

(19)



(10) **LT 3288 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

---

(11) Patent numeris: **3288**

(51) Int.Cl.<sup>5</sup>: **C07D 209/00,  
A61K 31/395**

(21) Paraiškos numeris: **IP1927**

(22) Paraiškos padavimo data: **1994 05 09**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 11 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1995 06 26**

(31,32,33) Prioritetas: **9309602, 1993 05 10, GB  
9403249, 1994 02 21, GB**

(72) Išradėjas:  
**William Harris, GB  
Christopher Huw Hill, GB  
Geoffrey Lawton, GB**

(73) Patent savininkas:  
**F. Hoffmann-La Roche AG, 124 Grenzacherstrasse, CH-4002 Basle, CH**

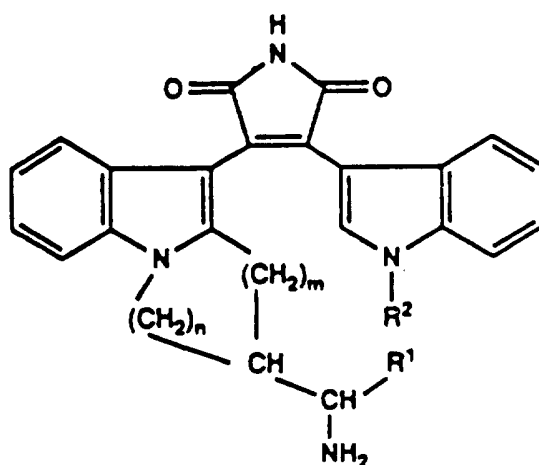
(74) Patentinis patikėtinis:  
**Liudmila Gerasimovič, 9, J. Basanavičiaus g. 16/5-41, 2009 Vilnius, LT**

---

(54) Pavadinimas:  
**Pakeistieji pirolai, pasižymintys terapiniu aktyvumu**

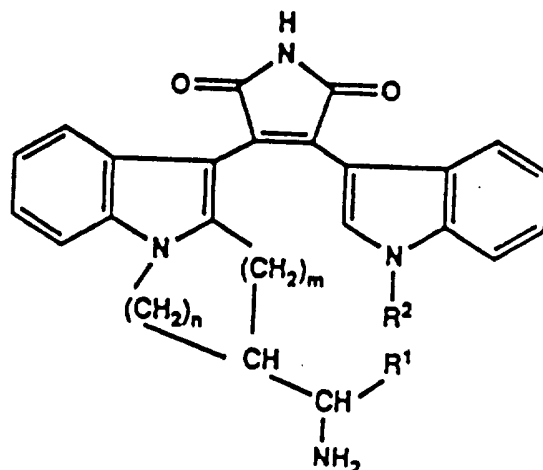
(57) Referatas:

Išradimas aprašo junginius, kurių bendra formulė



kurioje  $R^1$  yra žemesnysis alkilas, žemesnysis cikloalkilas, arilas arba žemesnysis aralkilas,  $R^2$  yra vandenilis, arilas arba žemesnysis alkilas, nebūtinai pakeistas hidroksi, aciloksi, aminu, mono (žemesniojo alkilo) aminu, di (žemesniojo alkilo) aminu, karboksi, žemesniujojo alkoksikarbonilu arba aminokarbonilu ir  $m$  ir  $n$  yra 1 arba 2, taip pat I formulės rūgščių junginių su bazėmis ir I formulės bazių junginių su rūgštimis farmacijai tinkamos druskos, kurie naudingi ligų gydymui ir profilaktikai, ypač gydymui ir profilaktikai tokių ligų, kaip uždegiminiai procesai, imunologiniai, onkologiniai, bronchų-plaučių, dermatologiniai ir širdies indų sutrikimai, gydant astmą, AIDS arba diabetines komplikacijas, arba stimuliuojant plaukų augimą.

Šis išradimas skirtas pakeistiems piroliams. Išradimas labiau skirtas junginiams, kurių bendra formulė I



I,

kurioje  $R^1$  yra žemesnysis alkilas, žemesnysis cikloalkilas, arilas arba žemesnysis aralkilas,  $R^2$  yra vandenilis, arilas arba žemesnysis alkilas, nebūtinai pakeistas hidroksi, aciloksi, aminu, mono(žemesniojo alkilo) aminu, di(žemesniojo alkilo)aminu, karboksi, žemesniuojų alkoksikarbonilu arba aminokarbonilu ir m ir n yra 1 arba 2,

taip pat I formulės rūgščių junginių su bazėmis ir I formulės bazinių junginių su rūgštimis farmacijai tinkamos druskos.

Iš panašių junginių yra žinomi šie:

EP 328 026 aprašomi pakeistieji piroliai, kurie 3-padėtyje turi pakeistą indolo žiedą, o 4-padėtyje - arba dar vieną indolo žiedą, arba karbociklinę arba heterociklinę aromatinę grupę. EP 384 349 taip pat aprašomi pakeistieji bent vienu indolo žiedu piroliai, be to, viena indolo dalis 1,2 arba 1,7-padėtyje papildomai turi kondensuotą karbociklinę arba heterociklinę žiedą su vienu pakaitu. EP 470 490 aprašomas tolesnis junginių pagal EP 384 349 modifikavimas: šiuo

atveju tai tiksliai bis-indolil-pakeistieji piroliai, kurių vienas indolo žiedas 1,2-padėtyje vėl turi karbociklinį žiedą, kuris, savo ruožtu taip pat turi kondensuotą karbo- arba heterociklinį žiedą.

5

Skirtingai nuo aukščiau minėtų paraiškų, ši paraiška aprašo tiksliai bis-indol-pakeistuosius pirolius, kurie (panašiai kaip ir junginiai pagal EP 384 349) viename indolo žiede 1,2 - padėtyje turi papildomai kondensuotą pakeistą karbociklinį žiedą. Šis pakaitas žiede, kaip matyti iš formulės I, turi nustatytą struktūrą  $-CHNH_2-R^1$  ir iki šiol nebuvo aprašytas nei vienoje patentinėje paraiškoje.

15 Šio išradimo tikslas yra I formulės junginiai ir aukščiau minėtos jų druskos, kaip savaime tokios, ir kaip aktyvios terapinės substancijos; minėtų junginių ir druskų gavimo būdas ir nauji tarpiniai junginiai, naudingi šiame procese; medikamentai, kurių sudėtyje  
20 yra minėti junginiai ir druskos, ir šių medikamentų gavimo būdas; minėtų junginių ir druskų panaudojimas ligų gydymui ir profilaktikai, ypač tokių ligų, kaip uždegiminiai procesai, imunologiniai onkologiniai, bronchų-plaučių, dermatologiniai ir širdies indų  
25 sutrikimai, gydant astmą, AIDS arba diabetines komplikacijas, arba stimuliuojant plaukų augimą, arba gaminant vaistus, kurie gydo uždegiminį procesą, imunologinius, onkologinius, bronchų - plaučių, dermatologinius ir širdies indų sutrikimus, arba astmą,  
30 AIDS arba diabetines komplikacijas, arba stimuliuoja plaukų augimą.

Aprašyme naudojamas terminas "žemesnysis alkilas", vienas arba derinyje, reiškia tiesios grandinės arba  
35 šakotos grandinės alkilo grupę, kuri turi 1-6 anglies atomus, tokią kaip metilas, etilas, propilas, izopropilas, butilas, antrinis butilas, tretinis butilas,

pentilas arba pan. Terminas "žemesnysis alkoksi",  
vienas arba derinyje, reiškia alkilo grupę, kaip  
apibūdintą aukščiau, kuri prijungia per deguonies  
atomą, alkoksi grupės, pavyzdžiui yra metoksi, etoksi,  
5 propoksi, izopropoksi, butoksi, tret. butoksi ir pan.  
Terminas "žemesnysis cikloalkilas" reiškia cikloalkilo  
grupę, turinčią 3-6 anglies atomus, t.y. ciklopropilą,  
ciklobutilą, ciklopentilą ir cikloheksilą. Terminas  
"arilas" reiškia nepakeistą fenilą arba fenilą, turintį  
10 vieną arba daugiau pakaitų, parinktų iš, pvz.,  
halogeno, žemesniojo alkilo arba žemesniojo alkoksi,  
tokio kaip p-chlorfenilas, p-tolilas ir p-  
metoksifenilas. Terminas "žemesnysis aralkilas" reiškia  
žemesniojo alkilo grupę, kaip apibūdintą aukščiau,  
15 kurioje vienas vandenilio atomas yra pakeistas arilo  
grupe, kaip aukščiau nustatyta, pvz., benzilas, 2-  
feniletilas, p-chlorbenzilas, p-metilbenzilas ir p-  
metoksibenzilas. Terminas "aciloksi" reiškia aciloksi  
grupę, gautą iš alkanoinės rūgšties, turinčios iki 6  
20 anglies atomų, pvz., acetoksi, propioniloksi arba  
butiriloksi, arba iš aromatinės karboksilinės rūgšties,  
kuri nebūtinai gali būti pakeista, pvz., halogenu,  
žemesniuoju alkilu ir/arba žemesniuoju alkoksi, pvz.,  
benzoiloksi, p-chlorobenzoiloksi, p-toluoliloksi ir p-  
25 metoksibenzoiloksi. Terminas "halogenas" reiškia  
fluorą, chlorą, bromą arba jodą.

I formulės junginiai turi du chiralinius anglies atomus  
ir gali būti racematinėje arba optiškai aktyvioje  
30 formoje. Šio išradimo tikslas yra ne tik racematai, bet  
taip pat optiškai aktyvūs izomerai.

I formulės junginiuose  $R^1$  geriau yra žemesnysis  
alkilas, ypač žemesnysis alkilas, turintis 1-3 anglies  
35 atomus.  $R^2$  geriau yra žemesnysis alkilas, ypač metilas.  
Geriau, kai m reikšmė yra 1 ir n reikšmė yra 2.

Labiausiai tinkami I formulės junginiai, minėti  
aukščiau, yra:

3-[ 8(S)-[ 1(R arba S)-aminopropil] -6,7,8,9-tetrahidro-  
5 pirido[ 1,2-a] indol-10-il] -4-(1-metil-3-indolil)-1H-  
pirol-2,5-dionas ir

3-[ 8(S)-[ 1(S)-amino-2-metilpropil] -6,7,8,9-  
tetrahidropirido[ 1,2-a] indol-10-il] -4-(1-metil-3-  
10 indolil)-1H-pirol-2,5-dionas.

Kiti I formulės tinkami junginiai yra:

3-[ 8(R arba S)-1(R arba S)-aminoetil] -6,7,8,9-tetra-  
15 hidropirido[ 1,2-a] indol-10-il] -4-(1-metil-3-indolil)-  
1H-pirol-2,5-dionas,

3-[ 8(R arba S)-1(R arba S)-aminopropil] -6,7,8,9-  
tetrahidropirido[ 1,2-a] indol-10-il] -4-(1-metil-3-  
20 indolil)-1H-pirol-2,5-dionas,

3-[ 8(R arba S)-1(R arba S)-aminobutil] -6,7,8,9-  
tetrahidropirido[ 1,2-a] indol-10-il] -4-(1-metil-3-  
indolil)-1H-pirol-2,5-dionas ir

25

3[ 8(R arba S)-1(R arba S)-amino-2-metilpropil] -6,7,8,9-  
tetrahidropirido[ 1,2-a] indol-10-il] -4-(1-metil-3-  
indolil)-1H-pirol-2,5-dionas.

30 Kiti taip pat tinkami šios formulės junginiai yra:

3-[ 8(S)-1(R)-amino-2-metilpropil] -6,7,8,9-  
tetrahidropirido[ 1,2-a] indol-10-il] -4-(1-metil-3-  
indolil)-1H-pirol-2,5-dionas,

35

3-[ 8(R arba S)-[ alfa (R arba S)-aminobenzil] -6,7,8,9-  
tetrahidropirido[ 1,2-a] indol-10-il] -4-(1-metil-3-  
indolil)-1H-pirol-2,5-dionas,

5 3-[ 8(S)-[ R arba S)-(amino)(ciklopentil)metil-6,7,8,9-  
tetrahidropirido[ 1,2-a] indol-10-il] -4-(1-metil-3-  
indolil)-1H-pirol-2,5-dionas,

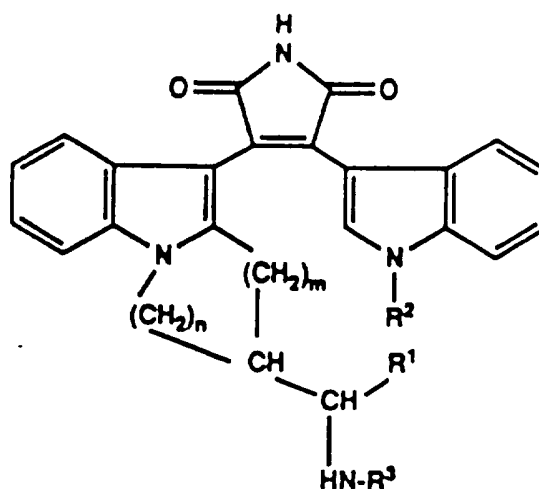
10 3-[ 2(R arba S)-[ 1(R arba S)-amino-2-metilpropil] -2,3-  
dihidro-1H-pirol[ 1,2-a] indol-9-il] -4-(1-metil-3-  
indolil)-1H-pirol-2,5-dionas,

15 3-[ 8(RS)-[ 1(RS)-amino-2-metilpropil] -7,8,9,10-  
tetrahidro-6H-azepino[ 1,2-a] indol-11-il] -4-(1-metil-3-  
indolil)-1H-pirol-2,5-dionas,

20 3-[ 7(RS)-[ 1(RS)-(amino-2-metilpropil] -6,7,8,9-  
tetrahidropirido[ 1,2-a] indol-9-il] -4-(1-metil-3-  
indolil)-1H-pirol-2,5-dionas,

3-[ 8(S)-[ 1(S)-amino-2-metilpropil] -6,7,8,9-  
tetrahidropirido[ 1,2-a] indol-10-il] -4-(1-fenil-3-  
indolil)-1H-pirol-2,5-dionas.

25 Pagal šio išradimo būdą I formulės junginiai, taip pat  
kaip ir farmacijai tinkamos druskos, kurios susidaro,  
reaguojant I formulės rūgšties junginiam su bazėmis  
ir I formulės baziniam junginiam su rūgštimis,  
gaunami, atskeliant apsauginę grupę, pažymėtą  $R^3$ , nuo  
30 junginio, kurio bendra formulė



II,

kurioje  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $m$  ir  $n$  reikšmės, kaip nurodyta aukščiau ir  $R^3$  yra uretano apsauginė grupė,

ir, jeigu reikia, modifikuojant reaktyvaus pakaito, esančio gauto I formulės junginio radikale  $R^3$  funkcija ir, jeigu reikia, I formulės rūgštų junginį, paverčiant farmacijai tinkama druska, reaguojant su baze, arba I formulės bazinį junginį, paverčiant farmacijai tinkama druska, reaguojant su rūgštimi.

Kaip uretano apsauginė grupė, II formulėje pažymėta  $R^3$ , geriau tinka žemesnysis alkoksikarbonilas, ypač tret.bu-toksikarbonilas arba žemesnysis aralkoksikarbonilas, ypač benzilkarbonilas.

