

(19)



(10) **LT 3065 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3065**

(51) Int.Cl.⁵: **C07D 471/04,
A61K 31/44**

(21) Paraiškos numeris: **IP339**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 02 12**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 06 15**

(45) Patent paskelbimo data: **1994 10 25**

(31,32,33) Prioritetas: **9201701, 1992 02 14, FR**

(72) Išradėjas:
Didier Festal, FR
Denis Descours, FR
Jacques Decerprit, FR

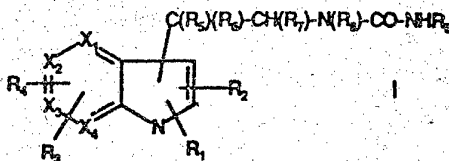
(73) Patent savininkas:
LIPHA, LYONNAISE INDUSTRIELLE PHARMACEUTIQUE, 34, rue Saint-Romain-69008
Lyon, FR

(74) Patentinis patikėtinis:
Liudmila Gerasimovič, 9, J.Basanavičiaus g. 16/5-41, 2009 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:
Nauji azalindolai, jų gavimo būdai ir vaistiniai produktai su jais

(57) Referatas:

Šie junginiai atitinka formulę I



kurioje

viena iš grupių X_1 - X_4 yra azotas, o kitos - CH radikalas,

R_1 ir R_2 yra H, halogenas, alkilas, hidroksimetilas, alkiloksimetilas, dialkilaminoalkilas, dialkilaminoalkiloksimetilas, karboksilas, etilkarboksilatas, piperidinas, alkenilas, cikloalkilas, cikloalkenilas, alkiltioradikalas, benzilas, fenilas, tiofenas arba piridinas, kurie gali būti pakeisti arba nepakeisti,

R_3 ir R_4 yra H, halogenas, alkilas, cikloalkilas, alkoksi- arba alkiltioradikalas,

R_5 ir R_6 yra H, alkilas, alkenilas, cikloalkilas, cikloalkenilas, alkoksialkilas arba alkiltioalkilas arba kartu sudaro alkileninę arba alkilenoksialkileninę grandinę,

R_7 yra H, alkilas arba cikloalkilas, vienas iš radikalų R_5 - R_7 taip pat gali būti pakeistas arba nepakeistas fenilas arba benzilas,

R_8 yra H, alkilas, cikloalkilas pakeistas arba nepakeistas fenilas arba benzilas,

R_9 yra pakeistas arba nepakeistas fenilas, naftilas arba heterociklinis radikalas, taip pat jų tautomerinės formos, jų gavimo būdai bei jų kaip hipolipideminių ir antiateromatinių vaistinių produktų taikymas.

Šis išradimas yra apie naujus azaindolinius junginius, jų gavimo būdus, vaistines kompozicijas, į kurias jie įeina, ir jų, kaip vaistinių preparatų panaudojimą, ypač hiperlipidemijos ir aterosklerozės gydymui.

5

Yra žinoma, kad iš lipidų nuosėdų, ypač iš cholesterolio nuosėdų, kraujo induose formuojasi ateromatines plokštelės, kurios sukelia ivairias širdies - kraujagyslių ligas; tiksliau, ateroma yra tokia aterosklerozės forma, kuriai būdingas per didelės ant kraujo indų sienelių susikaupusių lipidų kiekis, ypač cholesterolio esterių; neseniai buvo atrasta, kad cholesterolio esterifikaciją sąlygoja fermentas - acilkofermentas A: cholesterolio aciltansferazė (ACAT); pademonstruota koreliacija tarp šio fermento aktyvumo padidėjimo ir esterių kaupimosi ant kraujo indų sienelių; taip pat žinoma, kad dietinis cholesterolis yra absorbuojamas laisvoje formoje ir tada esterifikuojamas žarnyno ACAT bei išleidžiamas į kraujotakos sistemą VLDL arba (ir) chilomikros formoje.

20

Buvo siekiama gauti produktus, kurie inhibuoja ACAT ir gali užkirsti kelią dietinio ir tulžies cholesterolio absorbcijai žarnyne bei kovoti su cholesterolio esterių nuosėdomis ant kraujo indų sienelių.

25

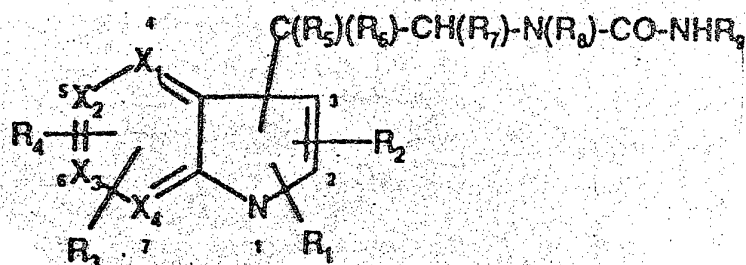
Ši ACAT inhibitorių paieška paskatino išradėjus sukurti naują azaindolinių junginių grupę. Netikėtai pasirodė, kad šie produktai pasižymi dideliu inhibiciniu aktyvumu kraujo indų ir žarnyno ACAT atžvilgiu, o kartu turi nemažą antihiperlipideminį poveikį ivairioms gyvūnų rūšims.

30

Dėl šių savybių išradime pateikti junginiai ypač naudingi gydant hiperlipidemiją ir aterosklerozę.

35

Išradimas labiau tinka junginiams, kurių formulė 1 pateikiama žemiau:



kurioje

viena iš grupių $X_1 - X_4$ yra azoto atomas, o kitos - CH radikalas,

15

R_1 ir R_2 , kurie gali būti azaindolo žiedo 1-oje, 2-oje arba 3-ioje padėtyje, nepriklausomai vienas nuo kito gali būti vandenilio atomas, arba tiesus ar šakotas C_1-C_{12} alkilas, arba C_2-C_6 alkenilo radikalas, pakeistas ar nepakeistas omega-padėtyje karboksiline grupe, C_1-C_3 alkilkarboksilatas arba fenilo radikalas; R_1 ir R_2 taip pat gali būti C_3-C_8 cikloalkilo arba cikloalkenilo radikalai, arba - jei jie yra 2-oje arba 3-ioje azaindolo žiedo padėtyje - halogeno atomas, ypač chloro

20

25

ar bromo atomas, arba C_1-C_6 alkiltioradikalas; R_1 ir R_2 taip pat gali būti fenilo arba benzilo grupės, nepakeistos arba turinčios nuo vieno iki trijų pakaitų pasirinktinai iš halogenų ir C_1-C_4 alkilo, alkoksi - bei alkiltioradikalų, arba tienilo ar piridilo grupės, kurios gali turėti pakaitą pasirinktinai iš halogenų ir C_1-C_4 alkilo bei alkoksi - radikalų; vienas iš R_1 ir R_2 gali būti taip pat hidroksimetilas, $(C_1-C_4$ alkoksi)metilas, N, N-di $(C_1-C_4$ alkil)amino $(C_1-C_4$ alkil)oksimetilas, karboksilas, C_1-C_3 alkilkarboksilatas arba piperidino radikalas ir kitas vandenilio atomas;

30

35

R_3 ir R_4 yra pakaitai azaindolo žiedo 4-oje, 5-oje, 6-oje arba 7-oje padėtyje su sąlyga, kad šiose padėtyse yra anglies atomas; kiekvienas iš jų gali būti vandenilis arba halogeno atomas, labiau tinkamas yra bromas arba chloras, arba tai gali būti C_1-C_6 alkilas, 5 alkoksi- arba alkiltioradikalas arba C_3-C_8 cikloalkilo radikalas; grupė $-C(R_5)(R_6)-CH(R_7)-N(R_8)-CO-NH-R_9$ gali būti prijungta azaindolo žiedo padėtyse 1-oje, 2-oje arba 3-ioje padėtyje su sąlyga, kad tuo atveju, kai 10 azaindolo žiedo 1-oje padėtyje esantis azoto atomas nepakeistas grupėmis R_1 , R_2 arba $-C(R_5)(R_6)-CH(R_7)-N(R_8)-CO-NH-R_9$, jis turi vandenilio atomą;

R_5 ir R_6 gali būti vandenilio atomas arba C_1-C_{12} alkilas, 15 C_2-C_6 alkenilas, C_3-C_8 cikloalkilas arba cikloalkenilas, C_1-C_{12} alkoksialkilas arba alkiltioalkilas, arba, kaip alternatyva, R_5 ir R_6 kartu sudaro alkileninę grandinę, kurios formulė $-(CH_2)_p-$ ir kuri gali būti pakeista vienu arba dviem C_1-C_4 alkilo radikalais, kur p gali 20 turėti reikšmes nuo 3 iki 7, arba sudaro alkilenoksialkileninę grandinę, kurios formulė yra $-(CH_2)_x-O-(CH_2)_y-$, kur x ir y nepriklausomai vienas nuo kitų gali būti 1 arba 2;

25 R_7 yra vandenilio atomas arba C_1-C_6 alkilo arba C_3-C_8 cikloalkilo radikalas;

vienas iš pakaitų R_5-R_7 taip pat gali būti fenilas arba benzilas, nepakeistas arba turintis nuo vieno iki trijų 30 pakaitų, tarp kurių gali būti halogenas, C_1-C_4 alkilo, alkoksi- ir alkiltioradikalai;

R_8 yra vandenilio atomas, tiesus ar šakotas C_1-C_{12} alkilo radikalas, C_3-C_8 cikloalkilo radikalas arba 35 benzilo radikalas, kuris yra nepakeistas arba turi nuo vieno iki trijų pakaitų, tarp kurių gali būti

halogenas, C_1-C_4 alkilas, alkoksi- arba alkiltioradikalas;

5 R_9 yra fenilo radikalas, nepakeistas arba pakeistas, turintis nuo vieno iki trijų pakaitų, tarp kurių gali būti halogenas, C_1-C_4 alkilas, alkoksi-arba alkiltio radikalai; arba, kaip alternatyva, R_9 yra 1- arba 2-naftilo radikalas arba penkianario ar šešianario heterociklo radikalas, turintis vieną arba du
10 heteroatomus, kurie gali būti sieros, deguonies arba azoto atomai, kondensuoti ar nekondensuoti su benzolo žiedu ir, kai reikia, pakeisti vienu arba dviem halogeno atomais arba C_1-C_4 alkilo arba alkoksiradikalais.

15 Sutinkamai su šio išradimo forma, kuriai teikiama pirmenybė, išradimo objektas yra junginiai, turintys formulę 1, kur R_1 ir R_2 nepriklausomai vienas nuo kito gali būti vandenilio arba halogeno atomai arba alkilo, fenilo arba benzilo radikalai, R_3 ir R_4 gali būti vandenilio arba halogenų atomai arba, C_1-C_6 alkilo arba alkoksiradikalai, R_5 ir R_6 gali būti vandenilis arba
20 halogeno atomas arba C_1-C_6 alkilo arba alkoksiradikalai, arba C_2-C_6 alkenilo radikalai, arba kartu gali sudaryti C_4 alkileninę grandinę, R_7 yra vandenilio atomas, R_8 gali būti vandenilio atomas arba C_1-C_8 alkilo radikalas ir R_9 yra fenilo grupė, nepakeista arba turinti nuo vieno iki trijų pakaitų, tarp kurių gali būti
25 halogenas, C_1-C_4 alkilo ir alkoksiradikalai.

30 Terminas "alkilas" čia reiškia angliavandenilinį darinį, kuris, jei nenurodyta kitaip, yra sotus, tiesus arba šakotas, gaunamas iš atitinkamo alkano eliminuojant vandenilio atomą, ir kurį sudaro, tiksliau
35 apibreziant, 1-5 anglies atomai, pavyzdžiui, metilas, etilas, n-propilas, n-butilas, 2-metiletilas, 2,2-dimetiletilas arba 3,3-dimetilpropilas.

Terminas "alkenilas" čia reiškia angliavandenilini darinį, kuris, jei nenurodyta kitaip, yra sotus, tiesus arba šakotas, ir kurį sudaro, tiksliau apibrėžiant, 3-6 angliės atomai, kuris turi dvigubą jungtį, pavyzdžiui, 5 2-propenilas, 2-metil-2-propenilas, 3-butenilas.

Terminas "halogenas", tiksliau apibrėžiant, reiškia bromą, chlorą arba fluorą.

10 Terminas "N,N-dialkilaminas" charakterizuoja darinį, i kurio sudėty įeina azoto atomas, pakeistas dviem alkilo radikalais, apibūdintais aukščiau; darinys prijungtas prie pakeičiamos molekulės per laisvą valentingumą.

15 Terminas "N,N-dialkilaminoalkilas" reiškia alkilo darinį, kuris apibūdintas aukščiau, pakeistą omega-padėtyje N,N-dialkilamino radikalu, kaip tai apibūdinta aukščiau.

20 Terminas "N,N-dialkilaminoalkoksimetilas" charakterizuoja N,N-dialkilaminoalkilo radikala, kuris apibūdintas aukščiau, prijungtą prie metilo radikalo per deguonies atomą, pavyzdžiui, N,N-dimetilaminoetiloksi.

25 Terminai "alkoksi" arba "alkiltio" charakterizuoja alkilinius darinius, kurie apibūdinti aukščiau, prijungtus prie pakeičiamos molekulės per deguonies arba sieros atomus, pavyzdžiui, metoksi, etoksi, n-propoksi, 1-metiletoksi, n-butoksi, 1,1-dimetiletoksi, 30 metiltio, etiltio, n-propiltio arba 1-metiletiltioradikalai.

35 Terminai "alkoksialkilas" arba "alkiltioalkilas" reiškia alkoksi- arba alkiltio darinius, kurie buvo apibūdinti aukščiau, prijungtus prie pakeičiamos molekulės per tiesų alkilo radikala, kaip apibūdinta

aukščiau, pavyzdžiui, metoksimetilas, metoksietilas, 2-metiletoksimetilas, metiltiommetilas, etiltiommetilas.

5 Terminas "cikloalkilas" charakterizuoja sotų, ciklinį angliavandenilinių darinių, kuris gaunamas iš ciklanų, pavyzdžiui, ciklopropano, ciklopentano, cikloheksano, cikloheptano arba ciklooktano eliminuojant vandenilio atomą, ir, kai reikia, pakeistą vienu arba dviem alkilo radikalais, kurie apibūdinti aukščiau, 2-metilciklopentilas, 2-metilcikloheksilas, 4,4-dimetilcikloheksilas.

15 Terminas "cikloalkenilas" charakterizuoja cikloalkilo radikalą, kuris apibūdintas aukščiau, ir kuris turi dvigubą jungtį.

"Penkianario arba šešianario heterociklo radikalas, turintis 1 arba 2 heteroatomus" reiškia radikalą, gaunamą eliminuojant vandenilio atomą iš penkianario ar 20 šešianario žiedo, maksimaliai nesotaus ir turinčio vieną arba du heteroelementus, tarp kurių gali būti deguonis, azotas arba siera, pavyzdžiui, tiofeno, furano, pirolo, piridino, tiazolo, izotiazolo, oksazolo, izoksazolo, imidazolo, pirimidino ar pirazino 25 žiedai, ypač 2- arba 3-tienilo arba -furilo, 1-pirolilo, 2-, 4-, arba 5-oksazolilo, -tiazolilo arba -imidazolilo, 3-, 4- arba 5-izoksazolilo arba -izotiazolilo, 2-, 3-, arba 4-piridilo, 2- arba 5-pirimidinilo arba 2- arba 3-pirazinilo radikalai; 30 terminas "kondensuotas arba nekondensuotas su benzolo žiedu" charakterizuoja radikalus, gaunamus eliminuojant vandenilio atomą iš biciklinių sistemų, kurios atsiranda kondensuojant aukščiau minėtus heterociklus su benzolo žiedu, pavyzdys gali būti tokios biciklinės 35 sistemos: benzotiofenas, benzofuranas, indolas, benzimidazolas, chinolinas, izochinolinas, chinoksalinas arba chinazolinas ypač benzo [b] tien-5-

arba -6-ilas arba benzo,[b] furan-5- arba -6-ilas, 2-, 3-, 5- arba 6-indolilo, 2-, 5- arba 6-benzimidazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, arba 7-chinolilo, 1-, 3-, 4-, 6- arba 7-izochinolilo, 2-, 3-, 6- arba 7-chinoksalinilo arba 2-, 4-, 6- arba 7-chinazolinilo radikalai.

