

(19)



(10) **LT IP911 A**

(12) **PARAIŠKOS APRAŠYMAS**

(21) Paraiškos numeris: **IP911**

(51) Int. Cl. (2006): **A61K 31/40**
A61K 31/403

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 08 30**

A61P 7/00

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 03 27**

A61P 9/00

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

A61P 11/00

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: —

A61P 25/00

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: —

A61P 29/00

(85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: —

A61P 37/00

(30) Prioritetas: **8902273, 1989 06 22, SE**
PCT/GB90/00948, 1990 06 20, GB
5010882, 1991 12 20, SU

A61P 43/00

C07B 63/00

C07D 209/00

C09K 15/00

(71) Pareiškėjas:

UNIVERSITY OF BATH, Claverton Down, Bath BA2 7AY, GB
UNIVERSITY OF CINCINNATI, , Cincinnati, Ohio 45221-0627, US

(72) Išradėjas:

Malcolm SAINSBURY, GB
Howard G. SHERTZER, US

(74) Patentinis patikėtinis/atstovas:

Marius JAKULIS - JASON, AAA Baltic Service Company, J.Jasinskio g. 16A,
LT-01112 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Indenindolo junginiai I,jų gavimo būdas,kompozicijos jų pagrindu ir
panaudojimas

(57) Referatas:

—

TPK⁵: C 07 D 209/94, A 61 K 31/40

INDENOINDOLO JUNGINIAI, JŲ GAVIMO
BŪDAS, KOMPOZICIJOS JŲ PAGRINDU IR PA-
NAUDOJIMAS

Išradimas skirtas naujam hidrofobinių antioksidantų tipui indenoindolo struktūros pagrindu, kurie redukuojant, t.y. užgesinant laisvus radikalus lipiduose arba lipidinėse dvigubose fazėse, tampa efektyvūs. Tokiu būdu sustabdomas peroksidų susidarymo lipiduose procesas ir užkertamas kelias to proceso arba giminingų procesų sukeltoms būsenoms ir ligoms. Išradime taip pat aprašomos kompozicijos, ypač farmacinės kompozicijos, kurių sudėtyje yra bent vienas iš išradimo junginių, arba jo druska, ypač terapiškai tinkama druska. Išradime aprašomas tokių junginių gavimo būdas ir aktyvių junginių panaudojimas medicininėje terapijoje, o taip pat ne medicinos tikslams. Labai svarbus yra junginių panaudojimas ne medicinoje, būtent, procesų, kuriuose dalyvauja laisvi radikalai, kontrolei arba profilaktikai.

Kai kurių biologinių procesų metu generuojami daugiau ar mažiau stabilūs tarpiniai produktai, turintys nesuporuotą elektroną, kuri galima atskirti, arba suporuoti su elektronu iš aplinkos. Tokie tarpiniai junginiai vadinami laisvais radikalais, ir jie gali būti skirtingų fermentatyvinių arba nefermentatyvinių reakcijų produktais. Kai kurie iš jų yra gyvybiškai būtini organizmo funkcijoms, kaip, pavyzdžiui, ribonukleozido difosfatų redukavimas DNK sintezei ir prostaglandinų gavimas prostaglandinsintezės reakcijos metu. Pastarasis yra labai svarbus uždegiminiam procesui, atsirandančiam pažeidus ląstelę, ir daugeliui kitų funkcijų. Kitos radikalų reakcijos apima mieloperoksidazės reakciją neutrofiluose ir makrofaguose, kurie sunaikina bakterijas ir kitus svetimkūnius, ir transporto elektronus mitochondrinėje kvėpavimo grandinėje. Daugelyje organizmų yra cheminių antioksidantų, tokių kaip α -tokoferolas (E vitaminas), askorbininė rūgštis ir skirtingi radikal- ir peroksidinaktyvuojantys fermentai, kaip, pavyzdžiui, superoksido dismutazė, katalazė ir glutathiono peroksidazė.

Skirtingų tipų laisvi radikalai vis dažniau susiejami su visa eile būsenų ir ligų, tokių kaip išėminė liga arba reperfuzija, trombozė, embolizmas, aterosklerozė, alerginės/uždegiminės būsenos, kaip bronchinė astma ir reumatinis artritas, būsenos, priklausančios Parkinsono ligai, Alcgeimerio ligai arba senėjimo procesui, kataraktai, diabetui, augliams ir būsenoms, sukeltoms preparatų prieš auglius arba imuninę sistemą slopinančių reagentų ir chemikalų. Vienas iš galimų tokių būsenų ir ligų paaiškinimas toks, kad dėl nežinomų priežasčių endogeniniai protektoriai nepakankamai efektyvūs, apsaugant audinius nuo sunaikinimo radikalais. Lipidų peroksidavimasis, sukeltas radikalų pertekliumi, gali būti vieno naikinančio mechanizmo priežas-

tis, sukelianti aukščiau minėtas būsenas ir ligas. Tokiu būdu, papildomas antioksidantų, inhibuojančių radikalų reakcijas, t. y. lipidų peroksidavimąsi, skyrimas leistų sustabdyti arba gydyti aukščiau nurodytas būsenas bei ligas. Šiame išradime aprašomi nauji indenoindolo tipo antioksidantai, kurie patenkina sąnaupą membranose, t. y. jie pakankamai hidrofobiški ir yra potencialūs lipidų peroksidavimosi inhibitoriai. Nauji antioksidantai yra žymiai geresni už kitus antioksidantus, pavyzdžiui, -tokoferolą.

Šio išradimo junginius taip pat galima taikyti ne medicinoje, stabilizuojant junginius, paveiktus antioksidacinės destrukcijos, pavyzdžiui, odos priežiūros priemonėse, maistiniuose prieduose, konservantuose ir kituose produktuose. Šis išradimas apima stabilizavimo metodą indenoindolais, o taip pat gautamus stabilizuojančius sąstatus.

Kai kurie išradimo junginiai yra aprašyti anksčiau.

5,10-Dihidroindeno|1,2-b|indolas ir 5,6-dihidroindeno|2,1-b|indolas aprašomi FASEB J. 2, A 407 (1988). Anotacijoje aprašomi junginiai, inhibuojantys lipidų peroksidavimąsi sustiprintose NADPH mikrosomose iš pelių kepenų, inicijuotose CCl_4 . Toliau aprašomi 5,10-dihidroindeno|1,2-b|indolas, kaip efektyvus lipidų peroksidavimosi inhibitorius (Fd Chem. Toxicol. 26, 517 (1988)).

Japonų patentinėje paraiškoje 194916/85 (56471/87) aprašomi 2-oksi- ir 2-metoksi-pakeisti-5,10-dihidroindeno|1,2-b|indolai.

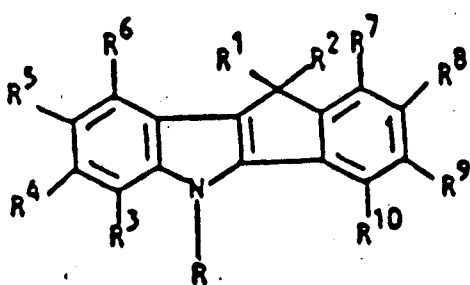
5-Metil-5,10-dihidroindeno|1,2-b|indolas ir 5-neopentil-5,10-dihidroindeno|1,2-b|indolas yra žinomi, kaip scintiliatoriai (J.Chem. Physics, 49, (7), 2906 (1968)).

8-Metil, 8-metoksi, 8-etoksi-5,10-dihidroindeno[1,2-b]indolas aprašomas (J. Prakt. Chemie, 4, (18), 41 (1962)).

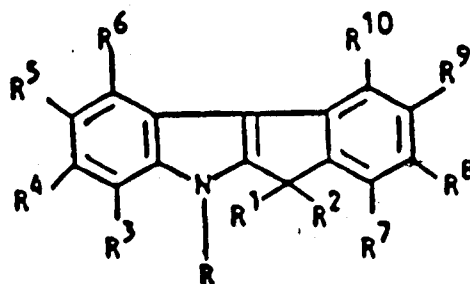
7-Chloro-5,10-dihidroindeno[1,2-b]indolas aprašomas kaip išskirtas tarpinis produktas dibenzazocino dariniams gauti (JAV patentas Nr. 3 714 148).

3-Izopropil, 3-chlor-, 8-brom-3-metil-, 3-chlor-8-metil-, 8-brom-3-chlor-, 3,8-dimetil-5,10-dihidro-indeno[1,2-b]indolas, aprašyti J.Chem.Soc. 2, 2225 (1952).

Rasta, kad indenoindolo struktūros junginiai, kurių formulė IA (DHII) ir IB (izo-DHII) yra efektyvūs lipidų peroksidavimo proceso inhibitoriai. Kiti IA ir IB formulių junginiai yra ypač geri antioksidantai:



IA



IB

kur R yra vandenilis arba žemesnio alkilo grupė, R^1 ir R^2 nepriklausomai pasirinkti iš vandenilio arba žemesnio alkilo grupės, R^3 , R^4 , ir R^6 nepriklausomai pasirinkti iš vandenilio, halogeno arba žemesnio alkilo grupės,

R^5 yra vandenilis, hidroksilas, halogenas, žemesnio alkilo grupė, žemesnio alkoksi-grupė, mono- arba di-žemesnio alkilamino-grupė, NH_2 arba $NR^{11}COR^{12}$,

R^7 , R^8 , R^9 ir R^{10} nepriklausomai pasirinkti iš vandenilio, hidroksilo, žemesnio alkilo grupės, žemesnio alkoksi-grupės, mono- arba di-žemesnio alkilamino-grupės, NH_2 arba $NR^{11}COR^{12}$,

R^{11} yra vandenilis arba žemesnio alkilo grupė,

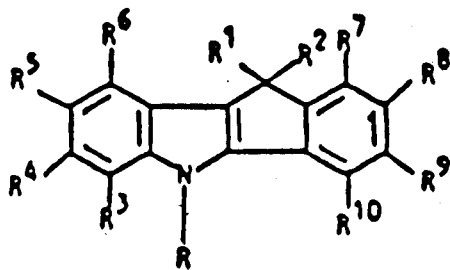
R^{12} yra žemesnio alkilo grupė,

su sąlyga, jei:

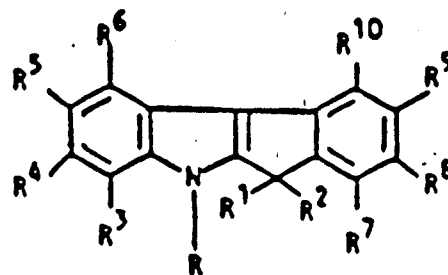
- 1) R yra IA arba IB formulėje vandenilis, tai bent vienas iš $R^1 - R^{10}$ pakaitų nėra vandenilis,
- 2) IA formulėje R, R^1 , R^2 , ir R^{10} yra vandenilis, o R^7 ir R^9 yra žemesnis alkilas ir R^3 , R^4 , R^5 ir R^6 yra vandenilis arba žemesnis alkilas arba R^5 yra hidroksilas arba žemesnis alkoksilas, tai R^8 nėra hidroksilas,

arba to junginio druska.

Naujų šio išradimo junginių formulė IA arba IB



IA



IB

kur R yra vandenilis arba žemesnio alkilo grupė,

R^1 ir R^2 nepriklausomai pasirinktas iš vandenilio arba žemesnio alkilo grupės, R^3 , R^4 ir R^6 nepriklausomai pasirinkti iš vandenilio, halogeno arba žemesnio alkilo grupės,

R^5 yra vandenilis, hidroksi, halogenas, žemesnio alkilo grupė, žemesnio alkoksi grupė, mono- arba di-žemesnio alkilamino grupė, NH_2 arba $NR^{11}COR^{12}$,

R^7 , R^8 , R^9 ir R^{10} nepriklausomai pasirinkti iš vandenilio, hidroksilo, žemesnio alkilo grupės, žemesnio alkoksi- grupės, mono- arba di-žemesnio alkilamino grupės, NH_2 arba $NR^{11}COR^{12}$,

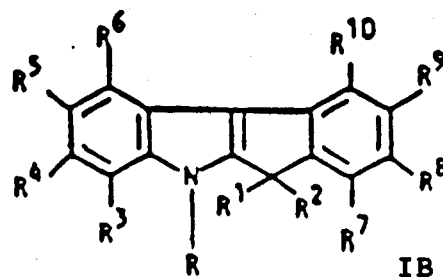
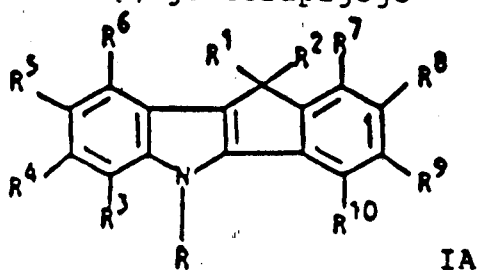
R^{11} yra vandenilis arba žemesnio alkilo grupė,

R^{12} yra žemesnio alkilo grupė,

su sąlyga, jei:

- 1) R IB formulėje yra vandenilis arba metilas, tai bent vienas iš $R^1 - R^{10}$ pakaitų nėra vandenilis,
 - 2) R IA formulėje yra vandenilis, metilas arba neopentilas, tai bent vienas iš $R^1 - R^{10}$ pakaitų nėra vandenilis,
 - 3) IA formulėje R, R^1 , R^2 ir R^{10} yra vandenilis, o R^7 ir R^9 yra žemesnis alkilas, o R^3 , R^5 ir R^6 yra vandenilis arba žemesnis alkilas arba R^5 yra hidroksilas arba žemesnis alkoksilas, tai R^8 nėra hidroksilas arba metoksilas,
 - 4) IA formulėje R^4 yra chloras, tai bent vienas iš $R^1 - R^{10}$ pakaitų nėra vandenilis,
 - 5) IA formulėje R^9 yra etilas, izopropilas, metoksilas arba etoksilas, tai bent vienas iš R - R^8 arba R^{10} pakaitų nėra vandenilis,
 - 6) IA formulėje R^9 yra etilas, tai R^5 nėra metilas,
 - 7) IA formulėje R^9 yra metoksilas arba etoksilas, tai R^3 ir R^6 kartu nėra metilas,
 - 8) IA formulėje R^8 yra metilas, tai R^3 ir R^9 kartu nėra metilas arba bent vienas iš R - R^7 , R^9 arba R^{10} nėra vandenilis,
 - 9) IA formulėje R^5 yra bromas, tai bent vienas iš R - R^4 , $R^6 - R^{10}$ pakaitų nėra vandenilis,
- arba šio junginio druska.