Apsauginė grupė, pažymėta  $R^3$ , iš II formulės junginio, gali būti atskeliama žinomu būdu. Pavyzdžiui, kai  $R^3$  yra žemesnysis alkoksikarbonilas, atskėlimas gali būti vykdomas, panaudojant mineralinę rūgštį, tokią, kaip druskos rūgštis inertiniame organiniame tirpiklyje, tokiaime kaip ciklinis eteris, pvz., tetrahidrofuranas arba dioksanas, alkanolis, pvz., metanolis arba etanolis, esteris, toks kaip etilo acetatas arba halogenintas, ypač chlorintas, angliavandenilis, pvz., dichlormetanas, arba panaudojant trifluoracto rūgštį.

Kai  $R^3$  yra aralkoksikarbonilo grupė, tai atskėlimas vykdomas žinomu hidrogenolizės būdu, pvz., panaudojant vandenilį, kai esama katalizatoriaus, tokio kaip paladis/anglis (suodžiai).

5

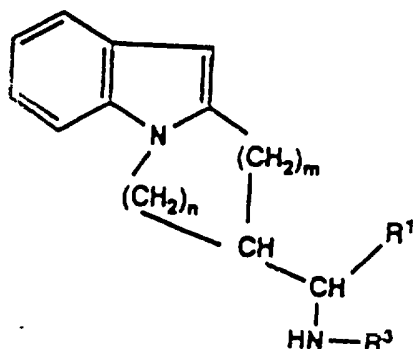
Reaktyvaus pakaito, kuris yra gauto I formulės junginio radikale  $R^2$ , funkcinis modifikavimas gali susidėti iš karboksi grupės esterinimo iki žemesniojo alkoksikarbonilo grupės, aciloksi grupės hidrolizės iki 10 hidroksi grupės arba žemesniojo alkoksikarbonilo grupės pavertimo į karboksi grupę. Visos modifikacijos gali būti vykdomos žinomais būdais.

I formulės rūgštaus junginio pavertimas farmacijai 15 tinkama druska gali būti vykdomas žinomu būdu, veikiant tinkama baze. Tinkamos druskos yra ne tik neorganinių bazių dariniai, pvz., natrio druskos, kalio druskos, kalcio druskos ir pan., bet taip pat ir tos, kurios gautos veikiant organinėmis bazėmis, pvz., etilen- 20 diamino, monoetanolamino, dietanolamino ir kitos druskos. I formulės bazinio junginio pavertimas farmacijai tinkama druska, gali vykti žinomu būdu, veikiant tinkama rūgštimi. Tinkamos druskos yra ne tik neorganinių rūgščių dariniai, pvz., hidrochloridai, 25 hidrobromidai, fosfatai, sulfatai ir pan., bet taip pat ir tos, kurios gautos, veikiant organinėmis rūgštimis, pvz., acetatai, citratai, fumaratai, tartratai, maleatai, metansulfonatai, p-toluolsulfonatai ir pan.

30 Aukščiau nurodytos II formulės pradinės medžiagos yra naujos ir taip pat yra šio išradimo tikslas. Jas galima gauti, pavyzdžiui, taip:

(a) reaguojant junginiui, kurio bendra formulė

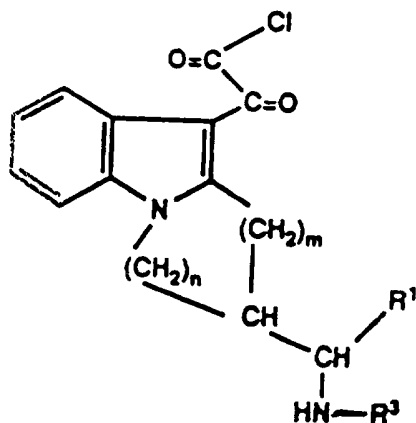
35



III,

kurioje  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $m$  ir  $n$  reikšmės tokios, kaip nurodyta aukščiau,

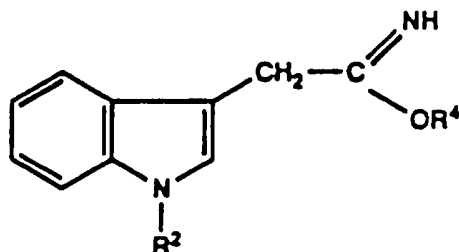
5 su oksalilo chloridu, kondensuojant gautą aktyvuotą glioksilata, kurio bendra formulė



IV,

kurioje  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $m$  ir  $n$  reikšmės tokios, kaip nurodyta aukščiau,

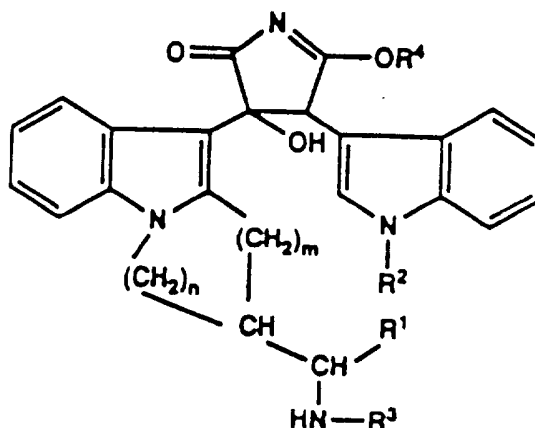
su imidatu, kurio bendra formulė



V,

10 kurioje  $R^2$  reikšmė tokia, kaip nurodyta aukščiau ir  $R^4$  yra žemesnysis alkilas,

dalyvaujant stipriai bazei ir hidrolizinant ir dehidratuojant gautą hidroksi-pirolinoną, kurio bendra formulė

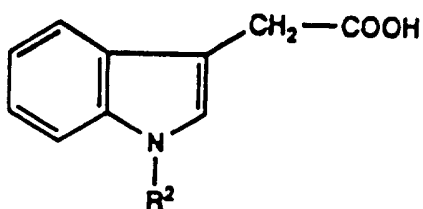


VI,

- 5 kurioje  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $m$  ir  $n$  reikšmės tokios, kaip nurodyta aukščiau,

arba

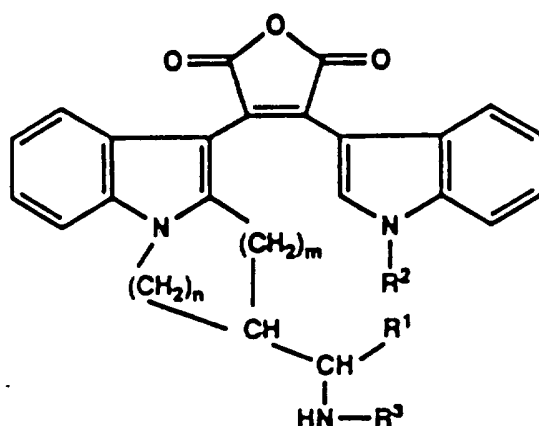
- 10 (b) reaguojant aktyvuotam glioksilatui, kurio formulė IV, kaip nurodyta aukščiau, su indolilacto rūgštimi, kurios bendra formulė



VII,

- 15 kurioje  $R^2$  reikšmė tokia, kaip nurodyta aukščiau, dalyvaujant stipriai bazei ir paverčiant gautą pakeistą furandioną, kurio bendra formulė

10



VIII,

kurioje  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $m$  ir  $n$  reikšmės tokios, kaip nurodyta aukščiau, į atitinkamą imidą, kuris yra II formulės pradinė medžiaga.

- 5 III formulės junginio reakcija su oksalilo chloridu, paprastai, vykdoma panaudojant inertinį organinį tirpiklį, tinkamas yra halogenintas alifatinis angliavandenilis toks, kaip dichlormetanas. Ši reakcija paprastai atliekama, esant temperatūrai apie  $0^{\circ}\text{C}$ .

10

- Aktyvuoto IV formulės glioksilato kondensacija su V formulės imidatu, kuris yra žinomas junginys arba žinomo junginio analogas, paprastai, vykdoma inertiniame organiniame tirpiklyje. Tinkamos bazės yra,
- 15 pavyzdžiui, tretiniai aminai, tokie kaip trietilaminas, diizopropiletilaminas, 4-dimetilaminopiridinas, N-etilmorfolinas ir 1,4-diazabiciklo [2.2.2] oktanas, taip pat ir piridinas. Tinkami tirpikliai yra, pavyzdžiui, halogeninti alifatiniai angliavandeniliai, tokie kaip
- 20 dichlormetanas arba chloroformas, nebūtinai halogeninti aromatiniai angliavandeniliai, tokie kaip benzolas, toluolas ir chlorbenzolas, atviros grandinės ir cikliniai eteriai, tokie kaip dimetoksietanas, tret.butilo metilo eteris ir tetrahidrofuranas,
- 25 formamidai, tokie kaip dimetilformamidas, esteriai, tokie kaip etilo acetatas ir nitrilai, tokie kaip acetonitrilas. Kondensacijai labiau tinkama temperatūra

apie 0°C-40°C, ypač tinkama kambario temperatūra. Taip pat šią kondensaciją tinkama atlikti "in situ".

5 VI formulės hidroksi-pirolinono hidrolizė ir dehidrinimas, gaunant II formulės junginį, vykdoma atitinkamai veikiant neorganinėmis rūgštimis, tokiomis kaip druskos rūgštis arba sieros rūgštis, arba veikiant organinėmis rūgštimis, tokiomis kaip metansulfoninė rūgštis arba p-toluolsulfoninė rūgštis, arba veikiant, paprastai  
10 kambario temperatūroje, acilinančiu reagentu, tokiu kaip trifluoracto anhidridas ir tinkama baze, tokia kaip piridinas.

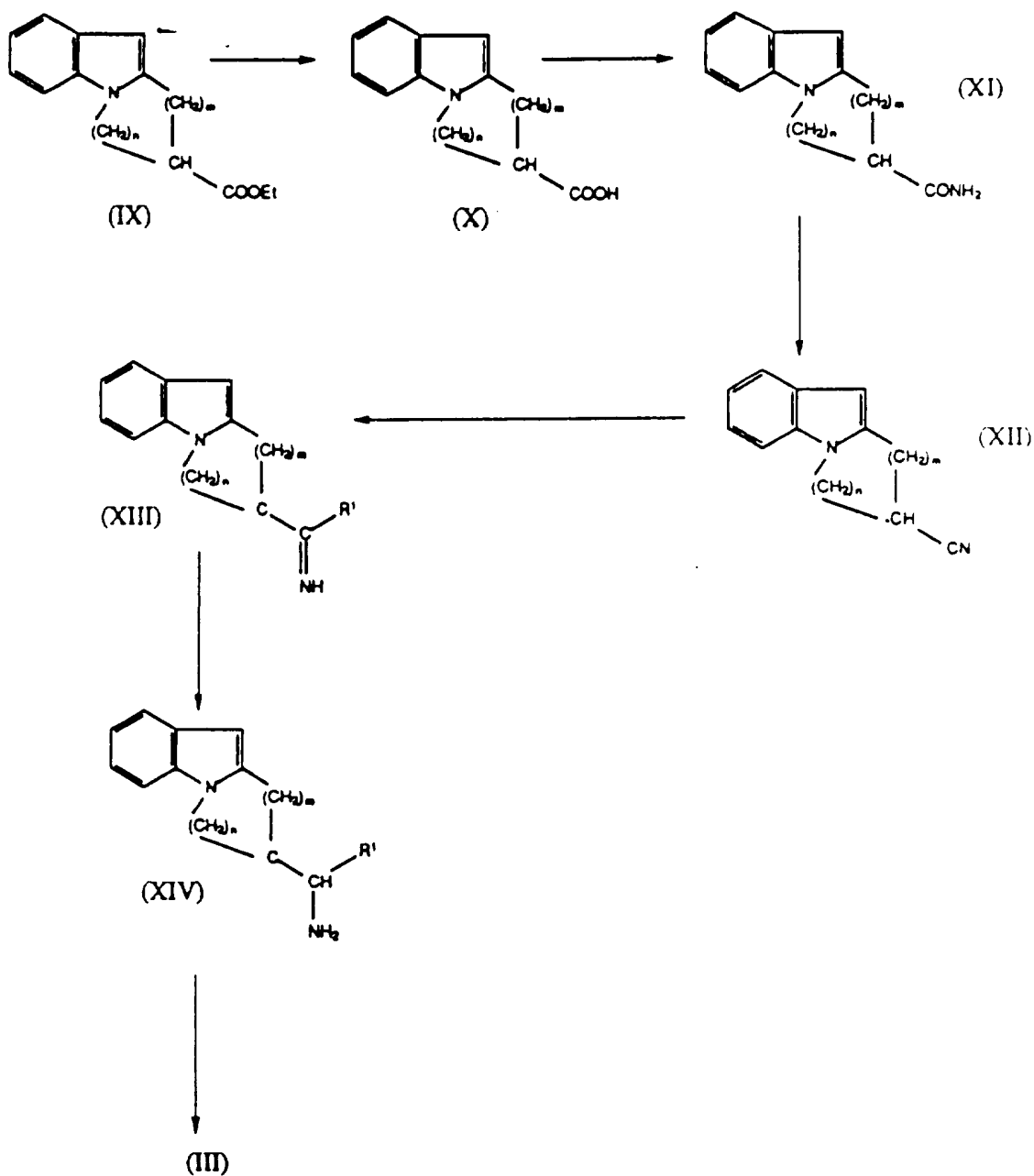
15 Hidroksipirolinonas, kurio IV formulė, geriau hidrolizinamas ir dehidratuojamas "in situ".

Aktyvuoto glioksilato, kurio IV formulė, reakcija su indolilacto rūgštimi, kurios VII formulė ir kuri yra žinomas junginys arba žinomo junginio analogas,  
20 paprastai, vykdoma analogiškai auksčiau aprašytam aktyvuoto glioksilato, kurio formulė IV, kondensacijos su V formulės imidatu, būdui.

25 Pakeistas furandionas, kurio VIII formulė, paverčiamas norima imido pradine II formulės medžiaga, veikiant heksametilidisilazanu, esant alkanoliui, tokiam kaip metanolis, inertiniame organiniame tirpiklyje. Tinkami tirpikliai yra, pavyzdžiui, halogeninti alifatiniai angliavandeniliai, tokie kaip dichlormetanas ir chloro-  
30 formas, nebūtinai halogeninti aromatiniai angliavandeniliai, tokie kaip benzolas, toluolas ir chlorbenzolas, atviros grandinės ir cikliniai eteriai, tokie kaip dimetoksietanas, tret.butilo metilo eteris ir tetrahidrofuranas, arba formamidai, tokie kaip  
35 dimetilformamidas. Reakcijos temperatūra labiau tinkama nuo kambario temperatūros iki 100°C, ypač apie 50°C.

Aukščiau nurodyti III formulės junginiai gali būti gaunami, pavyzdžiui, kaip iliustruojama reakcijos scheme I, kur  $R^1$ , m ir n reikšmės duotos aukščiau.

