyrid-2-yl bi = Bond phen = phenyl cyh = cyclohexyl

= Fumarate HCl = Hydrochloride Ba = base cin = cinnamoyl

A = Hydrogentartrate z = Decomposition

Example No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	A	Z	B	D	R ⁵	Salt form (H ₂ O) content in mol/mol	M.p. in °C
47	H	H	4-F-phen	H	CH ₂	(CH ₂) ₂	N	bi	4-CH ₃ -pyrid-2	Ba	142
48	H	H	CH ₃	H	CH ₂	(CH ₂) ₂	N	bi	3-CH ₃ -O-phen	Ba	94
49	H	H	CH ₃	H	CH ₂	(CH ₂) ₂	N	bi	4-CH ₃ -O-phen	Ba	114
50	H	H	CH ₃	H	CH ₂	(CH ₂) ₂	N	bi	6-CH ₃ -pyrid-2	Ba	100
51	H	H	CH ₃	H	CH ₂	(CH ₂) ₂	N	bi	3-CH ₃ -pyrid-2	Ba	98
52	H	H	4-Cl-phen	H	CH ₂	(CH ₂) ₂	N	bi	pyrid-2	2 HCl (1.5)	250
53	H	H	CH ₃	H	bi	(CH ₂) ₂	N	bi	4-CH ₃ -pyrid-2	1 Fu	194
54	8-CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₂	(CH ₂) ₂	N	bi	4-CH ₃ -pyrid-2	2 HCl (1)	232
55	8-CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₂	(CH ₂) ₂	CH	CO	4-F-phen	1 HCl (0.6)	230
56	H	H	CH ₃	H	CH — CH ₃	(CH ₂) ₂	CH	CO	phen	2 HCl (0.2)	238
57	H	H	CH ₃	H	CH — CH ₃	(CH ₂) ₂	N	bi	4-CH ₃ -pyrid-2	2 HCl (0.7)	232
58	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	(CH ₂) ₂	N	bi	4-CH ₃ -pyrid-2	2 HCl (2)	190
59	H	H	CH ₃	4-CH ₃ -O-phen	CH ₂	(CH ₂) ₂	N	bi	4-CH ₃ -pyrid-2	2 HCl (1)	240
60	8-(CH ₃) ₂ CH-CO-NH	H	CH ₃	H	CH ₂	(CH ₂) ₂	N	bi	4-CH ₃ -pyrid-2	2.2 HCl (2.2)	> 250

Example No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	A	Z	B	D	R ⁵	Salt form (H ₂ O) content in mol/mol	M.p. in °C
61	H	H	CH ₃	4-OH-phen	CH ₂	(CH ₂) ₂	N	bi	4-CH ₃ -pyrid-2	Ba	> 242
62	H	H	CH ₃	CH ₂ =CH-(CH ₂) ₂	CH ₂	(CH ₂) ₂	N	bi	4-CH ₃ -pyrid-2	1.2 HCl	148
63	8-CH ₃ O	H	CH ₃	n-C ₄ H ₉	CH ₂	(CH ₂) ₂	N	bi	4-CH ₃ -pyrid-2	2 HCl (1)	178
64	8-OH	H	CH ₃	n-C ₄ H ₉	CH ₂	(CH ₂) ₂	N	bi	4-CH ₃ -pyrid-2	Ba	135
65	8-CH ₃ O	H	CH ₃	4-CH ₃ O-phen	CH ₂	(CH ₂) ₂	N	bi	4-CH ₃ -pyrid-2	2 HCl	125
66	8-phen-CO	H	CH ₃	H	CH ₂	(CH ₂) ₂	N	bi	4-CH ₃ -pyrid-2	2 HCl	210
67	8-CH ₃ -CO	H	CH ₃	H	CH ₂	(CH ₂) ₂	N	bi	4-CH ₃ -pyrid-2	2 HCl	258
68	H	H	CH ₃	H	O	(CH ₂) ₂	N	bi	4-CH ₃ -pyrid-2	Ba	156
69	H	H	CH ₃	H	S	(CH ₂) ₂	N	bi	4-F-phen	1.3 HCl	242
70	8-(CH ₃) ₃ C-CO	H	CH ₃	H	CH ₂	(CH ₂) ₂	N	bi	4-CH ₃ -pyrid-2	2 HCl (1)	260
71	8-Cin	H	CH ₃	H	CH ₂	(CH ₂) ₂	N	bi	4-CH ₃ -pyrid-2	1.3 HCl (1.2)	215
72	H	H	CH ₃	H	CH ₂	CH-CH ₂ CH ₃	N	bi	4-CH ₃ -pyrid-2	1.8 HCl (0.9)	180
73	H	H	CH ₃	n-C ₄ H ₉	CH ₂	(CH ₂) ₂	N	bi	4-CH ₃ -pyrid-2	1.1 Fu (0.1)	166
74	H	H	CH ₃	H	CH-CH ₃ CH ₃	(CH ₂) ₂	N	bi	4-CH ₃ -pyrid-2	2 HCl (0.7)	232
75	8-CH ₃ O	H	CH ₃	n-C ₄ H ₉	CH ₂	(CH ₂) ₂	N	bi	4-CH ₃ -pyrid-2	2 HCl (1)	178