Kiti IA ir IB formulės junginiai, kurie yra efektyvūs lipidų peroksidavimo proceso inhibitoriai, ypač efektyviai taikomi medicininėje terapijoje



kur R yra vandenilis arba žemesnio alkilo grupė,

R^1 ir R^2 nepriklausomai pasirinkti iš vandenilio arba žemesnio alkilo grupės, R^3 , R^4 ir R^6 nepriklausomai pasirinkti iš vandenilio, halogeno arba žemesnio alkilo grupės,

R^5 yra vandenilis, hidroksilas, halogenas arba žemesnio alkilo grupė arba žemesnio alkoksi-grupė, mono- arba di- žemesnio alkilamino grupė, NH_2 arba $NR^{11}COR^{12}$,

R^7 , R^8 , R^9 ir R^{10} nepriklausomai pasirinkti iš vandenilio, hidroksilo, žemesnio alkilo grupės, žemesnio alkoksi- grupės, mono- arba di- žemesnio alkilamino- grupės, NH_2 arba $NR^{11}COR^{12}$,

R^{11} yra vandenilis arba žemesnio alkilo grupė,

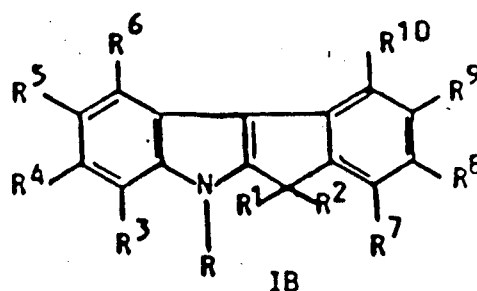
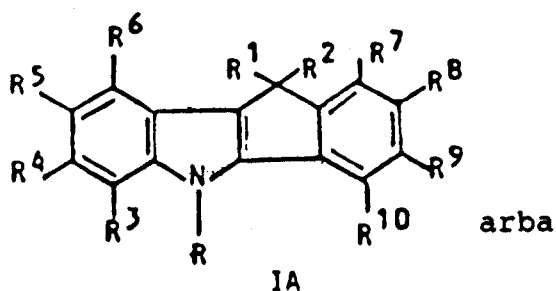
R^{12} yra žemesnio alkilo grupė,

su sąlyga, jei:

- 1) R yra vandenilis, tai bent vienas iš R^1 - R^{10} pakaitų nėra vandenilis,
- 2) IA formulėje R, R^1 , R^2 ir R^{10} yra vandenilis, o R^7 ir R^9 yra žemesnis alkilas ir R^3 , R^4 , R^5 ir R^6 yra vandenilis arba žemesnis alkilas arba R^5 yra hidroksilas arba žemesnis alkoksilas, tai R^8 nėra hidroksilas,

arba farmaciškai tinkama šio junginio druska.

Kitus IA ir IB formulės junginius galima taikyti medicininių gamyboje išemijai arba reperfuzijai, susidarantiems trombam, embolizmui, aterosklerozei, naujadarams, Parkinsono ligai, senėjimo procesui, alerginėms arba uždegiminėms būsenoms, kaip bronchinė astma ir reumatinis artritas, ir pažeidimams, sukeltiems chemikalų, radiacijos, reagentų prieš auglius arba imunosupresantų, gydyti.



kur R yra vandenilis arba žemesnio alkilo grupė,

R^1 ir R^2 nepriklausomai pasirinkti iš vandenilio arba žemesnio alkilo grupės,

R^3 , R^4 ir R^6 nepriklausomai pasirinkti iš vandenilio, halogeno arba žemesnio alkilo grupės,

R^5 yra vandenilis, hidroksilas, halogenas, žemesnio alkilo grupė arba žemesnio alkoksi- grupė, mono- arba di- žemesnio alkilamino- grupė, NH_2 arba $NR^{11}COR^{12}$,

R^7 , R^9 ir R^{10} nepriklausomai pasirinkti iš vandenilio, hidroksilo, žemesnio alkilo grupės, žemesnio alkoksi- grupės, mono- arba di- žemesnio alkilamino- grupės, NH_2 arba $NR^{11}COR^{12}$,

R^8 yra vandenilis, hidroksilas, etoksilas, propoksilas, butoksilas, žemesnio alkilo grupė, mono- arba di- žemesnio alkilamino- grupė, NH_2 arba $NR^{11}COR^{12}$,

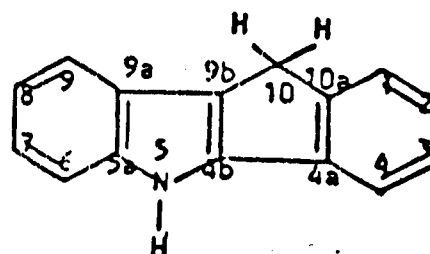
R^{11} yra vandenilis arba žemesnio alkilo grupė,

R^{12} yra žemesnio alkilo grupė,

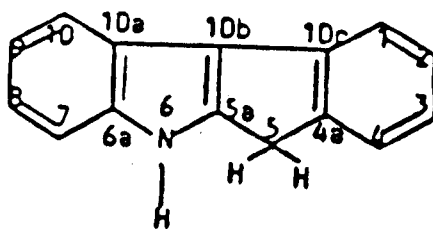
ir su sąlyga, jei R yra vandenilis IA arba IB formulėje, tai bent vienas iš $R^1 - R^{10}$ pakaitų nėra vandenilis.

Pateikiama šio išradimo indenoindolo ir izo-indenoindolo atomų numeracija žieduose.

5,10-Dihidro[1,2-b]indolas (DHII)



5,6-Dihidroindeno[2,1-b]indolas(izo-DHII)



Terminu. "žemesnis" apibūdinami šio išradimo pakaitai, kurių anglies atomų skaičius ne daugiau, kaip 6, geriau ne daugiau, kaip 4.

R , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} ir R^{12} žemesnė alkilo grupė turi 1 - 6 anglies atomus, geriau 1-4 anglies atomus, pavyzdžiui, metilo, etilo, n-propilo, izopropilo, n-butilo, fluor-butilo arba tret-butilo grupėje, ypač geros - metilas ir etilas.

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 ir R^{10} žemesnė alkoksi- grupė turi 1-6 anglies atomus, geriau 1-4 anglies atomus, pavyzdžiui, metoksilas, etoksilas, n-propoksilas, izopropoksilas, n-butoksilas, fluor-butoksilas, ypač geros - metoksilas ir etoksilas.

R^3 , R^4 , R^5 ir R^6 halogenas yra chloras, bromas, jodas arba fluoras,

R^5 , R^7 , R^8 , R^9 ir R^{10} mono- arba di- žemesnio alkilo grupės apima metilamino-, dimetilamino-, etilamino-, dietilamino-, propilamino-, dipropilamino-, butilamino-, dibutilamino grupės, geriau etilamino- arba dietilamino grupės.

Geresnės šio išradimo grupės yra tos, kur R^8 yra mono- arba di- žemesnio alkilamino grupė, ypač etilamino- ir dietilamino-, ir tos, kur R^3 ir/arba R^5 yra žemesnio alkilo grupė, ypač metilo, ir tos, kur R^5 yra žemesnio alkoksilo grupė, ypač metoksilo, ir tos, kur R^8 yra $NR^{11}COR^{12}$, ypač NH-acetilas.

Kitos geresnės išradimo junginių grupės yra tos, kur

- 1) R^8 yra mono- arba di- žemesnio alkilamino grupė, geriau etilamino- ir dietilamino-, o R , R^1 - R^7 pakaitai, R^9 - R^{10} pakaitai yra vandenilis;
- 2) R^5 yra žemesnio alkoksilo grupė, geriau metoksilas, o R , R^1 - R^4 pakaitai, R^6 - R^{10} pakaitai yra vandenilis;
- 3) R^3 ir/arba R^5 yra žemesnis alkilas, geriau metilas, o R , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^1 - R^{10} pakaitai yra vandenilis;
- 4) R^3 yra $NHCOR^{12}$, geriau NH-acetilas.

Geresni IA ir IB formulės junginiai:

- 5,10-Dihidro-10,10-dimetilindeno|1,2-b|indolas
- 5,10-Dihidro-8-metilindeno|1,2-b|indolas
- 5,10-Dihidro-8-izopropilindeno|1,2-b|indolas
- 5,10-Dihidro-6-chloroindeno|1,2-b|indolas
- 5,10-Dihidro-8-fluoroindeno|1,2-b|indolas
- 5,10-Dihidro-8-metoksiindeno|1,2-b|indolas
- 5,10-Dihidro-10-metilindeno|1,2-b|indolas
- 5,10-Dihidro-6,8-dimetilindeno|1,2-b|indolas
- 5,10-Dihidro-2-metoksi-1,3,6,8-tetrametilindeno|1,2-b|indolas
- 5,10-Dihidro-2-metoksi-1,3-dimetil-8-izopropilindeno|1,2-b|indolas
- 5,10-Dihidro-2,8-dimetoksi-1,3-dimetilindeno|1,2-b|indolas
- 5,10-Dihidro-8-tributilindeno|1,2-b|indolas
- 5,10-Dihidro-2-etilaminoindeno|1,2-b|indolas
- 5,10-Dihidro-2-dietilaminoindeno|1,2-b|indolas
- 5,10-Dihidro-8-metoksi-7,9-dimetilindeno|1,2-b|indolas
- 5,10-Dihidro-8-hidroksi-7,9-dimetilindeno|1,2-b|indolas
- 5,10-Dihidro-8-metoksi-6-metilindeno|1,2-b|indolas
- 5,6-Dihidro-9-metoksiindeno|2,1-b|indolas
- 5,6-Dihidro-9-izopropilindeno|2,1-b|indolas

5,6-Dihidro-9-fluoroindeno|2,1-b|indolas
5,6-Dihidro-9-tributilindeno|2,1-b|indolas
5,10-Dihidro-2-(N-acetil-N-etil)aminoindeno|1,2-b|indolas
5,10-Dihidro-2-acetamidindeno|1,2-b|indolas
5,10-Dihidro-6-izopropilindeno|1,2-b|indolas
5,10-Dihidro-6-izopropil-8-metoksiindeno|1,2-b|indolas
5,10-Dihidro-4,6-dimetil-8-metoksiindeno|1,2-b|indolas
5,10-Dihidro-8-dietilamino-6-metilindeno|1,2-b|indolas
5,10-Dihidro-8-etilamino-6-metilindeno|1,2-b|indolas
5,10-Dihidro-8-metoksi-6,10,10-trimetilindeno|1,2-b|indolas
5,10-Dihidro-9-dietilamino-6-metilindeno|1,2-b|indolas
5,10-Dihidro-9-metoksi-6-metilindeno|1,2-b|indolas
5,10-Dihidro-7,9-dimetoksiindeno|1,2-b|indolas
5,10-Dihidro-8-dietilamino-6,10,10-trimetilindeno|1,2-b|indolas
5,10-Dihidro-4-dietilaminoindeno|1,2-b|indolas
5,10-Dihidro-3-hidroksi-2,4-dimetilindeno|1,2-b|indolas
5,10-Dihidro-3-metoksi-2,4-dimetilindeno|1,2-b|indolas
5,10-Dihidro-7-hidroksi-6,8-dimetilindeno|1,2-b|indolas
5,10-Dihidro-7-metoksi-6,8-dimetilindeno|1,2-b|indolas
5,10-Dihidro-2,8-dihidro-1,3,7,9-tetrametilindeno|1,2-b|indolas
5,10-Dihidro-2,8-dimetoksi-1,3,7,9-terametilindeno|1,2-b|indolas
5,10-Dihidro-8-hidroksi-7,9-ditretbutilindeno|1,2-b|indolas
5,10-Dihidro-8-metoksi-7,9-ditretbutilindeno|1,2-b|indolas
5,6-Dihidro-9-metoksi-7-metilindeno|2,1-b|indolas
5,6-Dihidro-9-dietilamino-7-metilindeno|2,1-b|indolas
5,6-Dihidro-2-hidroksi-1,3-dimetilindeno|2,1-b|indolas
5,6-Dihidro-2-metoksi-1,3-dimetilindeno|2,1-b|indolas
5,6-Dihidro-3-hidroksi-2,4-dimetilindeno|2,1-b|indolas
5,6-Dihidro-3-metoksi-2,4-dimetilindeno|2,1-b|indolas
5,6-Dihidro-9-hidroksi-8,10-dimetilindeno|2,1-b|indolas

5,6-Dihidro-9-metoksi-8,10-dimetilindeno|2,1-b|indolas
5,6-Dihidro-8-hidroksi-7,9-dimetilindeno|2,1-b|indolas
5,6-Dihidro-8-metoksi-7,9-dimetilindeno|2,1-b|indolas
5,6-Dihidro-3-acetamidoindeno|2,1-b|indolas
5,6-Dihidro-3-(N-acetil-N-etil)aminoindeno|2,1-b|indolas
5,6-Dihidro-9-acetamidoindeno|2,1-b|indolas
5,10-Dihidro-8-acetamidoindeno|1,2-b|indolas
5,6-Dihidro-1-dietilaminoindeno|2,1-b|indolas
5,6-Dihidro-3-dietilaminoindeno|2,1-b|indolas
5,6-Dihidro-3-hidroksi-2,-dimetilindeno|2,1-b|indolas

Kai kurie geresni junginiai žinomi ir aprašyti aukščiau.

IA ir IB formulės junginius galima taikyti vienus, o taip pat, kaip farmaciškai tinkamas druskas

Šio išradimo IA arba IB formulės junginiai paprastai įvedami peroraliniu, rektaliniu būdu, per odą arba injekcijomis. Farmaciniuose preparatuose aktyvus komponentas yra laisvo šarmo formos arba kaip farmaciškai tinkama netoksinė druska su rūgštimis, pavyzdžiui, hidrochloridas, hidrobromidas, laktatas, acetatas, fosfatas, sulfatas, sulfomatas, citratas, tartratas, oksalatas ir panašios farmaciškai tinkamos dozės formos. Dozės forma gali būti kietas, pusiau skystas ir skystas preparatas. Paprastai aktyvi substancija sudaro 0,1 - 99 svorio % preparato, tiksliau 0,5 - 20 svorio % preparatų injekcijoms, ir 0,2 - 50 svorio % preparatų peroraliniam įvedimui. Preparatuose, įvedamuose per odą paprastai yra 0,1 - 5 svorio % aktyvaus komponento tinkamame surišėjuje.

Gaunant farmacinių preparatų, turinčių I formulės junginį, dozės formas peroraliniam taikymui, pasirinktą junginį galima sumaišyti su kietu užpildu, pavyzdžiui, laktoze, sacharoze, sor-

bitolu, manitolu, krakmolu, pavyzdžiui, bulvių krakmolu, kuku - rūzų krakmolu arba amilopektinu, celiuliozės dariniu, želatinos arba poli-vinilpirolidono tipo surišėju, ir tepančia medžiaga, kaip magnio stearatas, kalcio stearatas, polietilenglikolis, va - šakai, parafinas ir panašūs, o po to presuoti tabletes. Jeigu būtina tabletes gauti apvalkale, aukščiau aprašytu būdu gautą branduolį galima padengti koncentruotu cukraus tirpalu, kuriame gali būti, pavyzdžiui, gumiarabiko, želatinos, talko, titano di - oksido ir panašių medžiagų. Be to, tabletę galima padengti žino - mu šios srities specialistui polimeru, ištirpintu lakiame orga - niniam tirpiklyje arba arganinių tirpiklių mišinyje. Į apvalka - lą galima pridėti dažančių medžiagų tabletėms su skirtingu akty - vios medžiagos arba aktyvių medžiagų kiekiu atskirti. Gaunant preparatus minkštose želatininėse kapsulėse, aktyvią medžiagą galima sumaišyti, pavyzdžiui, su augaliniu aliejumi arba polie - tilenglikoliu. Kietose želatininėse kapsulėse gali būti aktyvios medžiagos granulės su aukščiau minėtu užpildu tabletėms, kaip laktozė, sacharozė, sorbitolas, manitolas, krakmolai (pavyzdžiui, bulvių krakmolai, kukurūzų krakmolai arba amilopektinas), celiu - liozės dariniai, arba želatina. Taip pat kietas želatinines kap - sules galima pripildyti pusiau skystais arba skystais vaistais. Dozės formos rektaliniam taikymui gali būti tirpalai arba sus - pensijos arba žvakutės, kuriose aktyvi medžiaga sumaišyta su neutraliu riebiu pagrindu, arba želatininių rektalinių kapsulių pavidalo, kuriose aktyvi medžiaga sumaišyta su augaliniu alie - jumi arba parafinu.

