



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 142 460** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁶ **C 07 D 403/04, 403/14, A 61 K 31/40**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

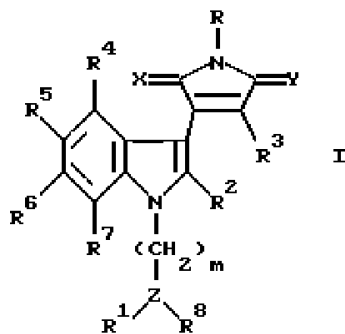
(21), (22) Заявка: 93033479/04, 22.02.1990
(24) Дата начала действия патента: 22.02.1990
(30) Приоритет: 23.02.1989 GB 8904161.0
13.12.1989 GB 8928210.7
(46) Дата публикации: 10.12.1999
(56) Ссылки: Progr. Chem. Org. Nat. Prod.,
51(1987), 216. EP 328026, 16.08.89.
Машковский М.Д. Лекарственные средства. -
М.: Медицина, 1972, ч. 1, с. 38-39, 273,
ч.2, с.259-273.
(62) Первичная заявка, из которой выделена
настоящая: 04743198/04 (22.02.90)
(98) Адрес для переписки:
101000, Москва, Малый Златоустинский пер.,
10, кв.15, Евромаркпат

(71) Заявитель:
Ф. Хоффманн-Ля Рош АГ (CH)
(72) Изобретатель: Питер Дейвид Дейвис (GB),
Кристофер Хю Хилл (GB), Джоффри Лотен
(GB)
(73) Патентообладатель:
Ф. Хоффманн-Ля Рош АГ (CH)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРРОЛЫ И ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМЫЕ СОЛИ

(57) Реферат:

Описываются новые замещенные пирролы общей формулы I, где значения R, R¹-R⁸, m, X, Y указаны в п.1 формулы; они являются терапевтически активными веществами, и могут быть использованы для применения в качестве противовоспалительных, иммунологических, онкологических, бронхолегочных и сердечно-сосудистых активных веществ или в качестве биологически активных веществ для лечения астмы или СПИДа. 15 з.п. ф-лы, 1 табл.



RU 2 142 460 C1

RU 2 142 460 C1



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 142 460** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁶ **C 07 D 403/04, 403/14, A 61 K**
31/40

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

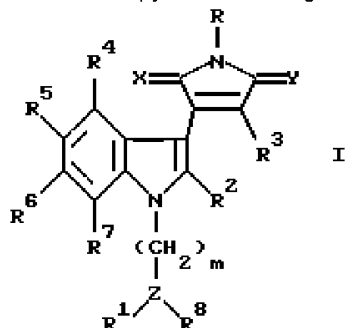
(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 93033479/04, 22.02.1990
(24) Effective date for property rights: 22.02.1990
(30) Priority: 23.02.1989 GB 8904161.0
13.12.1989 GB 8928210.7
(46) Date of publication: 10.12.1999
(62) Earlier application: 04743198/04 (22.02.90)
(98) Mail address:
101000, Moskva, Malj Zlatoustinskij per.,
10, kv.15, Evromarkpat

(71) Applicant:
F. Khoffmann-Lja Rosh AG (CH)
(72) Inventor: Piter Dejvid Dejvis (GB),
Kristofer Khju Khill (GB), Dzhoffrej Loten (GB)
(73) Proprietor:
F. Khoffmann-Lja Rosh AG (CH)

(54) **SUBSTITUTED PYRROLS AND THEIR PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALTS**

(57) Abstract:
FIELD: organic chemistry, pharmacy.
SUBSTANCE: invention describes novel substituted pyrrolo of the general formula (I) where values

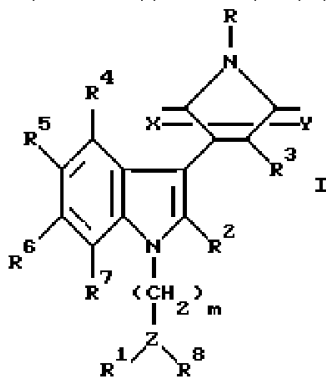


R, R¹-R⁸, m, X, Y are given in p. 1 of the invention claim. They are therapeutically active substances and can be used as anti-inflammatory, anti-oncological, immunological, bronchopulmonary and cardiovascular active agents or as biologically active agents used for treatment of patients with asthma or AIDS. EFFECT: enhanced curative effectiveness of compounds. 16 cl, 1 tbl

RU 2142460 C1

RU 2142460 C1

Изобретение относится к новым замещенным пиррола общей формулы I



где R - водород, гидроксил;
R¹ и R² - вместе группа формулы -(CH₂)_n и R⁷ - водород, или R¹ и R⁷ - вместе группа формулы -(CH₂)_n и R² - водород;

R³ - фенил, нафтил, которые могут быть замещены галогеном, C₁-C₇ - алкокси, CF₃ или бензофуранил, бензо(b)тиенил, индолил, замещенный 1-3 заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C₁-C₇-алкил, C₁-C₇-алкокси; R⁴, R⁵ и R⁶ - водород, галоген, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₇-алкил,

R⁸ группа формулы -(CH₂)_p-R⁹ или -(CH₂)_q-R¹⁰;

R⁹ - водород, C₁-C₇-алкилкарбонил, C₁-C₇-алкилсульфонил, аминокарбонил;

R¹⁰ - гидроксил, amino, C₁-C₇-алкиламино, ди(C₁-C₇)-алкиламино, три(C₁-C₇)-алкиламино, азидо, C₁-C₇-алкокси-карбониламино, изотиоцианат, C₁-C₇-алкилкарбонилокси, C₁-C₇-алкилсульфонилокси, 6-членная насыщенная азотсодержащая гетероциклическая группа, которая связана через N-атом или группа формулы U-C(V)-W, где U представляет собой S; V - NH, CHNO₂; W - amino; один из X и Y - O-атом, а другой -O или (H,H);

Z - группа -CH- или N-атом;
m, p и q - число от 0 до 5, n - число от 1 до 5 при условии, что m и q означают число от 2 до 5, если Z - N-атом, а также к их фармацевтически приемлемым солям.

Замещенные пиррола формулы I обладают свойствами ингибитора протеинкиназы С и могут найти применение в фармацевтической промышленности.