Junginiuose, turinčiuose formulę 1, gali būti vienas arba daugiau asimetrinių centrų, ypač tuomet, kai pakaitai R_5 , R_6 ir R_7 yra skirtingi ir tuo sąlygoja diastereomerų, enantiomerų ir racematų, kurie taip pat yra šio išradimo dalis, atsiradimą.

Vidutinės kompetencijos specialistas sugeba išskirti arba susintetinti junginio 1 optiškai aktyvią formą, pavyzdžiui, skaidydamas racematą arba pradėdamas sintezę nuo optiškai aktyvaus junginio ir nustatydamas biologines šitaip gautų izomerų savybes pagal žemiau aprašytus eksperimentus.

Stereoizomerų mišinius galima atskirti standartiniais metodais tinkamiausioje sintezės stadijoje; standartiniai metodai suvokiami kaip specialistams žinomi bendrieji procesai, pavyzdžiui, kristalizacija, chromatografija arba junginių su optiškai aktyviomis medžiagomis sudarymas.

Formulės 1 junginiai gali turėti vieną arba kelias tautomerines formas, kurios taip pat yra šio išradimo dalis.

Kaip pavyzdžius galima paminėti šiuos būdingus išradimo junginius, kurių struktūrinės formulės pateikiamos pridedamuose paveiksluose:

junginys nr. 1: N^1 -[1-(7-azaindol-1-il)ciklopentilmetil]- N^2 -(2, 6-diizopropilfenil) karbamidas;

junginys nr. 2: N^1 -[2-(7-azaindol-1-il)-2-alil-4-pentenil] - N^2 -(2,6-diizopropilfenil) karbamidas;

5 junginys nr. 3: N^1 -[2-(7-azaindol-1-il)-2-alil-4-pentenil] - N^2 -(4-fluor-2-metilfenil) karbamidas;

junginys nr. 4: N^1 -[2-(7-azaindol-1-il)-2-fenetil] - N^2 -(2,6-diizopropilenfenil) karbamidas;

10 junginys nr. 5: N^1 -[2-(7-azaindol-1-il)-2-metilpropil] - N^2 -(2,6-diizopropilfenil) karbamidas;

15 junginys nr. 6: N^1 -[(1-metil-7-azaindol-3-il)-ciklopentilmetil] - N^2 -(2,6-diizopropilfenil) karbamidas;

junginys nr. 7: N^1 -[(5-azaindol-1-il)-ciklopentilmetil] - N^2 -(2,6-diizopropilfenil) karbamidas;

20 junginys nr. 8: N^1 -[2-(7-azaindol-1-il)-heksil] - N^2 -(2,6-diizopropilfenil) karbamidas;

25 junginys nr. 9: N^1 -[1-(3-etil-7-azaindol-1-il)-ciklopentilmetil] - N^2 -(2,6-diizopropilfenil) karbamidas;

junginys nr. 10: N^1 -[1-(7-azaindol-1-il)-cikloheksilmetil] - N^2 -(2,6-diizopropilfenil) karbamidas;

30 junginys nr. 11: N^1 -[1-(6-chlor-3-fenil-7-azaindol-1-il)-ciklopentilmetil] - N^2 -(2,6-diizopropilfenil) karbamidas;

35 junginys nr. 12: N^1 -[2-(7-azaindol-1-il)-3-fenilpropil] - N^2 -(2,6-diizopropilfenil) karbamidas;

junginys nr. 13: N^1 -[1-(3-etil-4-azaindol-1-il)-ciklopentilmetil] - N^2 -(2,6-diizopropilfenil) karbamidas;

junginys nr. 14: N^1 -[4-(7-azaindol-1-il)-4-piranil-metil] - N^2 -(2,6-diizopropilfenil) karbamidas;

5 junginys nr. 15: N^1 -[4-(7-azaindol-1-il)-1-penten-5-il] - N^2 -(2,6-diizopropilfenil) karbamidas;

junginys nr. 16: N^1 -[1-(2,3-dimetil-7-azaindol-1-il)-ciklopentilmetil] - N^2 -(2,6-diizopropilfenil) karbamidas;

10 junginys nr. 17: N^1 -[1-(3-benzil-7-azaindol-1-il)-ciklopentilmetil] - N^2 -(2,6-diizopropilfenil) karbamidas;

junginys nr. 18: N^1 -[1-(3-butil-7-azaindol-1-il)-ciklopentilmetil] - N^2 -(2,6-diizopropilfenil) karbamidas;

15

junginys nr. 19: N^1 -[1-(3-propil-7-azaindol-1-il)-ciklopentilmetil] - N^2 -(2,6-diizopropilfenil) karbamidas;

20 junginys nr. 20: N^1 -[1-(3-izopropil-7-azaindol-1-il)-ciklopentilmetil] - N^2 -(2,6-diizopropilfenil) karbamidas;

junginys nr. 21: N^1 -[1-(3-fenil-7-azaindol-1-il)-ciklopentilmetil] - N^2 -(2,6-diizopropilfenil) karbamidas;

25 junginys nr. 22: N^1 -[2-(7-azaindol-1-il)butil] - N^2 -(2,6-diizopropilfenil) karbamidas;

30 junginys nr. 23: N^1 -[1-(3-dimetilaminometil-7-azaindol-1-il)-ciklopentilmetil] - N^2 -(2,6-diizopropilfenil) karbamidas;

junginys nr. 24: N^1 -[1-(3-metiltio-7-azaindol-1-il)-ciklopentilmetil] - N^2 -(2,6-diizopropilfenil) karbamidas;

35 junginys nr. 25: N^1 -[1-(3-hidroksimetil-7-azaindol-1-il)-ciklopentilmetil] - N^2 -(2,6-diizopropilfenil) karbamidas;

- 5 junginys nr. 26: N^1 -[1-(5-chloro-3-etil-7-azaindol-1-il) ciklopentilmetil]- N^2 -(2,6-diizopropilfenil) karbamidas;
- 10 junginys nr. 27: N^1 -[1-(6-azaindol-1-il)-ciklopentilmetil]- N^2 -(2,6-diizopropilfenil) karbamidas;
- 10 junginys nr. 28: N^1 -[1-(4-metil-3-fenil-7-azaindol-1-il) ciklopentilmetil]- N^2 -(2,6-diizopropilfenil) karbamidas;
- 15 junginys nr. 29: N^1 -[1-(3-metil-7-azaindol-1-il)-ciklopentilmetil]- N^2 -(2,6-diizopropilfenil) karbamidas;
- 15 junginys nr. 30: N^1 -[1-[3-(4-fluorofenil)-7-azaindol-1-il]-ciklopentilmetil]- N^2 -(2,6-diizopropilfenil) karbamidas;
- 20 junginys nr. 31: N^1 -[2-(3-fenil-7-azaindol-1-il)-heksil]- N^2 -(2,6-diizopropilfenil) karbamidas;
- 25 junginys nr. 32: N^1 -[1-[3-(4-metoksifenil)-7-azaindol-1-il]-ciklopentilmetil]- N^2 -(2,6-diizopropilfenil) karbamidas;
- 30 junginys nr. 33: N^1 -[1-(3-metoksikarbonil-7-azaindol-1-il)-ciklopentilmetil]- N^2 -(2,6-diizopropilfenil) karbamidas;
- 30 junginys nr. 34: N^1 -[1-(3-heksil-7-azaindol-1-il)-ciklopentilmetil]- N^2 -(2,6-diizopropilfenil) karbamidas;
- 35 junginys nr. 35: N^1 -[1-(7-azaindol-1-il)-ciklopentilmetil]- N^2 -(2,4,6-trimetoksifenil) karbamidas;
- 35 junginys nr. 36: N^1 -[1-(7-azaindol-1-il)-ciklopentilmetil]- N^2 -(4,6-dimetoksi-5-pirimidinil) karbamidas;

- junginys nr. 37: N^1 -[1-(7-azaindol-1-il)-ciklopentilmetil]- N^2 -(2,6-dietilfenil) karbamidas;
- 5 junginys nr. 38: N^1 -[1-(7-azaindol-1-il)-ciklopentilmetil]- N^2 -(2-izopropilfenil) karbamidas;
- junginys nr. 39: N^1 -[1-(7-azaindol-1-il)-ciklopentilmetil]- N^2 -(2,4-diizopropilfenil) karbamidas;
- 10 junginys nr. 40: N^1 -[1-(7-azaindol-1-il) ciklopentilmetil]- N^1 -benzil- N^2 -(2,4-difluorfenil) karbamidas;
- junginys nr. 41: N^1 -[1-(3-brom-7-azaindol-1-il)-ciklopentilmetil]- N^2 -(2,6-diizopropilfenil) karbamidas;
- 15 junginys nr. 42: N^1 -[1-(3-chlor-7-azaindol-1-il)-ciklopentilmetil]- N^2 -(2,6-diizopropilfenil) karbamidas;
- 20 junginys nr. 43: N^1 -[1-(3-metoksimetil-7-azaindol-1-il)-ciklopentilmetil]- N^2 -(2,6-diizopropilfenil) karbamidas;
- junginys nr. 44: N^1 -[1-[3-(2-dietilaminoetoksimetil)-7-azaindol-1-il] ciklopentilmetil]- N^2 -(2,4-diizopropilfenil) karbamidas;
- 25 junginys nr. 45: N^1 -[1-(3-etenil-7-azaindol-1-il)-ciklopentilmetil]- N^2 -(2,6-diizopropilfenil) karbamidas;
- 30 junginys nr. 46: N^1 -[1-[3-(2-feniletan-1-il)-7-azaindol-1-il] ciklopentilmetil]- N^2 -(2,6-diizopropilfenil) karbamidas;
- 35 junginys nr. 47: N^1 -[1-[3-(2-metoksikarboniletan-1-il)-7-azaindol-1-il] ciklopentilmetil]- N^2 -(2,6-diizopropilfenil) karbamidas;

junginys nr. 48: N^1 -[1-(3-piperidino-7-azaindol-1-il)-ciklopentilmetil]- N^2 -(2,4-diizopropilfenil) karbamidas;

5 junginys nr. 49: N^1 -[7-azaindol-1-il)-ciklopentilmetil]- N^2 -(2,6-diizopropilfenil) karbamido hidrochloridas;

10 junginys nr. 50: N^1 -[1-(7-azaindol-1-il)-ciklopentilmetil]- N^1 -benzil- N^2 -(2,4-diizopropilfenil) karbamidas;

junginys nr. 51: N^1 -[2-(3-etil-7-azaindol-1-il)-heksil]- N^2 -(2,6-diizopropilfenil) karbamido hidrochloridas.

15 Išradimas taip pat apima junginių, turinčių formulę 1, gavimo būdus, kurie charakterizuojami tuo, kad aprėpia, kaip tai parodyta scheme 1, tokius procesus:

20

25

30

35

5

10

15

Chemical reaction scheme showing the synthesis of compound 1 from compound 5:

Compound 5 (a substituted pyrrole) reacts with $R_9\text{-X/B(-)}$ or $R_{10}\text{-CHO/reduction}$ or $R_{10}\text{-COCl/reduction}$ or $(R_{10}\text{CO}_2\text{O/reduction})$ to form compound 4 (a substituted pyrrole).

Compound 4 reacts with $\text{COCl}_2/R_9\text{NH}_2$ or $R_9\text{-NCO}$ or $\text{Cl}_3\text{C-CO-NHR}_9$ or $\text{C}_6\text{H}_5\text{-O-CO-NHR}_9$ to form compound 1 (a substituted pyrrole).

Chemical structures are shown for compounds 1, 4, and 5, with substituents $R_1, R_2, R_3, R_4, R_9, R_{10}$ and heteroatoms X_1, X_2, X_3, X_4 .

35 b) N-pakeisto aminoazaindolo aminokarboniliniņā, kuris vykdomas pagal a) ir pavaizduotas formule 4, kur X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 ir R_8 turi jau anksčiau apibrėžtas bendras arba atskiras reikšmes, reaguojant

- 5 su fosgenu su ir atitinkamu aminu, kurio bendra formulė yra R_9-NH_2 , arba reaguojant su izocianatu, kurio bendra formulė yra R_9NCO arba su trichloracetamidu, kurio bendra formulė yra $Cl_3C-CO-NHR_9$, arba, kaip alternatyva, su fenilkarbamatu, kurio bendra formulė yra $C_6H_5-O-CO-NHR_9$, kur R_9 reikšmės yra apibrėžtos aukščiau.

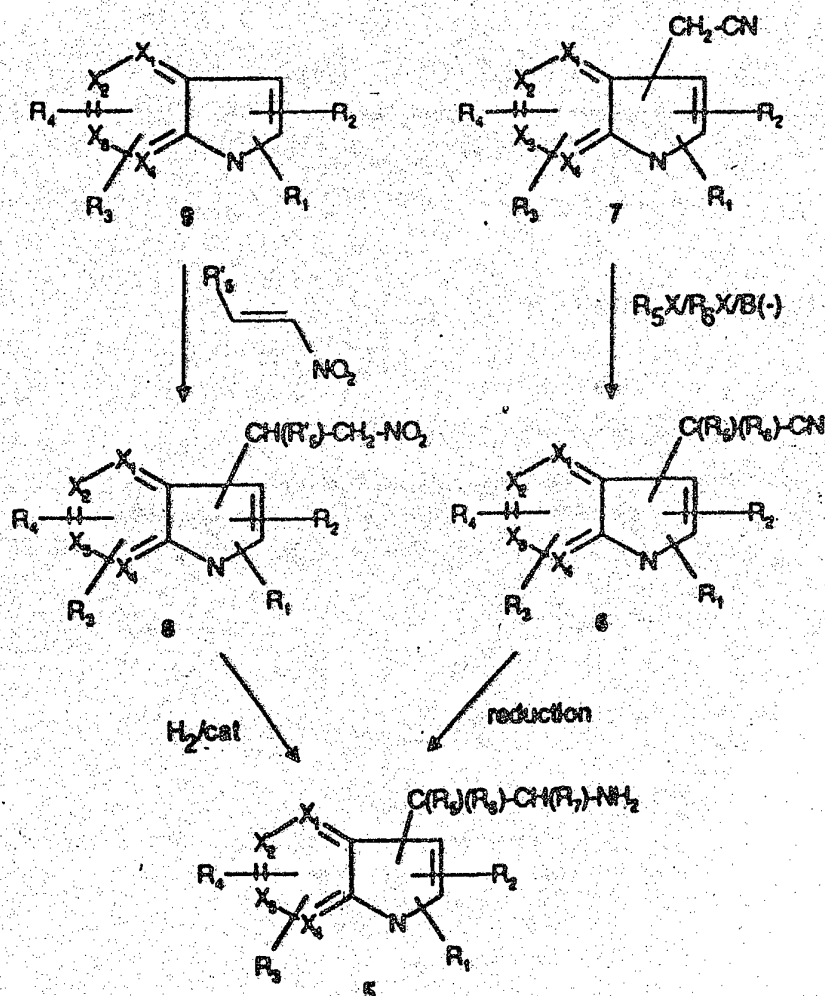
- 10 Alkilinimui pagal a) dalyvaujant baziniam agentui, labiau tinkami tretiniai aminai, pavyzdžiui, trietilaminas, naudojamas tirpiklis, labiau tinka poliariniai tirpikliai, pavyzdžiui, tetrahidrofuranas, paprastai reakcija vykdoma esant tirpiklio virimo temperatūrai; aldehidas kondensuojamas pagal a) tirpiklyje arba tirpiklių mišinyje, kurie yra inertiški
- 15 reaguojančių medžiagų atžvilgiu ir nesimaišo su vandeniu; kaip tirpikliai gali būti naudojami aromatiniai angliavandeniliai, ypač alkilbenzolai, pavyzdžiui, toluolas ar ksilolas; galima, kai reikia palengvinti imino susidarymą, pridėti dehidratuojančio
- 20 agento, pavyzdžiui, para-toluolsulfonrūgšties; labiau tinkama reakcijai naudojamo tirpiklio virimo temperatūra; tokiu būdu gautas iminas tiesiogiai redukuojamas į aminą, kurio bendra formulė yra 4, veikiant natrio borhidridu; ši redukcija vykdoma
- 25 tinkamame tirpiklyje, pavyzdžiui, tetrahidrofurane arba alkoholyje, tai gali būti, pavyzdžiui, metanolis arba, kaip alternatyva, etanolis, esant temperatūrai nuo kambario iki naudojamo tirpiklio virimo temperatūros; acilinima pagal a) dalyvaujant baziniam agentui, labiau
- 30 tinka tretiniai alifatiniai aminai, pavyzdžiui, trietilaminas, naudojant tirpiklį, iš kurių labiau tinka tetrahidrofuranas arba aromatinis angliavandenilis, pavyzdžiui, benzolas arba alkilbenzolas, pavyzdžiui, toluolas arba ksilolas, arba halogenintas
- 35 tirpiklis, pavyzdžiui, chloroformas arba metileno chloridas, labiau tinkama yra naudojamo tirpiklio virimo temperatūra; tokiu būdu gautas amidas