Skysti preparatai peroraliniam taikymui gali būti sirupų arba suspensijų pavidalo, pavyzdžiui, tirpalų, turinčių 0,2 - 20 svorio % aktyvios medžiagos, visa kita - cukrus ir etanolio, van - dens, glicerino ir propilenglikolio mišinys. Tokių skystų prepa -

7a1

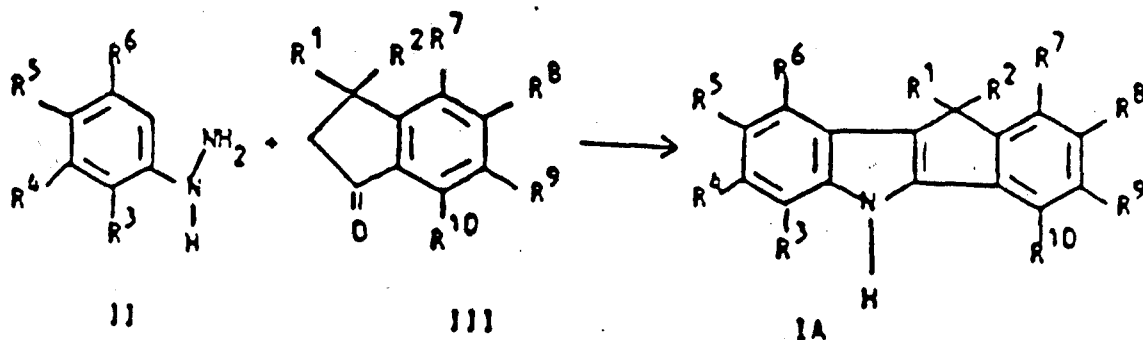
ratų sudėtyje gali būti dažančių medžiagų, aromatizuojančių medžiagų, sacharino ir karboksimetilceliuliozės, kaip sutirštintojo, o taip pat kitų šios srities specialistams žinomų užpildų.

Tirpalus parenteriniam taikymui injekcijomis galima ruošti, kaip vandenyje tirpios farmaciškai tinkamos aktyvios medžiagos vandeninius tirpalus, kurių koncentracija sudaro 0,5 - 10 svorio %. Tokiuose tirpaluose taipogi gali būti stabilizuojančių medžiagų ir/arba drėkinančių medžiagų ir juos nesudėtinga tirti skirtingų dozių ampulėse.

Atitinkamos kasdieninės išradimo junginių dozės, gydant žmones terapiškai sudaro apytiksliai 0,01 - 100 mg/kg kūno svorio, skiriant peroraliniu būdu ir 0,001 - 100 mg/kg kūno svorio parenteriniu būdu.

Išradimo junginius galima gauti pagal žemiau aprašytus būdus, tačiau jų gavimas neapsiriboja tais būdais, ir juos taip pat galima gauti pagal aukščiau aprašytus procesus.

a). 5,10-Dihidroindeno[1,2-b]indolą (DHII, IA) ir analogus, turinčius funkcinę grupę prie benzoinio žiedo atomų ir/arba pakeitų C-10 padėtyje, tokių kaip alkilas (pavyzdžiui, metilas, etilas, izopropilas) arba alkoksilas (pavyzdžiui, metoksilo arba etoksilo pakaitai) galima gauti, sintetinant indolus pagal Fišerį.



1-Indanonas (III) arba ekvivalentiška pradinė medžiaga su tinkamai pakeistomis benzoinio žiedo funkcinėmis grupėmis ir C-3

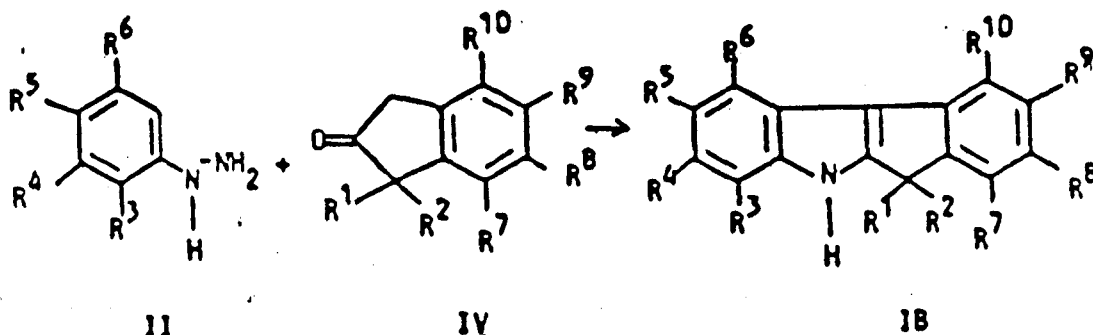
padėtyje gali reaguoti su fenilhidrazinais (II) kaip laisvas šarmas, arba kaip druska, geriau hidrochloridas. R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 ir R^{10} yra pažymėti IA formulėje. Paprastai reagentai ištirpinami tirpiklyje, geriau alkoholio tirpiklyje, kaip etanolis arba propanolis. Kai kuriais atvejais būtina reakcijos mišinį virinti apie 1 valandą arba daugiau. Fenilhidrazono produktą galima išskirti, praskiedus reakcijos mišinį vandeniui, ir atskirti filtruojant arba ekstrahuojant tinkamu tirpikliu. Produktas valomas kristalizuojant arba chromatografiškai. Pastaruoju atveju geri rezultatai gaunami, išvalant chromatografiškai per silicio dioksido kolonėlę, taikant visą eilę tirpiklių.

Fenilhidrazonų ciklinimas iki DHII ir jo darinių geriau vyksta dar kartą ištirpinant junginį tinkamame tirpiklyje, geriau alkoholio tirpiklyje, pavyzdžiui, etanolyje arba propanolyje, ir veikiant rūgštimi, tokia kaip, pavyzdžiui, druskos rūgštis, acto rūgštis arba trifluoracto rūgštis; galima virinti. Luiso rūgštys, pavyzdžiui, cinko chloridas, taip pat katalizuoja ciklinimo reakciją taip, kaip polifosfonato esteriai halogenintuose tirpikliuose, kaip chloroformas. Pastebėta, kad, taikant fenilhidrazino druskas pirmoje iš šios dviejų stadijų nuoseklios reakcijos stadijoje, tarpinį fenilhidrazono junginį nebūtina išskirti, ir tuo atveju ciklintas DHII produktas gaunamas tiesiogiai. Panašus rezultatas gaunamas tuo atveju, jeigu reakcija tarp fenilhidrazinų ir indanonų vyksta acto rūgštyje, kaip tirpiklyje.

Susidarę dihidroindenoindolai (DHII) iš reakcijos mišinio išskiriami, praskiedžiant vandeniu arba filtruojant, arba ekstrahuojant tirpikliu. Toliau produktas valomas kristalizuojant iš tinkamo tirpiklio arba chromatografiškai per silicio dioksi-

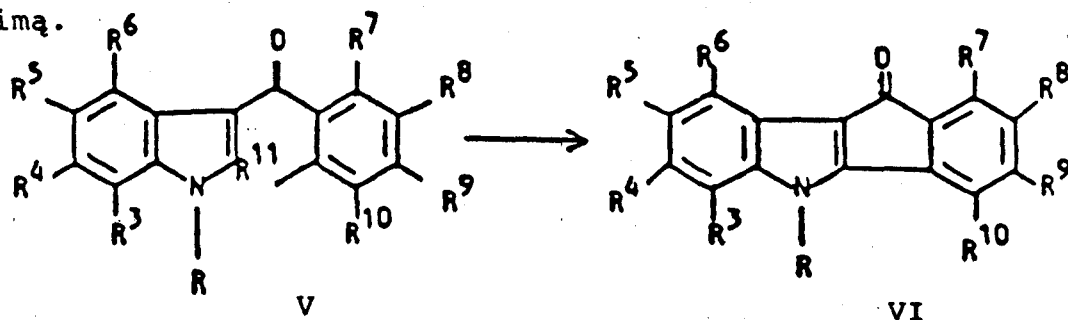
do kolonėlę. Pagal dar vieną iš ciklinimo reakcijos variantą fenilhidrazinai virinami su silicio dioksidu be tirpiklio. Pasi-
baigus reakcijai susidariusį dihidroindenoindolą po to galima
ekstrahuoti iš silicio dioksido tinkamu tirpikliu, išvaloma an-
ksčiau aprašytu būdu.

b), 5,6-Dihidroindeno[2,1-b]indolą (izo-DHII, IA) ir analogus ,
turinčius funkcinės grupės prie benzoinio žiedo atomų ir pakai-
tus C-5 padėtyje galima gauti, sintetinant indolus pagal Fišerį.



2-Indanonas (IV) arba ekvivalentinė pradinė medžiaga su tinkamai
pakeistomis funkcinėmis grupėmis benzoiniame žiede ir C-1 padė-
tyje gali reaguoti su fenilhidrazinais (II) arba su jų druskomis.
Junginiuose, kur R^1 ir R^2 yra vandenilis arba R^1 yra žemesnis
alkilas, o R^2 yra vandenilis, $R^7 - R^{10}$ pakaitai turi būti vande-
niliai. Kai R^1 ir R^2 yra žemesni alkilai, tai $R^3, R^4, R^5, R^6,$
 R^7, R^8, R^9 ir R^{10} yra tokie, kaip IB formulėje. Reakcijos sąly-
gos ir kitos reaguojančios medžiagos yra tokios pat, kaip DHII
sintezės a). procese.

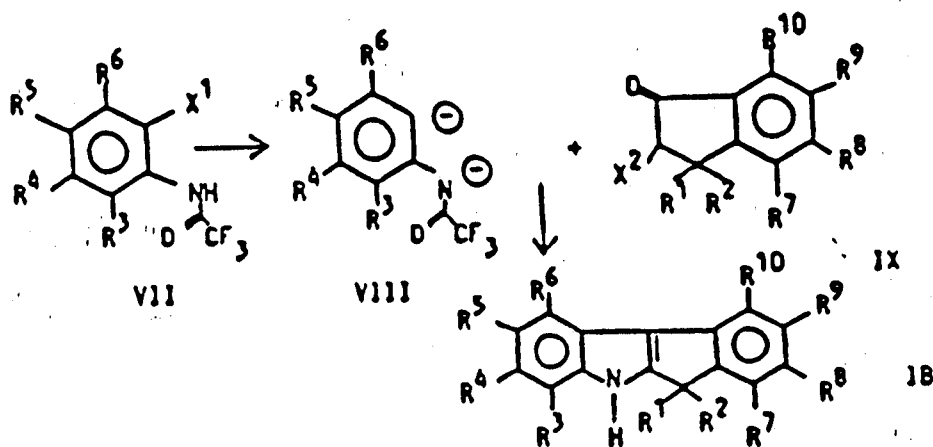
c). Alternatyvi DHII karkaso sintezė apima tinkamą 3-benzoilin-
dolą (V) ciklinimą ir susidariusių tetraciklinių ketonų (VI) re-
dukavimą.



$R, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ ir R^{10} yra pažymėti IA formulėje. Šiuo atveju ciklinama, reaguojant ketonui su paladžiu (O). Ciklinant su Pd, R^{11} yra vandenilis. Junginiai, kurių benzoilo grupė turi jodo pakaitą orto padėtyje, karbonilo grupės geriau ciklinami, veikiant ultravioletiniais spinduliais. R^{11} yra halogenas, geriau jodas ir bromas, kai ciklinama, vykstant fotocheminei reakcijai. (Nuorodas į nepakeistus benzoilo junginius ir jų ciklinimą žiūrėti Synthesis, 607 (1978), ir Heterocycles, 2433 (1983); nuoroda į fotocheminę ciklinimo reakciją randama Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1523 (1974)).

Tetraciklinius ketonus galima redukuoti, reaguojant su tokiais reagentais, kaip ličio aliuminio hidridas etilo eteryje arba tetrahidrofurane. Kitu būdu karboksilo grupę galima redukuoti pagal Volfą-Kiršnerį.

d). Alternatyvi 5,6-dihidroindeno[2,1-b]indolo (izo-DHII) karboksosintezė apima tinkamo dianiono (VIII), gauto metalinimo būdu, pavyzdžiui, litinimo, atitinkamo orto-halogenido (VII) reagavimą su tinkamu alfa-halogenketonu (IX) pagal Wender ir White metodą (Tetrahedron 39, 3767 (1983)).



$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ ir R^{10} yra pažymėti IB formulėje.

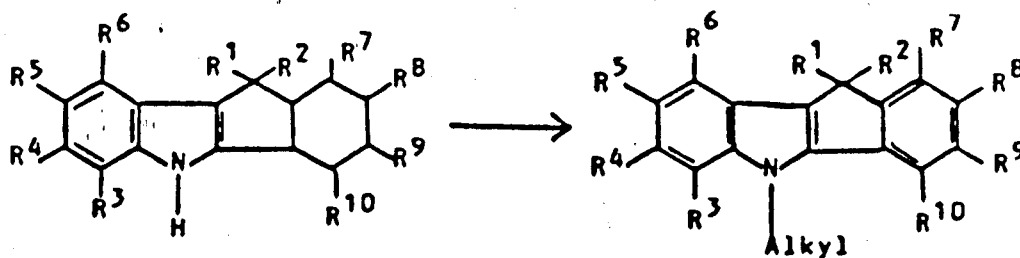
X^1 yra halogenas, pavyzdžiui, bromas,

x² yra chloras,

kai kuriais atvejais, kai ciklinimas vyksta pakankamai greitai, būtina toliau apdirbti stipriu šarmu, pavyzdžiui, kalio tret - butoksidu.

Iš anksto gautų DHII (IA) ir izo-DHII (IB) junginių modifikavimas:

e). DHII 5-Alkilo dariniai sintetinami, N-alkilinant atitinkamus 5H-DHII junginius, ištirpintus aprotoniniame tirpiklyje, pavyzdžiui; acetone, acetonitrile, dimetilsulfokside (DMSO, dimet - ilformamide (DMF), reaguojant su šarmu, kaip natrio hidridas ir po to reaguojant su alkilhalogenidu arba alkilsulfatu, t.y. su R-halogenidu arba R-sulfatu, kur R yra žemesnio alkilo grupė.



5-Metilo junginius geriau sintetinti, taikant natrio hidrido tirpalą dimetilsulfokside, po to pridėdant alkilinantį reagentą, kaip dimetilsulfatas. Izo-DHII 6-alkilo dariniai sintetinami analogiškai aukščiau aprašytam metodui.

f). Hidroksi-pakeistus junginius galima gauti iš atitinkamų alkoksi-pakeistų junginių vienais arba kitais standartiniais dealkilinimo metodais, pavyzdžiui, taikant skirtingas Liuiso rūgštis.

g). N-alkilamino-pakeistus junginius galima gauti iš atitinkamų N-acilo junginių paprastais redukavimo metodais arba alkilinant, o po to redukuojant

h). N-Acilamino-pakeistus junginius galima gauti iš atitinkamų aminų pagal įprastus acilinimo metodus.

Toliau pateikiamas išradimo paaiškinimas ir pritaikymas, tačiau tuo išradimas neapribojamas. Temperatūra pateikiama Celsijaus laipsniais.