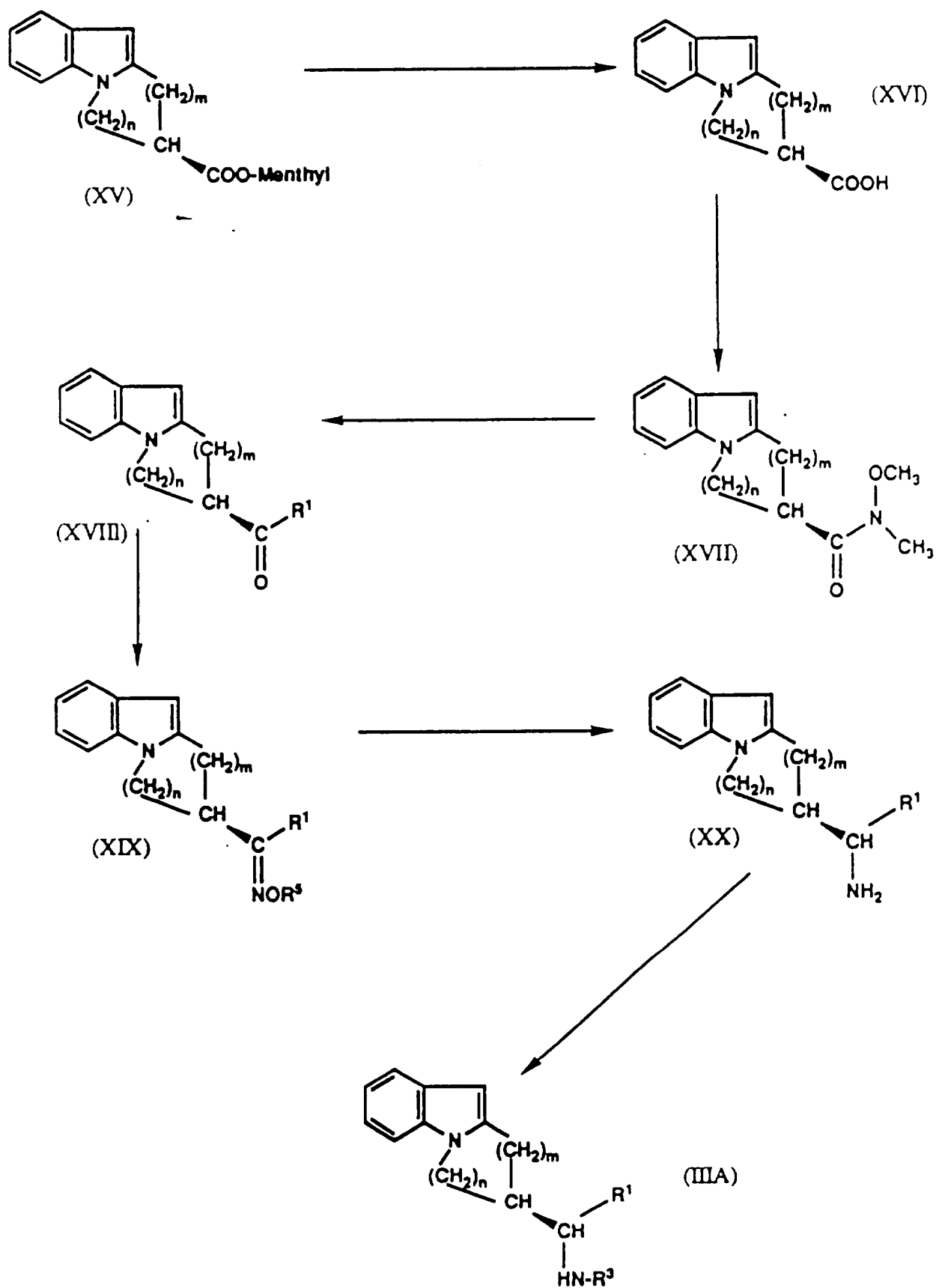
# 5 I reakcijos schema



Pagal I reakcijos schemą visi atskiri etapai gali vykti įprastais būdais. Pirmame etape IX formulės etilo esteris, kuris yra žinomas junginys arba žinomo junginio analogas, yra muilinamas iki atitinkamos X formulės rūgšties, panaudojant, pvz., natrio hidroksido tirpalą. Gauta rūgštis yra tada amiduojama, pvz., reakcijoje su etilo chloroformu, dalyvaujant trietilaminui, po to veikiant amoniaku, ir gautas XI formulės amidas yra paverčiamas XII formulės nitrilu, panaudojant, pvz., trifluoracto anhidridą. Tada XII formulės nitrilas reaguoja su Grinjaro reagentu, kurio formulė  $R^1 - Mg-X$ , kur  $R^1$  reikšmė tokia, kaip duota aukščiau, ir X yra halogenas, labiau tinkamas chloras, ir gautas XIII formulės iminas redukuojamas, panaudojant kompleksinį metalo hidridą, pvz., ličio aliuminio hidridą, iki pirminio XIV formulės amino. Ši redukcija geriau vyksta "in situ". Pirminis XIV formulės aminas yra paverčiamas į III formulės junginį, pvz., reakcijoje su  $R^3Cl$  formulės chlorformatu arba  $R^3OR^3$  formulės anhidridu, kur  $R^3$  reikšmė, kaip duota aukščiau, panaudojant bazę, tokia kaip trietilaminas.

Homochiraliniai III formulės junginiai, toliau žymimi kaip IIIA, gali būti gaunami, pavyzdžiui, kaip iliustruojama kitoje II reakcijos schemoje, kur  $R^1$ , m, n reikšmės, kaip aukščiau nurodyta, ir  $R^5$  yra žemesnysis alkilas.

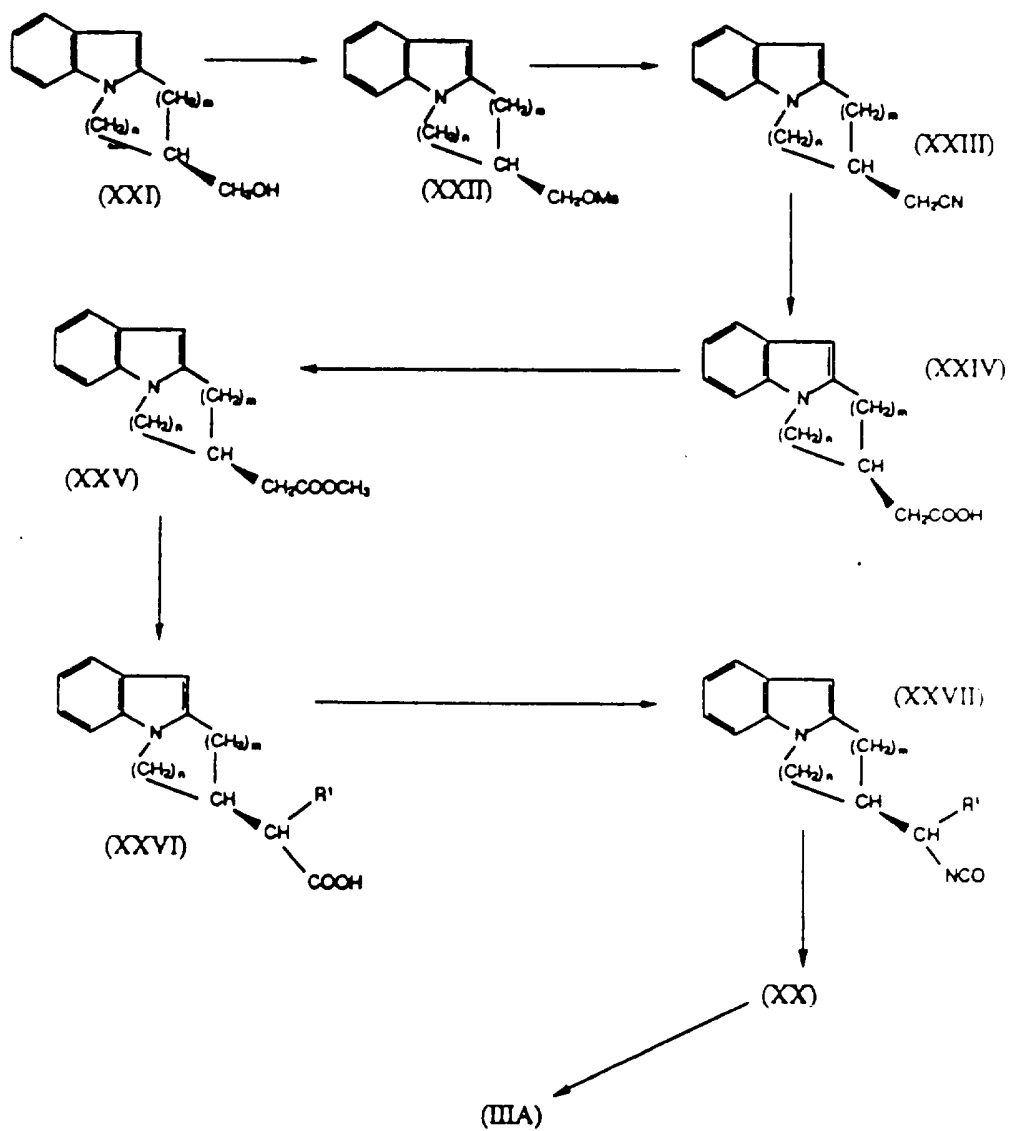
## II reakcijos schema



Atskiri sintezės etapai, iliustruojami II reakcijos  
 schemoje, gali būti vykdomi žinomais būdais. Pirmame  
 etape, XV formulės mentilo esteris, kuris yra žinomas  
 junginys arba žinomo junginio analogas paverčiamas  
 5 atitinkama XVI formulės karboksiline rūgštimi, veikiant  
 stipria rūgštimi, pvz., koncentruota sieros rūgštimi.  
 Ši rūgštis tada kondensuojama su N,O-dimetil-  
 hidroksilaminu ir gautas N-metoksi-N-metilo karboks-  
 amidas, kurio XVII formulė, reaguoja su Grinjaro  
 10 reagentu, kurio formulė  $R^1-Mg-X$ , kur  $R^1$  reikšmė, kaip  
 nurodyta aukščiau, ir X yra halogenas, tinkamesnis  
 chloras, ir taip gaunamas XVIII formulės ketonas. Šiam  
 ketonui reaguojant su hidroksilaminu, kurio formulė  
 $H_2N-OR^5$ , kur  $R^5$  reikšmė, kaip duota aukščiau, gaunamas  
 15 XIX formulės oksimas, kuris kompleksiniu metalo  
 hidridu, tokiu, kaip ličio aliuminio hidridas,  
 redukuojamas iki pirminio XX formulės amino. Pastarasis  
 vėliau paverčiamas į homochiralinę IIIA formulės  
 pradinę medžiagą, acilinant būdu, analogišku aukščiau  
 20 aprašytam I reakcijos schemoje, kaip XIV formulės  
 junginys paverčiamas III formulės junginiu.

Kita III reakcijos schema, iliustruoja alternatyvų  
 homochiralinės IIIA formulės pradinės medžiagos gavimo  
 25 kelią. Šioje reakcijos schemoje  $R^1$ , m ir n reikšmės,  
 kaip nurodyta aukščiau ir Ms yra metansulfonilas.

III reakcijos schema



Pagal III reakcijos schemą, atskiri reakcijos etapai gali būti vykdomi įprastais būdais. Pirmiausia, XXI formulės alkoholis yra sulfonuojamas, pvz., metansulfonio anhidridu, ir gautas XXII formulės metansulfonatas paverčiamas XXIII formulės nitrilu, veikiant natrio cianidu. Pastarasis yra hidrolizinamas, pvz., panaudojant natrio hidroksido tirpalą į atitinkamą XXIV formulės karboksilinę rūgštį, kuri yra metilinama, pvz., su metanoliu, dalyvaujant koncentruotai sieros rūgščiai, iki susidaro XXV formulės metilo esteris. Pastarajam reaguojant su halidu, kurio formulė  $R^1-X$ , kur  $R^1$  ir  $X$  reikšmės, kaip nurodyta aukščiau, dalyvaujant stipriai bazei, tokiai, kaip ličio diizopropilamidas, po to veikiant natrio hidroksido tirpalu, gaunama XXVI formulės karboksilinė rūgštis. Pastaroji veikiama difenilfosforilo azidu, gaunamas XXVII formulės izocianatas, kuris paverčiamas pirminiu XX formulės aminu, veikiant druskos rūgštimi. Pirminio XX formulės amino pavertimas homochiraliniu IIIA formulės junginiu vyksta acilinant analogišku aukščiau aprašytam būdui pagal reakcijos schemą I.

I formulės junginiai ir jų farmacijai tinkamos druskos yra proteino kinazės inhibitoriai; jie inhibuoja ląstelės procesus, pavyzdžiui, ląstelės proliferaciją ir sekreciją, ir gali būti panaudojami, gydant susirgimus arba jų išvengiant, pavyzdžiui, uždegiminių procesų gydymui arba profilaktikai, tokių kaip artritas, imuninių susirgimų, psoriazių, kontaktinių dermatitų, transplantuojant organus, ir taip pat onkologijoje. Jie slopina infekciją ląstelėse sukeltą žmogaus imunodeficito virusu arba Epstein-Bar virusu, taigi, tokiu būdu, galima panaudoti gydant nuo AIDS ir infekcinės mononukleozės. Šio išradimo junginiai ir druskos slopina lygiųjų raumenų susitraukimą ir todėl gali būti naudojami kardiovaskuliariniams ir broncho-pulmonariniams sutrikimams gydyti. Toliau, jie taipogi

gali būti naudojami astmos terapijoje. Šie junginiai ir druskos taip pat slopina plokštelinę agregaciją ir gali būti panaudojami, reguliuojant arba užkertant kelią trombozėms. Taip pat jie slopina tarpininkų atlaisvinimą iš aktyviųjų neutrofilų ir gali būti panaudojami, gydant išemiją, pvz., širdies arba smegenų. Vėlgi, jie gali slopinti neurotoksiškumą, susidariusį padidėjus gliukozės kiekiui, ir tokiu būdu gali būti panaudojami, gydant diabeto komplikacijas.

10 Pagaliau šio išradimo junginiai ir druskos stimuliuoja plaukų augimą ir gali būti panaudojami, apsaugant arba sumažinant plikimą.

Šio išradimo junginių aktyvumas, slopinant proteino kinazę C, gali būti pademonstruotas in vitro testu, kuris bus vėliau aprašytas.

Buvo naudojama bandymo sistema, aprašyta Takai ir kt., BBRC 19, 1218 (1979). Reakcijos mišiniai (100  $\mu$ l) turėjo 10  $\mu$ M [ $\gamma$ -<sup>32</sup>P]ATP, 0.2 mg/ml (apie 15  $\mu$ M) lizinų turtingo histono, 0,5 mM CaCl<sub>2</sub> ir 40  $\mu$ g/ml fosfatidilserino 25-iuose mM Tris HCl, 5 mM MgNO<sub>3</sub> (pH 7.5) buferio. Enzimas proteino kinazė C buvo išskiriamas iš žiurkių smegenų pagal Kikkawa ir kt. metodiką, J.Biol. Chem. 257, 13341 (1982).

Reakcija pradedama, pridedant enzimą, vyksta 10 min. 30°C temperatūroje ir sustabdoma, panaudojant 1 ml ledinės 10% trichloracto rūgšties. Rūgštimi nusodintas proteinas surenkamas ant stiklo pluošto diskų filtruojant. Tada šie diskai praplaunami 5% trichloracto rūgštimi, kurioje yra 20 mM natrio pirofosfato (pašalinti nesureagavusią ATF), po to etanolio. Diskai išdžiovinami ir apskaičiuojami.

35 Skaičiavimai, surišti su kiekvienu disku, panaudojami kaip matavimo priemonė <sup>32</sup>P įjungimo iš [ $\gamma$ -<sup>32</sup>P]ATF į

histoną. Enzimo blokados laipsnis kiekvienai testuojamo junginio koncentracijai paskaičiuojamas iš

$$5 \quad \frac{\text{Cpm įjungta} + \text{testuojamas junginys} + \text{enzimas}}{\text{Cpm įjungta} - \text{testuojamas junginys} + \text{enzimas}} \times 100\%$$

10  $IC_{50}$  reikšmė yra tokia testuojamo junginio koncentracija, kuri 50% sumažina proteino kinazės - indukuotą  $^{32}P$  inkorporavimą aukščiau nurodytomis bandymo sąlygomis.