redukuojamas ličio aliuminio hidridu dietilo eteryje arba tetrahidrofurane, esant naudojamam tirpiklio virimo temperatūrai.

- 5 Izocianato kondensacija pagal b) geriau vykdyti alkane, pavyzdžiui, pentane arba heksane, arba pasirinktinai eteryje, pavyzdžiui, diizopropilo eteryje arba dietilo eteryje, arba, mažiau tirpaus amino atveju, etilo acetate ir esant temperatūrai, kuri labiausiai tinkama reakcijai, paprastai tai kambario temperatūra; reakcija
- 10 pagal b) , naudojant fosgeną ir aminą, kurio formulė yra R_9NH_2 , yra vykdoma aromatiname angliavandenilyje, pavyzdžiui, toluole, dalyvaujant baziniam agentui, pavyzdžiui, trietilaminui, ir esant temperatūrai, kuri
- 15 artima kambario temperatūrai; pasibaigus tarpinio karbamoilchlorido susidarymui, jis reaguoja su pageidaujamu aminu, kurio formulė yra R_9NH_2 , esant temperatūrai nuo kambario iki naudojamam tirpiklio virimo temperatūros; amonokarbonilinizimas vykdomas pagal
- 20 b), kur naudojamas trichloracetamidas, kurio formulė $Cl_3C-CO-NH-R_9$, šildant aprotoniniame poliariniame tirpiklyje, pavyzdžiui, N,N-dimetilformamide, tetrametilkarbamide, N-metilpirolidone arba pasirinktinai heksametilfosfortriamide, dalyvaujant baziniam agen-
- 25 tui, iš kurių labiau tinka šarminio metalo karbonatas arba žemės šarminio metalo karbonatas, pavyzdžiui, natrio arba kalio karbonatas ir esant temperatūrai nuo kambario temperatūros ir $110^{\circ}C$, geriau tinka temperatūra, artima $110^{\circ}C$; aminokarbonilinizimas pagal
- 30 b), kuriame naudojamas fenilkarbamatas, vykdomas poliariniame tirpiklyje, pavyzdžiui, dimetilformamide, esant temperatūrai tarp kambario temperatūros ir naudojamam tirpiklio virimo temperatūros.
- Išradimas taip pat liečia tarpinius junginius,
- 35 atitinkančius bendras formules 5, 6, 7 ir 8, taip pat procesus jų sintezei, kaip tai parodyta žemiau scheme 2.

Tarpiniai nitrilai, kurių bendra formulė yra 7, gali būti susintetinti iš atitinkamų azaindolių, kurių bendra formulė yra 9, kur $X_1, X_2, X_3, X_4, R_1, R_2, R_3$, ir R_4 gali turėti bendras arba atskiras reikšmes, kurios jau anksčiau apibrėžtos, pagal procesą, kuris aprašytas 5
 Francūzijos patente 1,261,179 junginiams, turintiems acetonitrilo grandinę 2 ar 3 padėtyje, arba pagal procesą, aprašytą Belgijos patente 659,467, junginiams, turintiems acetonitrilo grandinę 1 padėtyje.

Schema 2



Nitrilai, kurių formulė yra 7, gali būti atitinkamai
 35 mono- arba dialkilinti halogenidais kurių formulė R_5-X
 arba R_6-X , arba dihalogenidais, kurių formulė $X-(CH_2)_q-X$,
 kur R_5 ir R_6 gali turėti bendras arba atskiras

- reikšmes, apibrėžtas aukščiau, ir atitinkamai turėti dvigubą jungtį, X gali būti chloras, bromas arba jodas; ši alkilinio reakcija vykdoma dalyvaujant baziniam agentui, pavyzdžiui, natrio hidridui arba, kaip
- 5 alternatyva, esant šarminio metalo amidui arba žemės šarminio metalo amidui, pavyzdžiui, natrio amidui arba ličio diizopropilamidui, naudojant tinkamą tirpiklį arba tirpiklių mišinį, pavyzdžiui, dimetilformamidą arba benzolą arba toluolą arba, kaip alternatyva,
- 10 dietilo eterį, tinkamiausia temperatūra paprastai nuo 20 iki 80°C, arba nuo -50°C iki kambario temperatūros tuo specialiu atveju, kai ličio amidas naudojamas kaip bazė.
- 15 Nitrilai (6) redukuojami iki aminių (5); ši redukcija vykdoma katalitinio hidrinimo metodu arba, kaip alternatyva, cheminės redukcijos metodais; katalitinis hidrinimas vykdomas esant atmosferiniam slėgiui arba slėgiui, kuris gali siekti 180 barų, dalyvaujant
- 20 metaliniam katalizatoriui, pavyzdžiui, paladžiui, disperguotam ant medžio anglių arba Renėjaus nikeliui, ir bazei, kuri paprastai yra natrio hidroksido tabletės, amoniakas arba, kaip alternatyva, tretinis alifatinis aminas, pavyzdžiui, trietilaminas, naudojant
- 25 tirpiklį, kuris dera su vandeniliu, pavyzdžiui, tetrahidrofuraną arba alkoholi, tokį kaip metanolis, etanolis arba izopropanolis; cheminė redukcija geriau vyksta kaip redukuojanti agentą naudojant ličio aliuminio hidridą, nors kiti agentai, redukuojantys
- 30 nitrilinę grupę, taip pat gali tikti, naudojant tirpiklį, kuris paprastai vartojamas su šiuo redukuojančiu agentu, pavyzdžiui, tetrahidrofuraną arba dietilo eterį, esant temperatūrai nuo kambario iki naudojamo tirpiklio virimo temperatūros, tačiau labiau
- 35 tinka tirpiklio virimo temperatūra.

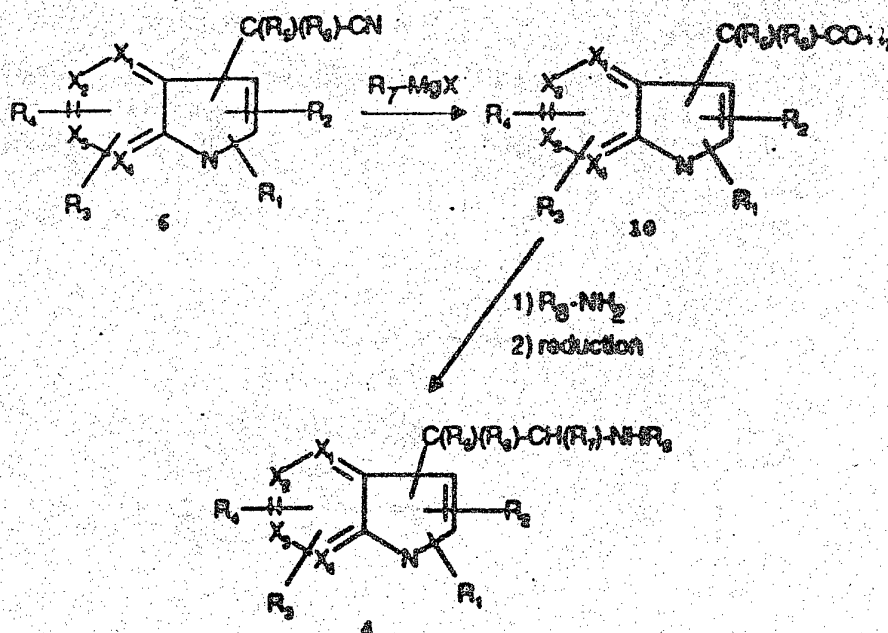
Kitas aminų (5) sintezės procesas susideda iš azaindolų (9) kondensacijos reakcijos su nitroalkenais, kurių bendra formulė yra $R'_5-CH=CH-NO_2$, kur R_5 yra fenilo radikalas, kuris gali būti pakeistas halogenu arba C_1-C_4 alkilo alkoksi arba alkiltio pakaitais; šios kondensacijos, kuri vykdoma esant temperatūrai tarp 50 ir 150°C, produktai yra nitrodariniai (8), kurie po to redukuojami iki aminų (5); šią redukciją geriau vykdyti katalitiniu būdu, esant atmosferiniam slėgiui arba esant slėgiui, kuris gali siekti 180 barų, dalyvaujant metaliniam katalizatoriui, pavyzdžiui, paladžiui, disperguotam ant medžio anglies arba Renėjaus nikeliui, naudojant tirpiklį, kuris dera su vandeniliu, labiau tinka poliarinis tirpiklis, pavyzdžiui, tetrahydrofuranas arba alkoholis, pavyzdžiui, metanolis, etanolis arba izopropanolis, esant temperatūrai nuo 50°C iki tirpiklio virimo temperatūros.

Azaindolai, kurių bendra formulė yra 9, sintetinami pagal metodikas, aprašytas Russian Chemical Reviews, 1980, 49(5), 428-444.

Aminai, kurių formulė yra 4, kur R_7 turi aukščiau apibrėžtas reikšmes, išskyrus vandenilį, gali būti susintetinti pagal žemiau pateiktą schema 3, pagal kurią ketonai, kurių bendra formulė yra 10, kur $X_1, X_2, X_3, X_4, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ ir R_7 turi bendras arba atskiras reikšmes, kurios jau anksčiau apibrėžtos, gaunami veikiant nitrilus, kurių bendra formulė 6, magnio junginiais, naudojant tirpiklį, pavyzdžiui, dietilo eterį arba tetrahydrofuraną arba šių tirpiklių mišinį, pavyzdžiui, benzolo/eterio mišinį, ir esant temperatūrai nuo 0°C iki virimo temperatūros; tokiu būdu gauti ketonai (10) paverčiami aminais (4) reaguojant jiems su pirminiu aminu, kurio formulė R_8NH_2 , kur R_8 gali turėti anksčiau apibrėžtas reikšmes; ši reakcija vykdoma naudojant tirpiklį arba tirpiklių

mišini, kurie yra inertiški reagentų atžvilgiu ir nesimaišo su vandeniu; tam galima naudoti kaip labai tinkamus aromatinčius angliavandenilius, ypač alkilbenzolás, tokius kaip toluolas ar ksilolas ir, kai reikia, pridėti dehidratuojantį agentą, pavyzdžiui, para-toluolsulforūgštį; geriau dirbti esant tirpiklio ar jų mišinio virimo temperatūrai; tokiu būdu gauti iminai yra redukuojami *in situ* iki atitinkamų aminų (5), veikiant natrio borhidridu; ši redukcija vykdoma tinkamame tirpiklyje, tokiame kaip tetrahidrofuranas, arba alkoholis, pavyzdžiui, metanolis arba, kaip alternatyva, etanolis, ir esant temperatūrai nuo kambario iki naudojamo tirpiklio virimo temperatūros.

Schema 3



Junginiai, turintys formulę 1, inhibuoja acilkoenzimo A:cholesterolaciltransferazę (ACAT) bei pasižymi hipolipidinėmis ir antiateromatinėmis savybėmis.

Šios išradimo junginių savybės teikia jiems ypatingu pranašumą, naudojant juos hiperlipidemijos ir aterosklerozės gydymui bei profilaktikai.

5

Išradimo junginių farmakologinės savybės buvo pademonstruotos tokiais testais:

10 Testas A: aortos ACAT inhibavimo triušiams matavimas *in vitro*; vyriškos giminės Naujosios Zelandijos triušiai, sveriantys nuo 2.2 iki 2.5 kg, kuriems buvo skirta 15 dienų dieta, praturtinta 1.25% cholesterolio, numarinami nusukant sprandą, aorta pašalinama, išimama, perpjaunama ir homogenizuojama siekiant ultracentrifugavimo būdu paruošti mikrosomalinę frakciją; šios mikrosomos inkubuojamos esant [^{14}C]oleoilkoenzimui A pagal metodą, aprašytą P. J. GILLIES et al., Exp. and Mol. Pathol., 1986, 44, 329-339; lipidai ekstrahuojami iš inkubato metanolio-chloroformo mišiniu ir 20 [^{14}C]oleoilcholesterolis atskiriamas plonasluoksnės chromatografijos TLC būdu: pastarasis junginys yra ACAT aktyvumo matas, o rezultatas išreiškiamas 50% inhibavimo koncentracija (IC_{50}), t. y. tokia koncentracija, kuri inhibuoja ACAT aktyvumą 50%.

25

Testas B: hipocholesteroleminio efekto graužikams matavimas; vyriškos giminės Wistar žiurkėms, sveriančioms 200-220 g, skiriama 8 dienų dieta, praturtinta 2.5% cholesterolio; paskutines dvi dienas jos maitinamos testuojamu preparatu oraliniu būdu, o 30 likus 24 valandoms ir 4 valandoms iki numarinimo nuleidžiant kraują, cholesterolio kiekis kraujyje matuojamas alikvotinėse serumo frakcijose automatinio enzimatiniu metodu. Rezultatai išreiškiami tokia forma: 35 skaičiuojama 25% efektyvi dozė (ED_{25}) miligramais vienam gyvūno kūno svorio kilogramui, t. y. toks junginio

kiekis, kuris sumažina cholesterolio kiekį kraujyje 25%.