1 Pavyzdys

5,10-Dihidroindeno|1,2-b|indolas

13,21 g (0,1 mol) 1-Indanono ir 14,48 g (0,1 mol) fenilhidrazino hidrochlorido mišinys kaitinamas 150 ml ledinės acto rūgšties. Pasiekus reakcijos mišiniui virimo temperatūrą, hidrazino hidrochloridas ištirpsta ir iš karto iškrenta rudos spalvos kietos medžiagos nuosėdos. Virinimas nutraukiamas, o reakcijos mišinys paliekamas atšalti. Kieta medžiaga nufiltruojama, praplaunama dideliu vandens kiekiu ir paliekama džiūti filtre. Kieta medžiaga supilama į 150 ml absoliutaus etanolio, pakaitinama iki virimo ir karšta filtruojama. Gautas produktas praplaunamas 150 ml šalto etanolio ir džiovinamas vakuuminėje krosnyje, gaunant 18,50 g (90%) kietos smėlio spalvos medžiagos, lyd. temp. 258-9°C.

^1H BMR (DMSO- d_6) delta: 3,67 (2H, s,), 7,07 (1H, ddd,), 7,14 (1H, ddd,), 7,20 (1H, ddd,), 7,36 (1H, dd,), 7,51 (1H, d,), 7,52 (1H, d,), 7,57 (1H, d,), 7,67 (1H, d,), 11,6 (1H, pl,).

2 Pavyzdys

5,10-Dihidro-5-metilindeno|1,2-b|indolas

375 mg (15,6 mmol) natrio hidrido azoto atmosferoje supilama į 13 ml dimetilsulfoksido (DMSO). Po to tirpalas virinamas 70°C temperatūroje, kol baigiasi H_2 dujų išsiskyrimas. Tirpalas atšaldomas iki kambario temperatūros ir į jį supilama 2,69 g (13,1 mol) 5,10-dihidroindeno|1,2-b|indolo, ištirpinto mažame DMSO kiekyje. Mišinys maišomas 1 valandą kambario temperatūroje, o po to įvedama 1,5 ml (15 mmol) dimetilsulfato ir papildoma

747

mai maišoma 1 valandą. Į mišinį atsargiai pripilama 3 ml vandens ir reakcijos mišinys išpilamas į ledo/vandens mišinį. Iškritusi kieta medžiaga nufiltruojama po spaudimu, praplaunama vandeniu, džiovinama vandens siurbliu ir po to praplaunama petrolio eteriu (60-80°C). Produktas kristalizuojamas iš etanolio, gaunant bespalvius adatų pavidalo kristalus. Išeiga: 1,52 g (53 %), lyd. temp. 152°C.

¹H BMR (CDCl₃) delta: 3,55 (2H, s.), 3,85 (3H, s.), 6,8-7,4 (8H, m, arom.).

3 Pavyzdys

5,10-Dihidro-8-metoksilindeno|1,2-b|indolas

Į maišomą 3,5 g (20 mmol) p-metoksifenilhidrazinhydrochlorido ir 2,35 g (20 mmol) 1-indanono tirpalą 80 ml absoliutaus etanolio sulašinama 2,01 ml (20 mmol) trietilamino. Maišoma tol, kol plono sluoksnio skystos chromatografijos būdu nustatoma, kad reakcijos mišinyje neliko pradinių medžiagų (apytiksliai 1 val.). Tirpiklis pašalinamas, o geltonos nuosėdos 1 valandą virinamos polifosfonato esterio chloroforme tirpale (gautame, virinant 50g fosforo pentoksido 100 ml chloroformo ir 50 ml etilo eterio 12 valandų). Po to tirpiklis pašalinamas, o juodos spalvos liekana maišoma su 200 ml vandens. Mišinys 3 kartus ekstrahuojamas etilo eteriu, organinės fazės praplaunamos vandeniu ir džiovinamos MgSO₄. Tirpiklis pašalinamas, gaunant smėlio spalvos produktą, kuris perkristalizuojamas iš etilacetato/petrolio eterio (60-80°C) mišinio. Gaunama 3,8 g (78 %) smėlio spalvos plokštelių pavidaro junginio, lyd. temp. 207°C.

¹H BMR (DMSO-d₆) delta: 3,66 (2H, s.), 3,79 (3H, s.), 7,4-7,6 (7H, m.), 11,4 (1H, pl.).

4 Pavyzdys

5,10-Dihidro-10-metilindeno[1,2-b]indolas

500 mg (3,42 mmol) 3-Metil-1-indanono, gauto pagal (A. M. Weidler et al., Acta Chem. Scand., 18, p. 148 (1964) ir 0,35 ml (3,5 mmol) fenilhidrazino 20 ml ledinės acto rūgšties pakaitinama iki virimo. Po to po 2 minučių per grįžtamą šaldytuvą pridedama 1 ml koncentruotos druskos rūgšties. Virinama papildomai 75 minutes, o po to reakcijos mišinys atšaldomas. Tirpalas išpilamas į ledo/vandens mišinį ir ekstrahuojamas. Ekstraktai praplaunami sūrymu, o po to vandeniu ir džiovinami $MgSO_4$. Tirpiklis nugarinamas vakuume, o liekana išvaloma chromatografiškai per kolonėlę (10% EtOAc/petrolinio eterio (60-80°C)), gaunant gelsvos spalvos kietą medžiagą. Išeiga: 320 mg (43 %), lyd. temp. 153 - 155°C.

1H BMR ($DMSO-d_6$) delta: 1,50 (3H, d,), 3,85 (1H, q,), 7,0-7,6 (8H, m,), 11,55 (1H, s,).

5 Pavyzdys

5,10-Dihidro-10,10-dimetilindeno[1,2-b]indolas

20,0 g (0,125 mol) 3,3-dimetil-1-indanono, gauto pagal R. Knorr et al., Leibig's Annalen, 1207 (1980) ir 12,3 ml (0,125 mol) fenilhidrazino tirpalas 200 ml ledinės acto rūgšties pakaitinamas iki virimo. Po to pridedama 10 ml koncentruotos druskos rūgšties per grįžtamą šaldytuvą ir 2 valandas virinama papildomai. Tirpalas atšaldomas ir išpilamas į 500 ml vandens. Tirpalas 3 kartus ekstrahuojamas etilo eteriu, sujungti ekstraktai praplaunami sūrymu ir vandeniu ir džiovinami $MgSO_4$. Tirpiklis pašalinamas, o į liekaną pripilama petrolinio eterio (60 - 80°C). Suspensija pakaitinama iki virimo. Kietas produktas nufiltruojamas, o nuovarovos nugarinamos ir atšaldomos. Gautas papildomas produk-

249

to kiekis atskiriamas, o tirpalas papildomai nugarinamas. Kietos medžiagos sujungiamos ir perkristalizuojamos iš petrolio eterio, gaunant 10,2 g (35%) junginio, lyd. temp. 160°C.

^1H BMR: (CDCl_3) delta: 1,60 (6H, s,), 7,1-7,7 (8H, m,), 8,16 (1H, s,).

6 Pavyzdys

5,10-Dihidro-6,8-dimetilindeno|1,2-b|indolas

1,27 g (7,35 mmol) 2,4-dimetilfenilhidrazinhidrochlorido ir 1 g (1,1 ekv.) 1-indanono tirpalas 15 ml ledinės acto rūgšties 30 minučių virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Reakcijos mišinys atšaldomas ir išpilamas į 200 ml ledo/vandens mišinį. Šis tirpalas prisotinamas druska ir ekstrahuojamas etilo eteriu. Eterinis tirpalas džiovinamas MgSO_4 ir nugarinamas vakuume. Acto rūgšties perteklius nudistiliuojamas su toluolu ir petrolio eteriu (60-80°C) vakuume, gaunant tamsios spalvos kietą medžiagą. Produktas pradžioje išvalomas "greitos po spaudimu" chromatografijos būdu, o po to perkristalizuojamas iš petrolio eterio (60-80°C), gaunant 0,53 g (31 %) junginio, lyd. temp. 182°C.

^1H BMR (CDCl_3) delta: 2,42, 2,46 (6H, s,), 3,62 (2H, s,), 6,7-7,6 (6H, m,), 8,05 (1H, pl,).

7 Pavyzdys

5,6-Dihidroindeno|2,1-b|indolas

5,25 g (39,7 mmol) 2-Indanono ir 5,74 g (39,7 mmol) fenilhidrazinhidrochlorido virinama su grįžtamu šaldytuvu 1 valandą 60 ml ledinės acto rūgšties ir po to atšaldoma. Tirpalas išpilamas į ledo/vandens mišinį, o iškritusi kieta medžiaga nufiltruojama. Produktas nepilnai išvalomas chromatografiškai, o po to perkristalizuojamas (aktyvuota anglis) iš etilacetato, gaunant 0,64 g

(80 %) bespalvių adatų pavidalo kristalų, lyd. temp. 205°C.

^1H BMR (DMSO- d_6) delta: 3,65 (2H, s.), 7,0-7,2 (8H, m.), 10,40 (1H, pl.).

8 Pavyzdys

5,10-Dihidro-6-chlorindeno|1,2-b|indolas

1) 72 mg (0,28 mmol) o-chlorfenilhidrazon-1-indanono (lyd. temp. 128°C) dichlormetane absorbuojama 500 mg silicio dioksido (Merck No. 7736). Milteliai kaitinami 140°C temperatūroje bevandeniame vakuume 30 minučių. Po to produktas atšaldomas ir ekstrahuojamas iš silicio dioksido etilacetatu, o tirpiklis nugarinamas. Liekana išvaloma, išplaunant 5 % etilacetat/petrolio eteri (60-80°C) gaunant 47 mg (65 %) junginio.

2) 650 mg (2,5 mmol) o-chlorfenilhidrazon-1-indanono 30 minučių virinama polifosfonato esterio chloroforme tirpale (žiūrėti 5,10-dihidro-8-metoksiindeno|1,2-b|indolo gavimą). Tirpiklis pašalinamas, o liekana maišoma 75 ml vandens 1 valandą. Tirpalas ekstrahuojamas etilo eteriu, gaunant žalios spalvos tirpalą, kuris praplaunamas vandeniu, džiovinamas MgSO_4 ir nugarinamas. Produktas išvalomas chromatografiškai per kolonėlę (R_f | 5 % etilacetat/petrolio eteris (60-80°C) | 0,5), gaunant 500 mg (82 %) bespalvės kietos medžiagos, lyd. temp. 139°C.

^1H BMR (CDCl_3) delta: 3,72 (2H, s.), 7,0-7,6 (7H, m.), 8,5 (1H, pl.).

9 Pavyzdys

5,10-Dihidro-8-metilindeno|1,2-b|indolas

9,75 g (61,5 mol) p-tolilhidrazinhydrochlorido ir 8,16 g (61,5 mol) 1-indanono 2 valandas virinama 60 ml etanolio su 5

ml druskos rūgštis. Po to reakcijos mišinys paliekamas lėtai atšalti iki kambario temperatūros. Iškritęs produktas nufiltruojamas 10 % vandeniniu etanolio ir džiovinamas vakuuminėje krosnyje, gaunant bespalvę kristalinę kietą medžiagą. Išėiga: 10,0 g (74 %), lyd. temp. 225°C (iš etanolio).

¹H BMR (DMSO-d₆) delta: 2,4 (3H, s.), 3,6 (2H, s.), 7,8-8,7 (7H, m.), 11,7 (1H, pl.).

10 Pavyzdys

5,10-Dihidro-8-izopropilindeno[1,2-b]indolas

6,3 g (34 mmol) 4-izopropilfenilhidrazinhydrochlorido ir 4,5 g (34 mmol) 1-indanono mišinys 4 valandas virinamas 40 ml etanolio su 2 ml koncentruotos druskos rūgštis. Po to reakcijos mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros, o produktas ^{si}iškristalizuojama bespalvių kristalų pavidalo. Junginys nufiltruojamas, džiovinamas vakuuminėje krosnyje ir perkristalizuojamas iš etanolio/vandens mišinio, gaunant bespalvių prizmių pavidalo junginį. Išėiga 6,59 g (79 %), lyd.temp. 193°C (iš etanolio/vandens mišinio).

¹H BMR (DMSO-d₆) delta: 1,27 (6H, d.), 2,96 (1H, septet.), 3,65 (2H, s.), 6,9-7,6 (7H, m.), 11,2 (1H, pl.).

11 Pavyzdys

5,10-Dihidro-2-metoksi-1,3-dimetilindeno[1,2-b]indolas

3,0 g (16 mmol) 5-metoksi-4,6-dimetil-1-indanono ir 2,3 g (16 mmol) fenilhidrazinhydrochlorido 6 valandas virinama 20 ml etanolio su 2 ml koncentruotos druskos rūgštis. Po to reakcijos mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros. Į mišinį pridama vandens, o iškritusios nuosėdps nufiltruojamos. Produktas išdžiovinamas vakuuminėje krosnyje ir išvalomas chromato-

grafinėje kolonėlėje, gaunant bespalvį kietą junginį. Išeiga: 2,8 g (67 %), lyd. temp. 177°C (iš etilacetato/petrolinio eterio (60-80°C) mišinio).

^1H BMR (CDCl_3) delta: 2,36 (6H, s.), 3,56 (2H, s.), 3,76 (3H, s.), 7,1-7,6 (5H, m.), 8,2 (1H, pl.).

12 Pavyzdys

5,10-Dihidro-2-hidroksi-1,3-dimetilindeno|1,2-b|indolas

Sumaišoma 2,4 g (9,1 mmol) 5,10-Dihidro-2-metoksi-1,3-dimetilindeno|1,2-b|indolo ir 5,8 g piridinio chlorido, ir 30 minučių virinama 200°C temperatūroje. Reakcijos mišinys atšaldomas ir padalijamas etilacetatu ir vandeniu. Organinė fazė 3 kartus praplaunama 2M druskos rūgštimi, po to tris kartus vandeniu ir džiovinama MgSO_4 . Tirpiklis pašalinamas vakuumu, o liekana išvaloma chromatografinėje kolonėlėje, gaunant bespalvių prizmių pavidalo junginį. Išeiga: 1,5 g (66 %), lyd. temp. 190°C (iš dichlorometano).

^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$) delta: 2,25 (3H, s.), 2,26 (3H, s.), 3,50 (2H, s.), 6,9-7,5 (5H, m.), 8,16 (1H, pl.), 11,33 (1H, pl.).

13 Pavyzdys

5,10-Dihidro-2-metoksi-1,3-dimetil-8-izopropilindeno|1,2-b|indolas

3,1 g (16 mmol) 5-metoksi-4,6-dimetil-1-indanono ir 3,05g (16 mmol) p-izopropilfenilhidrazinhydrochlorido mišinys 4 valandas virinamas 20 ml etanolio su 2 ml koncentruotos druskos rūgšties. Po to reakcijos mišinys paliekamas atšalti iki kambario temperatūros. Iškritusios kristalinės nuosėdos nufiltruojamos, praplaunamos 10% vandeniniu etanolio ir džiovinamos vakuuminėje krosnyje, gaunant žalsvos spalvos kristalinę kietą medžiagą.

Išeiga: 3,04 g. (62 %), lyd. temp. 130°C (iš etanolio).