Предпочтительны замещенные пиррола общей формулы I, где R - водород; R⁹ - водород, C₁-C₄-алкилкарбонил,

C₁-C₄-алкилсульфонил, аминокарбонил; R¹⁰ - гидроксил, amino, C₁-C₄-алкиламино, ди(C₁-C₄)-алкиламино,

три(C₁-C₄)-алкиламино, азидо; особенно замещенные пиррола общей формулы I, где R¹ и R² вместе означают группу -CH₂-, R⁷ - водород, m - целое число 1 или 2, и Z означает группу CH; в частности, пирролы общей формулы I, где R¹ и R² вместе означают группу (CH₂)₂- и R⁷ - водород, m - целое число 1 и Z означает группу CH;

либо пирролы общей формулы I, где R¹ и R² вместе - (CH₂)-, R⁷ - водород, m число 2,

Z означает N-атом; либо пирролы общей формулы I, где R¹ и R⁷ вместе -CH₂- и R² означает водород, m число 1, Z означает группу CH; либо пирролы общей формулы I, где R¹ и R⁷ вместе означают группу -(CH₂)₂-, R² - водород, m=0, Z означает группу CH.

Среди предпочтительных соединений формулы I можно назвать замещенные пирролы общей формулы I, где R³ - фенил, нафтил, 3-бензотиенил, 3-бензофуранил, 3-индолил, который замещен 1-3 заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкил, в частности пирролы общей формулы I, где R³ означает 1-метил-3-индолил, а R⁴, R⁵ и R⁶ означают водород, R⁸ означает группу формулы -(CH₂)_q-R¹⁰, q означает число 1 или 2.

Из указанных замещенных пирролов особенно предпочтительны пирролы общей формулы I, где R¹⁰ означает гидроксил, amino, C₁-C₄-алкиламино, ди(C₁-C₄)-алкиламино, три(C₁-C₄)-алкиламино, азидо, (C₁-C₄)-алкилкарбонилокси или группа формулы U-C(V)-W, в частности пирролы общей формулы I, где U означает S-атом, V - NH, W - amino, X и Y - кислород.

Наиболее предпочтительны замещенные пирролы общей формулы I, выбранные из группы:

3-[8-(аминометил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]-

4-(1-метил-8-индолил)-1Н-пиррол-2,5-дион,

3-[7-(амидинотиометил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-дион

3-[6,7,8,9-тетрагидро-8-[(диметиламино)метил]пиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-дион,

и их фармацевтически приемлемые соли.

В рамках изобретения "алкил" означает самую линейную или разветвленную алкильную группу, содержащую до 7, предпочтительно до 4 атомов углерода, такую как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор-бутил, трет-бутил и пентил. Примерами алкоксигрупп являются метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси и трет-бутокси.

"Галоген" означает фтор, хлор, бром или йод.

Соединения формулы I, в которой Z представляет собой группу CH и R⁸ - группа -(CH₂)_p-R⁹, в которой p - число от 1 до 5 или -(CH₂)_q-R¹⁰, содержат асимметричный C-атом и поэтому могут находиться в виде рацемата или оптически активного изомера.

В Progr. Org. Nat. Prod., 51 (1987), 216 описан

3,4-бис(3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-дион, который является близким структурным аналогом и обладает свойствами ингибитора протеинкиназы.

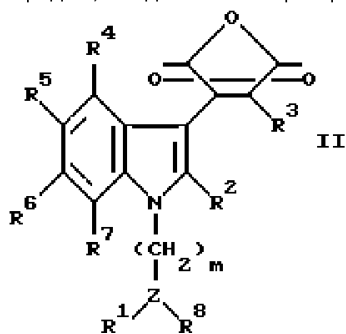
Настоящее изобретение позволяет получить широкий круг замещенных пирролов, содержащих индольный фрагмент с множеством различных заместителей. При этом предлагаемые соединения являются ингибиторами протеинкиназы, что продемонстрировано ниже следующими испытаниями. Соединения могут быть использованы перорально в различных

лекарственных формах с дозировками, которые могут варьироваться в широких пределах от примерно 5 до 500 мг/день и более.

При этом дозировки зависят от эффективности действия и степени токсичности используемого вещества.

Меняя дозировки в зависимости от эффективности действия и степени токсичности, можно достигнуть высокого эффекта действия веществ с минимальным токсическим действием.

Описанные выше соединения формулы I и их соли могут быть получены следующим образом: а) Для получения соединения формулы I, в которой X и Y являются кислородом, соединение общей формулы II



в которой R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, Z и m имеют указанные выше значения, подвергают взаимодействию с аммиаком под давлением или с гексаметилдисилазаном и метанолом до получения соединения формулы I, в которой R означает водород, или с гидросиламином до получения соединения формулы, в которой R означает гидроксил, или

б) для получения соединения формулы I, в которой один из заместителей X и Y означает кислород, а другой (H,H), соединение формулы I, в которой X и Y являются кислородом, восстанавливают литийалюминийгидридом, и

в) при желании содержащуюся в полученном соединении формулы I реакционноспособную группу функционально изменяют, и

г) при желании кислое соединение формулы I переводят в фармацевтически приемимую соль взаимодействием с основанием или основное соединение формулы I превращают в фармацевтически приемлемую соль взаимодействием с кислотой.

Реакцию соединения формулы II с аммиаком под давлением по варианту а) можно эффективно проводить с использованием водного аммиака, предпочтительно 33%-ного водного аммиака, и в присутствии смешивающегося с водой инертного органического растворителя, такого как диметилформамид. Реакцию предпочтительно проводить при повышенной температуре, например при температуре в интервале от 100 до 150°C.

Реакцию соединения формулы II с гексаметилдисилазаном и метанолом можно эффективно проводить в инертном органическом растворителе, таком как галогенированные углеводороды, например хлороформ, четыреххлористый углерод или хлорбензол, или в ароматическом углеводороде, таком как бензол, толуол или

ксилол, при повышенной температуре, например в интервале от 40 до 110°C.

Реакцию соединения формулы II с гидросиламином можно эффективно проводить в инертном органическом растворителе, таком как диметилформамид, и при комнатной, и при повышенной температуре, предпочтительно при 100°C. Предпочтительно применять гидросиламин в виде соли, такой как, например, гидрохлорид, и реакцию проводить в присутствии основания, такого как карбонаты щелочных металлов, например карбоната натрия или калия.

Реакцию соединения формулы I, в которой X и Y означают O с литийалюминийгидридом (LiAlH₄) по варианту б) целесообразно проводить в инертном органическом растворителе, таком как алифатические или циклические эфиры, например диэтиловый эфир или тетрагидрофуран, при температуре в интервале от 0°C до температуры кипения флегмы реакционной смеси.