5 Testas C: cholesterolio absorbcijos žiurkių virškinamajame trakte inhibavimo matavimas; vyriškos giminės Wistar žiurkės, sveriančios 230-250 g, nešertos 24 valandas, veikiamos tuo pačiu metu testuojamu preparatu oraliai ir Tritonu WR-1339 intraveniškai; po valandos žiurkėms skiriamas oraliai [³H]cholesterolis, po trijų
10 valandų, anestezuojant eteriu, imamas 1 ml kraujo mėginys iš retro-orbitalinio sinuso: kraujo radioaktyvumas, matuojant 0.1 ml serumo mėginį, parodo įvesto [³H]cholesterolio absorbciją. Rezultatai išreiškiami tokia forma: 50% efektyvi dozė (ED₅₀)
15 skaičiuojama miligramais vienam gyvūno kūno svorio kilogramui, t. y. toks kiekis junginio, kuris inhibuoja cholesterolio absorbciją virškinamajame trakte 50%.

20 Pavyzdžiui, testuojant junginį 1, buvo gauti tokie rezultatai: IC₅₀ = 160 X 10⁻⁹ mol/l (testas A), ED₅₀=0.202 mg/kg (testas B), ED50 = 0.056 mg/kg (testas C).

25 Išradimo junginių ūmus toksiškumas buvo ištirtas žiurkėms ir pelėms; paaiškėjo, kad šiomis sąlygomis organizmai išradimo junginius ypač gerai toleruoja, nes skiriant oraliai didesnes nei 3200mg/kg dozes, nepasitaikė gyvūnų kritimo atvejų.

30 Šios išradimo junginių savybės teikia jiems daug pranašumų naudojant juos kaip medicininius preparatus, ypač gydant hiperlipidemiją ir aterosklerozę.

35 Išradimo medicininiai preparatai apibūdinami tuo, kad jie turi efektyvų kiekį bent vieno junginio, kurio bendra formulė yra 1, kartu su farmakologiniu požiūriu priimtina medžiaga, ir, jeigu to reikia, su koku nors

kitu produktu, kuris farmakologiniu požiūriu priimtinas ir gali būti inertiškas arba fiziologiškai aktyvus.

Šie medicininiai produktai gali būti taikomi, atsižvelgiant į didelę įvairių dozavimo formų įvairovę, pavyzdžiui, kieta forma: tabletės, kapsulės, įskaitant kietas želatinos kapsules, granulės, milteliai, žvakutės ir pan., arba skysta forma: sirupai, eleksyrai arba injekciniai tirpalai; šiose kompozicijose veiklioji medžiaga gali būti sumaišyta su vienu arba daugiau inertiškų skiediklių, pavyzdžiui, laktoze arba krakmolu; be skiediklių, į šių kompozicijų sudėti gali būti įtrauktos kitos medžiagos, pavyzdžiui, tepalai: talkas arba magnio stearatas; kai oraliniam taikymui reikalingi eleksyrai, sirupai arba vandeninės suspensijos, pagrindinės veikliosios medžiagos juose gali būti maišomos su įvairiais saldintojais ir/arba skonio gerintojais, ir, kai reikia, emulgatoriais ir/arba suspendavimo agentais, o taip pat skiedikliais, tokiais kaip vanduo, etanolis, propilenglikolis ir įvairūs panašūs mišiniai.

Šios farmacinės kompozicijos pagal išradimą paprastai pateikiamos kaip forma, kurioje aktyvios medžiagos kiekis gali būti nuo 10 iki 100% viso svorio, labiau tinkamos tokios kompozicijos, kuriose šis kiekis yra nuo 10 iki 60%.

Naudojant išradimo junginį kaip hipolipideminį arba antiaterosklerotinį agentą, dozė ir jos skyrimo skaičius įvertinami atsižvelgiant į paciento lytį, svorį ir simptomų ryškumą, taip pat į numatomo terapinio efekto prigimtį ir laipsnį. Paprastai oraliniam taikymui labiau tinka skirti vienkartinės arba daugiartinės dozės nuo 10 iki 500 mg, o tai atitinka 0.15-7 mg/kg dienos dozė suaugusiam 70 kg sveriančiam žmogui.

Žemiau pateikiamas nelimituojantis pavyzdys iliustruoja tokio tipo kompoziciją.

5	Pavyzdys:
	Veiklioji medžiaga: junginys nr. 1.....50 mg
	Laktozė.....69 mg
	Dikalciio fosfatas.....69 mg
	Natrio karboksimetilceliuliozė.....10 mg
10	Magnio stearatas.....2 mg

Išradimas iliustruojamas nelimituojančiais pavyzdžiais, pateiktais žemiau, kur:

15 * visi nugarinimai vykdomi, jei nenurodyta kitaip, rotaciniame garintuve esant sumažintam slėgiui,

* temperatūros pateiktos Celsijaus skalėje ($^{\circ}\text{C}$),

20 * "kambario temperatūra" reiškia temperatūrą nuo 18 iki 25°C ,

* jei kitaip nenurodyta, reakcijos eiga sekama plonasluoksnės chromatografijos būdu (TLC),

25 * nauji junginiai atitinkamai charakterizuojami fizinėmis konstantomis: lydymosi temperatūra žymima l. t., virimo temperatūra žymima v. t., nurodant, jei reikia, slėgį milibaraais,

30 * branduolinio magnetinio rezonanso (BMR) spektrai, jei nenurodyta kitaip, yra protonų spektrai ir užrašyti prie 60 MHz pagal vidinį standartą - tetrametilsilaną, cheminiai poslinkiai pateikti milijoninėmis dalimis (ppm); signalams aprašyti naudojamos tokios santrumpos:

35 s = singletas, d = dubletas, dd = dubletų dubletas, t =

tripletas, q = kvartetas, hept. = heptetas, m = multipletas,

* junginių infraraudonieji spektrai užrašyti kalio bromide disperguotuose pavyzdžiuose, kai medžiagos kietos, ir plėvelėje - kai medžiagos skystos.

Pavyzdys 1:

10 N¹-[1-(7-azaindol-1-il)ciklopentilmetil] - N²-(2,6-diizopropilfenil) karbamidas (junginys nr. 1, formulė 1:
R₁=R₂=R₃=R₄=R₇=R₈=H, R₅-R₆=(CH₂)₄-, R₉=2,6-diizopropilfenil, X₄=N.

15 Stadija 1:

1-(7-azaindol-1-il) ciklopentanitrilas.

20 6.3 g (0.029 mol) 1,4- dibrombutano ir 4.16 g 7-azaindol-1-ilacetonitrilo 25 ml dimetilformamido (DMF) sulašinama į 1.4 g NaH suspensiją 30 ml DMF. Mišinys maišomas 4 valandas kambario temperatūroje, po to pridama 200 ml vandens ir mišinys ekstrahuojamas metileno chloridu. Organinė fazė džiovinama natrio sulfatu, po to filtruojama, filtratas nugarinamas, gauta liekana chromatografuojama per 85 g silikagelio (eliuentas: heksanas/CH₂Cl₂, po to CH₂Cl₂). Gaunamas skystis, kuris kristalizuojasi.

30 Išeiga = 4.45 g = 79%
TLC (SiO₂; heksanas/CH₃CO₂C₂H₅, 3:1): R_f = 0.43
IR: ν_{CN} = 2230 cm⁻¹
BMR (CDCl₃): 2.0 (m, 4H); 2.70 (m, 4H); 6.5 (d, 1H); 7.2 (m, 2H); 7.9 (dd, 1H); 8.4 (dd, 1H)

Stadija 2:

1-(7-azaindol-1-il) ciklopentilmetilaminas.

- 5 4.35 g (0.0206 mol) nitrilo, gauto stadijoje 1, hidrinama 6 valandas esant 70°C temperatūrai 60 ml etanolio, kuris prieš tai prisotinamas amoniaku ir dalyvaujant 2 g Renėjaus nikelio. Mišinys filtruojamas, nikelis plaunamas su 140 ml alkoholio ir tirpalas
- 10 nugarinamas iki sausumo. Tokiu būdu išskiriama skysta medžiaga.

Išeiga = 3.88 g = 87%

IR: ν_{NH_2} = 3380 cm^{-1}

- 15 BMR (CDCl_3): 0.9 (m, 2H); 1.7 (m, 4H); 2.3 (m, 4H); 3.3 (s, 2H); 6.35-8.25 (m, 5H)

Stadija 3:

- 20 N^1 -[1-(7-azaindol-1-il) ciklopentilmetil]- N^2 -(2,6-diizopropilfenil) karbamidas (junginys nr. 1).

- 2.03 g (0.01 mol) 2,6-diizopropilfenilizocianato sulašinama esant kambario temperatūrai į 2.15 g (0.01
- 25 mol) junginio, gauto stadijoje 2, tirpalą 50 ml eterio. Mišinys maišomas per naktį, kambario temperatūroje; gautos nuosėdos atskiriamos, plaunamos diizopropilo eteriu, po to heksanu ir džiovinamos. Svoris 2.15 g, l. t. = 147-149°C. Filtratas nugarinamas iki sausumo ir
- 30 chromatografuojamas per 46 g silikagelio (eliuentas: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, 1:1). Gaunama 1.5 g kietos medžiagos, l. t. = 143-145°C.

Bendra išeiga = 90%

- 35 IR: ν_{CO} = 1635 cm^{-1}

BMR (CDCl_3): 0.95 (s, 6H); 1.05 (s, 6H);
 1.8 (m, 4H); 2.3 (m, 4H); 3.15 (m, 2H); 3.7 (s, NH);
 3.8 (s, 1H); 5.55 (m, 1H); 5.8-7.8 (m, 8H)

5 Procentinė analizė ($\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}$ - MW = 418.59):

	C	H	N
apskaičiuota, %	74.61	8.19	13.39
rasta, %	74.32	8.28	13.32

Pavyzdys 2:

10 N^1 -[2-(7-azaindol-1-il)-2-alil-4-pentenil]- N^2 -(2,6-di-
 izopropilfenil) karbamidas (junginys nr. 2, formulė 1:
 $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{R}_7=\text{R}_8=\text{H}$, $\text{R}_9=2,6$ -diizo-propilfenil, $\text{R}_5=\text{R}_6=\text{CH}_2=$
 $\text{CH}-\text{CH}_2-$, $\text{X}_4=\text{N}$).

15 Stadija 1:

1-(7-azaindol-1-il)-2-alil-4-pentennitrilas.

20 Susintetintas pagal pavyzdžio 1 stadijos 1 metodiką,
 naudojant du alilo bromido ekvivalentus. Skystis.

Išeiga = 70%

25 BMR (CDCl_3): 3.05 (dd, 2H); 3.75 (dd, 2H); 4.86 (m,
 6H); 6.4 (d, 1H); 7.04 (dd, 2H); 7.4 (d, 1H); 7.9
 (d, 1H); 8.25 (d, 2H)

Stadija 2:

2-(7-azaindol-1-il)-2-alil-4-pentenaminas.

30

4 g junginio, gauto stadijoje 1, ištirpinama 40 ml
 eterio, ir pridedama 0.96 g (0.0253 mol) LiAlH_4
 suspensiją 100 ml eterio. Mišinys virinamas 3 valandas.
 Po to atvėsinaamas ir, esant kambario temperatūrai,

pridedama 5% natrio šarmo tirpalo, mišiniui nusistovėjus vandeninė fazė plaunama eteriu, eterinės fazės džiovinamos natrio sulfatu, filtruojamos ir filtratas nugarinamas. Gauta medžiaga yra skysta.

5 Išeiga = 3.3 g = 82%.

IR; ν NH₂ = 3400 cm⁻¹

BMR (CDCl₃): 1.2 (d, 1H); 2.6-3.4 (m, 4H); 3.5 (s, 2H); 4.75-5.9 (m, 6H); 6.4 (d, 1H); 7.0 (dd, 2H); 7.3 (d, 1H); 7.85 (d, 1H); 8.25 (d, 1H)

10

Stadija 3:

N¹-[2-(7-azaindol-1-il)-2-alil-4-pentenil]-N²-(2,6-diizopropilfenil) karbamidas (junginys nr. 2).

15

Susintetinta iš junginio, gauto stadijoje 2, pagal metodiką, aprašytą pavyzdžio 1 stadijoje 3.

Išeiga = 70%; l. t. = 118-120°C

20

IR; ν NH = 3207 cm⁻¹, ν CO = 1652 cm⁻¹

BMR (CDCl₃): 1.0 (d, 12H); 2.8 (d, 4H); 3.25 (m, 2H); 4.0 (d, 2H); 5-5.5 (m, 6H); 6.0-8.0 (m, 10H)

Procentinė analizė (C₂₈H₃₆N₄O - MW = 444.62):

25

	C	H	N
apskaičiuota, %	75.64	8.16	12.60
rasta, %	75.65	8.26	12.36

Pavyzdys 3:

30 N¹-[2-(7-azaindol-1-il)-2-alil-4-pentenil]-N²-(4-fluor-2-metilfenil) karbamidas (junginys nr. 3, formulė 1:
R₁=R₂=R₃=R₄=R₇=R₈=H, R₉=4-fluor-2-metilfenil, R₅=R₆=CH₂=CH-CH₂-, X₄=N).

Stadija 1:

2,2,2-trichlor-N-(4-fluor-2-metilfenil) acetamidas.

5 9.1 g (0.05 mol) trichloracetilchlorido ištirpinto 40 ml dichloretano, esant -5°C temperatūrai, pridedama i 6.25 g (0.05 mol) 4-fluor-2-metilanilino ir 75 ml dichlormetano ir 3.95 g (0.05 mol) piridino tirpalą. Tirpalas maišomas kambario temperatūroje, vieną valandą
10 ir išpilamas į ledinį vandenį, nusistovėjusi organinė fazė atskiriama, plaunama vandeniu ir džiovinama natrio sulfatu. Filtruojama, filtratas nugarinamas, liekana disperguojama heksane, gaunama ružavos spalvos kieta medžiaga.

15

Išeiga = 10.25 g = 75%; l. t. = $119-121^{\circ}\text{C}$
IR: $\nu_{\text{CO}} = 1698 \text{ cm}^{-1}$

Stadija 2:

20

N^1 -[2-(7-azaindol-1-il)-2-alil-4-pentenil] - N^2 -(4-fluor-2-metilfenil) karbamidas (junginys nr. 3).

25

Mišinys, sudarytas iš 1.2 g (1.45 mmol) junginio, gauto stadijoje 1, 1.58 g K_2CO_3 ir 1.13 g (1.45 mmol) amino, susintetinto pagal pavyzdžio 2 stadijos 2 metodiką, šildoma 1 valandą, esant 110°C temperatūrai, 15 ml DMF. Reakcijos mišinys išpilamas į ledinį vandenį, produktas ekstrahuojamas eteriu, organinė fazė plaunama vandeniu
30 ir džiovinama natrio sulfatu. Filtruojama, filtratas nugarinamas, gaunama 1.4 g kietos medžiagos, kuri chromatografuojama per silikagelį (eliuentas: heksanas/ CH_2Cl_2 , po to $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, 5:1).

35

Išeiga = 0.45 g = 25%; l. t. = $150-152^{\circ}\text{C}$
(diizopropilo eteris)
IR: $\nu_{\text{NH}} = 3344 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{CO}} = 1632 \text{ cm}^{-1}$

BMR (CDCl_3): 2.1(s, 3H); 2.9(m, 4H); 4(d, 2H);
4.8-6(m, 7H); 6.2(s, 1H); 6.3-8.0(m, 8H)

Procentinė analizė ($\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{OF}$ - MW = 392.48):

5

	C	H	N	F
apskaičiuota %	70.39	6.42	14.28	4.84
rasta, %	70.27	6.61	14.33	4.86

Pavyzdys 4:

10 N^1 -[2-(7-azaidol-1-il)-2-fenetil]- N^2 -(2,6-diizopropil-fenil) karbamidas (junginys nr. 4, formulė 1:
 $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{R}_5=\text{R}_7=\text{R}_8=\text{H}$, $\text{R}_9=2,6$ -diizopropilfenil, $\text{R}_6=\text{fenil}$,
 $\text{X}_4=\text{N}$).