^1H BMR (CDCl_3) delta: 1,33 (6H, d,), 2,34 (3H, s,), 2,35 (3H, s,), 3,02 (1H, septet,), 3,6 (1H, pl,), 3,76 (2H, s,), 7,08 (1H, s,), 7,30 (1H, d,), 7,45 (1H, s,), 8,12 (1H, s,).

14 Pavyzdys

5,10-Dihidro-8-tret-tutilindeno|1,2-b|indolas

1,74 g (8,67 mmol) 4-tret-butylfenilhidrazinhydrochlorido ir 1,15 g (1 ekv.) 1-indanono tirpalas 15 ml etanolio pakaitinamas iki virimo. Pridedami keli lašai koncentruotos druskos rūgšties ir reakcijos mišinys toliau virinamas 12 valandų, o po to atšaldomas. Kietas produktas nufiltruojamas, gaunant bespalvių adatų pavidalo kristalų junginį, lyd. temp. 202°C.

^1BMR (CDCl_3) delta: 8,15 (1H, pl), 7,7-7,1 (7H, m), 3,7 (2H, pl), 1,42 (9H, s).

15 Pavyzdys

5,10-Dihidro-2-hidroksi-1,3-dimetil-8-izopropilindeno|1,2-b|indolas

0,50 g (1,64 mmol) 5,10-Dihidro-2-metoksi-1,3-dimetil-8-izopropilindeno ištirpinama 2 ml sauso dichlormetano bevandenėse sąlygose ir atšaldoma iki -18°C. Į reakcijos mišinį pridedama 2 ml boro tribromido (1,2 ekv. 1M tirpalo DCHM) ir jis pašildomas iki kambario temperatūros, susidarant suspensijai. Po 20 minučių tai vėl ištirpsta. Į mišinį atsargiai pridedama vandens ir jis ekstrahuojamas papildomu DCHM kiekiu ir sočiu natrio bikarbonato tirpalu (nedidelis kietos medžiagos kiekis ekstrakcijos metu visai ištirpo). DCHM sluoksnis džiovinamas Na_2SO_4 ir praleidžiamas pro silicio dioksido sluoksnį, išplaunant DCHM, gaunant 0,43 (90 %) baltos kietos medžiagos, lyd. temp. 173°C

(sus skyl.).

¹BMR (CDCl₃) delta: 8,04 (1H, pl), 7,43 (1H, pl), 7,29 (1H, d, J=8,2), 7,04 (1H, pl), 4,58 (1H, pl), 3,55 (2H, pl), 30,2 (1H, septet, J=7,0 Hz, 2,30 (3H, s), 2,29 (3H, s), 1,33 (6H, d, J=7,0 Hz).

16 Pavyzdys

5,10-Dihidro-2-metoksi-1,3,6,8-tetrametilindeno[1,2-b]indolas

2,2 g (11,6 mmol) 4,6-Dimetil-5-metoksi-1-indonono ir 2,00 g (1 ekv.) 2,4-dimetilfenilhidrazinhydrochlorido 2 valandas virinama 15 ml etanolio su 1 ml koncentruotos HCl. Po to nuosėdos nufiltruojamos ir praplaunamos amoniako tirpalu. Visos surinktos medžiagos ekstrahuojamos etilacetatu druskai pašalinti. Tirpiklis džiovinamas ir nugarinamas vakuume, produktas išvalomas chromatografiškai per kolonėlę, išplaunant 5 %-niu EtOAc petrolio eteri (60-80°C). Indolas perkristalizuojamas iš dichlorometano/petrolio eterio (60-80°C) mišinio, gaunant gelsvus adatų pavidalo kristalus, lyd. temp. 210°C.

¹BMR (CDCl₃) delta: 8,03 (1H, pl), 7,25 (1H, s), 7,15 (1H, s), 6,81 (1H, s), 3,76 (3H, s), 3,53 (2H, s), 2,49 (3H, s), 2,43 (3H, s), 2,37 (6H, s).

17 Pavyzdys

5,10-Dihidro-2,8-dimetoksi-1,3-dimetilindeno[1,2-b]indolas

3,32 g (17,5 mmol) 4,6-dimetil-5-metoksi-1-indanono ir 3,05 g (1 ekv.) 4-metoksifenilhidrazinhydrochlorido 25 ml etanolio su 1 ml koncentruotos druskos rūgšties tirpalas 2 valandas virinamas. Po to mišinys atšaldomas, tirpiklis pašalinamas, o produktas ekstrahuojamas etilo eteriu ir natrio bikarbonato tirpalu. Organinis sluoksnis džiovinamas, nugarinamas ir išvalo-

mas chromatografiškai per kolonėlę, išplaunant 50 % dichlormetano/petrolinio eterio (60-80°C) mišiniu, gaunant 2,30 g (45 %) gelsvos spalvos kietos medžiagos, lyd. temp. 180°C (iš EtOAc/(60-80°C) petrolinio eterio mišinio).

¹H BMR (CDCl₃) delta: 8,10 (1H, pl), 7,19 (1H, d, J=8,6Hz), 7,06 (1H, d, J=2,3Hz), 6,98 (1H, s), 6,79 (1H, dd, J=8,6, 2,3), 3,87 (3H, s), 3,75 (3H, s), 3,49 (2H, s), 2,33 (3H, s), 2,31 (3H, s).

18 Pavyzdys

5,10-Dihidro-8-fluorindeno[1,2-b]indolas

1,83 g (11,25 mmol) 4-fluorfenilhidrazinhydrochlorido ir 2,2 g (11,6 mmol) 1-indanono 20 ml etanolio 5 valandas virinama, pridant 1 ml koncentruotos druskos rūgšties. Po to mišinys atšaldomas, o iš šalto tirpalo išsikristalيزuoja spalvotų plokštelinių pavidalo produktas. Produktas filtruojamas ir džiovinamas, gaunant 1,90 g (75 %) junginio, lyd. temp. 225-227°C (iš etilacetato/petrolinio eterio (60-80°C) mišinio).

¹H BMR (CDCl₃) delta: 8,3 (1H, pl, s), 7,6-6,9 (7H, m), 3,70 (2H, s).

19 Pavyzdys

5,6-Dihidro-9-metoksiindeno[2,1-b]indolas

3,5 g 4-Metoksifenilhidrazinhydrochlorido ir 2,6 g 2-indanono ištirpinama 25 ml etanolio su 0,5 ml koncentruotos druskos rūgšties ir tirpalas 2 valandas virinamas. Po to tirpiklis pašalinamas pažemintame slėgyje, gaunant juodos spalvos liekaną, kuri apdirbama etilacetatu ir filtruojama. Filtratas sumaišomas su 25 g silicio dioksido, tirpiklis pašalinamas pažemintame slėgyje, o kolonėlė užkraunama liekana, išplaunant etilacetato/petrolinio eterio (60-80°C) mišiniu (1:10). Gaunama 2,35 g (50 %) indolo, rusvos spalvos adatų pavidalo kristalų, lyd. temp. 170 -

171°C.

¹H BMR delta: 3,65 (2H, s), 3,90 (3H, s), 6,84 (1H, dd, J=8,5 ir 2,5Hz), 7,08 (1H, ddd, J=7,5, 7,5 ir 1,0Hz), 7,20 (1H, d, J=8,5Hz), 7,24 (1H, ddd, J=7,5, 7,5 ir 0,5Hz), 7,30 (1H, d, J=2,5Hz), 7,39 (1H, d, J=7,5Hz), 7,61 (1H, d, J=7,5Hz), 8,09 (1H, pl, s).

20 Pavyzdys

5,6-Dihidro-9-izopropilindeno|2,1-b|indolas

3,13 g (16,8 mmol) 4-izopropilfenilhidrazinhidrochlorido ir 2,22 g (1 ekv.) suspensija 4 valandas virinama 20 ml absoliutaus etanolio su 0,5 ml koncentruotos sieros rūgšties. Po to etanolis pašalinamas vakuume, o produktas iš dalies išvalomas chromatografiškai per kolonėlę, išplaunant 10 %-niu etilacetatu petolio eterioje (60-80°C), o visiškai išvalomas, perkristalizuojant iš etilacetato/petolio eterio mišinio. Gaunama 0,84 g (18,7 %) žalsvos spalvos adatų pavidalo kristalų, lyd. temp. 144°C.

¹H BMR delta: 8,05 (1H, pl.s), 7,7-7,0 (7H, m), 3,65 (2H, s), 3,07 (1H, septet, J=7,0Hz), 1,35 (6H, d, J=6,9Hz).

21 Pavyzdys

5,6-Dihidro-9-tret-butylindeno|2,1-b|indolas

2,0 g (15,2 mmol) 2-Indanono 25 ml etanolio su 0,5 ml 30 %-nės druskos rūgšties maišoma ir 4 valandas virinama su 3,0 g (15,2 mmol) 4-tret-butylfenilhidrazinhidrochlorido. Po to pridama 3 g silicio dioksido, o tirpiklis pašalinamas pažemintame slėgyje. Kolonėlė su silicio dioksidu (28 g) užkraunama liekana, išplaunant 5 %-niu etilacetatu petolio eterioje (60-80°C). Produktas antrą kartą chromatografuojamas, gaunant 0,35 g (9 %)

junginio, lyd. temp. 182°C .

^1H BMR delta: 1,44 (9H, s), 3,71 (2H, s), 7,10 (1H, ddd, $J=7,5$, 7,5 ir 1,5Hz), 7,22-7,42 (4H, m), 7,68 (1H, pl.d, $J=7,0\text{Hz}$), 7,84 (1H, pl.s), 8,15 (1H, s).

22 Pavyzdys

2-(N-Acetilamino)-5,10-dihidroindeno[1,2-b]indolas

4,05 g (37,5 mmol) fenilhidrazino, 5,8 g (30,7 mmol) 5-(N-acetilamino)indan-1-ono (gauto pagal N. L. Allinger ir E. S. Jones (J. Org. Chem., 1962, 27, 70) ir 0,005 g 4-toluolsulforūgšties 1,25 ml toluolo 2 valandas virinama Diao-Starko aparate. Po to reakcijos mišinys atšaldomas, o iškritę rusvos spalvos kietos medžiagos kristalai nufiltruojami. Gaunama 7,3 g (85 %) hidrazono, lyd. temp. $252 - 253^{\circ}\text{C}$.

8,5 g (30 mmol) smulkiai sumalto hidrazono iš ankstesnio eksperimento sudedama į polifosforo esterio tirpalą, gautą iš 30 g fosforo pentoksido, 30 ml chloroformo ir etilo eterio, ir 24 valandas maišoma. Tirpiklių perteklius pašalinamas, o liekana 45 minutes virinama 60°C temperatūroje. Mišinys atšaldomas, o deguto pavidalo liekana išpilama į 150 ml vandens ir 40 ml chloroformo, ir mišinys 10 minučių intensyviai teliuskuojamas. Likusi tamsios spalvos kieta medžiaga surenkama ir sumaišoma su 6 g silicio dioksido, o po to kolonėlė su 20 g silicio užkraunama liekana, išplaunant etilacetatu. Gaunama 2,0 g (27 %) gelsvos spalvos kietos medžiagos, lyd. temp. daugiau negu 240°C .

^1H BMR (CDCl_3) delta: 2,11 (3H, s), 3,50 (2H, s), 6,95-7,10 (2H, m), 7,33-7,50 (4H, m), 7,67 (1H, pl.s).

23 Pavyzdys

5,10-Dihidro-2-(N-etilamino)indeno[1,2-b]indolas

0,70 g (2,8 mmol) 5,10-dihidro-2-(N-acetilamino)indeno-
|1,2-b|indolo 50 ml sauso tetrahidrofurano tirpalo azoto atmos-
feroje 3 valandas veikiama 0,49 g (1),50 mmol) ličio aliuminio-
hidrido. Po to mišinys pakaitinamas iki virimo, 3 valandas viri-
namas ir pagaliau atšaldomas. Reagento perteklius suardomas, pri-
dedant 5 ml sotaus sumaišyto natrio ir kalio tartrato tirpalo .
Organinė fazė atskiriama, o likusi vandeninė masė 3 kartus eks-
trahuojama tetrahidrofurane (x 10 ml). Ekstraktai ir organinė
fazė sujungiami, filtruojami per heterogeninį filtro popierių
ir nugarinami. Gaunama 0,47 g (71 %) gelsvos kietos medžiagos,
lyd. temp. 225°C.

¹H BMR (CDCl₃) delta: 1,23 (3H, t, J=7,0Hz), 3,09 (2H, q, J=7,0
Hz), 3,59 (2H, s), 4,80 (1H, pl.s), 6,56 (1H, d, J=7,5Hz), 6,87
(1H, s), 7,01 (2H, pl.m), 7,32-7,48 (3H, pl.m), 10,47 (1H, pl.s).

24 Pavyzdys

5,10-Dihidro-2-(N-acetil-N-etilamino)indeno|1,2-b|indolas

0,47 g (1,90 mmol) 5,10-Dihidro-2-(N-etilamino)indeno -
|1,2-b|indolo ir 4 ml acto rūgšties 4 valandas virinama 90-95°C
temperatūroje. Tirpalas atšaldomas, į jį pridedama 30 ml vandens
ir mišinys 1 valandą intensyviai maišomas. Susidaręs kietas pro-
duktas surenkamas ir praplaunamas keliais lašais etanolio, gau-
nant 0,5 g (90 %) bespalvio kieto junginio, lyd. temp. 232°C.

¹H BMR (CDCl₃) delta: 1,16 (3H, t, J=7,0Hz), 1,90 (3H, s), 3,73
(2H, s), 3,81 (2H, q, J=7,0Hz), 7,05-7,20 (4H, m), 7,46 (1H, d,
J=7,5Hz), 7,57 (1H, d, J=8,0Hz), 7,63 (1H, d, J=7,0Hz, 10,36
(1H, s)).

25 Pavyzdys

5,10-Dihidro-2-(N,N-diethylamino)indeno|1,2-b|indolas

0,5 g (1,7 mmol) 5,10-Dihidro-2-(N-acetil-N-etilamino)indeno-
[1,2-b]indolo 80 mg sauso tetrahidrofurano azoto atmosferoje 1
valandą veikiama 0,3 g ličio aliuminio hidrido. Po to reakcijos
mišinys 1 valandą virinamas 50°C sotaus sumaišyto natrio ir ka-
lio tartrato tirpalo. Tirpiklio sluoksnis dekantuojamas nuo va-
ndeninės liekanos, kuri 3 kartus praplaunama (x 8 ml) tetrahi-
drofuranu. Sujungtos organinės fazės ir praplovimo skysčiai fi-
ltruojami per heterogeninį filtravimo popierių ir nugarinami,
gaunant geltonos spalvos kietą medžiagą. Ši medžiaga perkrista-
lizuojama iš 95%-nio etanolio, gaunant 0,35 g gelsvų prizmių
pavidalo kristalinės medžiagos, lyd. temp. 204 - 206°C. Produk-
tas išvalomas chromatografiškai kolonėlėje (silicio dioksidas :
etilacetatas/petrolio eteris (60-80°C)), gaunant 0,26 g (55 %),
lyd. temp. 205-206°C.