Example No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	A	Z	B	D	R ⁵	Salt form (H ₂ O) content in mol/mol	M.p. in °C
76	8-OH	H	CH ₃	n-C ₄ H ₉	CH ₂	(CH ₂) ₂	N	bi	4-CH ₃ -pyrid-2	Ba	135
77	8-phen-CH ₂	H	CH ₃	H	CH ₂	(CH ₂) ₂	N	bi	4-CH ₃ -pyrid-2	Ba (0.4)	152
78	8-CH ₃ -S	H	CH ₃	H	S	(CH ₂) ₂	N	bi	4-CH ₃ -pyrid-2	1.8 HCl (1)	203-211
79	7-Cl	9-Cl	CH ₃	H	O	(CH ₂) ₂	N	bi	4-CH ₃ -pyrid-2	Ba	174
80	8-CH ₃ NH	H	CH ₃	H	CH ₂	(CH ₂) ₂	N	bi	4-CH ₃ -pyrid-2	2.5 HTA (4)	140
81	8-(CH ₃) ₂ N	H	CH ₃	H	CH ₂	(CH ₂) ₂	N	bi	4-CH ₃ -pyrid-2	2.4 HCl (4)	215-260 (Z)
82	8-(4-Cl-phen)CO	H	CH ₃	H	CH ₂	(CH ₂) ₂	N	bi	4-CH ₃ -pyrid-2	Ba (1.3)	110
83	8-cy/h-CO	H	CH ₃	H	CH ₂	(CH ₂) ₂	N	bi	4-CH ₃ -pyrid-2	2.1 HCl (1)	195
84	8-cy/h-CH ₂	H	CH ₃	H	CH ₂	(CH ₂) ₂	N	bi	4-CH ₃ -pyrid-2	2 HCl (1.5)	243
85	H	H	cy/h	H	CH ₂	-CH-CH ₂ - OH	N	bi	4-CH ₃ -pyrid-2	Ba	160
86	H	H	4-CH ₃ -phen	H	CH ₂	(CH ₂) ₂	N	bi	4-CH ₃ -pyrid-2	Ba	67
87	H	H	CH ₃	cy/h	CH ₂	(CH ₂) ₂	N	bi	4-CH ₃ -pyrid-2	2 HCl (0.7)	180
88	8-(CH ₃) ₂ CH-CO	H	CH ₃	H	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	N	bi	4-CH ₃ -pyrid-2	2 HCl (1)	248-252

Example No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	A	Z	B	D	R ⁵	Salt form (H ₂ O) content in mol/mol	M.p. in °C
89	9-(CH ₃) ₂ CH-CH OH	H	CH ₃	H	S	(CH ₂) ₂	N	bi	4-CH ₃ -pyrid-2	Ba	100
90	7-(CH ₃) ₂ CH-CH OH	H	CH ₃	H	S	(CH ₂) ₂	N	bi	4-CH ₃ -pyrid-2	Ba	100
91	7-(CH ₃) ₂ CH-CO	H	CH ₃	H	S	(CH ₂) ₂	N	bi	4-CH ₃ -pyrid-2	2.1 HCl (2.3)	200-240
92	(4-OH-phen)-CO	H	CH ₃	n-C ₄ H ₉	CH ₂	(CH ₂) ₂	N	bi	4-CH ₃ -pyrid-2	Ba	119
93	(4-OH-phen)-CO	H	CH ₃	n-C ₄ H ₉	CH ₂	(CH ₂) ₂	N	bi	4-CH ₃ -pyrid-2	Ba	147
94	8-(CH ₃) ₂ CH-CO	H	CH ₃	H	CH ₂	(CH ₂) ₂	N	bi	4-F-phen	Ba	144-145
95	8-(CH ₃) ₂ CH-CO	H	CH ₃	H	CH ₂	(CH ₂) ₂	N	bi	5-CH ₃ -pyrid-2	2 HCl	>250
96	H	H	4-CH ₃ O-phen	H	CH ₂	(CH ₂) ₃	N	bi	4-CH ₃ -pyrid-2	Ba	120-123
97	H	H	4-OH-phen	H	CH ₂	(CH ₂) ₃	N	bi	4-CH ₃ -pyrid-2	Ba	278-284

Pavyzdys 1. Tabletės, savo sudėtyje turinčios 5,6-dihidro-2-metil-1-{2-[4-(4-metilpiridin-2-yl) piperazin-1-yl]etil} -4H-pirololo [3,2,1-ij] chinolino.

Kiekviena pagaminta tabletė yra sekančios sudėties:

5,6-dihidro-2-metil-1-{2-[4-(4-metil-piridin-2-yl)-piperazin-1-yl]etil} -4H-pirololo [3,2,1-ij] chinolinas - 20 mg

Kukurūzų krakmolai - 60 mg

Laktozė - 135 mg

Želatinas (10% stiprumo tirpalo pavidalu) - 6 mg

Aktyvioji medžiaga - kukurūzų krakmolai ir laktozė - sutirštinama 10% stiprumo želatino tirpalu. Susidariusi pasta susmulkinama, gaunamos granulės perkeliama ant tam tikslui tinkamo lakšto ir džiovinamos 45°C temperatūroje. Išdžiovintos granulės praleidžiamos pro smulkintoją ir mikseryje sumaišomos su kitais sekančiais komponentais:

Talku - 5 mg

Magnio stearatu - 5 mg

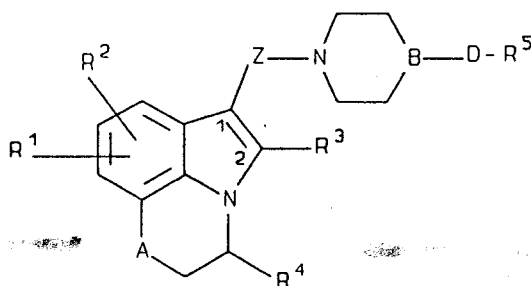
Kukurūzų krakmolu - 9 mg,

o po to presuojama 240 mg svorio tabletėmis.

Aukščiau pateiktas aprašymas bei pavyzdžiai buvo paprasčiausiai pateikti išradimui paillustruoti ir nėra apribojančio pobūdžio. Kadangi šios srities specialistai gali sugalvoti aprašytųjų išradimo esmę ir objektą atitinkančių įgyvendinimo modifikacijų, šio išradimo apimtis apsiriboja tiksliai nuorodomis į čia pateikiamą išradimo apibrėžtį ir ekvivalentus.