Stadija 1:

15

7-aza-1-(2-nitro-1-feniletil)indolas.

Mišinys iš 2.36 g (0.02 mol) 7-azaindolo ir 3.3 g 2-fenil-1-nitroetilenų šildomas iki 80°C 5 valandas.

20 Reakcijos mišinys chromatografuojamas per 112 g aliuminio oksido (eliuentas: heksanas/ CH_2Cl_2 , 1:1, po to CH_2Cl_2 , po to $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, 5:1).

Išeiga = 2.4 g = 44%

25

BMR (CDCl_3): 5.15(dd, 1H); 5.7(dd, 1H); 6.4-7.5(m, 8H); 7.85(d, 1H); 8.3(d, 1H)

Stadija 2:

30

2-(7-azaindol-1-il)-2-feniletilaminas.

2.15 g (0.008 mol) junginio, gauto pirmoje stadijoje, hidrinama 50 ml etanolio esant slėgiui ir 70°C , dalyvaujant 1 g Renėjaus nikelio. Reakcijos mišinys

filtruojamas ir filtratas nugarinamas iki sausumo.
Gauta medžiaga yra skysta.

Išeiga = 1.8 g = 94%

5 IR: $\text{NH}_2 = 3367 \text{ cm}^{-1}$

BMR (CDCl_3): 2.35 (s, 2H); 3.6 (d, 2H); 6-8.4 (m, 11H)

Stadija 3:

10

N^1 -[2-(7-azaindol-1-il)-2-feniletil]- N^2 -(2,6-diizopropilfenil) karbamidas (junginys nr. 4).

15 Susintetintas iš junginio, gauto stadijoje 2, pagal metodiką, aprašytą pavyzdžio 1 stadijoje 3.

Išeiga = 65%; l. t. = 171-173°C

TLC: (SiO_2 ; heksanas/ $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, 1:1) $R_f = 0.6$

20 BMR (CDCl_3): 0.95 (d, 12H); 3.0 (m, 2H); 4.1 (m, 2H); 5.1 (m, 1H); 5.9 (m, 2H); 6.3-8.0 (m, 13H)

Procentinė analizė ($\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}$ - MW = 440.50):

	C	H	N
apskaičiuota, %	76.33	7.32	12.72
rasta, %	76.54	7.36	12.84

25

Pavyzdys 5:

30 Naudojant atitinkamas metodikas iš pavyzdžių 1-4 buvo susintetinti bendros formulės 1 junginiai (žr. lentelė 1), kur $R_4=R_7=R_8=\text{H}$ ir $R_9=2,6$ -diizopropilfenil.

Lentelėje panaudotos santrumpos Me, Et, nBu ir Ph atitinkamai žymi radikalus CH_3 -, CH_3CH_2 -, $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2$ -

ir C_6H_5- ; terminas iC_3H_7 , pateiktose schemose žymi radikala $(CH_3)_2CH-$.

Pavyzdys 6:

5

N^1 -[1-(7-azaindol-1-il)ciklopentilmetil]- N^2 -(2,4,6-trimetoksifenil)karbamidas (junginys nr. 35, formulė 1: $R_1=R_2=R_3=R_4=R_7=R_8=H$, $R_5-R_6=-(CH_2)_4-$, $R_9=2,4,6$ -trimetoksifenil, $X_4=N$).

10

Susintetintas iš junginio, gauto stadijoje 2, pagal metodiką, aprašytą pavyzdžio 3 stadijoje 2, naudojant 2,2,2-trichlor-N-(2,4,6-trimetoksifenil)acetamidą.

15

Išeiga = 62%; l. t. = 162-164°C

IR: $\nu_{NH} = 3394\text{ cm}^{-1}$; $\nu_{CO} = 1669\text{ cm}^{-1}$

BMR ($CDCl_3$): 1.5-2.8 (m, 8H); 3.6 (s, 6H); 3.75 (s, 6H); 4.5-5.8 (m, 3H); 6 (s, 2H); 6.25 (s, 1H); 6.5-7.5 (m, 2H); 7.5-8.1 (m, 2H)

20

Procentinė analizė ($C_{23}H_{28}N_4O_4$ - MW = 424.48):

	C	H	N
apskaičiuota, %	65.08	6.65	13.20
rasta, %	65.30	6.61	13.33

25

30

LENTELĖ 1

Junginio Nr.	X ₁ to X ₄	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₆	m. p. °C
5	X ₄ =N	2-H	3-H	H	Me	Me	140-142
6	X ₄ =N	1-Me	2-H	H	-(CH ₂) ₄ -		186-188
7	X ₂ =N	2-H	3-H	H	-(CH ₂) ₄ -		195.5-198
8	X ₄ =N	2-H	3-H	H	n-Bu	H	153-155
9	X ₄ =N	2-H	3-Et	H	-(CH ₂) ₄ -		142-144
10	X ₄ =N	2-H	3-H	H	-(CH ₂) ₅ -		133-135
11	X ₄ =N	2-H	3-Ph	6-Cl	-(CH ₂) ₄ -		amorphous
12	X ₄ =N	2-H	3-H	H	-CH ₂ -Ph	H	141.5-143
13	X ₁ =N	2-H	3-Et	H	-(CH ₂) ₄ -		194-196
14	X ₄ =N	2-H	3-H	H	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -		152-154
15	X ₄ =N	2-H	3-H	H	allyl	H	153-155
16	X ₄ =N	2-Me	3-Me	H	-(CH ₂) ₄ -		157-159
17	X ₄ =N	2-H	3-CH ₂ -Ph	H	-(CH ₂) ₄ -		129-131
18	X ₄ =N	2-H	3-n-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -		101-103
19	X ₄ =N	2-H	3-n-propyl	H	-(CH ₂) ₄ -		113-115
20	X ₄ =N	2-H	3-isopropyl	H	-(CH ₂) ₄ -		134-136
21	X ₄ =N	2-H	3-Ph	H	-(CH ₂) ₄ -		75-78
22	X ₄ =N	2-H	3-H	H	Et	H	180-182
23	X ₄ =N	2-H	3-CH ₂ -NMe ₂	H	-(CH ₂) ₄ -		128-130
24	X ₄ =N	2-H	3-SCH ₃	H	-(CH ₂) ₄ -		119-121
25	X ₄ =N	2-H	3-CH ₂ OH	H	-(CH ₂) ₄ -		amorphous
26	X ₄ =N	2-H	3-Et	5-Cl	-(CH ₂) ₄ -		141-142
27	X ₃ =N	2-H	3-H	H	-(CH ₂) ₄ -		184-186
28	X ₄ =N	2-H	3-Ph	4-Me	-(CH ₂) ₄ -		164-166
29	X ₄ =N	2-H	3-Me	H	-(CH ₂) ₄ -		132-134
30	X ₄ =N	2-H	3-(4-fluorophenyl)	H	-(CH ₂) ₄ -		amorphous
31	X ₄ =N	2-H	3-Ph	H	n-Bu	H	152-154
32	X ₄ =N	2-H	3-(4-methoxyphenyl)	H	-(CH ₂) ₄ -		150-151
33	X ₄ =N	2-H	3-COOCH ₃	H	-(CH ₂) ₄ -		190-192
34	X ₄ =N	2-H	3-n-hexyl	H	-(CH ₂) ₄ -		liquid

Pavyzdys 7:

5

Naudojant procesus, aprašytus pavyzdyje 6, buvo susintetinti junginiai, turintys bendrą formulę 1 (žr. lentelę 2), kur $R_1=R_2=R_3=R_4=R_7=R_8=H$, $R_5-R_6=-(CH_2)_4-$ ir $R_9=2,4,6$ -trimetoksifenil, $X_4=N$).

10

LENTELĖ 2

Junginio Nr.	R ₂	l.t., °C
36	4,6-dimetoksi-5-pirimidinil	174-176
37	2,6-dietilfenil	182-184
38	2-izopropilfenil	184-186
39	2,4-diizopropilfenil	174-176

Pavyzdys 8:

5

N¹-[1-(7-azaindol-1-il)ciklopentil-metil]-N¹-benzil-N²-(2,4-difluorofenil)karbamidas (junginys nr. 40, formulė 1: R₁=R₂=R₃=R₄=R₇=H, R₆=benzil, R₉=2,4-difluorofenil).

10

Stadija 1:

N-Benziliden-N-1-(7-azaindol-1-il)ciklopentilmetilaminas.

15

Mišinys, sudarytas iš 7 g junginio, paruošto pavyzdžio 1 stadijoje 2, 100 ml toluolo ir 3,8 g benzaldehido virinama 1,5 valandos, šalinant susidaranti vandenį. Mišinys nugarinamas iki sausumo, esant slėgiui 1 mm Hg stulpelio ir gaunama 9.75 g skystos medžiagos.

20

IR:νCN = 1645 cm⁻¹

Išeiga = 98%

Stadija 2:

25

N-Benzil-N-1-(7-azaindol-1-il)ciklopentilmetilaminas.

30

1.21 g natrio borhidrido mažomis porcijomis pridedama į 9.75 g junginio, gauto stadijoje 1, tirpalą 100 ml metanolio, palaikant temperatūrą tarp 0 ir 5°C. Mišinys maišomas 10 min, esant 0°C, po to 2 val esant kambario temperatūrai. Tirpalas išpilamas į ledinį vandenį, produktas ekstrahuojamas eteriu, eterinis ekstraktas

plaunamas druskos tirpalu ir džiovinamas Na_2SO_4 .
Tirpiklis nugarinamas.

IR: $\nu\text{NH} = 3340 \text{ cm}^{-1}$

5 Išeiga = 8.4 g = 85%

BMR (CDCl_3): 1-3.6 (m, 9H); 3.1 (s, 2H);
3.45 (s, 2H); 6.3 (d, 1H); 6.7-7.5 (m, 7H);
7.8 (dd, 1H); 8.2 (dd, 1H)

10 Stadija 3:

N^1 -[(7-azaindol-1-il)ciklopentil-metil]- N^1 -benzil- N^2 -
(2,4-difluorfenil)karbamidas.

15 1.8 g 2,4-difluorfenilizocianato lašinama, esant
žemesnei nei 20°C temperatūrai, į mišinį, sudarytą iš
3,97 g junginio, gauto stadijoje 2, ir 50 ml heksano.
Mišinys maišomas per naktį, iškritusios nuosėdos
nufiltruojamos, plaunamos heksanu ir perkristalinamos
20 iš 120 ml diizopropilo eterio.

IR: $\nu\text{NH} = 3306 \text{ cm}^{-1}$; $\nu\text{CO} = 1638 \text{ cm}^{-1}$

Išeiga = 3.3 g = 55%

TLC (SiO_2 ; heksanas/AcOEt, 1:1): $R_f=0.66$

25 BMR (CDCl_3): 1.5-2.8 (m, 8H); 4.05 (s, 2H);
4.1 (s, 2H); 6.3-8.2 (m, 14H)

Procentinė analizė ($\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$ - MW = 460.53):

	C	H	N	F
apskaičiuota, %	70.43	5.69	12.17	8.25
rasta, %	70.66	5.77	12.16	8.20

30

Pavyzdys 9:

N¹-[1-(3-brom-7-azaindol-1-il)-ciklopentilmetil]-N²-
 (2,6-diizopropilfenil)karbamidas (junginys nr. 41,
 formulė 1) R₁=R₃=R₄=R₇=R₈=H, R₂=Br, R₅-R₆=(CH₂)₄, R₉=
 2,6-diizopropilfenil, X₄=N).

0.76 g bromo ištirpinto 9 ml anglies tetrachlorido,
 lašinama į 2 g junginio nr. 1 ištirpinto 20 ml
 chloroformo, palaikant temperatūrą tarp 0 ir 10°C.
 Mišinys dar maišomas 2 valandas kambario temperatūroje,
 po to jis neutralizuojamas natrio šarmu, produktas
 ekstrahuojamas metileno chloridu, organinis ekstraktas
 plaunamas vandeniu, džiovinamas Na₂SO₄ ir filtruojamas,
 filtratas nugarinamas iki sausumo. Gauta liekana
 perkristalinama iš 60 ml diizopropilo eterio

Išeiga = 1.1 g = 46%; l. t. = 137-139°C
 TLC (SiO₂; heksanas/AcOEt, 1:1): R_f=0.69
 BMR (CDCl₃): 1(d, 12H); 1.8(m, 4H); 2.2(m, 4H);
 3.1(m, 2H); 3.7(d, 2H); 5.3(m, 1H); 5.9(s, 1H);
 6.75-7.9(m, 14H);

Procentinė analizė (C₂₆H₃₃BrN₄O- MW = 497.48):

	C	H	N	Br
apskaičiuota, %	62.77	6.69	11.26	16.06
rasta, %	62.78	6.81	11.35	16.16

Pavyzdys 10:

N¹-[1-(3-chlor-7-azaindol-1-il)ciklopentilmetil]-N²-
 (2,6-diizopropilfenil)karbamidas (junginys nr. 42,
 formulė 1: R₁=R₃=R₄=R₇=R₈=H, R₂=Cl, R₅-R₆=(CH₂)₄, R₉=2,6-
 diizopropilfenil, X₄=N).

0.93 g N-chlorsukcinimido mažomis porcijomis dedama į
 2.64 g junginio 1 tirpalą 75 ml metanolio, palaikant

žemesnę nei 25°C temperatūrą. Po to mišinys maišomas 5 valandas kambario temperatūroje, tada pridedama dar 0.186 g N-chlorsukcinimido ir mišinys maišomas per naktį. Mišinys išpilamas į vandenį, produktas ekstrahuojamas eteriu, eterinis ekstraktas plaunamas vandeniu ir džiovinamas Na₂SO₄. Produktas gryninamas chromatografuojant per silikagelį (eliuentas: heksanas/etilo acetatas, 3:1, po to 2:1); gautas produktas perkristalinamas iš heptano.

10

Išeiga = 0.8 g = 28%; l. t. = 153-155°C

TLC (SiO₂; heksanas/AcOEt, 1:1): R_f=0.65

BMR (CDCl₃): 1(d, 12H); 1.8(m, 4H); 2.2(m, 4H); 3.1(m, 2H); 3.75(d, 2H); 5.3(m, 1H); 6.0(s, 1H);

15

6.8-7.9(m, 14H)

Procentinė analizė (C₂₆H₃₃ClN₄O - MW = 453.03):

	C	H	N	Cl
apskaičiuota, %	68.93	7.34	12.37	7.83
rasta, %	68.72	7.75	12.30	8.13

20

Pavyzdys 11:

N¹-[1-(3-metoksimetil-7-azaindol-1-il) ciklopentilmetil]-N²-(2,6-diizopropilfenil)karbamidas (junginys nr. 43, formulė 1: R₁=R₃=R₄=R₇=R₈=H, R₂=-CH₂-O-CH₃, R₅-R₆=-(CH₂)₄-, R₉=2,6-diizopropilfenil, X₄=N).

25

Stadija 1:

1-(3-Formil-7-azaindol-1-il)ciklopentannitrilas.

30

28.3 g nitrilo, kuris susintetintas pavyzdžio 1 stadijoje 1, ir ištirpintas 60 ml DMF, pridedama į atšaldytą iki 0°C tirpalą, kuris sudarytas iš 13.55 ml POCl₃ ir 70 ml DMF, palaikant reakcijos mišinio

temperatūra tarp 1 ir 3°C; po to reakcijos mišinys šildomas 45 valandas esant 70°C temperatūrai, išpilamas į vandenį ir išdžiovinamas iki sausumo, gauta liekana disperguojama vandenyje ir nufiltruojama.