По варианту в) содержащуюся в соединении формулы I реакционноспособную группу можно подвергать превращению известными методами. Если R⁸ означает группу -(CH₂)_p-R⁹, в которой R⁹ - алкоксикарбонил и p=0, подвергают превращению в соответствующую группу, в которой R⁹ - водород, путем обработки кислотой. Группу -(CH₂)_q-R¹⁰, в которой R¹⁰ означает алкоксикарбонилокси, можно перевести в соответствующую группу, в которой R¹⁰ - гидроксил, обработкой основанием. Группу -(CH₂)_q-R¹⁰, в которой R¹⁰ - гидроксил, можно превратить в соответствующую группу, в которой R¹⁰ означает амина-, моно-, ди- или триалкиламино или 6-членная насыщенная N-содержащая гетероциклическая группа, которая связана через N-атом, обработкой сначала ангидридом

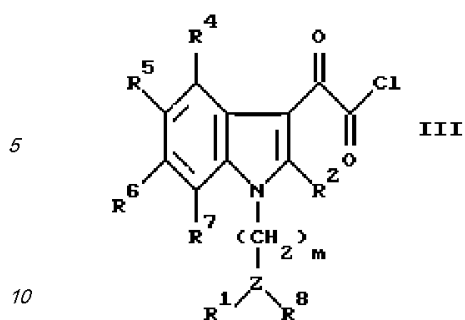
трифторметансульфо кислоты и затем аммиаком, моно-, ди- или триалкиламино или подходящим гетероциклическим соединением. Группу формулы -(CH₂)_q-R¹⁰, в которой R¹⁰ означает гидроксил, можно, кроме того, подвергнуть превращению с помощью ангидрида алкансульфо кислоты в соответствующую группу, в которой R¹⁰ - алкилсульфилокси. Группу формулы -(CH₂)_q-R¹⁰, в которой R¹⁰ означает алкилсульфилокси, можно в результате реакции с аммиаком в диметилформамиде перевести в соответствующую группу, в которой R¹⁰ означает формамидо, или путем обработки азидом щелочного металла в соответствующую группу, в которой R¹⁰ - азидо, или в результате реакции с тиомочевинной в соответствующую группу, в которой R¹⁰ означает группу -U-C(V)-W, где U - S-атом, V - NH-группа и W - амина. Кроме того, группу -(CH₂)_q-R¹⁰, в которой R¹⁰ означает азидо, подвергают каталитическому гидрированию в соответствующую группу, в которой R¹⁰ - амина. Группу -(CH₂)_q-R¹⁰, в которой R¹⁰ означает алкоксикарбониламино, можно подвергнуть превращению в соответствующую группу, в которой R¹⁰ -

амино, в результате обработки кислотой. Группу $-(CH_2)_q-R^{10}$, в которой R^{10} означает амино, можно перевести в соответствующую группу, в которой R^{10} - ациламино, ацилированием или взаимодействием с 3,5-диметил-N²-нитро-1-пиррол-1-карбоксамидом до соответствующей группы, в которой R^{10} означает группу $-U-C(V)-W$, где U и V - группа NH и W - группа NO_2 . Кроме того, группу $-(CH_2)_q-R^{10}$, в которой R^{10} означает амино, можно перевести в соответствующую группу, в которой R^{10} означает изотиоцианат путем обработки с 1,1-тиокарбонилдимидазолом. Группу $-(CH_2)_p-R^9$, в которой R^9 - цианогруппа, можно обработкой хлористым водородом, а затем аммиаком перевести в соответствующую группу, в которой R^9 - амидиногруппа.

Соединение формулы I, в которой Z означает N-атом, R^8 - группу $-(CH_2)_p-R^9$, p= 0 и R^9 - водород, можно перевести в соответствующую группу, в которой R^9 - алканоил, алкоксикарбонил или аралкоксикарбонил, путем ацилирования; в соответствующее соединение, в котором R^9 - алкилсульфонил в результате реакции с алкансульфонилхлоридом; в соответствующее соединение, в котором R^9 - аминокарбонил в результате обработки трифторацетида алканоилхлоридом и затем аммиаком; в соответствующее соединение, в котором R^9 - аминокарбонил, путем обработки 1,1-карбонилдимидазолом и затем аммиаком; или в соответствующее соединение, в котором R^9 - аминотиокарбонил, обработкой 1,1-тиокарбонилдимидазолом и затем аммиаком.

Перевести кислое соединение формулы I в фармацевтически приемлемую соль по варианту а) можно обработкой подходящим основанием известным методом. Подходящими солями являются таковые, которые получаются из неорганических оснований, как, например, соли натрия, калия или кальция, или из органических оснований, как этилендиамин или моно- или диэтанолламин. Превратить основное соединение формулы I в фармацевтически приемлемую соль можно обработкой подходящей кислотой известными методами. Подходящими солями являются соли, которые получаются из неорганических кислот, таких как гидрохлориды, гидробромиды, фосфаты или сульфаты или из органических кислот, таких как ацетаты, цитраты, фумараты, тартраты, малеаты, метансульфонаты или п-толуолсульфонаты.

Исходные соединения формулы II в варианте а) являются новыми. Они могут быть получены в результате реакции соединения формулы III



15

20

25

30

35

40

45

50

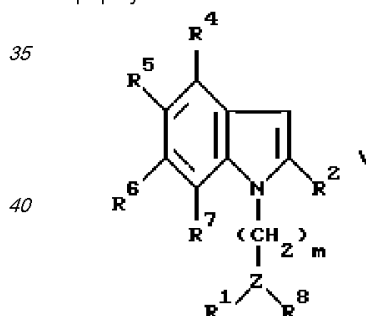
55

60

в которой $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, Z$ и m имеют указанные выше значения, с соединением формулы $HOOC-CH_2-R^3$ (IV), в которой R^3 имеет указанное выше значение, и при желании с функциональным превращением реакционноспособной группы. Реакцию соединения формулы III с соединением формулы IV целесообразно проводить в присутствии акцептора кислоты, например, третичного амина, такого как триалкиламин, например триэтиламин или диизопропилэтиламин, в инертном органическом растворителе, таком как галогенированные алифатические углеводороды, например дихлорметан, при комнатной температуре.

Возможное, при необходимости, функциональное превращение реакционноспособной группы в соединении формулы II можно проводить таким же методом, как функциональное превращение такой группы в соединении формулы I.

Соединения формулы III могут быть получены взаимодействием соединения формулы V



45

50

55

60

которой $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, Z$ и m имеют указанные выше значения, с оксалилхлоридом желательнее в инертном органическом растворителе, таком как галогенированные алифатические углеводороды при температуре от 0°C до температуры кипения реакционной смеси. Полученное соединение формулы III можно *in situ* подвергать взаимодействию с соединением формулы IV, или перед реакцией с соединением формулы IV выделять и очищать, например, выпариванием и последующей кристаллизацией.