26 Pavyzdys

5,10-Dihidro-6-metil-8-metoksiindeno[1,2-b]indolas

1) 23,6 g (0,125 mol) 2-Metil-4-metoksifenilhidrazinhydrochko-
rido supilama į 30,8 g (0,375 mol) natrio acetato tirpalo 650
ml vandens. Mišinys maišomas tol, kol ištirpsta visa medžiaga.
Likusi nusidažiusi netirpi liekana nufiltruojama. Į gautą skai-
drų tirpalą pridedama 13,2 (0,1 mol) 1-indanono, ištirpinto 150
ml etanolio, tirpalo. Mišinys 15 minučių virinamas 140°C tempe-
ratūroje virš vandens vonios, o po to, paliekamas atšalti iki
kambario temperatūros ir 30 minučių maišomas. Po to mišinys at-
šaldomas ledo vonioje, o iškritę kristalai nufiltruojami ir pra-
plaunami šaltu vandeniu. Produktas perkristalizuojamas iš etano-
lio, gaunant 14,0 (53 %) 2-metil-4-metoksifenilhidrazono-1-inda-
nono, lyd. temp 131°C.

2) 14,0 g (0,053 mol) 2-metil-4-metoksifenilhidrazono-1-indanono

262

mišinys 300 ml etanolio virinamas 60°C temperatūroje, kol didesnė dalis kietos medžiagos ištirpsta. Po to pridedama 120 ml so-
taus HCl tirpalo etanolyje, o gautas tirpalas 15 minučių maišo-
mas kambario temperatūroje. Tirpiklis nugarinamas, o liekana iš-
tirpinama metilenchloride, 3 kartus praplaunama 1M natrio hidro-
ksido tirpalu ir vieną kartą sočiu natrio chlorido tirpalu, dži-
ovinama $MgSO_4$ ir nugarinama. Gaunama 13,2 g nešvaraus produkto,
kuris išvalomas chromatografiškai per silikagelį, išplaunant me-
tilenchloridu. Gaunama 8,98 g (68 %) norimo junginio, kuris per-
kristalizuojamas iš heksano/etilacetato mišinio (9/1), gaunant
7,2 g švaraus junginio, lyd. temp. 181°C.

1H BMR ($CDCl_3$): 2,49 (1H, d), 3,67 (2H, s), 3,88 (3H, s), 6,68
(1H, s), 6,95 (1H, d), 7,16-7,25 (1H, dd), 7,3 (1H, t), 7,45
(1H, d), 7,5 (1H, d), 8,12 (1H, s).

27 Pavyzdys

5,10-Dihidro-8-metoksi-7,9-dimetilindeno[1,2-b]indolas

3,17 g (0,024 mol) 1-indanono, 5,46 g (0,0269 mol) 3,5-di-
metil-4-metoksifenilhidrazinhydrochlorido, 50 ml acto rūgšties
ir 2,5 ml koncentruotos druskos rūgšties mišinys 1 valandą viri-
namas. Reakcijos mišinys išpilamas į vandeninį natrio hidroksido
tirpalo perteklių, o gautas mišinys ekstrahuojamas eteriu, džio-
vinamas $MgSO_4$ ir nugarinamas. Nešvarus produktas išvalomas per-
kristalizuojant ir chromatografiškai per kolonėlę, gaunant 1,47 ,
g (23 %) junginio.

1H BMR ($CDCl_3$): 2,42 (3H, s), 2,61 (3H, s), 3,28 (3H, s), 3,85
(2H, s), 7,07 (1H, s), 7,19 (1H, dd), 7,32 (1H, dd), 7,43 (1H,
d), 7,53 (1H, d), 8,1 (1H, s).

28 Pavyzdys

5,10-Dihidro-8-hidroksi-7,9-dimetilindeno|1,2-b|indolas

Nedidelis šio junginio kiekis gaunamas, sintetinant pagal 27 pavyzdyje aprašytą metodiką, tačiau jį taip pat galima gauti demetilinant 27 pavyzdyje gautą 5,10-dihidro-8-metoksi-7,9-dimetilindeno|1,2-b|indolą pagal 12 pavyzdyje aprašytą metodiką.

^1H BMR (CDCl_3): 2,39 (3H, s), 2,57 (3H, s), 3,84 (2H, s), 4,37 (1H, s), 7,05 (1H, s), 7,19 (1H, dd), 7,32 (1H, dd), 7,44 (1H, d), 7,53 (1H, d), 8,04 (1H, s).

29 Pavyzdys

5,10-Dihidro-6-izopropilindeno|1,2-b|indolas

12,6 g (0,096 mol) 1-indanono, 19,7 g (0,105 mol) 2-izopropilfenilhidrazinhydrochlorido, 150 ml etanolio ir 10 ml koncentruotos druskos rūgšties mišinys 2 valandas virinamas. Tirpiklis nugarinamas, o liekana suspenduojama parūgštintame vandenyje. Suspensija ekstrahuojama eteriu, džiovinama MgSO_4 ir nugarinama. Gaunamas nešvarus produktas išvalomas chromatografiškai per silikagelį, išplaunant metilenchlorido/lengvo petrolio eterio mišiniu (2/8). Produktas pilnai išvalomas, perkristalizuojant iš etilacetato/petrolio eterio mišinio, gaunant 14,0 g (59 %) junginio.

^1H BMR (CDCl_3): 1,48 (6H, d), 3,37 (1H, septet), 3,77 (2H, s), 4,37 (1H, s), 7,1-7,3 (3H, m), 7,37 (1H, dd), 7,5-7,6 (3H, m), 8,03 (1H, s).

30 Pavyzdys

5,6-Dihidro-3-metoksi-2,4-dimetilindeno|2,1-b|indolas

1) Į maišomą 0,65 g (3,4 mmol) 5-Metoksi-4,6-dimetilindan-1-ono tirpalą 10 ml sauso eterio per 30 minučių 0°C temperatūroje tamsoje sulašinamas apytiksliai 1 ekv. sulfonilo chlorido. Po to

reakcijos mišinys paliekamas sušilti iki kambario temperatūros ir toliau 2 valandas maišomas. Tirpikliai pašalinami, o kieta liekana chromatografuojama, išplaunant 50 % dichlormetano/petrolinio eterio (60-80°C) mišiniu, o po to dichlormetanu, gaunant dichlordarinį [R_f (DCHM) 0,85, 0,14 g, 14 %], kuris išmetamas ir 2-chlor-5-metoksi-4,6-dimetilindan-1-oną [R_f (DCHM) 0,7]. Tai yra bespalvė kieta medžiaga (0,65 g (85%), lyd. temp. 109-110°C.

^1H BMR (CDCl_3) delta: 7,53 (1H, s), 4,54 (1H, dd, $J=7,8, 3,7\text{Hz}$), 3,79 (3H, s), 3,64 (1H, dd, $J=17,5, 7,8\text{Hz}$), 3,13 (1H, dd, $J=17,5, 3,5\text{Hz}$), 2,33 (3H, s), 2,25 (3H, s).

2) 325 mg (1,2 mmol) o-bromtrifluoracetanilido tirpalas 20 ml THF atšaldomas iki -78°C ir į jį supilamas 1 molinis ekvivalentas metililichio (1,4M tirpalo etilo eteri). Po 10 minučių įvedami 2 moliniai ekvivalentai tret-butililichio (1,7M tirpalo pentane). Reakcijos mišinys 1 valandą maišomas -78°C temperatūroje, o po to į jį per vamzdelį sulašinama 272 mg (1,2 mmol) chlorindanono tirpalo 3 ml THF. Tirpalas paliekamas lėtai sušilti iki aplinkos temperatūros, 1 valandą maišomas, o po to į jį įvedama 3 ml 10 %-nio kalio tirpalo metanolyje. Reakcijos mišinys 30 minučių maišomas, išpilamas į 2M HCl ir 3 kartus ekstrahuojamas dichlormetanu (x 10 ml). Sujungti organiniai ekstraktai džiovinami Na_2SO_4 ir nugarinami vakuume, gaunant kietą liekaną, kuri išvaloma chromatografiškai per silicio dioksidą, išplaunant 10 %-niu etilacetatu petrolinio eteri (60-80°C). Gaunant 50 mg trifluoracetanilido (R_f 0,4) ir 220 mg (44 %) 2-chlor-1-hidroksi-5-metoksi-4,6-dimetil-1-(2-trifluoracetamidofenil)indano (R_f 0,3). Pastarasis junginys - bespalvė kieta medžiaga, lyd. temp. 182°C.

^1H BMR (CDCl_3) delta: 10,7 (1H, pl), 8,25 (1H, dd), 7,36 (1H,

ddd), 7,06 (1H, s), 6,98 (1H, ddd), 6,39 (1H, dd), 4,76 (1H, dd, $J=4,8, 2,7\text{Hz}$), 3,78 (3H, s), 3,63 (1H, s, keičiasi su D_2O), 3,11 (2H, 2 x 2-os eilės multiplėtai), 2,33 (3H, s), 2,23 (3H, s).

3) Į 2 molinių ekvivalentų tret-butoksikalio tirpalą 0,5 ml sauso 2-metilpropan-2-olio tirpalą sulašinama 19 mg (50 mmol) chlorhidroksiindano. Reakcijos mišinys 16 valandų maišomas, po to supilamas į 0,25 ml vandens, o organiniai tirpikliai pašalinami vakuumė. Liekana ekstrahuojama sūrymu ir dichlormetanu, o organinis ekstraktas džiovinamas Na_2SO_4 ir koncentruojamas vakuumė iki apitikslių 1 ml tūrio. Į reakcijos mišinį pridedama 0,25 ml 10 %-nio kalio hidroksido tirpalo metanolyje ir po 10 minučių - 0,5 ml trifluoracto rūgšties. Reakcijos mišinys paliekamas stovėti 30 minučių, o po to išpilamas į sotų natrio bikarbonato tirpalą, o organinis produktas ekstrahuojamas dichlormetanu. Tirpiklis pašalinamas vakuumė, o liekana išvaloma chromatografiškai per silicio dioksidą, išplaunant dichlormetanu. Gaunama 9 mg (70 %) bespalvio kieto izoindenoindolo, lyd. temp. $179-182^\circ\text{C}$.

^1H BMR (CDCl_3) delta: 8,2 (1H, pl), 7,82 (1H, m), 7,4-7,1 (4H, m), 3,74 (3H, s), 3,58 (2H, s), 2,4 (3H, s), 2,3 (3H, s).

31 Pavyzdys

5,6-Dihidro-3-hidroksi-2,4-dimetilindeno|2,1-b|indolas

50 mg 5,6-Dihidro-2,4-dimetil-3-metoksiindeno|2,1-b|indolo 1 ml dichlormetano atšaldoma iki -78°C ir veikiama 0,1 ml boro tribromido. Reakcijos mišinys kelias minutes maišomas, o po to paliekamas sušilti iki kambario temperatūros ir išpilamas į susmulkintą ledą. Po to pridedamas natrio hidrokarbonato perteklius, reakcijos mišinys ekstrahuojamas dichlormetanu, o sujungti ir išdžiovinti ekstraktai nugarinami, gaunant 40 mg bes-

264

palvės kietos medžiagos. Šis produktas išvalomas chromatogra - fiškai per silicio dioksida, išplaunant dichlormetanu ir gaunant smulkių kristalų pavidalo kietą medžiagą. Lyd. temp. 192-194°C.

^1H BMR δ_{H} : 10,2 (1H, pl.s), 7,5-7,0 (5H, pl.m), 3,62 (2H, 3), 2,35 (3H, s), 2,30 (3H, s).

32 Pavyzdys

5,10-Dihidro-1,7,9-tetrametil-2,8-dihidroksiindeno[1,2-b]indolas

1) 2,6-Dihidro-4-nitroanizolas

150 ml Metanolio ir 4,14 g (180 mmol) metalinio Na 30 mi - nučių maišoma apvaliadugnėje kolboje. Į kolbą pridedama 15 ml (240 mmol) metiljodido ir 20 g (120 mmol) 2,6-dimetil-4-nitrofe - nolio. Reakcijos mišinys 3 dienas virinamas, po to praskiedžia - mas eteriu ir tris kartus praplaunamas vandeniu. Organinė fazė džiovinama MgSO_4 , o tirpiklis nugarinamas. Gaunama 18,9 g (87 %) nešvaraus produkto.

2) 3,5-Dimetil-4-metoksianilinas

Sumaišoma 18,9 g 2,6-dimetil-4-nitroanizolo 250 ml etano - lio ir 1 g (5 %) Pd/C. Redukuojama 4 atmosferų slėgyje parr-ap - arate. Reakcija vykdoma 2 valandas. Po to suspensija nufiltruo - jama, o tirpiklis nugarinamas. Gaunama 15,4 g (98 %) nešvaraus produkto.

3) 2,6-Dimetil-4-hidrazinoanizolhidrochloridas

Į trigurklę kolbą sudedama 150 ml druskos rūgštis, 160 ml vandens ir 15,09 g (0,1 mol) 3,5-dimetil-4-metoksianilino. Mi - šinys pakaitinamas iki 0°C, o anilino hidroksido druska iškren - ta smulkių kristalų pavidalo. 7,0 g (0,1 mol) NaNO_2 ištirpinama 70 ml vandens. NaNO_2 tirpalas lėtai supilamas į kolbą, tempera -

lą palaikant 0°C ribose arba žemiau, kad nesuirtų diazonio jonas. Tirpalas 30 minučių maišomas 0°C temperatūroje. Į kolbą supilamas atšaldytas 56,0 g (0,25 mol) $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 45 ml koncentruotos druskos rūgšties tirpalas. Maišoma tol, kol mišinio temperatūra kolboje pasiekia kambario temperatūrą. Mišinys pašalinamas NaOH iki pH 13. Vandeninė fazė tris kartus ekstrahuojama. Sujungtos organinės fazės džiovinamos MgSO_4 ir filtruojamos per ceolitą. Į tirpalą su produktu pridedama sotaus HCl (dujos) tirpalo eteriėje ir iškrenta hidrazino hidrochlorido druska. 14,04 g (69 %) kristalų nufiltruojama.

4) 5,10-Dihidro-1,3,7,9-tetrametil-2,8-dimetoksiindeno[1,2-b]-indolas

25 ml Etanolio, 3,5 g (20 mmol) 4,6-dimetil-5-metoksi-1-indanono ir 4,46 g (22 mmol) 2,6-dimetil-4-hidrazinoanizolhidrochlorido sudedama į apvaliadugnę kolbą. Į tirpalą sulašinama 2 ml koncentruotos druskos rūgšties. Reakcijos mišinys 3 valandas virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Tirpiklis nugarinamas, liekana ištirpinama etilo eteriėje ir du kartus praplaunama 10 % niu NaOH. Fazės atskiriamos, o eterinis tirpalas džiovinamas MgSO_4 . Etilo eteris pašalinamas, gaunant 5,4 g (84 %) produkto.

5) 5,10-Dihidro-1,3,7,9-tetrametil-2,8-dihidrooksiindeno[1,2-b]-indolas

0,3 g (0,9 mmol) 5,10-Dihidro-1,3,7,9-tetrametil-2,8-dimetoksiindeno[1,2-b]indolo ir 3,0 g piridinio hidrochlorido sudedama į apvaliadugnę kolbą. Kolba kaitinama iki 200°C 10 minučių ir atšaldoma iki kambario temperatūros. Mišinys ištirpinamas dichlormetane ir vandeniniame NaHCO_3 . Produktas ekstrahuojamas etilo eteriu, o organinė fazė džiovinama MgSO_4 ir filtruojama per celitą. Nešvarus produktas išvalomas chromatografiškai.

kai, išplaunant pradžioje etilo eteriu ir lengvo-petrolio eterio mišiniu. Etilo eterio dalis padidinama (60-40), gaunant norimą produktą, kuris po to perkristalizuojamas iš acetono-lengvo petrolio mišinio, gaunant 0,07 g (26 %).