5

Išeiga = 31.2 g = 97%; l. t. = 116-118°C

Stadija 2:

10 1-(3-hidroksimetil-7-azaindol-1-il)ciklopentannitrilas.

0.45 g natrio borhidrido pridedama mažomis porcijomis į 4.6 g junginio, gauto stadijoje 1, ištirpinto 80 ml metanolio, palaikant temperatūrą tarp 20 ir 25°C.

15 Mišinys maišomas 2 valandas, po to pridedama 2 ml vandens, mišinys nugarinamas. Liekana tirpinama dichlormetane, dichlormetaninis tirpalas plaunamas vandeniu, džiovinamas Na_2SO_4 , filtruojamas ir nugarinamas, liekana gryninama chromatografuojant per silikagelį (eliuentas: etilo acetatas/heksanas, 8:2).

20

Išeiga = 3.7 g = 80%; skystis

Stadija 3:

25

1-(3-metoksimetil-7-azaindol-1-il)ciklopentannitrilas.

3.7 g junginio, gauto stadijoje 2, ištirpinama 30 ml DMF ir pridedama į 0.7 g NaH (60% suspensija alyvoje), suspenduoto 20 ml DMF. Mišinys maišomas 30 min kambario temperatūroje, po to 10 min šildomas, esant 40°C; po to pridedama 2,6 g metilo jodido ir dar maišoma 7 valandas kambario temperatūroje; tada pridedama vandens, mišinys nugarinamas iki sausumo, liekana tirpinama vandenyje ir ekstrahuojama eteriu, organinė fazė džiovinama natrio sulfatu ir po to filtruojama, filtratas nugarinamas ir liekana disperguojama diizopropilo eteriye.

35

Išeiga = 1.9 g = 46%; l. t. = 78-80°C

TLC (SiO₂; AcOEt): R_f=0.33

5 Stadija 4:

1-(metoksimetil-7-azaindol-1-il)ciklopentilaminas.

10 Susintetintas iš junginio, gauto stadijoje 3, pagal metodiką, aprašytą pavyzdžio 1 stadijoje 2.

Išeiga = 99%. Tolesnėje stadijoje naudojamas nevalytas produktas.

15 Stadija 5:

N¹-[1-(3-metoksimetil-7-azaindol-1-il)ciklopentilmetil]
-N²-(2,6-diizopropilfenil) karbamidas (junginys nr. 43).

20 Susintetintas iš junginio, gauto stadijoje 4, pagal metodiką, aprašytą pavyzdžio 1 stadijoje 3. Gautas produktas chromatografuojamas per silikagelį (eliuentas: AcOEt/heksanas, 7:3).

25 Išeiga = 94%; skystis

IR: νCO = 1669 cm⁻¹

BMR (CDCl₃): 1.05 (d, 12H); 1.5-2.5 (m, 8H); 2.8-3.1 (m, 2H); 3.25 (s, 3H); 3.25-4 (m, 3H); 5.95 (s, 2H); 5.5-8 (m, 8H)

30

Procentinė analizė (C₂₈H₃₈N₄O₂ - MW = 462.61):

	C	H	N
apskaičiuota, %	72.69	8.28	12.11
rasta, %	72.91	8.52	12.30

Pavyzdys 12:

N^1 -{1-[3-(2-dietilaminoetoksimetil)-7-azaindol-1-il]
 ciklopentilmetil} - N^2 -(2,4-diizopropilfenil) karbamidas
 5 (junginys nr. 44, formulė 1: $R_1=R_3=R_4=R_7=R_8=H$, $R_2=-CH_2CH_2-$
 $O-CH_2CH_2-N(C_2H_5)_2$, $R_5-R_6=-(CH_2)_4-$, $R_9=2,6$ -diizopropilfe-
 nil, $X_4=N$).

Stadija 1:

10

1-(3-Dietilaminoetoksimetil-7-azaindol-1-il)ciklopen-
 tannitrilas.

7 g junginio, gauto pavyzdžio 1 stadijoje 2, tirpinama
 15 80 ml DMF, pridedama 1.16 g NaH (60% suspensija
 alyvoje), suspenduoto 30 ml DMF. Mišinys maišomas 30
 min. esant $40^\circ C$, po to pridedama 3.93 g chloretil-
 dietilamino, ištirpinto 30 ml DMF ir maišoma dar 30
 valandų kambario temperatūroje; mišinys praskiedžiamas
 20 vandeniu ir nugarinamas iki sausumo, liekana tirpinama
 vandenyje ir vandeninė fazė ekstrahuojama eteriu.
 Organinė fazė yra džiovinama natrio sulfatu; liekana
 chromatografuojama per silikagelį (eliuentas: etilo
 acetatas).

25

Išeiga = 3.4 g = 34%; skystis

TLC (SiO_2 ; AcOEt): viena dėmė

Stadija 2:

30

1-(3-Dietilaminoetoksimetil-7-azaindol-1-il)ciklopen-
 tilmetilaminas.

Susintetintas iš junginio, gauto stadijoje 1, pagal
 35 metodiką, aprašytą pavyzdžio 1 stadijoje 2.

Išeiga = 93%. Tolesnėje stadijoje šis junginys naudojamas nevalytas.

Stadija 3:

5

N¹-[1-[3-(2-dietilaminoetoksimetil)-7-azaindol-1-il]ciklopentilmetil]-N²-(2,4-diizopropilfenil) karbamidas (junginys nr. 44)

10

Susintetintas iš junginio, gauto stadijoje 2, pagal metodiką, aprašytą pavyzdžio 1 stadijoje 3. Gautas produktas chromatografuojamas per silikagelį (eliuentas: tetrahidrofuranas).

15

TLC (SiO₂; THF): R_f=0.47

Išeiga = 88%; skystis

IR: νCO = 1655 cm⁻¹

BMR (CDCl₃): 0.7-2.0 (m, 18H); 2-2.8 (m, 14H); 4.0 (m, 7H); 4.5 (s, 2H); 5.0-8 (m, 8H)

20

Procentinė analizė (C₃₃H₄₉N₅O₂ - MW = 547.76):

	C	H	N
apskaičiuota, %	72.36	9.02	12.79
rasta, %	72.07	8.89	12.38

Pavyzdys 13:

25

N¹-[1-(3-etenil-7-azaindol-1-il)-ciklopentilmetil]-N²-(2,6-diizopropilfenil)karbamidas (junginys nr. 45, formulė 1: R₁=R₃=R₄=R₇=R₈=H, R₂=3-CH=CH₂, R₅-R₆=(CH₂)₄, R₉=2,6-diizopropilfenil, X₄=N).

30

Stadija 1:

1-(3-etenil-7-azaindol-1-il)ciklopentannitrilas.

6.25 ml butilličio tirpalo heksane (1.6N) sulašinama i
3.6 g metiltrifosfonio bromido tirpalą 50 ml THF,
mišinys maišomas 15 min. kambario temperatūroje, po to
pridedama 2.4 g junginio, susintetinto pavyzdžio 11
5 stadijoje 1, kuris ištirpintas 25 ml THF. Mišinys
maišomas 24 val, po to virinamas 4.5 val. Tada jis
praskiedžiamas vandeniu, produktas ekstrahuojamas
metileno chloridu, organinė fazė džiovinama natrio
sulfatu ir filtruojama, po to filtratas nugarinamas ir
10 chromatografuojama per silikagelį (eliuentas: metileno
chloridas).

Išeiga = 1.4 g = 58%

TLC (SiO₂; AcOEt): R_f=0.94

15

Stadija 2:

1-(3-etenil-7-azaindol-1-il)-ciklopentilmetilaminas.

20

Susintetintas iš junginio, gauto stadijoje 1, pagal
metodiką, aprašytą pavyzdžio 2 stadijoje 2.

Išeiga = 99%. Tolesnėje stadijoje šis junginys
naudojamas nevalytas.

25

Stadija 3:

N¹-[1-(3-etenil-7-azaindol-1-il)-ciklopentilmetil]-N²-
(2,6-diizopropilfenil)karbamidas (junginys nr. 45).

30

Susintetintas iš junginio, gauto stadijoje 2, pagal
metodiką, aprašytą pavyzdžio 1 stadijoje 3. Gautas
produktas chromatografuojamas per silikagelį (eliuen-
tas: AcOEt/heksanas, 7:3, po to 1:1).

35

TLC (SiO₂; AcOEt/heksanas, 8:2): R_f=0.85

Išeiga = 70%; kietas amorfinis junginys

IR: CO = 1669 cm⁻¹

Procentinė analizė ($C_{28}H_{36}N_4O$ - MW = 444.6):

	C	H	N
apskaičiuota, %	75.64	8.16	12.60
rasta, %	75.61	8.24	12.88

Pavyzdys 14:

5

N^1 -(1-[3-(2-feniletėn-1-il)-7-azaindol-1-il]-ciklopentilmetil)- N^2 -(2,6-diizopropilfenil)karbamidas (junginys nr. 46, formulė 1: $R_1=R_3=R_4=R_7=R_8=H$, $R_2=3-CH=CH-C_6H_5$, $R_5=R_6=-(CH_2)_4-$, $R_9=2,6$ -diizopropilfenil), $X_4=N$).

10

Stadija 1:

1-[3-(2-feniletėn-1-il)-7-azaindol-1-il]-ciklopentanitrilas.

15

10.4 ml n-butillio tirpalo heksane (1.6N) sulašinama, esant $10^\circ C$, į 6.5 g benziltrifenilfosfonio chlorido tirpalą 40 ml toluolo; mišinys maišomas 1 valandą kambario temperatūroje, po to pridedama 4 g junginio, gauto pavyzdžio 11 stadijoje 1, kuris ištirpintas 60 ml toluolo. Mišinys maišomas 2.5 val, po to šildomas 1 val, esant $60^\circ C$. Praskiedžiama vandeniu, nusistovėjusi organinė fazė atskiriama, džiovinama natrio sulfatu ir filtruojama, filtratas nugarinamas ir liekana chromatografuojama per silikagelį (eliuentas: metileno chloridas). Gautas produktas disperguojamas diizopropilo eteryje.

20

25

30

Išeiga = 2.5 g = 48%; l. t. = $172-175^\circ C$

TLC (SiO_2 ; AcOEt): viena dėmė

Stadija 2:

1-[3-(2-feniletėn-1-il)-7-azaindol-1-il] ciklopentil-
metilaminas.

5 Susintetintas iš junginio, gauto stadijoje 1, pagal
metodiką, aprašytą pavyzdžio 2 stadijoje 2.

Išeiga = 99%. Sekančioje stadijoje šis
junginys naudojamas nevalytas.

10 Stadija 3:

N^1 -{1-[3-(2-feniletėn-1-il)-7-azaindol-1-il] ciklopentilmetil} - N^2 -(2,6-diizopropilfenil) karbamidas (junginys
nr. 46).

15

Susintetintas iš junginio, gauto stadijoje 2, pagal
metodiką, aprašytą pavyzdžio 1 stadijoje 3. Gautas
produktas chromatografuojamas per silikagelį (eliuentas: AcOEt/heksanas, 9:1, po to 1:1).

20

TLC (SiO_2 ; AcOEt/heksanas): $R_f=0.85$

Išeiga = 15%; kietas amorfinis junginys

IR: $\text{CO} = 1669 \text{ cm}^{-1}$

25 Procentinė analizė ($\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O} + 1/2\text{H}_2\text{O}$ - MW = 532.69):

	C	H	N
apskaičiuota, %	77.09	7.80	10.58
rasta, %	77.30	7.80	10.42

Pavyzdys 15:

30 N^1 -{1-[3-(2-metoksikarboniletėn-1-il)-7-azaindol-1-il] ciklopentilmetil} - N^2 -(2,6-diizopropilfenil) karbamidas
(junginys nr. 47, formulė 1: $R_1=R_3=R_4=R_7=R_8=\text{H}$, $R_2=-\text{CH}=\text{CHCOOCH}_3$, $R_5-R_6=-(\text{CH}_2)_4-$, $R_9=2,6\text{-diizopropilfenil}$, $X_4=\text{N}$).

- Mišinys, sudarytas iš 5 ml metilakrilato, 25 ml DMF, 25 ml trietilamino, 0.05 g paladžio acetato, 0.18 g tritolilfosfino ir 5 g junginio 41, šildomas iki virimo. Po 6 valandų virinimo pridedama dar 0.05 g
- 5 paladžio acetato ir 0.18 g tritolilfosfino, mišinys virinamas 6 valandas, nugarinamas iki sausumo ir praskiedžiamas vandeniu, produktas ekstrahuojamas metileno chloridu, organinė fazė plaunama vandeniu, džiovinama natrio sulfatu ir filtruojama, filtratas
- 10 nugarinamas ir liekana chromatografuojama per silikagelį (eliuentas: etilo acetatas/heptanas, 2:3). Gautas produktas disperguojamas diizopropilo eteryje, filtruojamas ir gryninamas chromatografiniu būdu, esant vidutiniškam slėgiui (eliuentas: etilo acetatas/heptanas, 1:1). Gautas junginys disperguojamas diizopropilo eteryje.

Išeiga = 0.4 g = 7.9%; l. t. = 120-122°C

IR: ν_{CO} = 1702 cm^{-1} ir 1667 cm^{-1}

- 20 BMR (CDCl_3): 1.0 (d, 12H); 1.8-2.25 (m, 8H); 3.8 (s+m, 5H); 5.1 (t, 1H); 6.0 (s, 1H); 6.2 (d, 1H); 6.9-8.1 (m, 8H)

Procentinė analizė ($\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_3$ - MW = 502.64):

25

	C	H	N
apskaičiuota, %	71.68	7.62	11.15
rasta, %	71.62	7.75	11.15

Pavyzdys 16:

- N^1 -[1-(3-piperidin-7-azaindol-1-il) ciklopentilmetil] -
- 30 N^2 -(2,4-diizopropilfenil(karbamidas (junginys nr. 48, formulė 1: $\text{R}_1=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{R}_7=\text{R}_8=\text{H}$, R_2 =piperidinil, $\text{R}_5-\text{R}_6=-(\text{CH}_2)_4-$, $\text{R}_9=2,6$ -diizopropilfenil, $\text{X}_4=\text{N}$).

Stadija 1:

1-(3-brom-7-azaindol-1-il)-ciklopentannitrilas.

- 5 Susintetintas iš junginio, gauto pavyzdžio 1 stadijoje 1, pagal metodiką, aprašytą pavyzdyje 9.

Išeiga = 77%; l. t. = 143-145°C

10 Stadija 2:

1-(3-piperidino-7-azaindol-1-il)ciklopentannitrilas.

- 15 2.9 g junginio, gauto stadijoje 1, ištirpinto 30 ml piperidino, šildoma autoklave esant 205°C 5 valandas. Po to mišinys šildomas 4 valandas esant 220°C. Mišinys skiedžiamas vandeniu, produktas ekstrahuojamas eteriu, organinė fazė plaunama vandeniu, džiovinama natrio sulfatu filtruojama ir filtratas nugarinamas. Liekana
20 chromatografuojama ant aliuminio oksido (eliuentas: metileno chloridas, po to - etilacetatas).

Išeiga = 0.4 g = 13%

IR: $\nu_{\text{CN}} = 2228 \text{ cm}^{-1}$

- 25 BMR (CDCl_3): 1.5-2.2 (m, 10H); 2.5-3.1 (m, 8H);
6.6 (s, 1H); 6.95-4 (m, 1H); 5.9 (dd, 1H);
8.3 (dd, 1H)

Stadija 3:

30

1-(3-piperidino-7-azaindol-1-il)ciklopentilmetilaminas.