Соединения формулы V являются известными соединениями или могут быть получены по аналогии с известными соединениями.

Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли являются ингибиторами протеинкиназы; они тормозят клеточные процессы, например пролиферацию клетки, и могут найти применение для профилактики и лечения заболеваний, таких как, например,

воспалительных заболеваний, как артриты, иммунозаболевания или при трансплантации органов, а также в онкологии. Они тормозят инфекции клеток вирусами иммунодефектов и могут применяться поэтому для лечения СПИДа. Они тормозят также сокращение гладкой мускулатуры и могут применяться поэтому для лечения сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваний. Кроме того, их можно использовать в терапии астмы.

Активность предложенных соединений по ингибированию действия протеинкиназы С может быть доказана, например, испытаниями, проведенными по методике, описанной в ВВРС 19, (1979), 1218. Значения IC_{50} в табл. 1 соответствуют таким концентрациям испытуемого вещества, которые снижают вызванное протеинкиназой проникновение ^{32}P из [γ - ^{32}P] АТР в гистон на 50% (см. в конце описания).

Пирролы формулы I и их соли могут быть применены в качестве лекарств, например в виде фармацевтических препаратов, которые вводят орально, например, в виде таблеток, драже, твердых или мягких желатиновых капсул, растворов, эмульсий или суспензий. Их можно вводить также ректально, например, в виде свечей, или парентерально, например, в виде растворов для инъекций.

Для получения фармацевтических препаратов эти соединения можно перерабатывать с терапевтически инертными неорганическими и органическими носителями. Примерами таких носителей для таблеток, драже и твердых желатиновых капсул являются лактоза, кукурузный крахмал или их производные, тальк, стеариновая кислота или ее соли. Подходящими носителями для мягких желатиновых капсул являются растительные масла, воск, жиры и полутвердые или жидкие полиолы. В зависимости от природы биологически активного вещества носитель для мягких желатиновых капсул может быть ненужным. Подходящий носитель для получения растворов и сиропов - это вода, полиолы, сахароза, инвертный сахар и глюкоза. Подходящими носителями для растворов для инъекций являются вода, спирты, полиолы, глицерин и растительное масло. Подходящими носителями для свечей являются растительные или гидрированные масла, воски, жиры и полужидкие полиолы.

Фармацевтические препараты могут содержать также консервирующие средства, растворители, стабилизаторы, смачивающее средство, эмульгатор, подслащающие вещества, красители, средства, придающие вкус, соли для изменения осмотического давления, буферы, покрытия или антиоксиданты, а также при необходимости другие терапевтически активные вещества.

Как уже достаточно подробно описано выше, пирролы формулы I и их соли могут применяться при лечении или профилактике заболеваний, особенно воспалительных, иммунологических, бронхолегочных и сердечно-сосудистых или при лечении астмы или СПИДа. Дозировки могут изменяться в широких пределах, однако, как правило, при оральном применении находятся в интервале от приблизительно 5 до 500 мг/день, хотя последнее значение в случае необходимости может быть увеличено. Суточная доза может быть одноразовой или может быть разделена

на несколько доз.

Пример 1

Раствор 2,90 г

3-[8-(ацетоксиметил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-фуран-2,5-диона в 30 мл диметилформамида и 23 мл 33%-ного водного аммиака нагревают 7 часов при 140 °С. Смесь экстрагируют этилацетатом, соединенные органические экстракты промывают водой, высушивают и испаряют. Кристаллизация остатка из этилацетата дает 1,87 г 3-[6,7,8,9-тетрагидро-8-(гидроксиметил)пиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-диона. т.пл. 262-263°С.

а) Раствор 25 г этил-индол-2-карбоксилата в 400 мл диметилформамида при перемешивании по каплям добавляют к раствору 5,5 г 60%-ной дисперсии гидроксида натрия в минеральном масле в 40 мл диметилформамида в атмосфере азота. 30,9 г этил-бромбутирата по каплям добавляют к смеси при 0°С и полученную в результате смесь перемешивают при комнатной температуре 18 часов. Реакция заканчивается после добавления 100 мл воды и 30 мл 2н. соляной кислоты и смесь экстрагируют дихлорметаном. Соединенные органические экстракты промывают водой, высушивают и испаряют. Получают 49 г масла, которое растворяют в этилацетате. Раствор промывают водой, высушивают и испаряют. Получают 39 г масла. Его по каплям добавляют к суспензии 20,5 г калий-трет-бутоксид в 750 мл тетрагидрофурана в атмосфере азота при перемешивании. Через 1 час добавляют 200 мл воды и затем 92 мл 2н. соляной кислоты. Смесь концентрируют и полученный осадок отфильтровывают и высушивают. Получают 25,3 г этил-6,7-дигидро-9-гидроксипиридо[1,2-а]индол-8-карбоксилата, т.пл. 101-103°С после кристаллизации из метанола.

б) Суспензию 19,4 карбоксилата, полученного на стадии а), и 16 ложек никеля Ренея в 480 мл этанола и 240 мл воды нагревают 3,5 часа при температуре кипения флегмы. Затем добавляют еще 4 ложки никеля Ренея и смесь нагревают 1,5 часа при температуре кипения флегмы. Верхний слой декантируют и катализатор промывают этилацетатом. Соединенные органические фазы испаряют и осадок отфильтровывают и высушивают. Получают 16,3 г этил-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-8-карбоксилата, т.пл. 70-72°С после кристаллизации из метанола.

в) 16,2 г карбоксилата, полученного в б), в 200 мл тетрагидрофурана добавляют к суспензии 2,00 г литийалюминийгидрида в 600 мл тетрагидрофурана при 0°С в атмосфере азота. Через 0,5 часа заканчивают реакцию путем добавления этилацетата, воды и 2н. соляной кислоты и смесь экстрагируют диэтиловым эфиром. Соединенные органические экстракты высушивают и испаряют. Кристаллизация остатка из смеси диэтилового эфира и н-гексана дает 11,5 г 6,7,8,9-тетрагидро-8-(гидроксиметил)пиридо[1,2-а]индола, т.пл. 110-111°С.

г) 11,4 г уксусного ангидрида добавляют к раствору 11,0 г продукта в) в 100 мл пиридина и полученный раствор перемешивают 18 часов в атмосфере азота. Большую часть пиридина испаряют и остаток подкисляют 2н соляной кислотой. Смесь экстрагируют диэтиловым эфиром и соединенные экстракты промывают раствором бикарбоната натрия и водой. Экстракты высушивают и испаряют. Получают 11,25 г

8-ацетоксиметил-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индола, т.пл. 63-64°C.