^1H BMR (Acetonas- d_6): 2,27 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,52 (3H, s), 3,65 (2H, s), 6,97 (1H, s), 7,12 (1H, s).

33 Pavyzdys

5,6-Dihidro-8,10-dimetil-9-metoksiindeno[2,1-b]indolas

30 ml Acto rūgšties, 3 g (14,8 mmol) 2,6-dimetil-4-hidrazinoamizolo, 1,96 g (14,8 mmol) 2-indanono ir 3 ml koncentruotos druskos rūgšties supilama į apvaliadugnę kolbą. Mišinys 1 valandą virinamas, o po to padalijamas dichlormetanu ir NaHCO_3 (vandeninis). Produktas ekstrahuojamas etilo eteriu, organinė fazė tris kartus praplaunama vandeniu, džiovinama MgSO_4 , o tirpiklis nugarinamas. Nešvarus produktas išvalomas chromatografiškai etilo eteriu - lengvu petrolio eteriu (10 - 90), gaunant 0,5 g (13 %) produkto.

34 Pavyzdys

5,6-Dihidro-7-metil-9-metoksiindeno[2,1-b]indolas

1,9 g (0,01 mol) 4-hidrazino-3-metilanizolhidrochlorido ir 1,3 g (0,01 mol) 1-indanono 25 ml acto rūgšties mišinys 6 valandas virinamas argono atmosferoje. Gautas mišinys praskiedžiamas vandeniu ir 3 kartus ekstrahuojamas metilenchloridu. Sujungtos organinės fazės 2 kartus praplaunamos 1M NaOH tirpalu, džiovinamos Na_2SO_4 , apdirbamos aktyvuota anglimi ir nugarinamos, gaunant nešvarų produktą. Produktas išvalomas per silicio dioksidą, išplaunant metilenchloridu ir gaunant 0,85 g (34 %) junginio, lyd. temp. 208°C .

Šiame išradime aprašomi indenoindolai yra hidrofobinės struktūros, kurios oksidavimo procese sudaro katijonus, katijon-radikalus ir radikalus. Jie yra efektyvūs antioksidantai, o tai nustatoma inhibuojant Fe^{2+} -askorbato sukeltą lipidų peroksidavimąsi in vitro. IA ir IB formulės junginiai efektyviai sustabdo lipoproteinų oksidavimąsi žmogaus plazmoje, esant triušio lygiųjų raumenų ląstelėms arba pelių pilvaplevėms makrofagoms. Taip pat jie užkerta kelią išėminiam/rezerpiniam izoliuotos žiurkės perfazinės širdies pažeidimui, ir apsaugo nuo anglies tetrachlorido, acetamidofeno, metilmetansulfonato, menadiono, tret-butilhidroperoksido ir N-metil--N'-nitro-N-nitrozoguanidino sukeltus pelių kepenų arba izoliuotų žiurkių hepatocitų pažeidimus.

Šios IA ir IB formulių struktūrų savybės rodo, kad jas galima efektyviai taikyti užkertant kelią arba gydant išėminę arba reperfuzinę ligas, ypač cerebralinę arba širdies išėmiją/infarktą, trombozę ir embolizmą, aterosklerozę, Parkinsono ligą, Alzheimerio ligą, senėjimo procesą, naujodarų susidarymą ir priešvėžinių preparatų ir imuninę sistemą slopinančių preparatų toksiškumą, ir uždegiminius procesus, įskaitant alerginius/uždegiminius procesus, kaip bronchinę astmą ir reumatinis artritas. Kitas efektyvus pritaikymas - cheminis apsaugojimas nuo chemikalų arba radiacijos sukeltų pažeidimų. Indenoindolo junginiai nesuaktyvėja didesniu laipsniu UV spinduliuose, todėl juos galima būtų taikyti priemonėse odos priežiūrai. Kita įdomi ir svarbi indenoindolo junginių savybė - sugebėjimas stabilizuoti membranas.

Svarbiausia išradimo junginių savybė yra ta, kad jie veikia kaip žabangai laisvus radikalus arba antioksidantus. Taikoma tokia bandymų sistema, kur matuojama IA ir IB formulės junginių koncentracija, kuri yra būtina inhibuojant lipidų peroksidavi-

mosi procesą 50 % (IC_{50}). Žemiau aprašoma: lipidų peroksidavimo si tyrimai, o duomenys pateikiami 1 lentelėje. Kiti bandymai yra skirti raudonųjų kraujo kūnelių atsparumo tyrimui, matuojant membranos stabilizavimą indenoindolais (2 lentelė) ir apsaugant indenoindolais nuo N-metil-N'-nitro-N-nitrozoguanidino (MNNG) sukeltą citotoksiškumo žiurkės hepacituose (3 lentelė). MNNG yra stipri citotoksinė medžiaga, kurios veikimo mechanizmas susijęs su membranos destabilizavimu, dalyvaujant radikalams.

1. Askorbat/ Fe^{2+} - priklausomas lipidų peroksidavimasis.

Peroksiduojant lipidus geležies/askorbato sistema, į 12,5 mg išdžiovintų fosfolipidų iš sojos pupelių pridedama 6,25 ml 0,1M kalio fosfato buferio (KPi), pH 7,4. 2 minutes per suspensiją pučiamos argono dujos, o po to užlipdoma penkiais Parafilm plėvelės sluoksniais ir veikiama ultragarsu tol, kol suspensija tampa pusiau permatoma. Galutinį reakcijos mišinį sudaro 200 mg/ml fosfolipido, 10 μ M $FeNH_4(SO_4)_2$ arba $Fe(NH_4)_2(SO_4)_2$ ir 100 μ M askorbininės rūgšties 0,1M KPi (pH 7,4), o taip pat tiriamas antioksidantas acetone arba DMSO. Tirpiklio tūris neviršija 1 % viso tūrio. Reakcija inicijuojama, pridedant askorbininės rūgšties ir geležies. Reakcija tęsiama kambario temperatūroje purtomoje vandens vonioje 30 minučių, o po to nutraukiama, pridedant 10 μ M 0,5M butilinto hidroksitoluolo DMSO. Aukščiau pateikta procedūra ir medžiagos, reaguojančios su 2-tiobarbitūriniu rūgštimi nustatymas aprašomas (Shertzer, H.G. et al, Biochem. Pharmacol. 39, 333 (1988)). I lentelėje pateikiamas indenoindolų ir α -tokoferolo įtaka askorbat/ Fe^{2+} - priklausomam lipidų peroksidavimuisi.

169

1 lentelė

Junginys	pIC ₅₀
2-Etilamino-DHII	7,9
2-Dietilamino-DHII	7,4
9-Metoksi-izo-DHII	6,4
8-Metoksi-DHII	6,2
6,8-Dimetil-DHII	6,1
10,10-Dimetil-DHII	6,1
DHII	5,8
izo-DHII	5,8
8-Metil-DHII	5,7
10-Metil-DHII	5,7
8-Izopropil-DHII	5,6
8-Fluoro-DHII	5,6
6-Chloro-DHII	5,2
5-Metil-DHII	5,1
-Tokoferol (Vitaminas E)	5,0

2. Raudonųjų kraujo kūnelių membranų stabilizavimas

Indenoindolų įtaka membranų stabilizavimui tiriama pagal raudonųjų kraujo kūnelių atsparumą. Žiurkės anestezuojamos 65 mg/kg kūno svorio pentobarbitalio injekcijomis. Kraujo pavyzdžiai imami heparinu apdirbtais švirkštais iš kairiojo skilvelio ir 20 kartų praskiedžiami buferiniu tirpalu iš 140 mM NaCl, 10 mM natrio citrato ir 5mM gliukozės (pH 7,4), esant 0°C. Praskiestas kraujas laikomas ledo vonioje. 0,75 ml kraujo dalys supilamos į 4 ml kiuvetę, kurioje yra 10 μ L DMSO arba 10 μ L antioksidanto, ištirpinto DMSO. Kiuvetė 1 minutę lengvai sukama, o po to į ją įvedama 0,75 ml 0,9 % NaCl arba H₂O, energingai lašinant iš pipetės. Optinis tankis, esant 656 nm registruojamas spektrofoto -

metru Beckman DU-70. Nesant stabilizuojančios medžiagos ir pripilant vandens optinis tankis per 15 sekundžių sumažėja iki 0,8. Pridėjus NaCl vietoj H_2O , optinis tankis - 2,2, nepriklausomai nuo laiko. Didėjant stabilizuojančių cheminių medžiagų koncentracijai, optinio tankio mažėjimas, pridėjus vandens, susilpnėja. Procentinė apsauga nuo osmolizės gaunama iš lygties $|E(2,2-0,8)-A|/(2,2-0,8)| \times 100\%$, kur $A=2,2$ minus optinio tankio sumažėjimas, pridėjus vandens, esant žinomoms cheminės medžiagos koncentracijoms. Procentinė apsauga po to pažymima grafike kelių cheminės medžiagos, kuria apdirbama, koncentracijų atžvilgiu. Raudonųjų kraujo kūnelių apsauginio indekso reikšmė (AI-RKK) yra linijinės regresijos kreivės nuolydis, išreiškiamas kaip procentinė apsauga nuo osmolizės μM apsauginės medžiagos. 2 lentelėje pateikiamos skirtingos AI-RKK reikšmės skirtingiems indenoindolams ir toloferolui.

2.lentelė

Junginys	AI-RKK (%/ μM)
10,10-Dimetil-DHII	0,48
DHII	0,49
izo-DHII	0,50
5-metil-DHII	0,74
α -tokoferolas	0,10

3. Hepatocitų apsauga nuo citotoksinių MNNG efektų

Apsauginis indenoindolų efektas prieš HNNG sukeltą citotoksiškumą tiriamas žiurkių hepatocitams. Hepatocitai gaunami iš žiurkių patinų Sprague-Dawley, apdirbant kologenaze pagal Zahrtzen, R.N. ir Stratman, F.W., Arch. Biochem. Biophys. 163, 600 (1988)) ir modifikuotą Reitman et al (Reitman, F.A., Shertzer, H.G. ir Berger, M.L., Biochem. Pharmacol. 37, 3183 (1988)). Lqs-

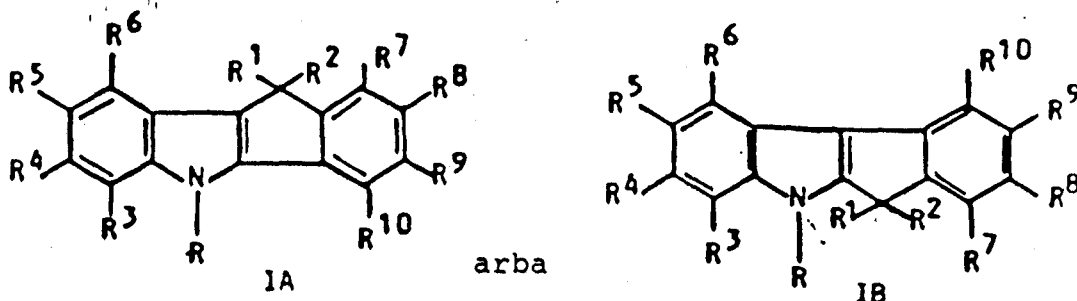
telių gyvybingumui padidinti centrifuguojama 0,508 g/ml Percoll (Pharmacia AB, Uppsala, Sweden (Švedija)) 137 mM NaCl, 8,1 mM Na_2HPO_4 ir 1,5 mM KH_2PO_4 (pH 7,4) tirpale. Numatomos apsauginės medžiagos į ląsteles supilamos DMSO tirpaluose, be to galutinė DMSO koncentracija neviršija 5 $\mu\text{l/ml}$ ląstelių suspensijos. MNNG pridedamas iki 0,5 mM koncentracijos etanolio tirpale, kur galutinė etanolio koncentracija 1 %; atskirai etanolis neveikia. Gyvybingumas nustatomas ląstelių, kurios neįsileido 0,2% tripano mėlynojo procentu. Apsauginė indenoindolų ir α -tokoferilacetato įtaka citotoksiškumui pateikiama 3 lentelėje. Dydžiai yra junginių koncentracijos per 1 valandą, kuri reikalinga MNNG užmušti 50 % gyvybingų ląstelių.

3 lentelė

Junginys	IC_{50} (μM)
DHII	3,1
izo-DHII	3,4
5-metil-DHII	6,0
α -tokoferil-acetatas	161

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys, kurio formulė IA arba IB



kur R yra vandenilis arba žemesnio alkilo grupė,

R^1 ir R^2 nepriklausomai pasirinkti iš vandenilio arba žemesnio alkilo grupės, R^3 , R^4 ir R^5 nepriklausomai pasirinkti iš vandenilio, halogeno arba žemesnio alkilo grupės,

R^5 yra vandenilis, hidroksilas, halogenas, žemesnio alkilo grupė, žemesnio alkoksi grupė, mono- arba di-žemesnio alkilamino grupė, NH_2 arba $NR^{11}COR^{12}$,

R^7 , R^8 , R^9 ir R^{10} nepriklausomai pasirinkti iš vandenilio, hidroksilo, žemesnio alkilo grupės, žemesnio alkoksi grupės, mono- arba di-žemesnio alkilamino grupės, NH_2 arba $NR^{11}COR^{12}$,

R^{11} yra vandenilis arba žemesnio alkilo grupė,

R^{12} yra žemesnio alkilo grupė,

arba jo druska;

su sąlyga, jei:

1) R IB formulėje yra vandenilis arba metilas, tai bent vienas iš R^1 - R^{10} pakaitų nėra vandenilis,

2) R IA formulėje yra vandenilis, metilas arba neopentilas, tai bent vienas iš R^1 - R^{10} pakaitų nėra vandenilis,

3) R, R^1 , R^2 ir R^{10} IA formulėje yra vandenilis, o R^7 ir R^9

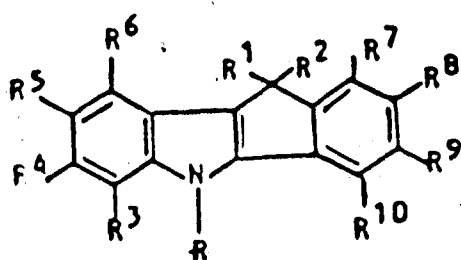
yra žemesnis alkilas ir R^3 , R^4 , R^5 ir R^6 yra vandenilis arba žemesnis alkilas, o R^5 yra hidroksilas arba žemesnis alkoksilas, tai R^8 nėra hidroksilas arba metoksilas,

- 4) IA formulėje R^4 yra chloras, tai bent vienas iš $R^1 - R^{10}$ pakaitų nėra vandenilis,
- 5) IA formulėje R^5 yra etilas, izopropilas, metoksilas arba etoksilas, tai bent vienas iš $R - R^8$ arba R^{10} nėra vandenilis,
- 6) IA formulėje R^9 yra etilas, tai R^5 nėra metilas,
- 7) IA formulėje R^9 yra metoksilas arba etoksilas, tai R^3 ir R^6 kartu nėra metilas,
- 8) IA formulėje R^8 yra metilas, tai R^3 ir R^9 nėra kartu metilas arba bent vienas iš $R - R^7$, R^9 arba R^{10} pakaitų nėra vandenilis,
- 9) IA formulėje R^5 yra bromas, tai bent vienas iš $R - R^4$, $R^6 - R^{10}$ pakaitų nėra vandenilis, arba jo druska.