Susintetintas iš junginio, gauto stadijoje 2, pagal metodiką, aprašytą pavyzdžio 2 stadijoje 2.

35

TLC (SiO_2 ; $\text{EtOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$): viena dėmė

IR: $\nu_{\text{NH}_2} = 3370 \text{ cm}^{-1}$ ir 3300 cm^{-1}

Stadija 4:

N^1 -[1-(3-piperidin-7-azaindol-1-il)ciklopentilmetil]- N^2 -(2,4-diizopropilfenil)karbamidas (junginys nr. 48).

5

Susintetintas iš junginio, gauto stadijoje 3, pagal metodiką, aprašytą pavyzdžiui stadijoje 3. Gautas produktas chromatografuojamas per silikagelį (eliuentas: AcOEt/heptanas, 1:1, po to AcOEt/heptanas, 45:55).

10

Išeiga = 43%; kietas amorfinis junginys

IR: $\nu_{CO} = 1668 \text{ cm}^{-1}$

BMR ($CDCl_3$): 1.05(d, 12H); 1.7-2.2(m, 14H);

6.9(m, 4H); 3.1(m, 2H); 3.75(d, 2H); 5.8(q, 2H);

15

6.55(s, 1H); 6.3-7.3(m, 4H); 7.45(dd, 1H);

7.75(dd, 1H)

Procentinė analizė ($C_{31}H_{43}N_5O$ - MW = 501.69):

	C	H	N
apskaičiuota, %	74.21	8.64	13.96
rasta, %	74.19	8.73	13.86

20

Pavyzdys 17:

N^1 -[(7-azaindol-1-il)-ciklopentilmetil]- N^2 -(2,6-diizopropilfenil)karbamido hidrochloridas (junginys nr. 49, formulė 1: $R_1=R_2=R_3=R_4=R_7=R_8=H$, $R_5-R_6=-(CH_2)_4-$, $R_9=2,6$ -diizopropilfenil, $X_4=N$).

25

1.05 g junginio 1 tirpinama 25 ml etanolio ir pridedama 1 ml 6 N HCl tirpalo etanolyje. Maišoma 48 valandas, po to mišinys nugarinamas, liekana ekstrahuojama 25 ml etilo acetato ir mišinys šildomas iki užvirimo, po to atšaldomas ir filtruojamas.

30

Išeiga = 0.8 g = 72%; l. t. = 178-180°C

IR: $\nu_{\text{NH}} = 3222, 3263$ ir 3333 cm^{-1} ; $\nu_{\text{CO}} = 1685 \text{ cm}^{-1}$

BMR (CDCl_3): 1.05(d, 12H); 1.8-2.45(m, 8H); 3(m, 2H); 3.9(s, 2H); 6-8(m, 8H)

5

Procentinė analizė ($\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{ClN}_4\text{O}$ - MW = 455.03):

	C	H	N	Cl
apskaičiuota, %	68.63	7.75	12.31	7.79
rasta, %	68.97	7.88	12.12	7.86

Pavyzdys 18:

10

N^1 -[1-(7-azaindol-1-il) ciklopentilmetil]- N^1 -benzil- N^2 -(2,4-diizopropilfenil)karbamidas (junginys nr. 50, formulė 1: $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{R}_7=\text{H}$, $\text{R}_5-\text{R}_6=-(\text{CH}_2)_4-$, $\text{R}_8=\text{benzil}$, $\text{R}_9=2,6$ -diizopropilfenil, $\text{X}_4=\text{N}$).

15

Susintetintas iš junginio, gauto pavyzdžio 8 stadijoje 2, pagal metodiką, aprašytą pavyzdžio 1 stadijoje 3. Gautas produktas chromatografuojamas per silikagelį (eliuentas: CH_2Cl_2 /heksanas, 1:1).

20

Išeiga = 53%; l. t. = 70-72°C

IR: $\nu_{\text{CO}} = 1651 \text{ cm}^{-1}$

BMR (CDCl_3): 1.1(d, 12H); 1.8(m, 4H);

2.5(m, 4H); 3.0(m, 2H); 4.0(s, 3H);

25

4.1(s, 2H); 6.4-8.1(m, 13H)

Procentinė analizė ($\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}$ - MW = 508.71):

	C	H	N
apskaičiuota, %	77.92	7.93	11.01
rasta, %	78.18	8.05	11.16

30

Pavyzdys 19:

N^1 -[2-(3-etil-7-azaindol-1-il)-heksil]- N^2 -(2,6-diizopropilfenil)karbamido hidrochloridas (junginys nr. 51, formulė 1: $R_1=Et$, $R_2=R_3=R_4=R_6=R_7=R_8=H$, $R_5=Bu$, $R_9=2,6$ -diizopropilfenil).

Atitinkama bazė sintetinama iš 2-(3-etil-7-azaindol-1-il)-heksanamino pagal metodiką, aprašytą pavyzdžio 1 stadijoje 3. Hidrochloridas sintetinamas pagal metodiką, nurodytą pavyzdyje 17.

Išeiga = 46%; l. t. = 130-133°C

IR: $\nu_{CO} = 1680 \text{ cm}^{-1}$

15

Procentinė analizė ($C_{28}H_{41}ClN_4O$ - MW = 485.12):

	C	H	N	Cl
apskaičiuota, %	69.33	8.52	11.55	7.31
rasta, %	69.12	8.62	11.42	7.27

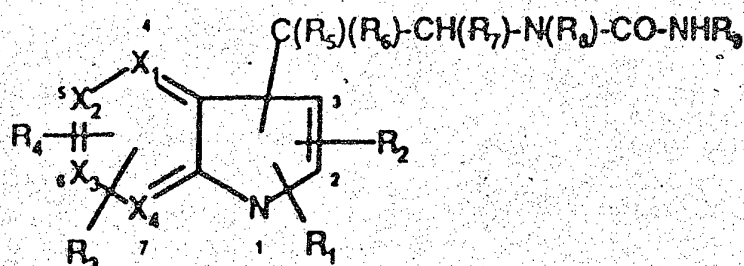
20

25

30

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys, parinktas iš grupės, kuri sudaryta iš azainodolo junginių, turinčių formulę 1,



kurioje

viena iš grupių X -X yra azotas, kitos yra CH;

R_1 ir R_2 , kurie yra pakaitai azainodolo žiedo 1, 2 arba 3 padėtyje, ir nepriklausomai vienas nuo kito gali būti vandenilis, tiesus ar šakotas C_1-C_{12} alkilo radikalas, arba C_2-C_6 alkenilo radikalas, pakeistas arba nepakeistas omega-padėtyje pasirinktinai karboksilo grupe, C_1-C_3 alkilkarboksilatu arba fenilu; R_1 ir R_2 taip pat gali būti C_3-C_8 cikloalkilo arba C_3-C_8 cikloalkenilo radikalai, arba- jei jie yra 2 arba 3 azainodolo žiedo padėtyje - halogeno atomas arba C_1-C_6 alkiltioradikalas; R_1 ir R_2 taip pat gali būti fenilas arba benzilas, nepakeisti arba turintys nuo vieno iki trijų pakaitų pasirinktinai iš halogenų ir C_1-C_4 alkilo, C_1-C_4 alkoksi bei C_1-C_4 alkiltioradikalų, arba tienilo ar piridilo grupių, kurios gali turėti pakaitą pasirinktinai iš halogenų ir C_1-C_4 alkilo bei C_1-C_4 alkoksiradikalų; vienas iš R_1 ir R_2 gali būti taip pat pasirinktinai hidroksimetilas, $(C_1-C_4$ alkoksi)metilas, N,N-di(C_1-C_4 alkil)amino (C_1-C_4 alkil)oksimetilas, piperidinas, karboksilas, C_1-C_3 alkilkarboksilatas arba kitas vandenilis;

5 R_3 ir R_4 , kurie gali būti pakaitais azaindolo žiedo 4-oje, 5-oje, 6-oje arba 7-oje padėtyje su sąlyga, kad šiose padėtyse yra anglies atomas, kiekvienas iš jų gali būti pasirinktinai vandenilis arba halogenas, C_1 - C_6 alkilas, C_1 - C_6 alkoksi-, C_1 - C_6 alkiltioradikalas arba C_3 - C_8 cikloalkilas;

10 grupė $-C(R_5)(R_6)-CH(R_7)-N(R_8)-CO-NH-R_9$ gali būti prijungta azaindolo žiedo 1-oje, 2-oje arba 3-ioje padėtyje su sąlyga, kad tuo atveju, kai azaindolo žiedo 1-oje padėtyje esantis azoto atomas nepakeistas viena iš grupių R_1 , R_2 arba $-C(R_5)(R_6)-CH(R_7)-N(R_8)-CO-NH-R_9$, jis pakeistas vandenilio atomu;

15 R_5 ir R_6 gali būti pasirinktinai vandenilis, C_1 - C_{12} alkilas, C_2 - C_6 alkenilas, C_3 - C_8 cikloalkilas, C_3 - C_8 cikloalkenilas, C_2 - C_{12} alkoksialkilas arba C_2 - C_{12} alkiltioalkilas arba, kaip alternatyva, R_5 ir R_6 kartu sudaro alkileninę grandinę, kurios formulė $-(CH_2)_p-$, kuri gali būti pakeista vienu arba dviem C_1 - C_4 alkilais, kur p gali turėti reikšmes nuo 3 iki 7, arba alkilenoksialkileninę grandinę, kurios formulė $-(CH_2)_x-O-(CH_2)_y$, kur x ir y nepriklausomai vienas nuo kito
20 gali turėti reikšmes 1 arba 2;

25 R_7 yra pasirinktinai vandenilis, C_1 - C_6 alkilas ir C_3 - C_8 cikloalkilas;

30 vienas iš pakaitų R_5 - R_7 taip pat gali būti fenilas arba benzilas, nepakeistas arba turintis nuo vieno iki trijų pakaitų, tarp kurių gali būti halogenas, C_1 - C_4 alkilas, alkoksi- ir alkiltio radikalas;

35 R_8 yra pasirinktinai vandenilis, C_1 - C_{12} alkilas, C_3 - C_8 cikloalkilas ir benzilas, kuris yra nepakeistas arba

turi nuo vieno iki trijų pakaitų, tarp kurių gali būti halogenas, C_1-C_4 alkilas, alkoksi- ir alkiltioradikalas;

5 R_9 yra fenilas, nepakeistas arba turintis nuo vieno iki trijų pakaitų, tarp kurių gali būti halogenas ir C_1-C_4 alkilas, C_1-C_4 alkoksi- ir C_1-C_4 alkiltioradikalas; arba, kaip alternatyva, R_9 yra 1- arba 2-naftilo radikalas arba penkianaris ar šešianaris heterociklas, turintis vieną arba du heteroatomus, kurie gali būti
10 sieros, deguonies arba azoto atomai, kondensuotas arba nekondensuotas su benzolo žiedu ir atitinkamai pakeistas vienu arba dviem pakaitais, tarp kurių gali būti halogenas, C_1-C_4 alkilas ir C_1-C_4 alkoksiradikalas.

15 2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad viena iš grupių X_1-X_4 yra azotas, o kitos yra CH;

R_1 ir R_2 , kurie gali būti pakaitais azaindolo žiedo 1-oje, 2-oje arba 3-ioje padėtyje, nepriklausomai vienas
20 nuo kito gali būti vandenilis, arba tiesus ar šakotas C_1-C_{12} alkilas, arba C_2-C_6 alkenilas, C_3-C_8 cikloalkilas; C_3-C_8 cikloalkenilas, C_1-C_6 alkiltioradikalas arba - jei jie yra 2 arba 3 azaindolo žiedo padėtyje - halogenas; R_1 ir R_2 taip pat gali būti fenilas arba benzilas,
25 nepakeisti arba turintys nuo vieno iki trijų pakaitų pasirinktinai iš halogenų ir C_1-C_4 alkilo, alkoksi- bei alkiltioradikalų;

R_3 ir R_4 , kurie gali būti pakaitais azaindolo žiedo 4-oje, 5-oje, 6-oje arba 7-oje padėtyse su sąlyga, kad
30 šiose padėtyse yra anglies atomas, kiekvienas iš jų gali būti vandenilis, halogenas, C_1-C_6 alkilas, C_1-C_6 alkoksi- arba C_1-C_6 alkiltioradikalas ir C_3-C_8 cikloalkilo radikalas;

35 grupė $-C(R_5)(R_6)-CH(R_7)-N(R_8)-CO-NH-R_9$ gali būti prijungta azaindolo žiedo 1-oje, 2-oje arba 3-ioje padėtyje su

sąlyga, kad tuo atveju kai azaindolo žiedo 1-oje padėtyje esantis azoto atomas nepakeistas viena iš grupių R_1 , R_2 arba $-C(R_5)(R_6)-CH(R_7)-N(R_8)-CO-NH-R_9$, jis pakeistas vandenilio atomu;

5

R_5 ir R_6 nepriklausomai vienas nuo kito gali būti vandenilis, C_1-C_{12} alkilas, C_2-C_6 alkenilas, C_3-C_8 cikloalkilas arba C_3-C_8 cikloalkenilas, C_2-C_{12} alkoksi-alkilas arba C_2-C_{12} alkiltioalkilas, arba, kaip alternatyva, R_5 ir R_6 kartu sudaro alkileninę grandinę, kurios formulė yra $-(CH_2)_p-$ ir kuri gali būti pakeista vienu arba dviem C_1-C_4 alkilas, kur p gali turėti reikšmės nuo 3 iki 7, arba alkilenoksialkilenine grandine, kurios formulė yra $-(CH_2)_x-O-(CH_2)_y$, kur x ir y nepriklausomai vienas nuo kito gali būti 1 arba 2;

15

R_7 yra pasirinktinai vandenilis, C_1-C_6 alkilas ir C_3-C_8 cikloalkilas;

20

vienas iš pakaitų R_5-R_7 taip pat gali būti fenilas arba benzilas, nepakeistas arba turintis nuo vieno iki trijų pakaitų, tarp kurių gali būti halogenas, C_1-C_4 alkilas, C_1-C_4 alkoksi- ir C_1-C_4 alkiltioradikalas;

25

R_8 yra pasirinktinai vandenilis, C_1-C_{12} alkilas, C_3-C_8 cikloalkilas ir C_3-C_8 benzilo radikalas, kuris yra nepakeistas arba turintis nuo vieno iki trijų pakaitų, tarp kurių gali būti halogenas, C_1-C_4 alkilas, C_1-C_4 alkoksi- arba alkiltio radikalas;

30

R_9 yra fenilas, nepakeistas arba turintis nuo vieno iki trijų pakaitų, tarp kurių gali būti halogenas ir C_1-C_4 alkilas, alkoksi- ir alkiltioradikalas; arba, kaip alternatyva, R_9 yra 1- arba 2-naftilo radikalas arba penkianaris ar šešianaris heterociklas, turintis vieną arba du heteroatomus, kuriais gali būti sieros, deguonies arba azoto atomai, kondensuotas arba nekonden-

35

suotas su benzolo žiedu, ir atitinkamai pakeistas vienu arba dviem pakaitalais, tarp kurių gali būti halogenas, C_1-C_4 alkilas ir C_1-C_4 alkoksiradikalas.