д) 4,13 г оксалилхлорида по каплям добавляют к раствору 8,2 г тетрагидропиридоиндола г) в 160 мл диметилового эфира в атмосфере азота. Через 10 минут растворитель при пониженном давлении удаляют и остаток растворяют в 330 мл дихлорметана. 6,34 г 1-метил-3-индолуксусной кислоты и 9,20 мл триэтиламина добавляют к раствору и смесь перемешивают в течение ночи. Добавляют дополнительно 4,60 мл триэтиламина. Через 48 часов растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток очищают хроматографией через силикагель смесью этилацетат/петролейный эфир [1:2]. Кристаллизация из этилацетата дает 4,02 г 3-[8-ацетоксиметил-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-фуран-2,5-диона, т.пл. 174-178°C.

Пример 2

2,50 г ангидрида трифторметансульфо кислоты в 330 мл дихлорметана обрабатывают при 0°C в атмосфере азота суспензией 1,87 г пирролдиона примера 1 и 0,94 г коллидина в 280 мл дихлорметана. Через 2,5 часа смесь нагревают до 10°C. Затем добавляют 37 мл 33%-ного водного аммиака и нагревают смесь до комнатной температуры. Смесь промывают водой, высушивают и выпаривают. Остаток хроматографируют через силикагель смесью дихлорметан/метанол/уксусная кислота/вода [90:18:3:2]. Соединенные фракции, содержащие продукт, обрабатывают 2М соляной кислотой и выпаривают. Получают 930 мг 3-[8-аминометил-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-дион-гидрохлорида, т.пл. 310-313°C.

Пример 3

265 мг ангидрида трифторметансульфо кислоты в 40 мл дихлорметана при 0°C в атмосфере азота обрабатывают суспензией 200 мг продукта примера 1 и 100 мг коллидина в 30 мл дихлорметана. Через 5 часов добавляют 0,5 мл 33%-ного раствора триметиламина в этаноле и смесь перемешивают 18 часов. Полученный осадок отфильтровывают и высушивают. Получают 237 мг 3-[6,7,8,9-тетрагидро-8-(триметиламмонийметил)пиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-дион-трифторметансульфоната, т.пл. 320-324°C.

Пример 4

265 мг ангидрида трифторметансульфо кислоты в 40 мл

дихлорметана при 0°C в атмосфере азота обрабатывают суспензией 200 мг пирролдиона примера 1 и 100 мг коллидина в 30 мл дихлорметана. Через 5 часов добавляют 0,75 мл 33%-ного водного раствора метиламина в метаноле и смесь перемешивают 18 часов. Затем добавляют еще 0,5 мл указанного выше раствора метиламина. Через 4 часа растворитель испаряют и осадок отфильтровывают и очищают хроматографически через силикагель смесью дихлорметан/метанол/уксусная кислота/вода [90:18:3:2]. Продукт перемешивают в течение 2 часов с этилацетатом насыщенным хлористым водородом. Полученный твердый продукт отфильтровывают и высушивают. Получают 55 мг 3-[6,7,8,9-тетрагидро-8-(метиламинометил)пиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-дион-гидрохлорида, т.пл. 337-340°C.

Пример 5

185 мг ангидрида трифторметансульфо кислоты в 30 мл дихлорметана при 0°C и в атмосфере азота обрабатывают суспензией 140 мг пирролдиона - продукта примера 1 и 70 мг коллидина в 25 мл дихлорметана. Через 1,5 часа добавляют 0,8 мл 33%-ного раствора диметиламина в этаноле и смесь перемешивают 2,5 часа. Растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток смешивают с метанолом. Получают твердое вещество, которое перемешивают с этилацетатом, насыщенным хлористым водородом. Твердое вещество отфильтровывают и высушивают. Получают 70 мг

3-[6,7,8,9-тетрагидро-8-(диметиламинометил)-пиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-дион-гидрохлорида, т.пл. 335-336°C.

Пример 6

Раствор 170 мг продукта пирролдиона, полученного по примеру 1, в 55 мл дихлорметана обрабатывают 87 мг ангидрида метансульфо кислоты в 1 мл пиридина. Полученный раствор перемешивают 1 час в атмосфере азота. Затем добавляют еще 30 мг ангидрида метансульфо кислоты. Через 1 час смесь промывают водой, высушивают и испаряют. Кристаллизация остатка из смеси этилацетата и н-гексана дает 150 мг 3-[6,7,8,9-тетрагидро-8-(метил-сульфонилкси метил)пиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-диона, т.пл. 259-261°C.

Пример 7

Раствор 120 мг пирролдиона, полученного по примеру 6, в 6 мл диметилформамида и 6 мл 33%-ного водного аммиака нагревают 6 часов до 140°C. Охлажденную смесь встряхивают с водой и осадок отфильтровывают. Продукт очищают хроматографически через силикагель смесью дихлорметан/уксусная кислота/метанол/вода [60:18:2:3]. Смешивание с этилацетатом дает 50 мг 3-[8-формамидометил-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-диона, т.пл. 332-334°C.

Пример 8

Раствор 100 мг пирролдиона, полученного

по примеру 6, и 75 мг тиомочевины в 5 мл диметилформамида нагревают 18 часов до 60 °С в атмосфере азота. Растворитель испаряют и остаток очищают хроматографически через силикагель смесью дихлорметан/метанол/уксусная кислота/вода [90:18:3:2]. Остаток смешивают с этилацетатом. Получают 80 мг 3-[8-амидинотиометил-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]-индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-дион-метансульфоната, т.пл. 200-205 °С.

Пример 9

По аналогии с примером 1 (абзац 1) получают из 3-[7-ацетоксиметил-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]-индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-фуран-2,5-диона 3-[6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]-индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-дион, т.пл. 200-205 °С.

Исходный фурандион получают следующим способом:

а) 6,6 мл 1,6М раствора н-бутиллития в н-гексане при перемешивании добавляют к раствору 1,11 г диизопропиламина в 150 мл тетрагидрофурана при -78 °С в атмосфере азота. Смесью нагревают в течение 5 минут до -20 °С и затем снова охлаждают до -78 °С. 1,85 г

6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-6-она в 10 мл тетрагидрофурана добавляют по каплям. Через 0,5 часов перемешивания при -78 °С добавляют 1,19 г этилхлорформиата и смесь нагревают до комнатной температуры. Растворитель испаряют и остаток разделяют диэтиловым эфиром и 2М соляной кислотой. Эфирные экстракты промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия, высушивают и испаряют. Получают масло. Его очищают хроматографически через силикагель дихлорметаном. Кристаллизация продукта из метанола дает 1,35 г этил-6,7,8,9-тетрагидро-6-оксопиридон-[1,2-а]индол-7-карбоксилата, т.пл. 82-84 °С.