Išradimo apibrėžtis

1. Kompozicija, savo sudėtimi atitinkanti formulę 1,



kurioje R1 reiškia vandenilį, žemesnįjį alkoksilą, žemesnįjį alkiltio-

lą, hidroksilą, halogeną, trifluormetilą, nitro grupę, aminą, žemesnįjį mono ar dialkilaminą, C_1-C_7 alkilą, kuris gali būti pakeistas hidroksilu arba reiškia fenilo-žemesniojo alkilo grupę, kuri fenilo žiede gali būti pakeista žemesniuojų alkilu, žemesniuojų alkoksilu, hidroksilu ar halogenu arba reiškia C_3-C_6 -cikloalkilo, C_4-C_7 -cikloalkilalkilo, C_3-C_7 -alkenilo, C_2-C_7 -alkanoililo, žemesniojo alkanoiloksilo, žemesniojo alkanoilamino, benzoilo, benzoiloksilo ar benzoilamino grupę, kuri fenilo žiede gali būti pakeista žemesniuojų alkilu, žemesniuojų alkoksilu, hidroksilu, ar halogenu arba cinamoilo, cinamoiloksilo ar cinamoilamino grupę, kuri fenilo žiede gali būti pakeista žemesniuojų alkilu, žemesniuojų alkoksilu ar halogenu;

R2 reiškia vandenilį, halogeną, žemesnįjį alkilą arba, jeigu R1 nėra savo sudėtyje hidroksilo ar hidroksifenilo turinti grupė, R2 taipogi gali reikšti žemesnįjį alkoksilą;

R3 reiškia vandenilį, žemesnįjį alkilą, kuris gali būti pakeistas hidroksilu arba reiškia žemesniojo alkenilo, C_3-C_6 -cikloalkilo, C_4-C_7 -cikloalkilo ar fenilo arba fenilo-žemesniojo alkilo grupę, kuri fenilo žiede gali būti pakeista žemesniuojų alkilu, halogenu, žemesniuojų alkoksilu, hidroksilu ar hidroksialkoksilu, bet šiuo atveju, jeigu R1 savo sudėtyje neturi karboniloksilo grupės, R3 gali turėti savyje tiksliai laisvą hidroksilo grupę;

R4 reiškia vandenilį, C_1-C_7 - alkilą, kurį galima pakeisti hidroksilu arba reiškia C_3-C_7 -alkenilą, C_3-C_6 -cikloalkilą, C_4-C_7 -cikloalkilalkilą arba fenilo ar fenilo-žemesniojo alkilo grupę, kuri fenilo žiede gali būti pakeista žemesniuojų alkilu, halogenu, žemesniuojų alkoksilu, hidroksilu arba hidroksialkoksilu, tačiau šiuo atveju, jeigu R1 savo sudėtyje neturi karboniloksilo grupės, R4 gali turėti savyje tiksliai laisvą hidroksilo grupę;

A reiškia vieno-dviejų anglies atomų alkileno grandinę, kuri gali būti pakeista žemesniuojų alkilu arba reiškia jungtį, deguonį ar sierą;

Z reiškia dviejų-keturių anglies atomų grandinę, kuri gali būti pakeista žemesniuojų alkilu arba, jeigu R1 neturi karboksilo grupės, taipogi ir hidroksilu;

B reiškia azotą arba CH grupę;

R5 reiškia piridilo ar fenilo radiklą, kurį galima pakeisti žemesniuojų alkilu, žemesniuojų alkoksilu ar halogenu ir D reiškia jungtį arba, jeigu B žymi CH grupę, o R5 žymi fenilo radiklą, kurį galima pakeisti aukščiau nurodytu būdu, D taipogi gali reikšti CO grupę,

bei jų rūgšties druskos ir/arba formulėje 1 parodytu savo sudėtyje turinčių sieros kompozicijų S-monoksidai ar dioksidai.

2. Kompozicija pagal punktą 1, kurioje R1 reiškia vandenilį, C_1-C_6 - alkilą, kurį galima pakeisti hidroksilu arba reiškia halogeną, hidroksilą, žemesnįjį alkoksilą, žemesnįjį alkanoilą, žemesnįjį alkanoiloksilą, žemesnįjį alkanoilaminą arba benzoilo, benzoiloksilo, benzoilamino, cinamoilo, cinamoiloksilo ar cinamoilamino grupę, kuri fenilo žiede gali būti pakeista žemesniuojų alkilu, žemesniuojų alkoksilu arba halogenu.

3. Kompozicija pagal punktą 1, kurioje R2 reiškia vandenilį.

4. Kompozicija pagal punktą 1, kurioje R3 reiškia žemesnįjį alkilą.

5. Kompozicija pagal punktą 1, kurioje A reiškia metileno grupę, kurią galima pakeisti žemesniuojų alkilu.

6. Kompozicija pagal punktą 1, kurioje Z reiškia etileno grandinę, kurią galima pakeisti hidroksilu arba žemesniuojų alkilu.

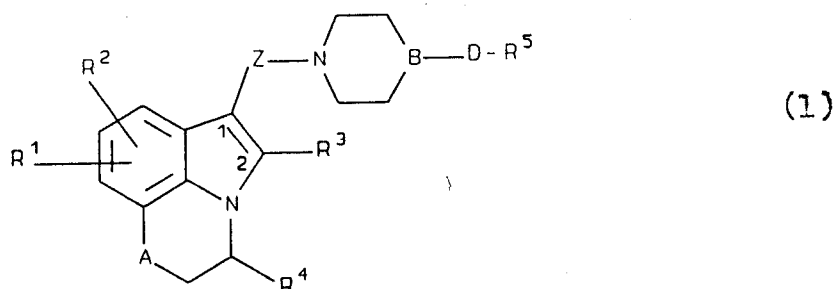
7. Kompozicija pagal punktą 1, kurioje R5 reiškia piridilo

radikalą, kurį galima pakeisti žemesniojo alkilu, žemesniojo alkoksilu arba halogenu.

8. Kompozicija pagal punktą 7, kurioje R5 yra 4-metilpiridin-2-yl radikalas.

9. Farmacinė kompozicija, savo sudėtyje turinti įgalinanti pasiekti priešuždegiminį ar priešalerginį poveikį kompozicijos pagal punktą 1 kiekį ir ne mažiau kaip vieną farmacinį nešėją ar pagalbinę vaistinę medžiagą.