- 5 3. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R_1 ir R_2 nepriklausomai vienas nuo kito gali būti vandenilis, halogenas, alkilas, fenilas ir benzilas; R_3 ir R_4 yra pasirinktinai vandenilis, halogenas, C_1-C_6 alkilas ir C_1-C_6 alkoksiradikalas; R_5 ir
- 10 R_6 gali būti vandenilis, halogenas, C_1-C_6 alkilas arba alkoksiradikalas, C_2-C_6 alkenilas, arba R_5 ir R_6 kartu sudaro C_4 alkileninę grandinę; R_7 yra vandenilis; R_8 yra pasirinktinai vandenilis arba C_1-C_8 alkilas, R_9 yra fenilas, nepakeistas arba turintis nuo vieno iki trijų
- 15 pakaitų, tarp kurių gali būti halogenas, C_1-C_4 alkilas ir alkoksiradikalas.

4. Junginys, parinktas iš grupės, kurią sudaro:

- 20 - N^1 -[1-(7-azaindol-1-il)ciklopentilmetil] - N^2 - (2,6-diizopropilfenil)karbamidas;
- N^1 -[2-(7-azaindol-1-il)-2-alil-4-pentenil] - N^2 - (2,6-diizopropilfenil)karbamidas;
- 25 - N^1 -[2-(7-azaindol-1-il)-2-alil-4-pentenil] - N^2 - (4-fluor-2-metilfenil)karbamidas;
- N^1 -[2-(7-azaindol-1-il)-2-fenetil] - N^2 - (2,6-diizopropilfenil)karbamidas;
- 30 - N^1 -[2-(7-azaindol-1-il)-2-metilpropil] - N^2 - (2,6-diizopropilfenil)karbamidas;
- 35 - N^1 -[(1-metil-7-azaindol-3-il)-ciklopentilmetil] - N^2 - (2,6-diizopropilfenil)karbamidas;

- N¹ -[5-azaíndol-1-il)-ciklopentilmetil] -N² - (2,6-diizopropilfenil) karbamidas;
- 5 - N¹ -[2-(7-azaíndol-1-il)-heksil] - N² - (2,6-diizopropilfenil) karbamidas;
- N¹ -[1-(3-etil-7-azaíndol-1-il)-ciklopentilmetil] -N² - (2,6-diizopropilfenil) karbamidas;
- 10 - N¹ -[1-(7-azaíndol-1-il)-cikloheksilmetil] -N² - (2,6-diizopropilfenil) karbamidas;
- N¹ -[1-(6-chlor-3-fenil-7-azaíndol-1-il) ciklopentilmetil] - N² - (2,6-diizopropilfenil) karbamidas;
- 15 - N¹ -[2-(7-azaíndol-1-il)-3-fenilpropil] -N² - (2,6-diizopropilfenil) karbamidas;
- N¹ -[1-(3-etil-4-azaíndol-1-il)-ciklopentilmetil] -N² - (2,6-diizopropilfenil) karbamidas;
- 20 - N¹ -[4-(7-azaíndol-1-il)-4-piranilmetil] -N² - (2,6-diizopropilfenil) karbamidas;
- 25 - N¹ -[4-(7-azaíndol-1-il)-1-penter-5-il] -N² - (2,6-diizopropilfenil) karbamidas;
- N¹ -[1-(2,3-dimetil-7-azaíndol-1-il)-ciklopentilmetil] -N² - (2,6-diizopropilfenil) karbamidas;
- 30 - N¹ -[1-(benzil-7-azaíndol-1-il)-ciklopentilmetil] -N² - (2,6-diizopropilfenil) karbamidas;
- N¹ -[1-(3-butil-7-azaíndol-1-il)-ciklopentilmetil] -N² - (2,6-diizopropilfenil) karbamidas;
- 35

- N¹ -[1-(3-propil-7-azaindol-1-il)-ciklopentilmetil] -N² - (2,6-diizopropilfenil) karbamidas;
- N¹ -[1-(3-izopropil-7-azaindol-1-il)-ciklopentil-
5 metil] -N² - (2,6-diizopropilfenil) karbamidas;
- N¹ -[1-(3-fenil-7-azaindol-1-il)-ciklopentilmetil] -N² - (2,6-diizopropilfenil) karbamidas;
- 10 - N¹ -[2-(7-azaindol-1-il)butil-N² - (2,6-diizopropilfenil) karbamidas;
- N¹ -[1-(3-dimetilaminometil-7-azaindol-1-il)-ciklo-
pentilmetil] -N - (2,6-diizopropilfenil) karbamidas;
- 15 - N¹ -[1-(3-metiltio-7-azaindol-1-il)-ciklopentil-
metil] -N² - (2,6-diizopropilfenil) karbamidas;
- N¹ -[1-(3-hidroksimetil-7-azaindol-1-il)-ciklopentil-
20 metil] -N² - (2,6-diizopropilfenil) karbamidas;
- N¹ -[1-(5-chlor-3-etil-7-azaindol-1-il)ciklopentil-
metil-N² - (2,6-diizopropilfenil) karbamidas;
- 25 - N¹ -[1-(6-azaindol-1-il)ciklopentilmetil] -N² - (2,6-diizopropilfenil) karbamidas;
- N¹ -[1-(4-metil-3-fenil-7-azaindol-1-il)ciklopentil-
metil] -N² - (2,6-diizopropilfenil) karbamidas;
- 30 - N¹ -[1-(3-metil-7-azaindol-1-il)ciklopentilmetil] -N² -
(2,6-diizopropilfenil) karbamidas;
- N¹ -[1-[3-(4-fluorfenil)-7-azaindol-1-il] -ciklo-
35 pentilmetil] -N² - (2,6-diizopropilfenil) karbamidas;

- N¹ -[2-(3-fenil-7-azaindol-1-il)-heksil] -N² -(2,6-di-izopropilfenil) karbamidas;
- 5 - N¹ -[1-[3-(4-metoksifenil)-7-azaindol-1-il] ciklopentilmetil] -N² -(2,6-diizopropilfenil) karbamidas;
- N¹ -[1-(3-metoksikarbonil-7-azaindol-1-il)-ciklopentilmetil] -N² -(2,6-diizopropilfenil) karbamidas;
- 10 - N¹ -[1-(3-heksil-7-azaindol-1-il)-ciklopentilmetil] -N² -(2,6-diizopropilfenil) karbamidas;
- N¹ -[1-(7-azaindol-1-il)-heksil] -N -(2,4,6-trimetoksifenil) karbamidas;
- 15 - N¹ -[1-(7-azaindol-1-il) ciklopentilmetil] -N² -(4,6-dimetoksi-5-pirimidinil) karbamidas;
- N¹ -[1-(7-azaindol-1-il)-ciklopentilmetil] -N² -(2,6-dietylifenil) karbamidas;
- 20 - N¹ -[1-(7-azaindol-1-il)-ciklopentilmetil] -N² -(2-izopropilfenil) karbamidas;
- 25 - N¹ -[1-(7-azaindol-1-il)-ciklopentilmetil] -N² -(2,4-diizopropilfenil) karbamidas;
- N¹ -[1-(7-azaindol-1-il) ciklopentilmetil] -N¹ -benzil-N² -(2,4-difluorofenil) karbamidas;
- 30 - N¹ -[1-(3-brom-7-azaindol-1-il)-ciklopentilmetil] -N² -(2,6-diizopropilfenil) karbamidas;
- N¹ -[1-(3-chlor-7-azaindol-1-il)-ciklopentilmetil] -N² -(2,6-diizopropilfenil) karbamidas;
- 35 - N¹ -[1-(3-chlor-7-azaindol-1-il)-ciklopentilmetil] -N² -(2,6-diizopropilfenil) karbamidas;

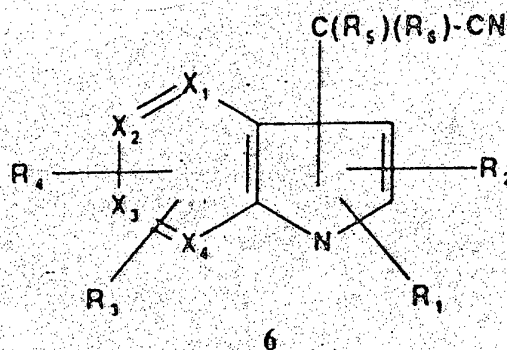
- N¹ -[1-(3-metoksimetil-7-azaindol-1-il)ciklopentilmetil] -N² -(2,6-diizopropilfenil) karbamidas;
- N¹ -[1-[3-(2-dietilaminoetoksimetil)-7-azaindol-1-il] ciklopentilmetil] -N² -(2,4-diizopropilfenil) karbamidas;
- N¹ -[1-(3-etenil-7-azaindol-1-il)-ciklopentilmetil] -N² -(2,6-diizopropilfenil) karbamidas;
- N¹ -[1-[3-(2-feniletan-1-il)-7-azaindol-1-il] -ciklopentilmetil] -N² -(2,6-diizopropilfenil) karbamidas;
- N¹ -[1-[3-(2-metoksikarboniletan-1-il)-7-azaindol-1-il] ciklopentilmetil] -N² -(2,6-diizopropilfenil) karbamidas;
- N¹ -[1-(3-piperidin-7-azaindol-1-il)ciklopentilmetil] -N² -(2,4-diizopropilfenil) karbamidas;
- N¹ -[(7-azaindol-1-il)ciklopentilmetil] -N² -(2,6-diizopropilfenil) karbamido hidrochloridas;
- N¹ -[1-(7-azaindol-1-il)ciklopentilmetil] -N¹ -benzil-N² -(2,4-diizopropilfenil) karbamidas;
- N¹ -[2-(3-etil-7-azaindol-1-il)heksil] -N² -(2,6-diizopropilfenil) karbamido hidrochloridas.

5. Azaindolų, kurių formulė I, nurodytu 1 punkte, sintezės būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vyksta sekančių stadijų procesai:

a) nitrilo, parinkto iš grupės junginių, turinčių formulę 6, redukcija,

5

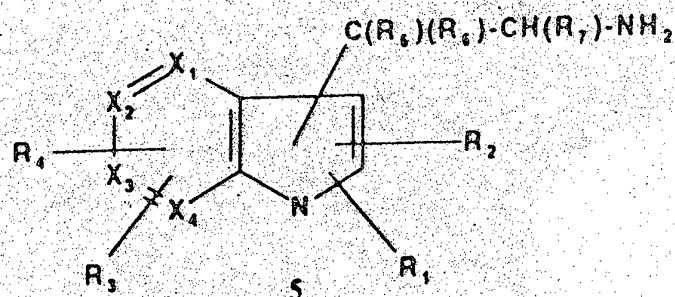
10



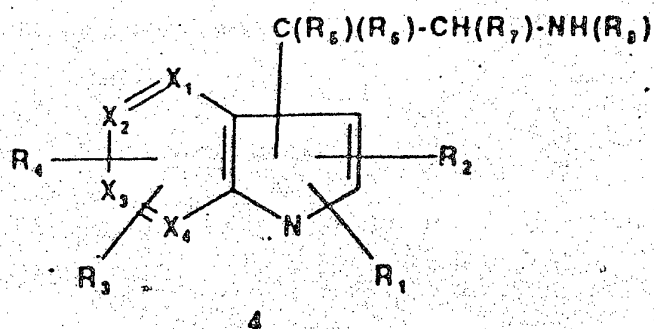
b) junginio, parinkto iš grupės junginių, turinčių bendrą formulę 5, reakcija su halogenintu junginiu R_8-X arba alternatyviai su aldehidu $R_{10}-CHO$, arba rūgšties chloranhidridu R_2COCl , arba rūgšties anhidridu $(R_{10}CO)_2O$, o po to vykdo redukciją

20

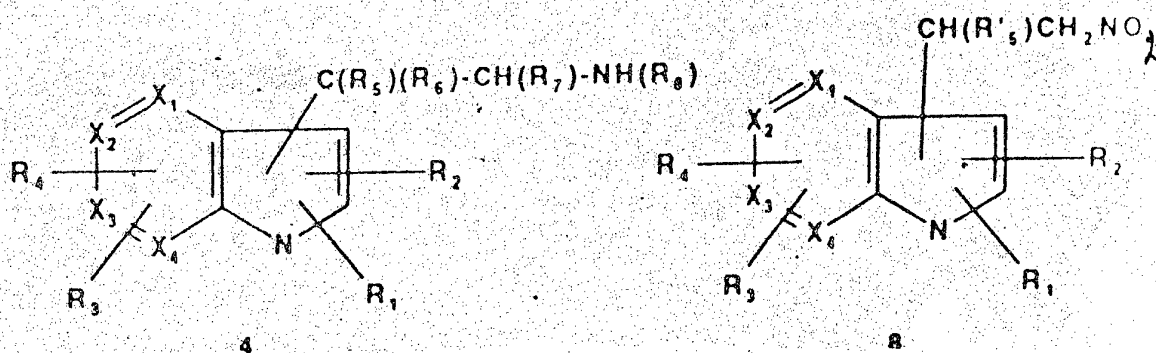
25



c) junginio, parinkto iš grupės, sudarytos iš junginių, turinčių bendrą formulę 4, reakcija su fosgenu ir aminu R_9NH_2 , arba izocianatu R_9NCO , arba trichloracetamidu $Cl_3C-CONH-R_9$, arba su fenilkarbamatu $C_6H_5-O-CONH-R_9$, kurio formulėje R_1-R_9 ir X_1-X_4 turi tas pačias reikšmes, kurios nurodytos 1 punkte, R_{10} yra C_1-C_{11} alkilas arba fenilas, kuris gali turėti nuo vieno iki trijų pakaitų, kurių tarpe yra halogenas, C_1-C_4 alkilas, C_1-C_4 alkoksi- ir C_1-C_4 alkiltioradikalas.



10 6. Tarpinis junginys sintetinant junginius, turinčius bendrą formulę 1, kaip tai nurodyta 1 punkte, pavaizduotas bendromis formulėmis 4 ir 8:



25 kurioje pakaitai R_1 - R_7 ir X_1 - X_4 turi reikšmes, nurodytas 1 punkte R'_5 yra fenilas, galintis turėti pakaitu halogeną, C_1 - C_4 alkilą, C_1 - C_4 alkoksi- arba C_1 - C_4 alkiltioradikalą, R_8 gali turėti reikšmes, kurias nurodytos 1 punkte, išskyrus vandenilį.

30 7. Terapinė kompozicija, pasižyminti hipolipideminiu veikimu, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad turi efektyvų kiekį bent vieno junginio, parinkto iš grupės junginių, turinčių formulę 1, pareikštą 1 punkte, mišinyje su terapiškai priimtiniu užpildu.

35 8. Terapinė kompozicija, pasižyminti antiaterosklerotiniu veikimu, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad

turi efektyvų kiekį mažiausiai vieno junginio, parinkto iš grupės junginių, turinčių formulę 1, pareikštą 1 punkte, mišinyje su terapiškai priimtiniu užpildu.

- 5 9. Terapinė kompozicija, pasižyminti inhibuojančiu veikimu kraujagyslių ir virškinamojo trakto cholesterolio acetiltransferazės atžvilgiu, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad turi efektyvų kiekį mažiausiai vieno junginio, parinkto iš grupės junginių, turinčių formulę 1, pareikštą 1 punkte, mišinyje su terapiškai priimtiniu užpildu.
- 10

10. Terapinė kompozicija pagal 7 punktą, sudaryta iš dozuotų vienetų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad kiekvienas dozuotas vienetas turi nuo 10 iki 500 mg aktyviosios dalies, sumaišytos su terapiškai priimtiniu užpildu.
- 15

11. Terapinė kompozicija pagal 8 punktą, kuri sudaryta iš dozuotų vienetų, kur kiekvienas dozuotas vienetas turi nuo 10 iki 500 mg aktyvios dalies, sumaišytos su terapiškai priimtiniu užpildu.
- 20