Rezultatai, gauti aukščiau minėtame teste su I formulės pagrindiniais junginiais, pateikti lentelėje.

15 **Lentelė**

| Produktas, gautas pagal Pvz.Nr. | $IC_{50}$ (nM) |
|---------------------------------|----------------|
| 10                              | 3.3            |
| 11                              | 5.5            |

20 I formulės junginiai ir jų aukščiau minėtos druskos gali būti panaudojami kaip medikamentai, pavyzdžiui, farmacinių preparatų formoje. Farmaciniai preparatai gali būti panaudojami oraliniu būdu, pavyzdžiui, kaip tabletės, tabletės su kapsule, dražė, kietos ir minkštos želatininės kapsulės, tirpalai, emulsijos arba suspensijos. Tačiau jie gali būti naudojami ir

25 rektaliniu būdu (pvz., medicininių žvakių pavidalu) arba parenteraliniu būdu (pvz., injekcinių tirpalų pavidalu).

30 Farmaciniai preparatai gali būti gaminami, I formulės junginius ir jų aukščiau minėtas druskas komponuojant su terapiniais inertiniais, neorganiniais arba organiniais nešėjais. Laktozė, kukurūzų krakmolai arba jo dariniai, talkas, stearino rūgštis arba jos druskos ir kt. taip pat gali būti panaudojami, pavyzdžiui, kaip

nešėjai tabletėse, tabletėse su kapsule, draže ir kietose želatinėse kapsulėse. Tinkami nešėjai minkštoms želatininėms kapsulėms yra, pavyzdžiui, augaliniai aliejai, vašakai, riebalai, pusiau-kieti ir skysti poliolai ir pan. Priklausomai nuo aktyvios substancijos prigimties, naudojant minkštas želatinines kapsules, nešėjai nebūtinai reikalingi. Tinkami nešėjai, gaminant tirpalus arba sirupus, yra, pvz., vanduo, poliolai, sacharozė, invertinis cukrus, gliukozė ir pan. Tinkami nešėjai injekciniams tirpalams yra, pavyzdžiui, vanduo, alkoholis, poliolai, glicerinas, augaliniai aliejai ir pan. Tinkami nešėjai medicininėms žvakutėms yra, pavyzdžiui, natūralūs arba sukietinti aliejai, vašakai, riebalai, pusiau skysti poliolai ir pan.

Farmaciniai preparatai taip pat gali turėti pagalbinius agentus, tirpinančius agentus, stabilizuojančius agentus, drėkinančius agentus, emulguojančius agentus, saldinančius agentus, spalvinančius agentus, gerinančius kvapą agentus, druskas, keičiančias osmotinį slėgį, buferius, agentus kapsulei sudaryti arba antioksidantus. Taip pat jų sudėtyje gali būti ir kitos terapiniai vertingos substancijos. Tokie medikamentai, kurių sudėtyje yra I formulės junginiai arba jų druskos, kaip nurodyta aukščiau, taip pat terapiniai tinkami inertiniai nešėjai ir šių medikamentų gavimo būdas yra šio išradimo tikslas. Šis metodas apima aukščiau nurodyto I formulės junginio arba jo druskos suformavimą kaip galeninės vaistinės formos kartu su terapiniai inertine nešėjo medžiaga ir, jeigu reikia, viena arba daugiau terapiniai aktyvių substancijų.

Kaip jau minėta aukščiau, I formulės junginiai ir jų aukščiau minėtos druskos gali būti naudojami ligų gydymui ir profilaktikai, ypač uždegiminių procesų, imunologinių bronchopulmonarinių, dermatologinių ir kardiovaskuliariųjų sutrikimų, gydant astmą, AIDS arba

diabetines komplikacijas arba stimuliuojant plaukų augimą. Dozės gali būti labai skirtingos, tačiau reguliuojamos, priklausomai nuo individualių poreikių, kiekvienu atveju skirtingai. Paprastai, juos naudojant  
5 suaugusiems oraliniu būdu, skiriama dienos norma yra maždaug nuo 5 mg iki 500 mg, nors viršutinė riba, jeigu tikslinga, gali būti padidinta. Dienos norma gali būti vienkartinė arba padalinta į keletą dozių.

10 Išradimą iliustruoja šie pavyzdžiai:

### 1 pavyzdys

1.25 g (2.32 mmolio) 3-[8(R arba S)-[1(R arba S)-  
15 tretbutoksiformamidetil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-4-(1-metil-3-indolil)-1H-pirol-2,5-diono (diastereomero A) tirpalo 10-yje ml etilo acetato veikiami 30 ml prisotintu druskos rūgšties tirpalu etilo acetate, ir maišoma 18 val. kambario tempera-  
20 tūroje. Gauta kieta medžiaga nufiltruojama ir išdžiovinama, gaunama 1.0 g 3-[8(R arba S)-[1(R arba S)-aminoetil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-4-(1-metil-3-indolil)-1H-pirol-2,5-diono hidrochlorido (diastereomero A), tai kieta raudona medžiaga, kurios  
25 lydymosi temperatūra 324-325<sup>0</sup>C.

3-[8(R arba S)-[1(R arba S)-tret-butoksiformamid-etil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-4-(1-metil-3-indolil)-1H-pirol-2,5-dionas (diastereomeras A),  
30 kuris naudojamas kaip pradinė medžiaga, gaunamas tokiu būdu:

(i) 27 g (126 mmolio) 6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-8-karboksilinės rūgšties suspensija, išmaišyta  
35 30 ml vandens ir 450 ml acetono, atšaldoma iki 0<sup>0</sup>C ir veikiama paeiliui 14.7 g (145 mmolio) trietilamino ir 17.3 g (159 mmolio) etilo chloroformato. Po 0.5

valandos pridedama 6.3 ml .880 amoniako ir 1 valanda maišoma. Tirpiklis pašalinamas, sumažinus slėgį, ir liekana sutrinama su vandeniniu etanoliu. Produktas nufiltruojamas ir išdžiovinamas, gaunama 13 g 6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-8-karboksamido, baltos kietos medžiagos pavidalu, lydymosi temperatūra 165-168°C.

(ii) 25.7 g (126 mmolio) trifluoracto rūgšties anhidrido lašinama į maišomą suspensiją, susidedančią iš 26.5 g (123 mmolio) 6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-8-karboksamido ir 23.4 g (300 mmolio) piridino, 500 ml-uose sauso dioksano, esant 10°C. Pilnai viską sudėjus, tirpiklis pašalinamas, sumažinus slėgį, ir liekana kristalinama iš metanolio, gaunama 13 g 6,7,8,9-tetrahidropirido [1,2-a]indol-8(RS)-karbonitrilo, šviesiai rusvos spalvos kietos medžiagos, kurios lydymosi temperatūra 106-109°C.

(iii) Tirpalas 1.4 g (7.2 mmolio) 6,7,8,9-tetrahidropiridino [1,2-a]indol-8(RS)-karbonitrilo 400-se ml sauso toluolo veikiamas 7 ml (21 mmolio) 3M metilmagnio chlorido tirpalu tetrahidrofurane, gautas tirpalas virinamas su grįžtamuoju šaldytuvu azoto atmosferoje 0,5 valandos. Tada tirpalas supilamas į 17 ml (17 mmolio) 1M ličio aliuminio hidrido tirpalą tetrahidro-furane. Gautas tirpalas virinamas su grįžtamuoju šaldytuvu 15 minučių, atšaldomas ir veikiamas, įlašinant apie 20 ml vandens. Nuosėdos nufiltruojamos ir praplaunamos 100 ml etilo acetato ir, sujungus filtratą bei praplovimus, išgarinama, sumažinus slėgimą, ir gaunama 1.55 g šviesiai rudo aliejaus.

Aliejus ištirpinamas 70 ml sauso dichlormetano ir veikiamas 1.5 g (15 mmolio) trietilamino, po to 1.8 g (7.4 mmolio) di-tret. butilo dikarbonato 0°C temperatūroje azoto atmosferoje. Išmaišytam tirpalui

leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir 1 valandą toliau maišoma.

5 Tirpiklis pašalinamas, sumažinus slėgimą, ir produktas valomas impulsinės chromatografijos būdu silikagelyje, naudojant eliuavimui dietilo eterį/petroleinį eterį (1:2), gaunama 925 mg tret. butil [1(R arba S)-(6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-8(R arba S)-il)etil karbamato diastereomerų mišinio, baltos kietos medžiagos, lydymosi temperatūra 114-117°C.

(iv) Išmaišytas 3.0 g (9.57 mmolio) tret.butil[1(R arba S)-(6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-8(R arba S)etil]-karbamato tirpalas 150-yje ml dichlormetane veikiamas, lašinant 0°C temperatūroje 1.28 g (10.3 mmolio) oksalil chlorido. Po 5 min. tirpiklis pašalinamas, sumažinus slėgį, liekana ištirpinama 150 ml dichlormetano ir veikama 2.94 g (11 mmolio) izopropilo 1-metil-3-indolacetimidato hidrochlorido ir 4.38 g (43 mmolio) trietilamino 0°C temperatūroje azoto atmosferoje. Sušildžius iki kambario temperatūros, tirpalas maišomas 24 valandas, praplaunamas vandeniu ir išdžiovinamas virš magnio sulfato. Tirpiklis pašalinamas garinant, ir liekana ištirpinama 30 ml piridino. Išmaišytas tirpalas atšaldomas iki ledo vonios temperatūros ir veikiamas lašinant 1.5 ml (10.8 mmolio) trifluoracto anhidrido. Po 15 min. tirpiklis pašalinamas, sumažinus slėgį, ir liekana paskirstoma tarp 200 ml etilo acetato ir 200 ml 0.2M druskos rūgšties. Organinis sluoksnis praplaunamas 50 ml natrio bikarbonato tirpalu, džiovinamas virš magnio sulfato ir išgarinamas iki sausos būklės. Liekana valoma impulsinės chromatografijos būdu silikagelyje, kaip eliuentą panaudojant etilo acetatą/petroleinį eterį (1:2), gaunama 1.35 g 3-[8(R arba S)-[1(R arba S)-tret.butoksi-formamidetil]-6,7,8,9-tetra-hidropirido [1,2-a]indol-10-il]-4-(1-metil-3-indolil)1H-pirol-2,5-

diono (diastereomero A), raudonos kietos medžiagos, lydymosi temperatūra 225-7<sup>0</sup>C.

5 Toliau eliuojant gaunama 1.38 g diastereomero B, raudonos kietos medžiagos, kurios lydymosi temperatūra 230-233<sup>0</sup>C.

## 2 pavyzdys

10 Analogišku būdu, aprašytu 1 pavyzdžio pirmame paragrafe, iš 1.38 g 3-[8(R arba S)-[1(R arba S)-tret.butoksiiformamidetil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-4-(1-metil-3-indolil)-1H-pirol-2,5-diono (diastereomero B), gauto 1(iv) pavyzdyje aprašytu būdu,  
15 gaunama 930 mg 3-[8(R arba S)-[1(R arba S)-aminoetil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-4-(1-metil-3-indolil)1H-pirol-2,5-diono hidrochlorido (diastereomero B), raudonos kietos medžiagos, lydymosi temperatūra 254-258<sup>0</sup>C.

20

## 3 pavyzdys

Analogišku būdu, aprašytu 1 pavyzdžio pirmame paragrafe, iš 180 mg 3-[8(R arba S)-[1(R arba S)-tret.butoksiiformamidopropil]-6,7,8,9-tetrahidropirido  
25 [1,2-a]indol-10-il]-4-(1-metil-3-indolil)1H-pirol-2,5-diono (diastereomero A), gaunama 115 mg 3-[8(R arba S)-[1(R arba S)-aminopropil]-6,7,8,9-tetrahidropirido  
[1,2-a]indol-10-il]-4-(1-metil-3-indolil)-1H-pirol-2,5-diono hidrochlorido (diastereomero A), raudonos kietos  
30 medžiagos, lydymosi temperatūra 321-323<sup>0</sup>C.

3-[8(R arba S)-[1(R arba S)-tret.butoksiiformamidopropil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-  
35 4-(1-metil-3-indolil)-1H-pirol-2,5-dionas (diastereomeras A), naudojamas kaip pradinė medžiaga, gaunamas tokiu būdu:

i) Analogišku būdu, aprašytu 1(iii) pavyzdyje, iš 500 mg (2.5 mmolio) 6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-8(RS)-karbonitrilo ir iš 2.5 ml (5 mmolio) 2M etil-magnio bromido, ištirpinto tetrahidrofurane, gaunama 480 mg tret.butil[1(R arba S)-(6,7,8,9-tetrahidro-pirido[1,2-a]indol-8(R arba S)-il)propil] karbamato, kaip diastereomerų mišinio, baltos kietos medžiagos, lydymosi temperatūra 153-156<sup>0</sup>C.

10

(ii) Analogišku būdu, aprašytu 1(iv) pavyzdyje, iš 440 mg (1.34 mmolio) tret.butil[1(R arba S)-(6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-8(R arba S)-il)propil] karbamato, gaunama 180 mg 3-[8(R arba S)-[1(R arba S)-tret.butoksiformamidopropil]-(6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-4-(1-metil-3-indolil)-1H-pirol-2,5-diono (diastereomero A) raudonos dervos. Toliau eliuojant gaunama 130 mg diastereomero B raudonos dervos pavidalu.

20

#### 4 pavyzdys

Analogišku būdu, aprašytu 1 pavyzdžio 1 paragrafe, iš 130 mg 3-[8(R arba S)-1(R arba S)-tret.butoksi-formamidopropil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-4-(1-metil-3-indolil)-1H-pirol-2,5-diono (diastereomero B, gauto 3(ii) pavyzdyje aprašytu būdu) gaunama 65 mg 3-[8(R arba S)-[1(R arba S)-aminopropil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-4-(1-metil-3-indolil)-1H-pirol-2,5-diono hidrochlorido (diastereomero B) raudonos kietos medžiagos, lydymosi temperatūra 245-249<sup>0</sup>C.

30

#### 5 pavyzdys

35

Analogišku būdu, aprašytu 1 pavyzdžio 1 paragrafe, iš 400 mg (0.7 mmolio) 3-[8(R arba S)-1(R arba S)-

tret.butoksiformamidobutil]-6,7,8,9-tetrahidropirido  
[1,2-a]indol-10-il]-4-(1-metil-3-indolil)-1H-pirol-2,5-  
diono[diastereomero A), gaunama 310 mg 3-[8(R arba S)-  
[1(R arba S)-aminobutil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-  
5 a]indol-10-il]-4-(1-metil-3-indolil)-1H-pirol-2,5 diono  
hidrochlorido (diastereomero A), raudonos kietos  
medžiagos, lydymosi temperatūra 237-241<sup>0</sup>C.