б) 30 мл 1М раствора борана в тетрагидрофуране при перемешивании добавляют к раствору 1,25 г карбоксилата из а) и полученный раствор нагревают 2 часа в атмосфере азота до температуры кипения флегмы. Добавляют 6 полных ложек силикагеля к охлажденному раствору и растворитель испаряют. Остаток хроматографируют через силикагель смесью этилацетат/н-гексан [1:1]. Получают масло, которое растворяют в 60 мл дихлорметана, содержащего 1 мл пиридина и 2 мл уксусного ангидрида. Через 18 часов раствор промывают 16 мл 2М соляной кислоты и 20 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, высушивают и испаряют. Раствор полученного масла в 60 мл диэтилового эфира обрабатывают 630 мг оксалилхлорида в атмосфере азота. Затем растворитель испаряют при пониженном давлении и остаток растворяют в 100 мл дихлорметана. 920 мг 1-метил-3-индолилуксусной кислоты и 975 мг триэтиламина добавляют к этому раствору. Через 72 часа растворитель испаряют и остаток хроматографируют через силикагель смесью этилацетат/н-гексан [1:1]. Кристаллизация из этилацетата дает 390 мг 3-[7-ацетоксиметил-6,7,8,9-тетрагидропиридо[

1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-фуран-2,5-диона, т.пл. 190-193 °С.

Пример 10

200 мг ангидрида трифторметансульфокислоты в 50 мл дихлорметана в атмосфере азота при 0 °С обрабатывают суспензией 150 мг пирролдиона примера 9 и 75 мг коллидина в 50 мл дихлорметана. Через 2 часа добавляют 4 мл 33%-ного водного раствора аммиака и смесь нагревают до комнатной температуры. Смесью промывают водой, высушивают и испаряют. Остаток хроматографируют через силикагель смесью дихлорметан/метанол/ацетон/вода [90:18:3:2]. Кристаллизация из смеси дихлорэтан/н-гексан дает 85 мг 3-[7-аминометил-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-диона, т.пл. 160-165 °С.

Пример 11

Раствор 120 мг пирролдиона примера 9 в 80 мл дихлорметана обрабатывают 2 мл пиридина и 100 мг ангидрида метансульфокислоты в атмосфере азота. Через 18 часов перемешивания смесь промывают 2М соляной кислотой и насыщенным раствором бикарбоната натрия, высушивают и испаряют. Раствор полученного продукта в 40 мл этанола, содержащего 200 мг тиомочевины, нагревают 72 часа при температуре кипения флегмы. Растворитель испаряют и остаток очищают хроматографически через силикагель смесью дихлорметан/метанол/ацетон/вода [90:18:3:2]. Кристаллизация из смеси метанол/дихлорметан дает 30 мг 3-[7-амидинотиометил-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-дион-метансульфоната, т.пл. 196-198 °С.

Пример 12

Раствор 72 мг 3-[6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)фуран-2,5-диона в 5 мл диметилформамида и 5 мл 33%-ного водного аммиака нагревают 4 часа до 140 °С. Полученные кристаллы отфильтровывают и высушивают. Получают 50 мг 3-[6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-диона, т.пл. 286-289 °С.

Исходный фурандион получен следующим методом:

а) Раствор 1,03 г этил-6,7-дигидро-9-гидроксипиридо[1,2-а]индол-8-карбоксилата в 20 мл этанола, 10 мл воды и 10 мл концентрированной соляной кислоты нагревают 3 часа до 80 °С. Растворитель испаряют, получают 740 мг 7,8-дигидропиридо[1,2-а]индол-9(6Н)-она, т.пл. 138-140 °С.

б) Раствор 740 мг продукта, полученного по пункту а), 600 мг гидразингидрата и 440 мг гидроокиси калия в 2 мл этанола и 4 мл диэтиленгликоля нагревают 1,5 часа до 100 °С и затем 2 часа до 180 °С. Добавляют 50 мл дихлорметана и органическую фазу промывают 2М соляной кислотой и водой. Растворитель испаряют. Получают 405 мг 6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индола.

в) 350 мг оксалилхлорида по каплям добавляют к раствору 450 мг продукта,

полученного по пункту б) в 13 мл дихлорметана при 0°C. Через 2 часа перемешивания растворитель испаряют и остаток растворяют в дихлорметане. 497 мг 1-метил-3-индолилуксусной кислоты и 0,73 мл триэтиламина добавляют к этому раствору и смесь перемешивают 60 часов. Растворитель испаряют и остаток очищают хроматографически через силикагель дихлорметаном. Продукт смешивают с этилацетатом, в результате чего получают 100 мг 3-[6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-фуран-2,5-диона, т.пл. 276-278°C.

Пример 13

По аналогии с примером 1 (абзац 1) из 3-[8-(2-ацетоксиэтил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-фуран-2,5-диона получают 3-[6,7,8,9-тетрагидро-8-(2-гидроксиэтил)пиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-дион, т.пл. 261-263°C.

Исходный фурандион получают следующим образом:

а) Раствор 6,52 г 8-(2-ацетоксиэтил)-6,7,8,9-тетрагидро-9-оксопиридо[1,2-а]индола в 48 мл дихлорметана обрабатывают 2,5 мл этандитиола и 3,13 мл тетрахлорида титана. Полученный раствор нагревают 18 часов в атмосфере азота до температуры кипения флегмы. Затем добавляют 4 мл этандитиола и 9 мл тетрахлорида титана и продолжают нагревать еще 4,5 часа. Смесь промывают водой, высушивают и испаряют. Остаток очищают хроматографией через силикагель смесью этилацетат/петролейный эфир [1:3]. Получают 7,7 г 8'-(2-ацетоксиэтил)-7',8'-дигидроспиро[1,3-ди тиолан-2',9'(6'H)-пиридо[1,2-а]индола].

б) Раствор 5 г продукта, полученного по пункту а), в 200 мл этанола встряхивают 3,5 часа вместе с 8 полными ложками никеля Ренея. Смесь фильтруют и осадок после фильтрования промывают этанолом. Соединенные фильтраты испаряют и остаток очищают хроматографией через силикагель смесью этилацетат/петролейный эфир [1: 2]. Получают 620 мг 8-(2-ацетоксиэтил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индола.