2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R^8 yra mono- arba di-žemesnė alkilamino grupė, geriau etilamino- arba dietilaminogrupė.
3. Junginys pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R^8 yra $NR^{11}COR^{12}$, geriau NH-acetilo grupė.
4. Junginys pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad bent vienas iš R^3 ir R^5 yra žemesnė alkilo grupė, geriau metilas.
5. Junginys pagal bet kurį iš 1 - 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R^5 yra žemesnio alkoksilo grupė, geriau me-

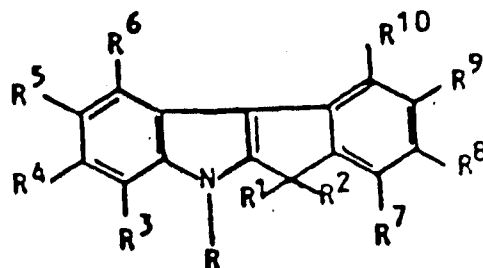
toksilas.

6. Junginys pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R , R^4 , R^6 , R^7 , R^9 ir R^{10} yra vandenilis.
7. Junginys pagal bet kurį iš 1 - 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad yra 5,10-dihidro-2-etilaminoindeno|1,2-b|indolas arba 5,10-dihidro-2-dietilaminoindeno|1,2-b|indolas.
8. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad yra 5,10-dihidro-1,3,7,9-tetrametil-2,8-dihidroksiindeno|1,2-b|indolas, 5,6-dihidro-8,10-dimetil-9-metoksiindeno|2,1-b|indolas arba 5,6-dihidro-7-metil-9-metoksiindeno|2,1-b|indolas.
9. Junginys, kurio formulė IA arba IB



IA

arba



IB

kur R yra vandenilis arba žemesnio alkilo grupė,

R^1 ir R^2 nepriklausomai pasirinkti iš vandenilio arba žemesnio alkilo grupės, R^3 , R^4 ir R^6 nepriklausomai pasirinkti iš vandenilio, halogeno arba žemesnės alkilo grupės,

R^5 yra vandenilis, hidroksilas, halogenas, žemesnė alkilo grupė arba žemesnė alkoksi-grupė, mono- arba di- žemesnė alkilaminogrupė, NH_2 arba $NR^{11}COR^{12}$,

R^{11} yra vandenilis arba žemesnio alkilo grupė,

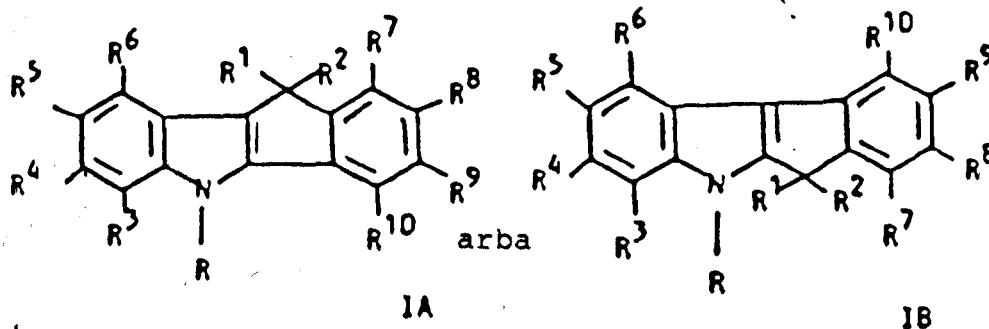
R^{12} yra žemesnio alkilo grupė,

su sąlyga, jei:

- 1) R IA arba IB formulėje yra vandenilis, tai bent vienas iš $R^1 - R^{10}$ nėra vandenilis,
 - 2) IA formulėje R, R^1 , R^2 ir R^{10} yra vandenilis, o R^7 ir R^9 yra žemesni alkilai ir R^3 , R^4 , R^5 ir R^6 yra vandenilis arba R^5 yra vandenilis arba žemesnis alkilas, tai R^8 nėra hidroksilas,
- arba farmaciškai tinkama to junginio druska, taikant terapiškai žmogui arba gyvūnui.
10. Junginio pagal 9 punktą p a n a u d o j i m a s išėminės arba reperfuzinės ligos, trombozės ir embolizmo gydymui.
 11. Junginio pagal 9 punktą p a n a u d o j i m a s užkertant kelią naujų darų susidarymui arba gydymui.
 12. Junginio pagal 9 punktą p a n a u d o j i m a s Parkinsono ligos, Alcgeimerio ligos arba senėjimo proceso gydymui.
 13. Junginio pagal 9 punktą p a n a u d o j i m a s aterosklerozės gydymui.
 14. Junginio pagal 9 punktą p a n a u d o j i m a s alerginių/ uždegiminių procesų, tokių kaip bronchinė astma arba reumatinis artritas gydymui.
 15. Junginio pagal 9 punktą p a n a u d o j i m a s pažeidimų, sukeltų chemikalų, radiacijos, junginių prieš auglius arba imuninę sistemą slopinančių junginių, gydymui.
 16. Junginys pagal bet kurį iš 9 - 14 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad IA arba IB formulė apibrėžiama bet kuriuo iš 1 - 8 punktų.
 17. Farmacinė kompozicija, susidedanti iš aktyvaus komponento ir

inertinio nešėjo arba praskiedėjo, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad aktyviu komponentu yra junginys pagal bet kurį iš 1 - 8 arba 9 punktą arba farmaciškai tinkamos jo druskos.

18. Junginio, kurio formulė IA arba IB



kur R yra vandenilis arba žemesnio alkilo grupė,

R^1 ir R^2 nepriklausomai pasirinkti iš vandenilio arba žemesnio alkilo grupės, R^3 , R^4 ir R^6 nepriklausomai pasirinkti iš vandenilio, halogeno arba žemesnio alkilo grupės,

R^5 yra vandenilis, hidroksilas, halogenas, žemesnė alkilo grupė arba žemesnė alkoksi-grupė, mono- arba di- žemesnė alkilaminogrupė, NH_2 arba $NR^{11}COR^{12}$,

R^7 , R^9 ir R^{10} nepriklausomai pasirinkti iš vandenilio, hidroksilo, žemesnio alkilo grupės, žemesnio alkoksi-grupės, mono- arba di- žemesnio alkilaminogrupės arba $NR^{11}COR^{12}$,

R^8 yra vandenilis, hidroksilas, metoksilas, etoksilas, propoksilas, butoksilas, žemesnio alkilo grupė, mono- arba di- žemesnio alkilaminogrupė, NH_2 arba $NR^{11}COR^{12}$,

R^{11} yra vandenilis arba žemesnio alkilo grupė,

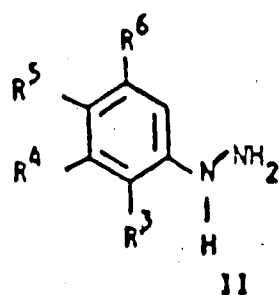
R^{12} yra žemesnio alkilo grupė,

ir su sąlyga, jei R yra vandenilis IA arba IB formulėje, tai bent vienas iš $R^1 - R^{10}$ pakaitų nėra vandenilis; panaudojimas medikamentų gamyboje išeminei arba reperfuzinei ligai, aterosklerozei, trombozei, embolizmui, naujadarams, Parkinsono li-

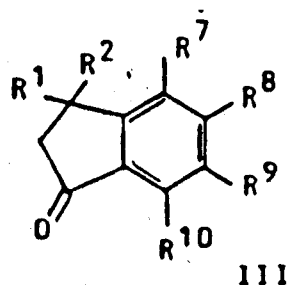
gai, Alceimerio ligai, senėjimo procesui, alerginėms ir uždegiminėms būsenoms, kaip bronchinė astma ir reumatinis artritas, pažeidimams, sukeltiems chemikalų, radiacijos, preparatų prieš auglius arba imuninę sistemą slopinančių preparatų, gydyti.

19. Junginių, kurių formulė IA arba IB, gavimo būdas pagal bet kurį iš 1 - 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad a) fenilhidraziną (II) ir 1-indanoną (III) indolizuoja pagal

Fišerį:

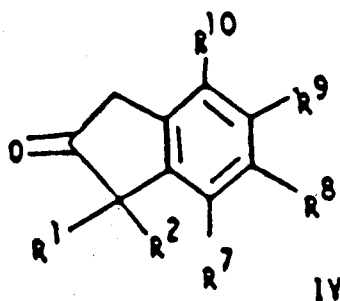
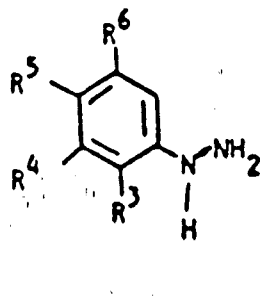


ir



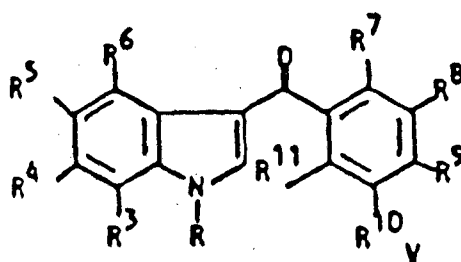
kur $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ ir R^{10} yra IA formulėje pažymėti pakaitai, ir, jeigu reikia, po to N-alkiliniami R-halogenidu arba R-sulfatu, kur R yra pažymėtas IA formulėje, arba

- b) fenilhidraziną (II) ir 2-indanoną (IV) indolizuoja pagal Fišerį:

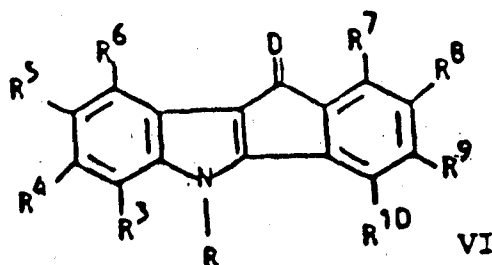


kur $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ ir R^{10} pažymėti IB formulėje, ir, jeigu reikia, po to N-alkiliniami R-halogenidu arba R-sulfatu, kur R yra pažymėtas IB formulėje, arba

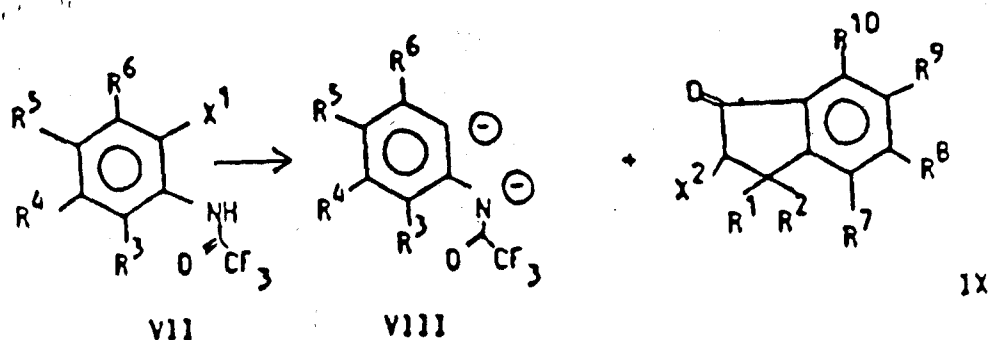
c) 3-benzoilindolas (V) ciklinamas:



kur R , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 ir R^{10} yra aukščiau pažymėti pakaitai, o R^{11} yra vandenilis arba halogenas, po to gautas tetraciklinis ketonas (VI) redukuojamas; arba



d) orto-halogenanilidą (VII) metalina iki atitinkamo dianijono (VIII), o po to vykdo reakciją su alfa halogenketonu



kur $R^1 - R^{10}$ pakaitai yra pažymėti IB formulėje, X^1 yra halogenas, o X^2 yra chloras; arba

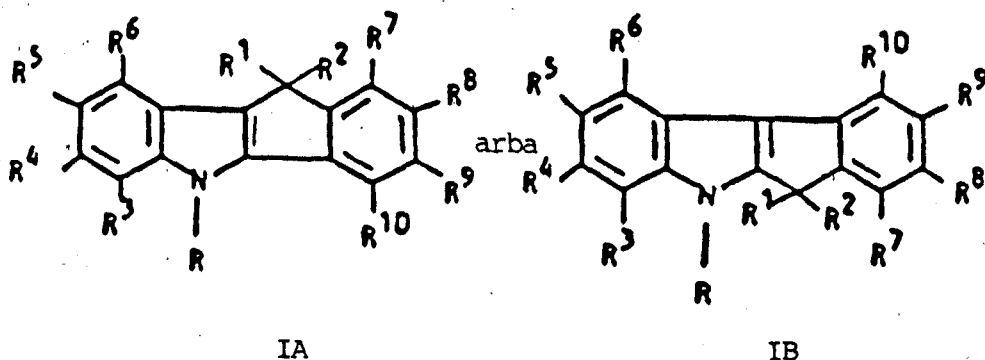
e) 5-H-DHII darinys arba atitinkami 6-H-izo-DHII dariniai N-alkilinami R-halogenų arba R-sulfatu, kur R yra pažymėtas IA ir IB formulėje, arba

f) alkoksi-pakeistą DHII darinį arba izo-DHII darinį dealkilina įprastais būdais, gaunant hidroksi-pakeistus

DHII arba izo-DHII darinius; arba

g) atitinkamą N-acilamino DHII darinį arba izo-DHII darinį redukuoja įprastais būdais, gaunant atitinkamus N-alkilamino darinius.

20. Kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad jos sudėtyje yra neatsparus oksidavimo procesui junginys, o taip pat IA arba IB formulės junginys



kur R yra vandenilis arba žemesnio alkilo grupė,

R^1 ir R^2 nepriklausomai pasirinkti iš vandenilio arba žemesnio alkilo grupės, R^3 , R^4 ir R^5 nepriklausomai pasirinkti iš vandenilio, halogeno arba žemesnio alkilo grupės,

R^5 yra vandenilis, hidroksilas, halogenas, žemesnio alkilo grupė, žemesnio alkoksi-grupė, mono- arba di-žemesnio alkilamino-grupė, NH_2 arba $NR^{11}COR^{12}$,

R^7 , R^8 , R^9 ir R^{10} nepriklausomai pasirinkti iš vandenilio, hidroksilo, žemesnio alkilo grupės, žemesnio alkoksi-grupės, mono- arba di-žemesnio alkilamino-grupės, NH_2 arba $NR^{11}COR^{12}$,

R^{11} yra vandenilis arba žemesnio alkilo grupė,

R^{12} yra žemesnio alkilo grupė,

ir su sąlyga, jei:

1) R IA ir IB formulėje yra vandenilis, tai bent vienas iš R^1 - R^{10} pakaitų nėra vandenilis,

2) IA formulėje R , R^1 , R^2 ir R^{10} yra vandenilis, o R^7 ir R^9 yra žemesni alkilai ir R^3 , R^4 , R^5 ir R^6 yra vandenilis arba žemesni alkilai arba R^5 yra hidroksilas arba žemesnis alkoksilas, tai R^8 nėra hidroksilas,

arba to junginio druska.

21. Kompozicija pagal 19 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad jos sudėtyje yra IA arba IB formulės junginys pagal bet kurį iš 1 - 8 punktą.

22. Junginių, neatsparių oksidavimo procesui, stabilizavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginį kontaktuoja su IA arba IB formulės junginiu, apibrėžtu 20 arba 21 punkte.