10. Procesas, skirtas pagaminti kompoziciją, savo sudėtimi atitinkančią formulę 1,



kurioje

R1 reiškia vandenilį, žemesnįjį alkilą, žemesnįjį alkiltiolą, hidroksilą, halogeną, trifluorometilą, nitro grupę, aminą, žemesnįjį mono ar dialkilaminą, C₁-C₇ - alkilą, kuris gali būti pakeistas hidroksilu arba reiškia fenilo-žemesniojo alkilo grupę, kuri fenilo žiede gali būti pakeista žemesniojo alkilu, žemesniojo alkoksilu, hidroksilu arba halogenu arba reiškia C₃-C₆-cikloalkilo, C₄-C₇-cikloalkilalkilo, C₃-C₇-alkenilo, C₂-C₇-alkanilo, žemesniojo alkanoiloksilo, žemesniojo alkanoilamino, benzoilo, benzoiloksilo ar benzoilamino grupę, kuri fenilo žiede gali būti pakeista žemesniojo alkilu, žemesniojo alkoksilu, hidroksilu ar halogenu arba reiškia cinamoilo, cinamoiloksilo ar cinamoilamino grupę, kuri fenilo žiede gali būti pakeista žemesniojo alkilu, žemesniojo alkoksilu, hidroksilu ar halogenu;

R2 reiškia vandenilį, halogeną, žemesnįjį alkilą arba, jei-
gu R1 nėra savo sudėtyje hidroksilo ar hidroksifenilo turinti
grupė, taipogi gali reikšti ir žemesnįjį alkoksilą;

R3 reiškia vandenilį, žemesnįjį alkilą, kuris gali būti pa-
keistas hidroksilu arba reiškia žemesniojo alkenilo, C_3 - C_6 -ciklo-
alkilo, C_4 - C_7 -cikloalkilalkilo arba fenilo ar fenilo - žemesnio-
jo alkilo grupę, kuri fenilo žiede gali būti pakeista žemesniu-
ju alkilu, halogenu, žemesniuojų alkoksilu, hidroksilu ar hidro-
ksialkoksilu, tačiau, jeigu R1 savo sudėtyje neturi karboniloksi-
lo grupės, R3 gali turėti savyje tikslai laisvą hidroksilo grupę;

R4 reiškia vandenilį, C_1 - C_7 -alkilą, kurį galima pakeisti
hidroksilu arba reiškia C_3 - C_7 -alkenilą, C_3 - C_6 -cikloalkilą, C_4 - C_7 -
cikloalkilalkilą arba fenilo ar fenilo-žemesniojo alkilo grupę,
kuri fenilo žiede gali būti pakeista žemesniuojų alkilu, haloge-
nu, žemesniuojų alkoksilu, hidroksilu ar hidroksialkoksilu, ta-
čiau šiuo atveju, jeigu R1 savo sudėtyje neturi karboniloksilo
grupės, R4 gali turėti savo sudėtyje tikslai laisvą hidroksilo
grupę;

A reiškia vieno-dviejų anglies atomų alkileno grandinę, ku-
ri gali būti pakeista žemesniuojų alkilu arba reiškia jungtį, de-
guonį ar sierą;

Z reiškia dviejų-keturių anglies atomų alkileno grandinę,
kuri gali būti pakeista žemesniuojų alkilu arba, jeigu R1 neturi
karboksilo grupės - taipogi ir hidroksilu;

B reiškia azotą arba CH grupę;

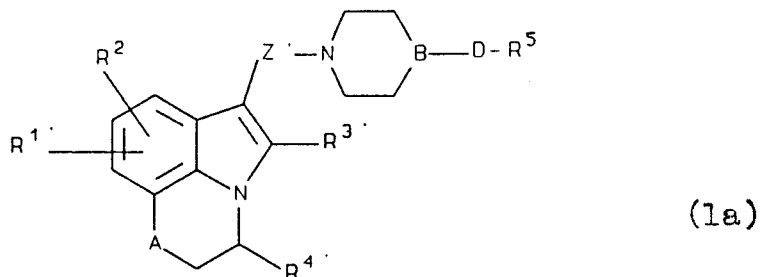
R5 reiškia piridilą arba fenilo radikalą, kuris gali būti
pakeistas žemesniuojų alkilu, žemesniuojų alkoksilu ar halogenu ir

D reiškia jungtį arba, jeigu B žymi CH grupę, o R5 reiškia
pakeistą fenilo radikalą, D taipogi gali reikšti CO grupę;

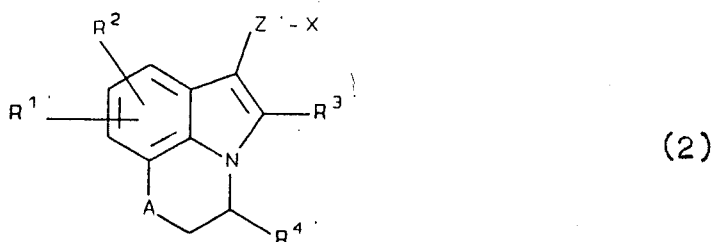
bei jų rūgščias druskas ir/arba formulėje 1 parodytu savo

sudėtyje turinčių sieros kompozicijų S-monoksidus ar dioksidus, kai,

a) norint pagaminti kompoziciją, savo sudėtimi atitinkančią formulę 1a,



kurioje R1' turi R1 nurodytą reikšmę, išskyrus tai, kad C₁-C₇-alkilas, mono arba di žemesnysis alkilaminas yra pakeistas hidroksilu, R3' ir R4' reiškia R3 ir R4 nurodytus radikalus, išskyrus tuos radikalus, kurie savo sudėtyje turi žemesniųjų hidroksilų grupes, Z' turi Z nurodytą reikšmę, tačiau alkileno grandinėje Z hidroksilo pakaitalas gali būti gretimoje indolo struktūrai padėtyje, o R2, R5, A, B ir D turi aukščiau nurodytas reikšmes, bendrąją formulę 2 atitinkanti kompozicija,

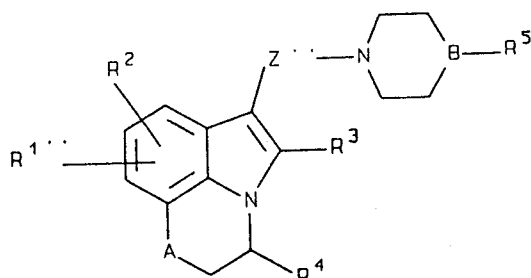


kurioje R1', R2, R3', R4' ir A ir Z' turi aukščiau nurodytas reikšmes, o X reiškia atskiriamąją grupę, kurią galima atskirti aminolizės būdu, reaguoja su kompozicija, savo sudėtimi atitinkančia formulę 3,