3-[8-(R arba S)-1(R arba S)-tret.butoksiformami-  
10 dobutil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-4-  
(1-metil-3-indolil)-1H-pirol-2,5-dionas (diastereomeras  
A), naudojamas kaip pradinė medžiaga, buvo gaunamas  
tokiu būdu:

15 Analogišku būdu, aprašytu 1(iii) ir 1(iv) pavyzdyje, iš  
1,0 g (5 mmolių) 6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-  
8-(RS)-karbonitrilo ir 5,0 ml (10 mmolių) 2M n-  
propilmagnio chlorido tirpalo dietilo eteriye gaunama  
470 mg 3-[8-(R arba S)-[1(R arba S)-tret.butoksi-  
20 formamidobutil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-  
10-il]-4-(1-metil-3-indolil)-1H-pirol-2,5-diono (dia-  
stereomero A) raudonos kietos medžiagos, lydymosi  
temperatūra 227-9<sup>0</sup>C. Toliau eliuuojant gaunama 285 mg  
diastereomero B, raudonos kietos medžiagos, lydymosi  
25 temperatūra 169-172<sup>0</sup>C.

## 6 pavyzdys

Analogišku būdu, aprašytu 1 pavyzdžio 1 paragrafe, iš  
30 270 mg (0.48 mmolio) 3-[8(R arba S)-1(R arba S)-  
tret.butoksiformamidobutil]-6,7,8,9-tetrahidropirido  
[1,2-a]indol-10-il]-4-(1-metil-3-indolil))-1H-pirol-  
2,5-diono (diastereomero B), gauto pagal 5 pavyzdyje  
antrame paragrafe aprašytą būdą, gaunama 210 mg 3-[8-(R  
35 arba S)-[1(R arba S)aminobutil]-6,7,8,9-tetrahydro-  
pirido[1,2-a]indol-10-il]-4-(1-metil-3-indolil)-1H-  
pirol-2,5-diono hidrochlorido (diastereomero B)

raudonos kietos medžiagos, lydymosi temperatūra 235-238<sup>0</sup>C.

### 7 pavyzdys

5

Analogišku būdu, aprašytu 1 pavyzdžio 1 paragrafe, iš 400 mg (0.7 mmolio) 3-[8(R arba S)-[1(R arba S)-tret.butoksiformamid-2-metilpropil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-4-(1-metil-3-indolil))-1H-pirol-2,5-diono (diastereomero A), gaunama 300 mg 3-[8-(R arba S)-[(R arba S)amino-2-metilpropil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-4-(1-metil-3-indolil))-1H-pirol-2,5-diono hidroklorido (diastereomero A) raudonos kietos medžiagos, lydymosi temperatūra 254-256<sup>0</sup>C.

15

3-[8(R arba S)-[1(R arba S)-tret.butoksiformamido-2-metilpropil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-4-(1-metil-3-indolil))-1H-pirol-2,5-dionas (diastereomeras A), naudojamas kaip pradinė medžiaga, gaunamas tokiu būdu:

20

(i) 2.0 g (10 mmolių) 6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-8(RS)-karbonitrilo, ištirpinto 150 ml sauso toluolo, veikiamas 10 ml (20 mmolių) 2M izopropilmagnio chlorido tirpalu tetrahidrofurane, ir gautas tirpalas virinamas su grįžtamuoju šaldytuvu 20 min. Tirpalas atšaldomas ir veikiamas lašinant 24 ml (24 mmoliai) 1 M ličio aliuminio hidrido tirpalą tetrahidrofurane. Gautas tirpalas maišomas kambario temperatūroje 1.5 valandos, atšaldomas ir veikiamas, įlašinant apie 20 ml vandens. Nuosėdos nufiltruojamos, praplaunamos 100 ml dichlormetano ir, sujungus filtratus, išgarinama prie sumažinto slėgio, gaunama 7.2 g šviesiai rudos spalvos aliejus. Aliejus ištirpinamas 100 ml sauso dichlormetano ir veikiamas 2.34 g (23.4 mmolio) trietilamino, po to 2.8 g (11.6 mmolio) ditret.butil-

25

30

35

karbonatu 0°C temperatūroje azoto atmosferoje. Išmaišytam tirpalui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma 70 valandų. Tirpiklis pašalinamas, sumažinus slėgį, ir produktas valomas impulsine chromatografija silikagelyje, eliuuojant dietilo eteriu/petroleiniu eteriu (1:2), gaunama 800 mg tret.butil[1(R arba S)-[6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-8(R arba S)-il]-2-metilpropil]karbamato (diastereomero A), baltos kietos medžiagos, lydymosi temperatūra 118-9°C. Toliau eliuuojant, gaunama 420 mg diastereomero B, baltos kietos medžiagos, lydymosi temperatūra 128-129°C.

(ii) Išmaišytas 770 mg (2.25 mmolio) tret.butil[1(R arba S)-[6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-8(R arba S)-il]-2-metilpropil]karbamato (diastereomero A) tirpalas 30-yje ml dichlormetano 0°C veikiamas, lašinant 287 mg (2.4 mmolio) oksalil chlorido. Po 5 minučių tirpiklis pašalinamas, sumažinus slėgimą, liekana ištirpinama 30 ml dichlormetano, ir veikiama 686 mg (2.57 mmolio) izopropil 1-metil-3-indolacetamido hidroklorido ir 1.02 g (10 mmolio) trietilamino 0°C temperatūroje azoto atmosferoje. Pašildžius iki kambario temperatūros, tirpalas maišomas 18 valandų, praplaunamas 50 ml vandens ir išdžiovinamas virš magnio sulfato. Tirpiklis pašalinamas išgarinant, ir liekana ištirpinama 10 ml piridino. Išmaišytas tirpalas atšaldomas iki ledo vonios temperatūros ir veikiamas, lašinant 664 µl (4.8 mmolio) trifluoracto anhidrido. Po 15 min. pridedama 50 ml etilo acetato ir organinė fazė praplaunama vandeniu ir 2M druskos rūgštimi, išdžiovinama virš magnio sulfato ir išgarinama iki sausos formos. Liekana valoma impulsinės chromatografijos būdu silikagelyje, eliuavimui panaudojant etilo acetatą/petroleinį eterį (1:2), gaunama 460 mg 3-[8(R arba S)-[1(R arba S)-tret.butoksiiformamido-2-metilpropil]-6,7,8,9-tetrahidropirido [1,2-a]indol-10-il]-4-(1-

metil-3-indolil))-1H-pirol-2,5-diono (diastereomero A), raudonos kietos medžiagos, lydymosi temperatūra 223-224<sup>0</sup>C.

5     **8 pavyzdys**

Analogišku būdu, aprašytu 1 pavyzdžio 1 paragrafe, iš 270 mg (0.48 mmolio) 3-[8(R arba S)-[1(R arba S)-tret.butoksiformamido-2-metilpropil]-6,7,8,9-tetra-  
10 hidropirido[1,2-a]indol-10-il]-4-(1-metil-3-indolil))-1H-pirol-2,5-diono (diastereomero B), gaunama 180 mg 3-[8-(R arba S)-[1(R arba S)amino-2-metil-propil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-4-9-(1-metil-3-indolil))-1H-pirol-2,5-diono  
15 (diastereomero B) raudonos kietos medžiagos, lydymosi temperatūra 248-250<sup>0</sup>C.

3-[8(R arba S)-[1(R arba S)-tret.butoksiformamido-2-metilpropil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-  
20 il]-4-(1-metil-3-indolil))-1H-pirol-2,5-dionas (diastereomeras B), naudojamas kaip pradinė medžiaga, gaunamas tokiu būdu:

Analogišku būdu, aprašytu 7(ii) pavyzdyje, iš 385 mg  
25 tret.butil[1(R arba S)-[6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-8(R arba S)-il]-2-metilpropil]karbamato (diastereomero B), kuris gautas 7(i) pavyzdyje aprašytu būdu, gaunama 270 mg 3-[8-(R arba S)-[1(R arba S)tret.butoksiformamido-2-metilpropil]-6,7,8,9-tetra-  
30 hidropirido[1,2-a]indol-10-il]-4-(1-metil-3-indolil))-1H-pirol-2,5-diono (diastereomero B), raudonos spalvos dervos pavidalu medžiagos.

**9 pavyzdys**

35

Analogišku būdu, aprašytu 1 pavyzdžio 1 paragrafe, iš 1.2 g (2.17 mmolio) 3-[8(S)-[1(R arba S)-tret.bu-

toksiformamidopropil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-4-(1-metil-3-indolil))-1H-pirol-2,5-diono (diastereomero A), gaunama 850 mg 3-[8(S)-1(R arba S)aminopropil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-4-(1-metil-3-indolil))-1H-pirol-2,5-diono  
 5 hidrochlorido (diastereomero A) raudonos kietos medžiagos, lydymosi temperatūra 304-308°C.

3-[8(S)-[1(R arba S)-tret.butoksiformamidopropil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-4-(1-metil-3-indolil))-1H-pirol-2,5-dionas (diastereomeras A),  
 10 naudojamas kaip pradinė medžiaga, gaunamas tokiu būdu:

(i) Leduose atšaldytas 50.0 g (248 mmolio) 8(S)-hidroksimetil-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a] indolo  
 15 tirpalas 500 ml dichlormetano 20 min. veikiamas 50 ml (358 mmolio) trietilamino ir 52.0 g (298 mmolio) metansulfoninio anhidrido. Po 2 valandų pripilama 250 ml vandens, ir organinė fazė praplaunama dviem  
 20 porcijomis po 250 ml prisotinto natrio bikarbonato tirpalo ir 200 ml vandens. Organinė fazė išdžiovinama virš magnio sulfato ir išgarinama. Kieta liekana sutrinama su eteriu, nufiltruojama ir išdžiovinama vakuume, gaunama 65.4 [6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]  
 25 a]indol-8(S)-il]metil metansulfonato, šviesiai rausvos spalvos kietos medžiagos, lydymosi temperatūra 114-5°C.

$[\alpha]_D^{20} = -39.7^\circ$  ( $c=1\%$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

(ii) 18.0 g (367 mmolio) natrio cianido pridedama į  
 30 tirpalą, susidedantį iš 65.0 g (233 mmolio) (6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-8(S)-il]metil metansulfonato, ištirpinto 500 ml dimetilformamido, ir mišinys kaitinamas 24 valandas 70°C. Mišinys paskirstomas tarp  
 35 1000 ml vandens ir 600 ml etilo acetato. Vandens fazė ekstrahuojama du kartus, kiekvieną kartą po 700 ml etilo acetato ir sujungti ekstraktai du kartus

praplaunami po 500 ml vandens, džiovinama virš magnio sulfato ir išgarinama. Gauta ruda, kieta medžiaga ištirpinama etilo acetate, ir tirpalas filtruojamas per silikagelio sluoksnį. Tirpiklis pašalinamas vakuumu, ir  
5 liekana kristalinama iš metanolio, gaunama 25.8 g 6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-8(S)-acetonitrilo, šviesiai rudos kietos medžiagos, lydymosi temperatūra 100-101°C.

10  $[\alpha]_D^{20} -40.6^\circ$  (c=0.84%, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

(iii) 27.0 g (129 mmolių) 6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-8(S)-acetonitrilo ir 120 ml 2M natrio hidr-  
oksido tirpalas 400 ml 1,2-etandiolio, tirpalas viri-  
15 namas su grižtamuoju šaldytuvu 4 valandas. pridedama 400 ml etilo acetato ir organinė fazė gerai praplaunama 500 ml vandens, 150 ml 2M druskos rūgšties ir trimis porcijomis vandens po 500 ml, išdžiovinama virš magnio sulfato ir išgarinama, gaunama 29 g [8(S)-(6,7,8,9-  
20 tetrahidropirido[1,2-a]indolil]acto rūgšties, šviesiai rausvos spalvos kietos medžiagos, lydymosi temperatūra 118-120°C.

(iv) 29 g (127 mmolių) 8(S)-(6,7,8,9-tetrahidropirido  
25 [1,2-a]indolil]acto rūgšties ir 5 ml koncentruotos sieros rūgšties tirpalas 500 ml metanolio virinamas su grižtamuoju šaldytuvu 1 valandą. Mišinys koncentruo-  
jamas, sumažinus slėgimą, ir produktas filtruojamas, džiovinamas, gaunama 28.4 g metil[8(S)-(6,7,8,9-  
30 tetrahidropirido[1,2-a]indolil]acetato šviesiai rausvos spalvos, kietos medžiagos, lydymosi temperatūra 84-87°C.

(v) 10 g (100 mmolių) diizopropilamino, ištirpinto  
35 60 ml sauso tetrahidrofurano, veikama 0°C tempera-  
tūroje azoto atmosferoje 63 ml (100 mmolių) 1.6 M n-  
butiličio tirpalu heksane ir maišoma 15 minučių. Gautas

tirpalas atšaldomas iki  $-78^{\circ}\text{C}$  ir įlašinamas 14.9 g (61.3 mmolio) metil[8(S)-(6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indolil]acetato tirpalas 60 ml tetrahidrofurano. Po 30 min. pridedama 15.6 g (100 mmolių) etilo jodido, ir  
5 mišinys 0.5 valandos maišomas. Toliau pridedama 8 g etilo jodido, ir mišiniui per 1 valandą leidžiama atšilti iki kambario temperatūros. Mišinys pasiskirsto tarp 300 ml dietilo eterio ir 20 ml 2M druskos rūgšties. Organinė fazė praplaunama tris kartus po  
10 300 ml vandens, išdžiovinama virš magnio sulfato ir išgarinama, gaunama 17 g šviesiai oranžinės spalvos aliejaus. Mėginys kristalinamas iš metanolio, gaunamas metil alpha (R arba S)-etil-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-8(S)acetatas (diastereomerai A+B),  
15 šviesiai ružavos spalvos kietos medžiagos, lydymosi temperatūra  $87-90^{\circ}\text{C}$ .

(vi) 17 g (63 mmolių) metil alpha (R arba S)-etil-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-8(S)-acetato  
20 (diastereomerai A+B), ištirpinto 150 ml metanolio, veikiama 130 ml 2M natrio hidroksido ir virinamas su grižtamuoju šaldytuvu 18 valandų. Atšaldytas tirpalas supilamas į 150 ml 4M druskos rūgšties, ir susidariusios nuosėdos nufiltruojamos ir paskirstomos tarp  
25 200 ml dichlormetano ir 100 ml vandens. Organinė fazė atskiriama, išdžiovinama virš magnio sulfato ir išgarinama, gaunama 15 g alpha (R arba S)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-8(S)-acto rūgšties (diastereomerai A+B), šviesiai ružavos spalvos kietos  
30 medžiagos.

(vii) Išmaišytas 15 g (58.4 mmolio) alpha (R arba S)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-8(S)-acto rūgšties (diastereomerai A+B) tirpalas 450 ml toluolo  
35 veikiamas 6.5 g (65 mmolių) trietilamino ir 18.6 g (67.5 mmolio) difenilfosfonil azido kambario temperatūroje azoto atmosferoje. Po 1 valandos kambario

temperatūroje mišinys virinamas su grįžtamuoju šaldytuvu 0.5 valandos, atšaldomas, ir tirpiklis pašalinamas, sumažinus slėgimą. Liekana valoma impulsinės chromatografijos būdu silikagelyje, panaudojant eliuavimui dietilo eterį/petroleinį eterį (1:3), gaunama 14 g izocianato, bespalvio aliejaus. Aliejus ištirpinamas 400 ml dioksano ir 150 ml 2M druskos rūgšties ir gautas tirpalas maišomas kambario temperatūroje 18 valandų. Tirpalas koncentruojamas ir paskirstomas tarp 300 ml etilo acetato ir 2M natrio hidroskido tirpalo. Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas 100 ml etilo acetato, ir sujungti organiniai tirpalai praplaunami du kartus po 400 ml vandens, išdžiovinus virš magnio sulfato ir išgarinus iki sausos būsenos, gaunama 7.7 g kreminės spalvos putos. Ši puta 200 ml sauso dichlormetano veikiama 7.6 g (75 mmolių) trietilamino ir 10.9 g (50 mmolių) ditret.butil dikarbonatu, ir mišinys maišomas 3 valandas kambario temperatūroje. Tirpiklis pašalinamas, sumažinus slėgimą, ir liekana valoma impulsinės-chromatografijos būdu silikagelyje, eliuavimui panaudojant dietilo eterį/petroleinį eterį (1:2), gaunama 4.5 g tret.butil[1(R arba S)-[6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-8(S)-il]propil]karbamato (diastereomerai A+B), baltos kietos medžiagos, lydymosi temperatūra 152-158°C.