в) 1,19 г оксалилхлорида по каплям добавляют к раствору 2,29 г продукта, полученного по пункту б), в 50 мл диэтилового эфира при 0°C. Через 2,5 часа растворитель испаряют и остаток растворяют в дихлорметане. 1,68 г 1-метил-3-индолилуксусной кислоты и 2,45 мл триэтиламина добавляют к этому раствору и смесь нагревают 18 часов в атмосфере азота до температуры кипения флегмы. Растворитель испаряют и остаток очищают хроматографией через силикагель смесью этилацетат/петролейный эфир [1:2]. Кристаллизация из этилацетата дает 625 мг 3-[8-(2-ацетоксиэтил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-фуран-2,5-диона, т.пл. 159-161°C.

Пример 14

Раствор 115 мг продукта примера 13в) в 1 мл диметилформамида и 2 мл 33%-ного

водного аммиака нагревают 4 часа до 140°C. Охлажденную смесь испаряют и остаток очищают хроматографированием через силикагель смесью этилацетат/петролейный эфир [2:1]. Кристаллизация из смеси этилацетат/петролейный эфир дает 13 мг 3-[8-(2-ацетоксиэтил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-диона, т.пл. 272-274°C.

Пример 15

Раствор 500 мг пирролдиона примера 13 в 50 мл дихлорметана обрабатывают 218 мг ангидрида метансульфокислоты и 1 мл пиридина. Полученный раствор перемешивают 1 час в атмосфере азота. Затем добавляют еще 20 мг ангидрида метансульфокислоты и продолжают перемешивание 0,5 часа. Смесь промывают водой, высушивают и испаряют. Кристаллизация остатка из смеси этилацетат/петролейный эфир дает 540 мг 3-[6,7,8,9-тетрагидро-8-(2-метилсульфонилоксизтил)-пиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-диона, т.пл. 244-245°C.

Пример 16

Раствор 500 мг пирролдиона примера 15 и 250 мг азидата натрия в 10 мл диметилформамида нагревают 3 часа до 70°C. Растворитель отсасывают и твердое вещество распределяют между этилацетатом и водой. Нерастворимый продукт отфильтровывают и высушивают. Получают 425 мг 3-[8-(2-азидоэтил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-диона, т.пл. 262-264°C.

Пример 17

200 мг пирролдиона примера 16 в 70 мл метанола, содержащего 40 мг 10%-ного Pd/C, встряхивают 48 часов в атмосфере водорода под давлением 3 атм. Верхний слой декантируют и испаряют. Остаток обрабатывают 50 мл насыщенного раствора соляной кислоты в этилацетате и очищают хроматографией через силикагель смесью дихлорметан/метанол/уксусная кислота/вода [60: 18: 2:3]. Кристаллизация из этилцетата дает 20 мг 3-[8-(2-аминоэтил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-диона, т.пл. 160-165°C.

Пример 18

По аналогии с примером 12 (абзац 1) получают из 3-[2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-9-ил]-4-(1-метил-3-индолил)фуран-2,5-диона 3-[2,3-дигидро-1Н-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-9-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-дион, т.пл. 260-270°C.

Исходный фурандион получают следующим образом:

175 мг оксалилхлорида по каплям добавляют к раствору 200 мг 2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индола в 7 мл диэтилового эфира при 0°C в атмосфере азота. Через 1 час растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток растворяют в 14 мл дихлорметана. 245 мг 1-метил-3-индолуксусной кислоты и 265 мг триэтиламина добавляют к этому раствору и

смесь перемешивают 72 часа. Растворитель снова удаляют при пониженном давлении, остаток очищают хроматографированием через силикагель смесью этилацетат/петролейный эфир [1:2]. Кристаллизация из этилацетата дает 70 мг 3-[2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-9-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-фуран-2,5-диона, т.пл. 125-130°C.

Пример 19

По аналогии с примером 1 (абзац 1) из 3-[2-ацетоксиметил-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-9-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-фуран-2,5-диона получают 3-[2,3-дигидро-2-гидроксиметил-1Н-пирроло[1,2-а]индол-9-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-дион, т.пл. 238-240°C.

Исходный фурандион получают следующим способом:

а) 6 полных ложек никеля Ренея добавляют к раствору 5,08 г этил-2,3-дигидро-1-оксо-1Н-пирроло[1,2-а]индол-2-карбоксилата в 180 мл этанола и 90 мл воды. Смесь нагревают 10 часов до температуры кипения флегмы и затем добавляют еще 3 полных ложки никеля Ренея. Продолжают нагревать реакционную смесь 5,5 часов и затем смесь охлаждают и фильтруют. Отфильтрованный осадок промывают этилацетатом и дихлорметаном. Соединенные фильтраты испаряют и остаток очищают хроматографией через силикагель смесью диэтиловый эфир/петролейный эфир [1:2]. Кристаллизация из метанола дает 635 мг этил-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-2-карбоксилата, т.пл. 55-57°C.

б) 4 мл 1М раствора литийалюминийгидрида в тетрагидрофуране добавляют по каплям к раствору 750 мг продукта а) в 30 мл тетрагидрофурана. Через 1 час добавляют 30 мл насыщенного раствора аммиака и смесь испаряют. Остаток экстрагируют дихлорметаном и органический экстракт высушивают и испаряют. Кристаллизация из диэтилового эфира/петролейного эфира дает 355 мг 2,3-дигидро-2-гидроксиметил-1Н-пирроло[1,2-а]индола, т.пл. 76-78°C.

в) Раствор 355 мг продукта б) в 20 мл дихлорметана, содержащий 2 мл уксусного ангидрида и 2 мл пиридина, нагревают 2 часа при перемешивании. Растворитель испаряют и остаток распределяют между дихлорметаном и водой. Органическую фазу высушивают и испаряют. В результате получают 420 мг 2-ацетоксиметил-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индола.

г) 290 г оксалилхлорида по каплям добавляют к раствору продукта в) в 40 мл диэтилового эфира в атмосфере азота. Через 1 час растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток растворяют в дихлорметане. 420 мг 1-метил-3-индолилуксусной кислоты и 485 мг триэтиламина добавляют к этому раствору и перемешивают 72 часа. Растворитель снова удаляют при пониженном давлении и остаток очищают хроматографией на силикагеле, используя этилацетат/петролейный эфир [1:1]. Кристаллизация из этилацетата дает 90 мг 3-[2-ацетоксиметил-2,3-

дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]индол-9-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-фуран-2,5-диона, т.пл. 208-211°C.