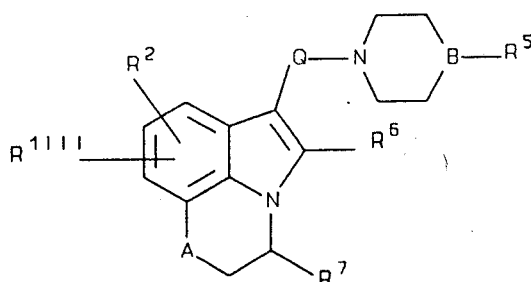
kurioje B, D ir R5 turi aukščiau nurodytas reikšmes arba

b) norint pagaminti kompoziciją, savo sudėtimi atitinkančią formulę 1b,



(1b)

kurioje R2, R3, R4, A, B ir R5 turi aukščiau nurodytas reikšmes, R1'' reiškia tokius radikalus, kurie buvo pažymėti R1, išskyrus savo sudėtyje turinčius CO grupę radikalus, o Z'' reiškia -Z''' -CH₂ grandinę, kurioje Z''' reiškia alkileno grandinę, turinčią nuo 1 iki 3 anglies atomų, kuriuos galima pakeisti žemesniuojų alkilu arba taip pat ir hidroksilu arba, jeigu R1'', R3 ir/arba R4 reiškia hidroksilo grupę, turinčią radikalą arba jeigu R1'' reiškia mono arba di žemesniojo alkilamino grupę, Z'' taip pat gali reikšti tą patį kaip ir Z', kompozicija, savo sudėtimi atitinkanti formulę 4,

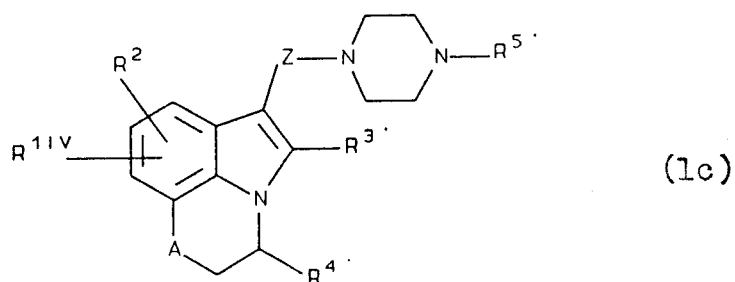


(4)

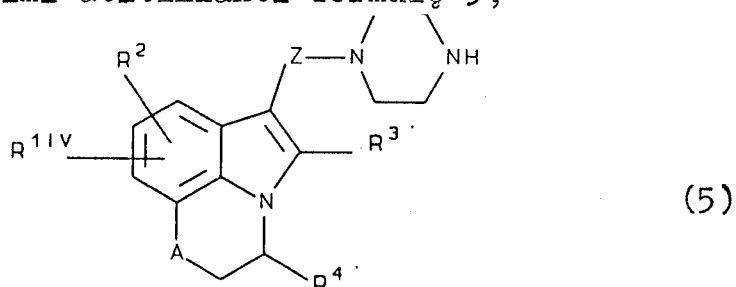
kurioje R2, R5, A ir B turi aukščiau nurodytas reikšmes, R1''' žymimi R1 reiškiantys radikalai, išskyrus tokius radikalus, kurie savo sudėtyje turi COO grupę-CONH grupę arba hidroksialkilo grupę turinčius radikalus arba reiškia amino ar žemesniojo alkilamino grupę, pakeistą N-formilu arba N-žemesniuojų alkanoilu, R6 reiškia tą patį, kaip ir R3 arba juo žymima žemesniojo alkoksikar-

bonilo arba žemesniojo alkoksikarbonilo – žemesniojo alkilo grupė arba fenilo ar fenilo – žemesniojo alkilo grupė, fenilo žiede pakeista žemesniuoju alkoksikarbonilu – žemesniuoju alkoksilu, o Q reiškia Q-CO grandinę, kurioje Q reiškia alkileno grandinę, turinčią nuo 1 iki 3 anglies atomų, kuri gali būti pakeista žemesniuoju alkilu arba okso, arba Q reiškia pakeistą alkileno grandinę su nuo 2 iki 4 anglies atomų, kurioje pakeitimui greta indolo struktūros esančioje pozicijoje buvo panaudotas okso ir kuris savo ruožtu gali būti pakeistas žemesniuoju alkilu arba, jeigu R1^{IV}, R6 ir/arba R7 reiškia savo sudėtyje turintį CO radikala, Q taipogi gali reikšti tą patį kaip ir Z, yra redukuojama arba,

c) norint paruošti kompoziciją, savo sudėtimi atitinkančią formulę 1c,



kurioje R2, R3', R4', A ir Z turi aukščiau nurodytas reikšmes, R5 reiškia piridilo radikala, kuris gali būti pakeistas žemesniuoju alkilu, žemesniuoju alkoksilu ar halogenu, o R1^{IV} turi R1 suteiktą reikšmę, išskyrus hidroksilu pakeistą C₁-C₇-alkila, kompozicija, savo sudėtimi atitinkanti formulę 5,



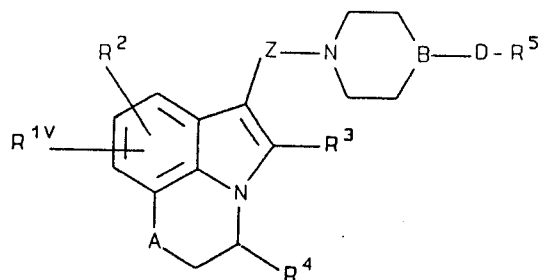
kurioje R1^{IV}, R2, R3', R4', A ir Z turi aukščiau nurodytas reikšmes, reaguoja su kompozicija, savo sudėtimi atitinkančia formulę 6,



(6)