(viii) Analogiškai 1(iv) pavyzdyje aprašytu būdu iš 4.3 g (13.1 mmolio) tret.butil[1(R arba S)-[6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-8(S)-il]propil]karbamato (diastereomerai A+B) gaunama 1.2 g 3-[8(S)-[1(R arba S)tret.butoksiformamidopropil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-4-(1-metil-3-indolil)-1H-pirol-2,5-diono (diastereomero A) ir 2.0 g diastereomero B, abu raudonos spalvos, kietos medžiagos.

**10 pavyzdys**

Analogiškai 1 pavyzdžio pirmame paragrafe aprašytu būdu iš 2.0 g (3.62 mmolio) 3-[8(S)-[1(R arba S)-tret.butoksiformamidopropil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a] indol-10-il]-4-(1-metil-3-indolil)-1H-pirol-2,5-diono (diastereomerai B), gauto kaip aprašyta 9 pavyzdyje, gaunama 1.28 g 3-[8(S)-[2(R arba S)-aminopropil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a] indol-10-il]-4-(1-metil-3-indolil)-1H-pirol-2,5-diono hidrochlorido (diastereomero B), raudonos spalvos kietos medžiagos, lydymosi temperatūra 247-253°C.

**11 pavyzdys**

Analogiškai 1 pavyzdžio pirmame paragrafe aprašytu būdu iš 1.46 g 3-[8(S)-[1(S)-tret.butoksiformamido-2-metilpropil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a] indol-10-il]-4-(1-metil-3-indolil)-1H-pirol-2,5-diono (diastereomero B), gauto kaip aprašyta 9 pavyzdyje, gaunama 1.29 g 3-[8(S)-[1(S)-amino-2-metilpropil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a] indol-10-il]-4-(1-metil-3-indolil)-1H-pirol-2,5-diono hidrochlorido, raudonos spalvos, kietos medžiagos, lydymosi temperatūra 253-256°C.

3-[8(S)-[1(S)-tret.butoksiformamido-2-metilpropil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a] indol-10-il]-4-(1-metil-3-indolil)-1H-pirol-2,5-dionas, kuris naudojamas kaip pradinė medžiaga, gaunamas tokiu būdu:

(i) Į 40 g (114 mmolių) 6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a] indol-8(S)-karboksilinės rūgšties 1-mentilo esterio pridedama 50 ml koncentruotos sieros rūgšties, ir gautas mišinys maišomas, kol pradinė medžiaga ištirpsta (apie 20 minučių). Tirpalas atsargiai supilamas į 1500 ml ledinio vandens, susidariusios nuosėdos nufiltruojamos, praplaunamos petroleiniu eteriu/toluolu

(3:1) ir išdžiovinamos, gaunama 24.2 g 6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-8(S)-karboksilinės rūgšties, baltos spalvos kietos medžiagos, lydymosi temperatūra 251-253°C.

5

(ii) Išmaišyta suspensija, susidedanti iš 24.0 g (111 mmolių) 6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-8(S)-karboksilinės rūgšties 500-se ml dichlormetano, veikiamą 0°C temperatūroje 24 ml (138 mmolių) diizopropiletilamino, 13.24 g (136 mmolių) N,O-dimetilhidroksilamino hidrochloridu, 10 mg dimetilamino-piridino ir 23.04 g (112 mmolių) dicikloheksilkarbodiimido.

10

15 Gautas mišinys maišomas 18 valandų kambario temperatūroje ir filtruojamas, kieta medžiaga du kartus praplaunama po 100 ml dichlormetano. Sujungti filtratai išgarinami iki sausos būsenos, ir liekana valoma impulsinės chromatografijos būdu silikagelyje, eliuavimui panaudojant etilo acetatą/petroleinį eterį

20 (1:3), gaunama 22.6 g baltos spalvos kietos medžiagos. Mėginys sutrinamas su eteriu/petroleiniu eteriu, gaunama 6,7,8,9-tetrahidro-N-metoksi-N-metil-pirido[1,2-a]indol-8(S)-karboksamido, baltos kietos medžiagos, lydymosi temperatūra 78-80°C.

25

(iii) Išmaišytas 10.0 g (38.7 mmolio) 6,7,8,9-tetrahidro-N-metoksi-N-metil-pirido[1,2-a]indol-8(S)-karboksamido tirpalas 250 ml tetrahidrofurano veikiamas, lašinant 0°C temperatūroje 60 ml (120 mmolių) 2M izopropilmagnio chlorido tirpalas tetrahidrofurane. Mišinys maišomas 18 valandų kambario temperatūroje ir supilamas į 250 ml prisotinto amonio chlorido tirpalą. Vandeningą fazę keturis kartus praplaunama, kiekvieną

30 kartą po 100 ml dietilo eterio, ir sujungti eteriniai ekstraktai, praplaunami 200 ml sūrymu, džiovinama virš magnio sulfato ir išgarinama iki sausos būsenos.

35

Produktas valomas impulsinės chromatografijos būdu silikagelyje, panaudojant eliuavimui etilo acetatą/petroleinį eterį (1:3), gaunama 4.4 g izopropilo 6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a] indol-8(S)-il ketono, baltos kietos medžiagos, lydymosi temperatūra 78-79°C.

(iv) 4.0 g (16.6 mmolio) izopropilo 6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a] indol-8(S)-il ketono suspensija 120-yje ml etanolio veikiamas 2.30 g (33 mmolių) hidroksilamino hidroklorido ir 1.0 g (25 mmolio) natrio hidroksido, ištirpintais 20 ml vandens, tirpalu. Gautas mišinys virinamas su grįžtamuoju šaldytuvu 3.5 valandos, atšaldomas ir filtruojamas. Kieta medžiaga išdžiovinama ir gaunama 3.54 g oksimo, baltos kietos medžiagos.

Oksimas ištirpinamas 150 ml sauso tetrahidrofurano ir veikiamas 12.5 ml (12.5 mmolio) 1M ličio aliuminio hidrido tirpalu tetrahidrofurane. Gautas tirpalas virinamas su grįžtamuoju šaldytuvu 3 valandas azoto atmosferoje, atšaldomas ir atsargiai veikiamas 150 ml vandens. Mišinys ekstrahuojamas 200 ml etilo acetato, tada dviem porcijomis po 150 ml etilo acetato, sujungti organiniai ekstraktai džiovinami virš magnio sulfato ir išgarinami iki sausos būsenos. Liekana ištirpinama 150 ml dichlormetano, ir gautas tirpalas veikiamas 3 ml (21.5 mmolio) trietilamino ir 3.4 g (15.6 mmolio) dietilbutil dikarbonatu ir maišomas 18 valandų. Mišinys praplaunamas 150 ml prisotinto amonio chlorido tirpalu, išdžiovinamas virš magnio sulfato ir išgarinamas, sumažinus slėgį. Valoma impulsinės chromatografijos būdu silikagelyje, eliuavimui panaudojant dietilo eterį/petroleinį eterį (1:3), gaunama 1.4 g tret.butil[1(R)-(6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a] indol-8(S)-il)-2-metilpropil]karbamato, baltos kietos medžiagos, lydymosi temperatūra 122-124°C. Toliau eliuojant, gaunama 1.1 tret.butil[1(S)-(6,7,8,9-tetrahidropirido

[1,2-a]indol-8(S)il]-2-metilpropil] karbamato, baltos kietos medžiagos, lydymosi temperatūra 154-155°C.

(v) Analogišku 1(v) pavyzdyje aprašytu būdu iš 1.1 g tret.butil[1(S)-[6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-8(S)il]-2-metilpropil] karbamato gaunama 1.46 g 3-[8(S)-[1(S)-tret.butoksiformamido-2-metilpropil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-4-(1-metil-3-indolil)-1H-pirol-2,5-diono, raudonos spalvos putų.

## 12 pavyzdys

Analogišku 1 pavyzdžio pirmame paragrafe aprašytu būdu iš 0.5 g (0.88 mmolio) 3-[8(S)-[1(R)-tret.butoksi-formamido-2-metilpropil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-4-(1-metil-3-indolil)-1H-pirol-2,5-diono gaunama 0.41 g 3-[8(S)-[1(R)-amino-2-metilpropil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-4-(1-metil-3-indolil)-1H-pirol-2,5-diono hidrochlorido, raudonos spalvos kietos medžiagos, lydymosi temperatūra 235-242°C.

3-[8(S)-[1(R)-tret.butoksiformamido-2-metilpropil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-4-(1-metil-3-indolil)-1H-pirol-2,5-dionas, kuris naudojamas kaip pradinė medžiaga, gaunamas tokiu būdu:

Analogišku 1(iv) pavyzdyje aprašytu būdu iš 0.94 g tret.butil[1(S)-[6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-8(S)-il]-2-metilpropil] karbamato, paruošto 11(i)-(iv) pavyzdyje aprašytu būdu, ir gaunama 1.05 g 3-[8(S)-[1(S)-tret.butoksiformamido-2-metilpropil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-4-(1-metil-3-indolil)-1H-pirol-2,5-diono, raudonos spalvos putų.

## 13 pavyzdys

Analogišku aprašytu 1 pavyzdžio pirmame paragrafe būdu iš 100 mg 3-[8(R arba S)-[alpha (R arba S) tret.butoksiformamidobenzil-6,7,8,9-tetrahidropirido [1,2-a] indol-10-il] -4-(1-metil-3-indolil)-1H-pirol-2,5-diono (diastereomeras A) gaunama 50 mg 3-[8(R arba S)-[alpha (R arba S)-aminobenzil-6,7,8,9-tetrahidropirido [1,2-a] indol-10-il] -4-(1-metil-3-indolil)-1H-pirol-2,5-diono hidrochlorido (diastereohero A), raudonos spalvos kietos medžiagos, lydymosi temperatūra 234-237°C.

3-[8(R arba S)-[alpha (R arba S)-tret.butoksiformamido benzil] -6,7,8,9-tetrahidropirido [1,2-a] indol-10-il] -4-(1-metil-3-indolil)-1H-pirol-2,5-dionas (diastereomeras A), kuris naudojamas kaip pradinė medžiaga, gaunamas tokiu būdu:

(i) Analogišku 1(iii) pavyzdyje aprašytu būdu iš 1.0 g (5.1 mmolio) 6,7,8,9-tetrahidropirido [1,2-a] indol-8(RS)-karbonitrilo ir 3.7 ml (11 mmolių) 3M fenilmagnio bromido tirpalo tetrahidrofurane gaunama 0.9 g tret.butil[alpha (R arba S)-(6,7,8,9-tetrahidropirido [1,2-a] indol-8(R arba S)-il)benzil] karbamato, kaip diastereomerų mišinio, baltos spalvos kietos medžiagos, lydymosi temperatūra 160-165°C.

(ii) Analogišku 1(iv) pavyzdyje aprašytu būdu iš 800 mg (2.1 mmolio) tret.butil[alpha (R arba S)-(6,7,8,9-tetrahidropirido [1,2-a] indol-8(R arba S)-il)benzil] karbamato gaunama 330 mg 3-[8(R arba S)-[alpha (R arba S)-tret.butoksiformamidobenzil] -6,7,8,9-tetrahidropirido [1,2-a] indol-10-il] -4-(1-metil-3-indolil)-1H-pirol-2,5-diono (diastereohero A) raudonos spalvos dervos. Toliau eliuuojant gaunama 280 mg diastereohero B, raudonos dervos.

**14 pavyzdys**

5 Analogišku 1 pavyzdžio pirmame paragrafe aprašytu būdu,  
 iš 200 mg 3-[8(R arba S)-[alpha (R arba S)-  
 tret.butoksiiformamidobenzil]-6,7,8,9-tetrahidropirido  
 [1,2-a]indol-10-il]-4-(1-metil-3-indolil)-1H-pirol-2,5-  
 diono (diastereomeras B), gauto kaip aprašyta 13(ii)  
 pavyzdyje, gaunama 70 mg 3-[8 (R arba S)-[alpha (R arba  
 10 S)-aminobenzil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-  
 10-il]-4-(1-metil-3-indolil)-1H-pirol-2,5-diono hidro-  
 chlorido (diastereomero B), kietos raudonos spalvos  
 medžiagos, lydymosi temperatūra 226-233<sup>0</sup>C.

**15 pavyzdys**

20 Analogišku 1(1) pavyzdyje aprašytu būdu iš 200 mg 3-  
 [8(S)-[(R arba S)-(tret.butoksiiformamido) (ciklopentil)  
 metil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-4-  
 (1-metil-3-indolil)-1H-pirol-2,5-diono (diastereomero  
 A) gaunama 150 mg 3-[8(S)-[(R arba S)-(amino) (ciklo-  
 pentil)metil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-  
 il]-4-(1-metil-3-indolil)-1H-pirol-2,5-diono hidro-  
 chlorido (diastereomero A), raudonos spalvos kietos  
 25 medžiagos, lydymosi temperatūra 236-241<sup>0</sup>C.

30 3-[8(S)-[(R arba S)(tret.butoksiiformamido) (ciklopen-  
 til)metil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-  
 il]-4-(1-metil-3-indolil)-1H-pirol-2,5-dionas, kuris  
 naudojamas kaip pradinė medžiaga, gaunamas tokiu būdu:

(i) Analogišku 11(iii) pavyzdyje aprašytu būdu iš 2.0 g  
 (7.75 mmolio) 6,7,8,9-tetrahidro-N-metoksi-N-metil-  
 pirido[1,2-a]indol-8(S)-karboksamido ir 15 ml (30 mmolių)  
 35 2M ciklopentilmagnio chlorido tirpalo dietilo eteryje  
 gaunama 1.1 g ciklopentil 6,7,8,9-tetrahidropirido

[1,2-a] indol-8(S)-ilo ketono, šviesiai geltonos spalvos kietos medžiagos, lydymosi temperatūra 69°C.

(ii) Analogišku 11(iv) pavyzdyje aprašytu būdu iš  
 5 1.05 g (3.9 mmolio) ciklopentilo 6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]-8(S)-il ketono gaunama 330 mg 8(S)-[(R arba S)-(tret.butoksiiformamido) ciklopentil)metil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a] indolo (diastereomeras A), baltos kietos medžiagos, lydymosi temperatūra 140-143°C.  
 10 Toliau eliuuojant gaunama 430 mg diastereomero B - baltos kietos medžiagos, kurios lydymosi temperatūra 58-63°C.

(iii) Analogišku 1(iv) pavyzdyje aprašytu būdu iš  
 15 300 mg 8(S)-[(R arba S)-(tret.butoksiiformamido) (ciklopentil)metil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a] indolo (diastereomero A) gaunama 200 mg 3-[8(S)-[(R arba S)-(tret.butoksiiformamido)-(ciklopentil)-metil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a] indol-10-il]-4-(1-metil-3-indolil)-1H-pirol-2,5-diono, raudonos spalvos dervos  
 20 pavidalu medžiagos.