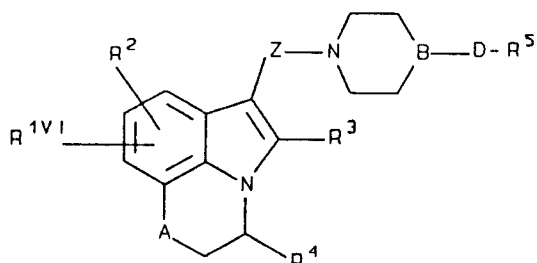
kurioje R⁵ turi aukščiau nurodytą reikšmę, o X' reiškia halogeną arba,

d) norint paruošti kompoziciją, savo sudėtimi atitinkančią formulę 1d,



(1d)

kurioje R², R³, R⁴, A, Z, B, D ir R⁵ turi aukščiau nurodytas reikšmes, o R^{IV} reiškia C₂-C₇-alkanoilo, žemesniojo alkanoiloksilo, žemesniojo alkanoilamino, benzoilo, benzoiloksilo ar benzoilamino grupę, kuri fenilo žiede gali būti pakeista žemesniuoju alkilu, žemesniuoju alkoksilu, hidroksilu arba halogenu arba juo yra žymima cinamoilo, cinamoiloksilo ar cinamoilamino grupė, kuri fenilo žiede gali būti pakeista žemesniuoju alkilu, žemesniuoju alkoksilu, hidroksilu ar halogenu, kompozicija, savo sudėtimi atitinkanti formulę 1e,



(1e)

kurioje R², R³, R⁴, A, Z, B, R ir R⁵ turi aukščiau nurodytas reikšmes, o R^{IV} reiškia vandenilį, amino grupę arba, jeigu R³, R⁴ ir/arba Z savo sudėtyje neturi jokios laisvos hidroksilo gru-

pės, taipogi gali reikšti hidroksoilą, yra acilinama rūgštimis arba aktyvios rūgšties dariniais, atitinkančiais formulę 7,

$$R^8-Y$$

(7)

kurioje R^8 reiškia C_2-C_7 -alkanoilo, benzoilo grupę, kuri fenilo žiede gali būti pakeista žemesniuoju alkilu, žemesniuoju alkoksilu, hidroksoilu ar halogenu arba reiškia cinamoilo grupę, kuri fenilo žiede gali būti pakeista žemesniuoju alkilu, žemesniuoju alkoksilu, hidroksoilu ar halogenu, o Y reiškia hidroksoilo arba reaguojančią grupę ir, turint noro,

kompozicijose, savo sudėtimi atitinkančiose formulę 1, kuriose R_1 reiškia metoksilą ar turi metoksifenilo grupę ir/arba kuriose R_3 ir/arba R_4 reiškia arba savo sudėtyje turi metoksifenilo grupę, metoksilo grupę suskaidoma ir susidaro hidroksoilo grupę ir/arba

kompozicijoje, savo sudėtimi atitinkančioje formulę 1, kurioje R_1 , R_3 ir/arba R_4 sudėtyje yra hidroksoalkilo grupę, turinti ne mažiau kaip du anglies atomus, gali būti atliktas šios grupės perdirbimas, tuo tikslu pervedant vandenį į atitinkamą alkenilo grupę arba

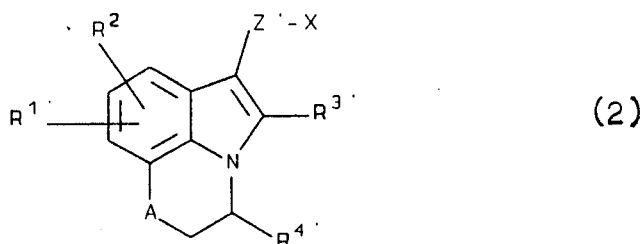
kompozicijoje, savo sudėtimi atitinkančioje formulę 1, kurioje tiksliai R_1 turi hidroksoilo grupę, ši grupę yra oksiduojama į atitinkamą alkanilo grupę ir/arba

kompozicijos, savo sudėtimi atitinkančios formulę 1, kurioje R_1 reiškia aminą, yra alkilinos, dėl ko susidaro savo sudėtimi formulę 1 atitinkančios kompozicijos, kuriose R_1 reiškia žemesnijį mono arba dialkilaminą ir/arba

savo sudėtimi formulę 1 atitinkančios turinčios sieros kompozicijos paverčiamos atitinkamais sieros monoksidaais ar dioksidaais ir,

pageidaujant, savo sudėtimi formulę 1 atitinkančios laisvos kompozicijos yra paverčiamos savo rūgščiomis druskomis arba šios rūgščios druskos paverčiamos laisvomis savo sudėtimi formulę 1 atitinkančiomis kompozicijomis.

11. Kompozicija, savo sudėtimi atitinkanti formulę 2,



kurioje

R1' reiškia vandenilį, žemesnįjį alkoksilą, žemesnįjį alkiltiolą, hidroksilą, halogeną, trifluormetilą, nitro grupę, aminą, C₁-C₇-alkilą, fenilo-žemesniojo alkilo grupę, kuri fenilo žiede gali būti pakeista žemesniuoju alkilu, žemesniuoju alkoksilu, hidroksilu ar halogenu arba reiškia C₃-C₆-cikloalkilo, C₄-C₇-cikloalkilalkilo, C₃-C₇-alkenilo, C₂-C₇-alkanilo, žemesniojo alkanilo, žemesniojo alkanilo, benzoilo, benzoiloksilo ar benzoilamino grupę, kuri fenilo žiede gali būti pakeista žemesniuoju alkilu, žemesniuoju alkoksilu, hidroksilu ar halogenu arba reiškia cinamoilo, cinamoiloksilo ar cinamoilamino grupę, kuri fenilo žiede gali būti pakeista žemesniuoju alkilu, žemesniuoju alkoksilu, hidroksilu ar halogenu,

R2 reiškia vandenilį, halogeną, žemesnįjį alkilą arba, jeigu R1 nėra savo sudėtyje hidroksilo ar hidroksifenilo turinti grupė, taipogi reiškia žemesnįjį alkoksilą,

R3' reiškia vandenilį, žemesnįjį alkilą, žemesniojo alkenilo, C₃-C₆-cikloalkilo, C₄-C₇-cikloalkilalkilo arba fenilo ar fenilo-žemesniojo alkilo grupę, kuri fenilo žiede gali būti pakeista žemesniuoju alkilu, halogenu, žemesniuoju alkoksilu ar hidro-

ksilu, bet šiuo atveju, jeigu $R1'$ neturi savo sudėtyje karboksilo grupės, $R3'$ gali turėti savyje tikslai laisvą hidroksilo grupę,

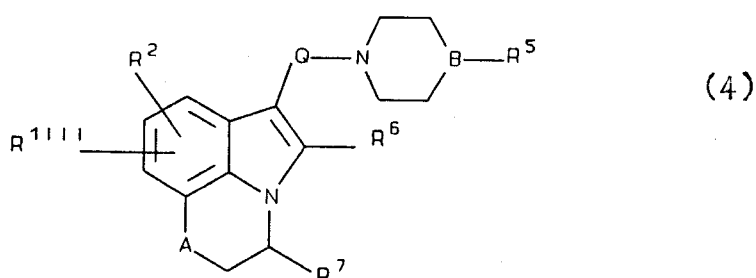
$R4'$ reiškia vandenilį, C_1-C_7 -alkilą, C_3-C_7 -alkenilą, C_3-C_6 -cikloalkilą, C_4-C_7 -cikloalkilalkilą arba fenilo ar fenilo-žemesniojo alkilo grupę, kuri fenilo žiede gali būti pakeista žemesniojo alkilu, halogenu, žemesniojo alkoksilu ar hidroksilu, tačiau šiuo atveju, jeigu $R1'$ neturi savo sudėtyje karboniloksilo grupės, $R4'$ gali savyje turėti tikslai laisvą hidroksilo grupę,

A reiškia vieno-dvieju anglies atomų alkileno grandinę, kuri gali būti pakeista žemesniojo alkilu arba reiškia jungtį, deguonį ar sierą,

Z' reiškia dviejų-keturių anglies atomų alkileno grandinę, kuri gali būti pakeista žemesniojo alkilu arba, jeigu $R1'$ savo sudėtyje neturi karboksilo grupės - taipogi ir hidroksilu, esančiu gretimoje indolo struktūrai padėtyje, ir

X reiškia atskiriamąją grupę, kurią galima pašalinti aminolizės būdu.

12. Kompozicija, savo sudėtimi atitinkanti formulę 4,



kurioje

$R1^{III}$ reiškia vandenilį, žemesnįjį alkoksilą, žemesnįjį alkiltiolą, hidroksilą, halogeną, trifluormetilą, nitro grupę, aminą, žemesnįjį mono ar dialkilaminą, C_1-C_7 alkilą, fenilo-žemesniojo alkilo grupę, kuri fenilo žiede gali būti pakeista žemes-

niuojų alkilų, žemesniuojų alkoksilų, hidroksilų ar halogenų arba reiškia C_3 - C_6 -cikloalkilų, C_4 - C_7 -alkenilų, C_2 - C_7 -alkanoilų, benzoilų ar cinamoilų grupę, kuri fenilo žiede gali būti pakeista žemesniuojų alkilų, žemesniuojų alkoksilų, hidroksilų ar halogenų arba reiškia pakeistą N-formilų arba N-žemesniuojų alkanoilų amino arba žemesniojo alkilamino grupę,

R2 reiškia vandenilį, halogeną, žemesnijį alkilą arba, jei R1 nėra savo sudėtyje hidroksilų ar hidroksifenilų turinti grupė, taipogi reiškia žemesnijį alkoksilą,

R6 reiškia vandenilį, žemesnijį alkilą, kuris gali būti pakeistas hidroksilų arba reiškia žemesniojo alkenilų, C_3 - C_6 -cikloalkilų, C_4 - C_7 -cikloalkilalkilų arba fenilų ar fenilų-žemesniojo alkilų grupę, kuri fenilo žiede gali būti pakeista žemesniuojų alkilų, halogenų, žemesniuojų alkoksilų, hidroksilų ar hidroksialkoksilų arba reiškia žemesniojo alkoksikarbonilų ar žemesniojo alkoksikarbonilų-žemesniojo alkilų grupę ar fenilų arba fenilų-žemesniojo alkilų grupę, fenilo žiede pakeistą žemesniuojų alkoksikarbonilų-žemesniuojų alkoksilų,

R7 reiškia vandenilį, C_1 - C_7 -alkilą, kuris gali būti pakeistas hidroksilų arba reiškia C_3 - C_7 -alkenilų, C_3 - C_6 -cikloalkilų, C_4 - C_7 -cikloalkilalkilų ar fenilų arba fenilų-žemesniojo alkilų grupę, kuri fenilo žiede gali būti pakeista žemesniuojų alkilų, halogenų, žemesniuojų alkoksilų, hidroksilų ar hidroksialkoksilų arba reiškia žemesniojo alkoksikarbonilų ar žemesniojo alkoksikarbonilų-žemesniojo alkoksilų grupę arba fenilų ar fenilų-žemesniojo alkilų grupę, fenilo žiede pakeistą žemesniuojų alkoksikarbonilų-žemesniuojų alkoksilų,

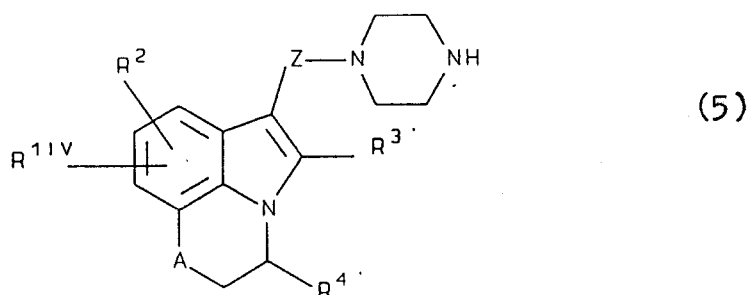
A reiškia vieno-dviejų anglies atomų alkileno grandinę, kuri gali būti pakeista žemesniuojų alkilų, arba reiškia jungtį, deguonį ar sierą,

B reiškia azotą arba CH grupę,

R5 reiškia piridilo ar fenilo radikala, kuris gali būti pakeistas žemesniojo alkilu, žemesniojo alkoksilu ar halogenu ir

Q reiškia - Q'-CO grandinę, kurioje Q' reiškia alkileno grandinę, turinčią nuo 1 iki 3 anglies atomų, kuriuos galima pakeisti žemesniojo alkilu arba okso arba Q reiškia alkileno grandinę, turinčią nuo 2 iki 4 anglies atomų, kurie gretimoje indolo struktūrai padėtyje yra pakeisti okso, kuris gali būti pakeistas žemesniojo alkilu arba, jeigu R1^{III}, R6 ir/arba R7 reiškia savo sudėtyje CO turintį radikala, Q taipogi gali reikšti alkileno grandinę, turinčią nuo 2 iki 4 anglies atomų, kurie gali būti pakeisti žemesniojo alkilu arba gretimoje indolo struktūrai pozicijoje taipogi ir hidroksilu.