### 16 pavyzdys

25 Analogišku 1 pavyzdžio pirmame paragrafe aprašytu būdu iš 250 mg 3-[8(S)-[(R arba S)-(tret.butoksiiformamido)-(ciklopentil)metil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a] indol-10-il]-4-(1-metil-3-indolil)-1H-pirol-2,5-diono (diastereomero B) gaunama 160 mg 3-[8(S)-[(R arba S)-(amino) (ciklopentil)metil]-6,7,8,9-tetrahidropirido  
 30 [1,2-a] indol-10-il]-4-(1-metil-3-indolil)-1H-pirol-2,5-diono hidrochlorido (diastereomero B), raudonos kietos medžiagos, lydymosi temperatūra 241-245°C.

35 3-[8(S)-[(R arba S) (tret.butoksiiformamido) (ciklopentil)metil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a] indol-10-

il]-4-(1-metil-3-indolil)-1H-pirol-2,5-dionas, kuris naudojamas kaip pradinė medžiaga, gaunamas tokiu būdu:

5 Analogišku 1(iv) pavyzdyje aprašytu būdu iš 400 mg 8(S)-[ (R arba S)-tret.butoksiformamido) (ciklopentil) metil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indolo (diastereomero B), gauto 15(i)-(ii) pavyzdyje aprašytu būdu, gaunama 250 mg 3-[8(S)-[ (R arba S) (tret.butoksi-  
10 [1,2-a]indol-10-il]-4-(1-metil-3-indolil)-1H-pirol-2,5-diono, raudonos spalvos dervos pavidalu medžiagos.

### 17 pavyzdys

15 Analogišku 1 pavyzdžio pirmame paragrafe aprašytu būdu iš 40 mg 3-[2(R arba S)-[1(R arba S)-tret.butoksiformamido-2-metilpropil]-2,3-dihidro-1H-pirol-  
[1,2-a]indol-9-il]-4-(1-metil-3-indolil)-1H-pirol-2,5-diono (diastereomero A) gaunama 20 mg 3-[2(R arba S)-  
20 [1(R arba S)-amino-2-metilpropil]-2,3-dihidro-1H-pirol-  
[1,2-a]indol-9-il]-4-(1-metil-3-indolil)-1H-pirol-2,5-diono hidrochlorido (diastereomero A), raudonos spalvos, kietos medžiagos, lydymosi temperatūra 224-230°C.

25 3-[2(R arba S)-[1(R arba S)-tret.butoksiformamido-2-metilpropil]-2,3-dihidro-1H-pirol-  
[1,2-a]indol-9-il]-4-(1-metil-3-indolil)-1H-pirol-2,5-dionas, kuris naudojamas kaip pradinė medžiaga, gaunamas tokiu būdu:

30 (i) 8.0 g (35 mmolių) etilo 2,3-dihidro-1H-pirol-  
[1,2-a]indol-2(RS)-karboksilato, ištirpinto 100 ml etanolio ir 100 ml vandens, veikiama 3.0 g (75 mmolių) natrio hidroksido. Mišinys virinamas su grižtamuoju  
35 šaldytuvu 15 minučių, tada atšaldomas ir parūgštinamas 60 ml (120 mmolių) 2M druskos rūgšties. Suspensija filtruojama, nuosėdos praplaunamos 50 ml vandens ir

išdžiovinamos, gaunama 5.9 g 2,3-dihidro-1H-pirol[1,2-a]indol-2(RS)-karboksilinės rūgšties, baltos kietos medžiagos, lydymosi temperatūra 171-173°C.

- 5 (ii) Analogišku 11(ii) pavyzdyje aprašytu būdu iš 4.0 g (20 mmolių) 2,3-dihidro-1H-pirol[1,2-a]indol-2(RS)-karboksilinės rūgšties gaunama 2.35 g 2,3-dihidro-N-metoksi-N-metil-1H-pirol[1,2-a]indol-2(RS)-karbamato, baltos kietos medžiagos, lydymosi temperatūra 87-88°C.
- 10 (iii) Į 840 g (35 mg-atomų) magnio drožlių suspensiją 60-yje ml tetrahidrofurano lašinama 4.4 g (37 mmolių) 2-bromopropeno, ištirpinto 10 ml tetrahidrofurano, tirpalo. Mišinys virinamas su grįžtamuoju šaldytuvu 15 30 minučių, tada atšaldomas iki 0°C, ir į tirpalą, esant tokiai pat temperatūrai, pridedama 2.3 g (9.4 mmolio) 2,3-dihidro-N-metoksi-N-metil-1H-pirol[1,2-a]indol-2(RS)-karboksamido, ištirpinto 50 ml tetrahidrofurano. Po 30 minučių maišymo prie 0°C, 20 mišinys išpilamas į 200 ml prisotinto vandeninio amonio chlorido tirpalo. Tirpalas ekstrahuojamas 200 ml etilo acetato, organinė fazė džiovinama virš magnio sulfato ir filtruojama. Pridėjus petroleinio eterio (v.t. 40-60°C), gaunamos nuosėdos, kurios nufiltruojamos ir 25 išdžiovinamos. Gaunama 1.6 g baltos kietos medžiagos, kuri ištirpinama 100 ml etanolio ir 1 valandą atmosferos slėgyje hidrogeninama, panaudojant 10% paladžio/anglies katalizatorių, apie 200 mg. Katalizatorius pašalinamas filtruojant, filtratas koncentruojamas, sumažinus slėgimą, kol įvyksta kristalizacija. Produktas nufiltruojamas ir išdžiovinamas, gaunama 1.55 g izopropil 2,3-dihidro-1H-pirol[1,2-a]indol-2(RS)-il ketono, baltos kietos medžiagos, lydymosi temperatūra 104-105°C.
- 30
- 35 (iv) Analogišku 11(iv) pavyzdyje aprašytu būdu iš 1.5 g izopropil 2,3-dihidro-1H-pirol[1,2-a]indol-2(RS)-il

ketono gaunama 830 mg tret.butil[1(R arba S)-[2,3-dihidro-1H-pirol[1,2-a]indol-2(R arba S)-il]-2-metilpropil]-karbamato, kaip diastereomerų mišinio. Mišinys 2 valandas maišomas 20-yje ml etilo acetato, 5 prisotinto vandenilio chloridu. Gauta kieta medžiaga nufiltruojama ir valoma impulsine chromatografija silikagelyje, eliuavimui panaudojant metanolį/dichlormetaną (1:10), gaunama 150 g 2(R arba S)-amino-2-metilpropil]-2,3-dihidro-1H-pirol[1,2-a]indolo 10 hidrochlorido (diastereomero A), baltos kietos medžiagos. Toliau eliuuojant gaunama 150 mg diastereomero B, baltos kietos medžiagos.

(v) 100 mg (0.38 mmolio) 2(R arba S)-[(R arba S)-amino-2-metilpropil]-2,3-dihidro-1H-pirol[1,2-a]indolo 15 hidrochlorido (diastereomero A) tirpalas 30-yje ml dichlormetano veikiamas 110 mg (0.5 mmolio) dietret.butildikarbonato ir 100 mg (1 mmolio) trietilamino ir maišoma 72 valandas. Tirpalas gerai praplaunamas 20 30 ml 1M druskos rūgšties ir 30 ml prisotinto vandeninio natrio bikarbonato ir tada išdžiovinama virš magnio sulfato. Filtruojama, sumažinus slėgį, filtratas koncentruojamas, liekana valoma impulsinės chromatografijos būdu, eliuavimui panaudojant dietilo eterį/petroleinį eterį (v.t. 40-60°C) (1:2), gaunama 100 mg 25 tret.butil[1(R arba S)-[2,3-dihidro-1H-pirol[1,2-a]indol-2-(R arba S)-il]-2-metilpropil]-karbamato (diastereomero A) aliejaus.

(vi) Analogišku 1 pavyzdžio pirmame paragrafe aprašytu būdu iš 55 mg tret.butil[1(R arba S)-[2,3-dihidro-1H-pirol[1,2-a]indol-2-(R arba S)-il]-2-metilpropil] 30 karbamato (diastereomero A) gaunama 40 mg 3-[2(R arba S)-[1(R arba S)-tret.butoksiformamido-2-metilpropil]-2,3-dihidro-1H-pirol[1,2-a]indol-9-il]-4-(1-metil-3-indolil)-1H-pirol-2,5-diono, raudonos spalvos aliejaus. 35

**18 pavyzdys**

5 Analogišku 1 pavyzdžio pirmame paragrafe nurodytu būdu iš 80 mg 3-[2(R arba S)-[1(R arba S)-tret.butoksiformamido-2-metilpropil]-2,3-dihidro-1H-pirololo [1,2-a] indol-9-il]-4-(1-metil-3-indolil)-1H-pirololo-2,5-diono (diastereomero B) gaunama 40 mg 3-[2(R arba S)-amino-2-metilpropil]-2,3-dihidro-1H-pirololo [1,2-a] indol-10 9-il]-4-(1-metil-3-indolil)-1H-pirololo-2,5-diono hidrochlorido (diastereomero B), raudonos kietos medžiagos, lydymosi temperatūra 220-225<sup>0</sup>C.

15 3-[2(R arba S)-[1(R arba S)-tret.butoksiformamido-2-metilpropil]-2,3-dihidro-1H-pirololo [1,2-a] indol-9-il]-4-(1-metil-3-indolil)-1H-pirololo-2,5-dionas, kuris naudojamas kaip pradinė medžiaga, gaunamas tokiu būdu:

20 (i) Analogišku 17(v) pavyzdyje aprašytu būdu iš 90 mg (0.34 mmolio) 2(R arba S)-[1(R arba S)-amino-2-metilpropil]-2,3dihidro-1H-pirololo [1,2-a] indol hidrochlorido (diastereomero B), gauto pagal 17(iv) pavyzdį, gaunama 100 mg tret.-butil[1(R arba S)-[2,3-dihidro-1H-pirololo [1,2-a] indol-2-(R arba S)-il]-2-metilpropil] 25 karbamato (diastereomero B) aliejaus.

(ii) Analogišku 1(iv) pavyzdyje aprašytu būdu iš 100 mg tret.butil[1(R arba S)-[2,3-dihidro-1H-pirololo [1,2-a] indol-2-(R arba S)-il]-2-metilpropil] karbamato gaunama 30 80 mg 3-[2(R arba S)-[1(R arba S)-tret.butoksi-formamido-2-metilpropil]-2,3-dihidro-1H-pirololo [1,2-a] indol-9-il]-4-(1-metil-3-indolil)-1H-pirololo-2,5-diono, raudonos spalvos aliejaus.

**19 pavyzdys**

Analogišku 1 pavyzdžio pirmame paragrafe aprašytu būdu iš 320 mg 3-[ 8(RS)-[ 1(RS)-tret.butoksiformamido-2-metilpropil] -7,8,9,10-tetrahidro-6H-azepino[ 1,2-a] indol-11-il] -4-(1-metil-3-indolil)-1H-pirol-2,5-diono gaunama 220 mg 3-[ 8(RS)-[ 1(RS)-amino-2-metilpropil] -7,8,9,10-tetrahidro-6H-azepino[ 1,2-a] indol-11-il] -4-(1-metil-3-indolil)-1H-pirol-2,5-diono hidrochlorido, raudonos spalvos kietos medžiagos, lydymosi temperatūra 248-256°C.

3-[ 8(RS)-[ 1(RS)-tret.butoksiformamido-2-metilpropil] -7,8,9,10-tetrahidro-6H-azepino[ 1,2-a] indol-11-il] -4-(1-metil-3-indolil)-1H-pirol-2,5-dionas, kuris naudojamas kaip pradinė medžiaga, gaunamas tokiu būdu:

(i) Analogišku 11(ii) pavyzdyje aprašytu būdu iš 1.0 g (4.4 mmolio) 7,8,9,10-tetrahidro-6H-azepino[ 1,2-a] indol-8(RS)-karboksilinės rūgšties gaunama 0.8 g 7,8,9,10-tetrahidro-N-metoksi-N-metil-6H-azepino[ 1,2-a] indol-8(RS)-karbaksamido, baltos kietos medžiagos, lydymosi temperatūra 134-135°C.

(ii) Analogišku 17(iii) pavyzdyje aprašytu būdu iš 0.8 g (2.9 mmolio) 7,8,9,10-tetrahidro-N-metoksi-N-metil-6H-azepino[ 1,2-a] indol-8(RS)-karbaksamido gaunama 0.56 g izopropil 7,8,9,10-tetrahidro-6H-azepino[ 1,2-a] indol-8(RS)-il ketono, baltos spalvos kietos medžiagos, lydymosi temperatūra 79-80°C.

(iii) Analogišku 11(iv) pavyzdyje aprašytu būdu iš 0.56 g (2.2 mmolio) izopropil 7,8,9,10-tetrahidro-6H-azepino[ 1,2-a] indol-8(RS)-il ketono gaunama 330 mg tret.butil [ 1(RS)-[ 7,8,9,10-tetrahidro-6H-azepino[ 1,2-a] indol-8(RS)-il] -2-metilpropil] karbamato, diastereomerų mi-

šinio, baltos kietos medžiagos, lydymosi temperatūra 152-153°C.

(iv) Analogišku 1(iv) pavyzdyje aprašytu būdu iš 300 mg  
5 tret.butil[1(RS)-[7,8,9,10-tetrahidro-6H-azepino-  
[1,2-a]indol-8(RS)-il]-2-metilpropil] karbamato gaunama  
350 mg 3-[8(RS)-[1(RS)-tret.butoksiformamido-2-metil-  
propil]-7,8,9,10-tetrahidro-6H-azepino[1,2-a]indol-11-  
il]-4-(1-metil-3-indolil)-1H-pirol-2,5-diono, raudonos  
10 spalvos aliejaus.

## 20 pavyzdys

Analogišku 1 pavyzdžio pirmame paragrafe aprašytu būdu  
15 iš 800 mg 3-[7(RS)-[1(RS)-tret.butoksiformamido-2-  
metilpropil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-  
il]-4-(1-metil-3-indolil)-1H-pirol-2,5-diono gaunama  
480 mg 3-[7(RS)-[1(RS)-amino-2-metilpropil]-6,7,8,9-  
tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-4-(1-metil-3-  
20 indolil)-1H-pirol-2,5-diono hidrochlorido, raudonos  
kietos medžiagos, lydymosi temperatūra 238-244°C.

3-[7(RS)-[1(RS)-tret.butoksiformamido-2-metilpropil]-  
6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-4-(1-metil-  
25 3-indolil)-1H-pirol-2,5-dionas, kuris naudojamas kaip  
pradinė medžiaga, gaunamas tokiu būdu:

(i) Analogišku 11(ii) pavyzdyje aprašytu būdu iš 2.0 g  
(9.3 mmolio) 6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-7(RS)  
30 karboksilinės rūgšties gaunama 1.6 g 6,7,8,9-tetra-  
hidro-N-metoksi-N-metil-pirido[1,2-a]indol-7(RS)-  
karboksamido, šviesiai geltonos spalvos aliejaus.

(ii) Analogišku 17(iii) pavyzdyje aprašytu būdu iš  
35 1.6 g 6,7,8,9-tetrahidro-N-metoksi-N-metil-pirido[1,2-a]  
indol-7(RS) karboksamido gaunama 1.05 g izopropil 6,7,8,9-  
tetrahidropirido[1,2-a]indol-7(RS)-il ketono, rusvos

spalvos, kietos medžiagos, kurios lydymosi temperatūra 43-44°C.

(iii) Analogišku 11(iv) pavyzdyje aprašytu būdu iš  
5 1.0 g izopropil 6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-  
7(RS)-il ketono gaunama 800 mg tret.butil [1(RS)-  
[6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-7(RS)-il]-2-  
metilpropil] karbamato, baltos, kietos medžiagos, kurios  
lydymosi temperatūra 55-57°C (kaip diastereomerų  
10 mišinys).

(iv) Analogišku 1(iv) pavyzdyje aprašytu būdu iš 700 mg  
tret.butil [1(RS)-[6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-  
7(RS)-il]-2-metilpropil] karbamato gaunama 800 mg 3-  
15 [7(RS)-[1(RS)-tret.butoksiiformamido-2-metilpropil]-  
6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-4-(1-metil-  
3-indolil)-1H-pirolodiono, raudonos spalvos dervos  
pavidalu medžiagos.

## 20 21 pavyzdys

Analogišku 1 pavyzdžio pirmame paragrafe aprašytu būdu  
iš 1.3 g 3-[8(S)-[1(S)-tret.butoksiiformamido-2-metil-  
propil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-4-  
25 (1-fenil-3-indolil)-1H-pirolodiono gaunama 1.12 g  
3-[8(S)-[1(S)-amino-2-metilpropil]-6,7,8,9-tetrahidropi-  
rido[1,2-a]indol-10-il]-4-(1-fenil-3-indolil)-1H-  
pirolodiono hidrochlorido, raudonos kietos  
medžiagos, kurios lydymosi temperatūra 235-245°C.

30 3-[8(S)-[1(S)-tret.butoksiiformamido-2-metilpropil]-  
6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-4-(1-fenil-  
3-indolil)-1H-pirolodionas, kuris naudojamas kaip  
pradinė medžiaga, gaunamas tokiu būdu:

35 (i) Į leduose atšaldytą 10 g (51.8 mmolio) 1-  
fenilindolo, ištirpinto 100 ml bevandenio dietilo

- eterio, tirpalą, 5 minutes lašinamas 6 ml (68.8 mmolio) oksasilo chlorido, ištirpinto 20 ml bevandenio dietilo eterio, tirpalas. Mišinys 3 valandas maišomas, atšaldant leduose, po to veikiamas viena 25 ml etanolio porcija. Maišoma 10 min., tada tirpiklis pašalinamas, sumažinus slėgį, kieta liekana kristalinama iš 60 ml etanolio, gaunama 12.38 g etil 1-fenilindolo-3-glioksilato, šviesiai geltonos spalvos kietos medžiagos, kurios lydymosi temperatūra 109-110<sup>0</sup>C.
- (ii) Mišinys, susidedantis iš 10 g (34.1 mmolio) etilo 1-fenilindolo-3-glioksilato ir apie 25 g Renejaus (Raney) nikelio 350 ml etanolio, 150 ml vandens, virinamas 6 valandas su grįžtamuoju šaldytuvu. Suspensija filtruojama per stiklo pluošto filtrinį popierių, ir nuosėdos praplaunamos keturiomis porcijomis po 50 ml etilo acetato, neleidžiant nuosėdoms išdžiūti. Filtratas koncentruojamas, sumažinus slėgį, ir liekana valoma impulsinės-chromatografijos būdu silikagelyje, eliuavimui panaudojant etilo acetatą/heksaną (1:2). Gaunama 6.38 g etilo 1-fenilindolo-3-acetato, geltonos spalvos aliejaus.
- (iii) 6.3 g (22.6 mmolio) etilo 1-fenilindolo-3-acetato, ištirpinto 20 ml etanolio, tirpalas veikiamas 20 ml (40 mmolių) 2M natrio hidroksido tirpalo ir paliekama 17 valandų kambario temperatūroje. Etanolis pašalinamas, sumažinus slėgį, ir vandeninis tirpalas praplaunamas dviem porcijomis po 20 ml dietilo eterio. Vandeninė fazė parūgštinama koncentruota druskos rūgštimi, ir gauta suspensija 0<sup>0</sup>C išlaikoma 2 valandas. Suspensija filtruojama ir nuosėdos kristalinamos iš metanolio/vandens (2:1), gaunama 5.6 g 1-fenilindolo-3-acto rūgšties, melsvai pilkos spalvos kietos medžiagos, lydymosi temperatūra 131-135<sup>0</sup>C.

(iv) Į leduose atšaldytą 3 g (8.77 mmolio) tret.butilo [1(S)-[6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-8(S)-il]-2-metilpropil]-karbamato tirpalą, gautą pagal 11(iv) pavyzdį, ištirpintą 50 ml bevandenio dietilo eterio, 5 azoto atmosferoje apie 5 minutes lašinamas 0.85 ml (9.74 mmolio) oksalilo chlorido, ištirpinto 5 ml bevandenio dietilo eterio, tirpalas. Dar po 5 minučių tirpiklis pašalinamas, sumažinus slėgį, liekana ištirpintų 50 ml sauso dichlormetano. Tirpalas lašinamas 0°C 10 temperatūroje į išmaišytą 2.2 g (8.77 mmolio) 1-fenilindolo-3-acto rūgšties ir 3.65 ml (26.3 mmolio) trietilamino mišinį 50-yje ml sauso dichlormetano. Mišinys 17 valandų maišomas, po to tirpiklis pašalinamas, sumažinus slėgį. Valoma impulsinės chroma- 15 tografijos būdu silikagelyje, eliuavimui panaudojant etilo acetatą/heksaną (1:2), po to kristalinama iš etilo acetato/heksano, ir gaunama 1.6 g 3[8(S)-[1(S)-tret.butoksiformamido-2-metilpropil]-6,7,8,9-tetra- hidropirido[1,2-a]indol-10-il]-4-(1-fenil-3-indolil) 20 furan-2,5-diono, oranžinės spalvos, kietos medžiagos, kurios lydymosi temperatūra 148-150°C.

(v) 1.6 g (2.54 mmolio) 3[8(S)-[1(S)-tret.butoksi- formamido-2-metilpropil]-6,7,8,9-tetrahidropirido 25 [1,2-a]indol-10-il]-4-(1-fenil-3-indolil)-furan-2,5- diono tirpalas 20-yje ml sauso N,N-dimetilformamido, veikiamas 5.35 ml (25.4 mmolio) heksametilidisilazano ir 0.41 g (12.8 mmolio) metanolio. Tirpalas kaitinamas 3 valandas 50°C temperatūroje, o tada toliau veikiamas 30 5.35 ml (24.8 mmolio) heksametilidisilazanu ir 0.41 g (12.8 mmolio) metanolio. Praėjus iš viso 6 valandoms, tirpiklis išgarinamas, sumažinus slėgį, ir liekana dar kartą išgarinama su 20 ml metanolio. Liekana valoma impulsinės chromatografijos būdu silikagelyje, eliuavi- 35 mui panaudojant etilo acetatą/heksaną (1:2), gaunama 1.35 g 3[8(S)-[1(S)-tret.butoksiformamido-2-metilpro- pil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-4-(1-

fenil-3-indolil)-1H-pirol-2,5-diono, raudonos kietos medžiagos, kurios lydymosi temperatūra 165-168°C.

5 Toliau pateikti pavyzdžiai iliustruoja tipiškus farmacinius preparatus, kuriuose yra šio išradimo junginiai:

**Pavyzdys A**

10 Tabletės, kuriose yra šie komponentai, gaunami įprastu būdu:

| Komponentas         | Tabletėje |
|---------------------|-----------|
| I formulės junginys | 5.0 mg    |
| Laktozė             | 125.0 mg  |
| Kukurūzų krakmolas  | 75.0 mg   |
| Talkas              | 4.0 mg    |
| Magnio stearatas    | 1.0 mg    |
| Tabletės svoris     | 210.0 mg  |

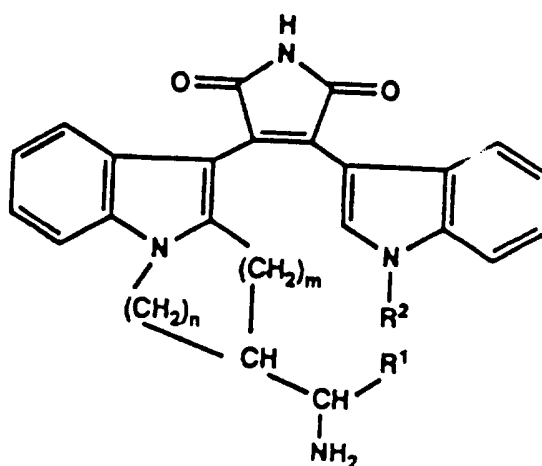
**Pavyzdys B**

15 Kapsulės, kuriose yra šie komponentai, gaunami tokiu būdu:

| Komponentas            | Kapsulėje |
|------------------------|-----------|
| I formulės junginys    | 10.0 mg   |
| Laktozė                | 165.0 mg  |
| Kukurūzų krakmolas     | 20.0 mg   |
| Talkas                 | 5.0 mg    |
| Pilnas kapsulės svoris | 200.0 mg  |

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginiai, kurių bendra formulė I



I,

kurioje  $R^1$  yra žemesnysis alkilas, žemesnysis  
 5 cikloalkilas, arilas arba žemesnysis aralkilas,  
 $R^2$  yra vandenilis, arilas arba žemesnysis alkilas,  
 pasirinktinai pakeistas hidroksilu, aciloksilu,  
 aminu, mono(žemesniojo alkilo)aminu, di(žemesniojo  
 10 alkilo)aminu, karboksi, žemesniuojų alkoksi-  
 karbonilu arba aminokarbonilu ir m ir n yra 1 arba 2,

taip pat I formulės rūgščių junginių su bazėmis ir I  
 formulės bazinių junginių su rūgštimis farmacijai  
 tinkamos druskos.

15

2. Junginiai pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n -  
 t y s tuo, kad  $R^1$  yra žemesnysis alkilas, ypač  
 žemesnysis alkilas turintis 1-3 anglies atomus,  $R^2$  yra  
 žemesnysis alkilas, m reikšmė yra 1 ir n reikšmė yra 2.

20

3. 3-[8(S)-[1(R arba S)-aminopropil]-6,7,8,9-tetra-  
 hidropirido[1,2-a]indol-10-il]-4-(1-metil-3-  
 indolil)-1H-pirol-2,5-dionas.

4. 3-[ 8(S)-[ 1(S)-amino-2-metilpropil] -6,7,8,9-tetra-  
hidropirido[ 1,2-a] indol-10-il] -4-(1-metil-3-indolil)-  
1H-pirol-2,5-dionas.

5. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s  
tuo, kad yra parinktas iš:

3-[ 8(R arba S)-1(R arba S)-aminoetil] -6,7,8,9-tetra-  
hidropirido[ 1,2-a] indol-10-il] -4-(1-metil-3-indolil)-  
10 1H-pirol-2,5-diono,

3-[ 8(R arba S)-1(R arba S)-aminopropil] -6,7,8,9-  
tetrahidropirido[ 1,2-a] indol-10-il] -4-(1-metil-3-  
indolil)-1H-pirol-2,5-diono,

15 3-[ 8(R arba S)-1(R arba S)-aminobutil] -6,7,8,9-tetra-  
hidropirido[ 1,2-a] indol-10-il] -4-(1-metil-3-indolil)-  
1H-pirol-2,5-diono ir

20 3-[ 8(R arba S)-1(R arba S)-amino-2-metilpropil] -  
6,7,8,9-tetrahidropirido[ 1,2-a] indol-10-il] -4-(1-metil-  
3-indolil)-1H-pirol-2,5-diono.

25 6. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s  
tuo, kad yra parinktas iš:

3-[ 8(S)-1(R)-amino-2-metilpropil] -6,7,8,9-tetrahydro-  
pirodo[ 1,2-a] indol-10-il] -4-(1-metil-3-indolil)-1H-  
pirol-2,5-diono,

30 3-[ 8(R arba S)-[ alfa (R arba S)-aminobenzil] -6,7,8,9-  
tetrahidropirido[ 1,2-a] indol-10-il] -4-(1-metil-3-  
indolil)-1H-pirol-2,5-diono,

35 3-[ 8(S)-[ (R arba S)-(amino)(ciklopentil)metil-6,7,8,9-  
tetrahidropirido[ 1,2-a] indol-10-il] -4-(1-metil-3-  
indolil)-1H-pirol-2,5-diono,

3-[ 2(R arba S)-[ 1(R arba S)-amino-2-metilpropil] -2,3-dihidro-1H-pirol-1-il] -4-(1-metil-3-indolil)-1H-pirol-2,5-diono,

5

3-[ 8(RS)-[ 1(RS)-amino-2-metilpropil] -7,8,9,10-tetrahidro-6H-azepino[ 1,2-a] indol-11-il] -4-(1-metil-3-indolil)-1H-pirol-2,5-diono,

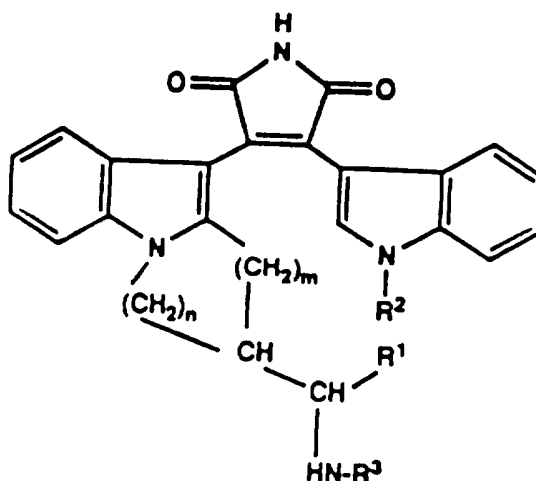
10

3-[ 7(RS)-[ 1(RS)-(amino-2-metilpropil] -6,7,8,9-tetrahidropirido[ 1,2-a] indol-9-il] -4-(1-metil-3-indolil)-1H-pirol-2,5-diono ir

15

3-[ 8(S)-[ 1(S)-amino-2-metilpropil] -6,7,8,9-tetrahidropirido[ 1,2-a] indol-10-il] -4-(1-fenil-3-indolil)-1H-pirol-2,5-diono.

7. Junginiai, kurių bendra formulė



II,

kurioje  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $m$  ir  $n$  reikšmės, kaip nurodyta 1 punkte ir  $R^3$  yra uretano apsauginė grupė.

20

8. Junginiai pagal bet kurį iš 1-6 punktų, b e s i s - k i r i a n t y s tuo, kad skirti naudoti kaip terapiniai aktyvios substancijos, ypač kaip priešuždegiminių procesų, imunologinių, onkologinių, bronchų-

25

plaučių, dermatologinių ir širdies indų sutrikimų aktyvios substancijos, kaip aktyvios substancijos gydant astmą, AIDS arba diabetines komplikacijas, arba stimuliuojant plaukų augimą.

5

9. Vaistas, ypač prieš uždegiminis, imunologinis, onkologinis, bronchų-plaučių, dermatologinis ir širdies indų vaistas arba vaistas, gydant astmą, AIDS arba diabetines komplikacijas, arba stimuliuojant plaukų augimą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad turi junginį pagal bet kuri iš 1-6 punktų ir terapiškai inertinį nešiklį.

10

10. Junginio pagal bet kuri iš 1-6 punktų panaudojimas, pagaminti vaistą, skirtą uždegiminių procesų, imunologinių, onkologinių, bronchų - plaučių, dermatologinių ir širdies indų sutrikimų arba astmos, AIDS arba diabetinių komplikacijų gydymui, arba plaukų augimo stimuliavimui.

15