13. Kompozicija, savo sudėtimia atitinkanti formulę 5,



kurioje

R1^{IV} reiškia vandenilį, žemesnįjį alkoksila, žemesnįjį alkiliolą, hidroksila, halogeną, trifluormetila, nitro grupę, aminą, žemesnįjį mono ar dialkilamina, C₁-C₇-alkila, fenilo-žemesniojo alkilo grupę, kuri fenilo žiede gali būti pakeista žemesniojo alkilu, žemesniojo alkoksilu, hidroksilu ar halogenu arba reiškia C₃-C₆-cikloalkilo, C₄-C₇-cikloalkilalkilo, C₃-C₇-alkenilo, C₂-C₇-alkanilo, žemesniojo alkanilo, žemesniojo alkanilo, benzoilo, benzoilpksilo ar benzoilamino grupę, kuri fenilo žiede gali būti pakeista žemesniojo alkilu, žemesniojo

alkoksilu, hidroksilu ar halogenu, arba reiškia cinamoilo, cinamoiloksilo ar cinamoilamino grupę, kuri fenilo žiede gali būti pakeista žemesniuojų alkilu, žemesniuojų alkoksilu, hidroksilu ar halogenu,

R² reiškia vandenilį, halogeną, žemesnįjį alkilą arba, jeigu R¹ nėra savo sudėtyje hidroksilo ar hidroksifenilo turinti grupė, taipogi reiškia žemesnįjį alkoksilą,

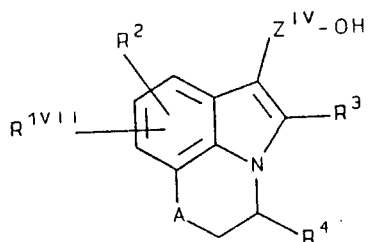
R³ reiškia vandenilį, žemesnįjį alkilą, žemesniąją alkenilą, C₃-C₆-cikloalkilą, C₄-C₇-cikloalkilalkilą arba fenilą ar fenilo-žemesniojo alkilo grupę, kuri fenilo žiede gali būti pakeista žemesniuojų alkilu, halogenu, žemesniuojų alkoksilu ar hidroksilu, bet šiuo atveju, jeigu R¹ neturi savo sudėtyje karboniloksilo grupės, R³ gali turėti savyje tikslai laisvą hidroksilo grupę,

R⁴ reiškia vandenilį, C₁-C₇-alkilą, C₃-C₇- alkenilą, C₃-C₆-cikloalkilą, C₄-C₇-cikloalkilalkilą arba fenilą ar fenilo-žemesniojo alkilo grupę, kuri fenilo žiede gali būti pakeista žemesniuojų alkilu, halogenu, žemesniuojų alkoksilu ar hidroksilu, tačiau šiuo atveju, jeigu R¹ neturi savo sudėtyje karboniloksilo grupės, R⁴ gali turėti savyje tikslai laisvą hidroksilo grupę,

A reiškia vieno-dviejų anglies atomų alkileno grandinę, kuri gali būti pakeista žemesniuojų alkilu arba reiškia jungtį, deguonį ar sierą, ir

Z reiškia dviejų-keturių anglies atomų alkileno grandinę, kuri gali būti pakeista žemesniuojų alkilu arba, jeigu R¹ neturi karboniloksilo grupės, taipogi ir hidroksilu.

14. Kompozicija, savo sudėtimi atitinkanti formulę 8,



(8)

kurioje

$R1^{VII}$ reiškia vandenilį, žemesnįjį alkoksilą, žemesnįjį alkiltiolą, hidroksilą, halogeną, trifluormetilą, C_1-2C_7 -alkilą, fenilo-žemesniojo alkilo grupę, kuri fenilo žiede gali būti pakeista žemesniuoju alkilu, žemesniuoju alkoksilu, hidroksilu ar halogenu, arba reiškia C_3-C_6 -cikloalkilą, C_4-C_7 -cikloalkilą arba C_2-C_7 -alkenilą,

$R2$ reiškia vandenilį, halogeną, žemesnįjį alkilą arba, jei $R1^{VII}$ nėra savo sudėtyje hidroksilo ar hidroksifenilo turinti grupė, taipogi reiškia žemesnįjį alkoksilą,

$R3^I$ reiškia vandenilį, žemesnįjį alkilą, žemesniojo alkenilą, C_3-C_6 -cikloalkilą, C_4-C_7 -cikloalkilalkilą ar fenilą arba fenilo-žemesniojo alkilo grupę, kuri fenilo žiede gali būti pakeista žemesniuoju alkilu, halogenu, žemesniuoju alkoksilu ar hidroksilu,

$R4'$ reiškia vandenilį, C_1-C_7 -alkilą, C_3-C_7 -alkenilą, C_3-C_6 -cikloalkilą, C_4-C_7 -cikloalkilalkilą arba fenilą ar fenilo-žemesniojo alkilo grupę, kuri fenilo žiede gali būti pakeista žemesniuoju alkilu, halogenu, žemesniuoju alkoksilu ar hidroksilu,

A reiškia vieno-dviejų anglies atomų alkileno grandinę, kuri gali būti pakeista žemesniuoju alkilu arba reiškia deguonį, jungtį ar sierą, ir

Z^{IV} reiškia dviejų-keturių anglies atomų alkileno grandinę, kuri gali būti pakeista žemesniuoju alkilu.