Пример 20

5 Раствор 150 мг 3-[2-трет-бутоксикарбонил-1,2,3,4-тетрагидропирразино[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)фуран-2,5-диона в 4 мл диметилформамида и 8 мл 33%-ного водного раствора аммиака нагревают в течение 4 часов до 140°C. Смесь экстрагируют этилацетатом и органические экстракты промывают водой, высушивают и испаряют. Полученный продукт очищают хроматографией через силикагель смесью дихлорметан/метанол/уксусная кислота/вода. 10 Полученный имид растворяют в 30 мл этанола и 5 мл 2М соляной кислоты и полученный раствор нагревают 2 часа до температуры кипения флегмы. Испаряют растворитель и смесь остатка с этилацетатом 15 дает 35 мг 3-[1,2,3,4-тетрагидропирразино[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-дион-гидрохлорида, т.пл. 268-270°C.

Исходный фурандион получали следующим методом:

20 а) Раствор 450 мг 1,2,3,4-тетрагидропирразино[1,2-а]индола в 30 мл дихлорметана обрабатывают при 0°C в атмосфере азота 303 мг триэтиламина и 615 мг ди [трет-бутил]-бикарбоната. Смесь перемешивают 4 часа при 0°C и затем промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия, высушивают и испаряют. Кристаллизация полученного масла из метанола 25 дает 580 мг трет-бутил-1,2,3,4-тетрагидропирразино[1,2-а]индол-2-карбоксилата, т.пл. 103-105°C.

б) 230 мг оксалилхлорида по каплям добавляют при перемешивании к раствору 450 мг продукта, полученного по пункту а) в 30 мл диэтилового эфира при 0°C. После перемешивания раствор испаряют и остаток растворяют в 50 мл дихлорметана. 360 мг 1-метил-3-индолилуксусной кислоты и 350 мг триэтиламина добавляют к раствору и смесь перемешивают 90 часов. Растворитель испаряют и остаток очищают хроматографией 30 через силикагель смесью этилацетат/петролейный эфир [2: 3]. 45 Получают 180 мг 3-[2-трет-бутоксикарбонил-1,2,3,4-тетрагидропирразино[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)фуран-2,5-диона, т.пл. 125-127°C после перекристаллизации из смеси этилацетат/н-гексан.

Пример 21

По аналогии с примером 12 (абзац 1) получают из 55 3-[5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1-ил]-4-(1-метил-3-индолил)фуран-2,5-диона 3-[5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-дион, т.пл. 285-288°C.

Исходный фурандион получен следующим способом:

1,22 г оксалилхлорида по каплям добавляют в раствор 1,5 г 5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,2,1-ij]хинолина в 60 мл дихлорметана в атмосфере азота. Через 1 час растворитель при пониженном

давлении удаляют и остаток растворяют в 120 мл дихлорметана. К этому раствору добавляют 1,9 г 1-метил-3-индолилуксусной кислоты и 2,02 г триэтиламина и смесь перемешивают 18 часов. Растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток очищают хроматографией через силикагель смесью этилацетат/петролейный эфир [1:2]. Дополнительную очистку с помощью хроматографии осуществляют с помощью дихлорметана и в результате кристаллизации из этилацетата получают 690 мг 3-[5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-фуран-2,5-диона, т. пл. 217-219°C.

Пример 22

По аналогии с примером 1 (абзац 1) из 3-[5-ацетоксиметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-фуран-2,5-диона получают 3-[5,6-дигидро-5-гидроксиметил-4Н-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-дион, т.пл. 223-225°C.

Исходный продукт получают следующим способом:

а) 33,4 мл 1,6М раствора н-бутиллития в гексане добавляют к раствору 8,13 мл диизопропиламина в 420 мл тетрагидрофурана при -78°C в атмосфере азота. Через 0,5 часа добавляют 4,6 г 1,2,5,6-тетрагидро-4-оксо-4Н-пирроло[3,2,1-ij]хинолина и смесь перемешивают 0,5 часа при -78°C. 2,77 мл этил-хлорформиата добавляют и продолжают перемешивать 1 час. Реакцию прекращают добавлением воды, и смесь испаряют. Остаток очищают хроматографией через силикагель смесью этилацетат/петролейный эфир [1:2]. Кристаллизация из диэтилового эфира дает 2,8 г этил-1,2,5,6-тетрагидро-4-оксо-4Н-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-5-карбоксилата, т.пл. 88-90°C.

б) 15 мл 1М раствора борана в тетрагидрофуране добавляют к раствору 2,8 г продукта, полученного по пункту а), в 100 мл тетрагидрофурана и полученный раствор нагревают 2 часа до температуры кипения флегмы. Добавляют еще 55 мл борана и продолжают нагрев еще 12 часов. Растворитель удаляют при пониженном давлении. Добавляют воду и 2М соляную кислоту и смесь экстрагируют дихлорметаном. Растворитель испаряют и остаток растворяют в диэтиловом эфире. Раствор обрабатывают 12 мл 1М раствора литийалюминийгидрида в диэтиловом эфире и смесь перемешивают 18 часов в атмосфере азота. Добавляют воду и смесь экстрагируют дихлорметаном. Растворитель удаляют при пониженном давлении, в результате чего получают 1,4 г 1,2,5,6-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-5-метанола.

в) Раствор 1,4 г продукта, полученного по пункту б), в 50 мл дихлорметана обрабатывают 4 мл уксусного ангидрида и 2 мл пиридина. Через 4 часа добавляют еще 4 мл уксусного ангидрида и смесь перемешивают 18 часов, растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток распределяют между водой и дихлорметаном. Органическую фазу испаряют и остаток растворяют в толуоле и нагревают в толуоле 18 часов в присутствии 250 мг 10%-ного Pd/C при температуре кипения флегмы. Затем добавляют еще 250 мг 10%-ного Pd/C и

продолжают нагревать еще 20 часов. Смесь фильтруют и фильтрат испаряют. Остаток очищают хроматографией через силикагель смесью этилацетат/петролейный эфир [1: 2].
Получают 350 мг 5-ацетоксиметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло [3,2,1-ij]хинолина.

г) 315 мг оксалилхлорида по каплям добавляют к раствору 570 мг продукта, полученного по пункту в), в 15 мл дихлорметана в атмосфере азота. Растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток растворяют в дихлорметане. 472 мг 1-метил-3-индолилуксусной кислоты и 505 мг триэтиламина добавляют к раствору и смесь перемешивают 72 часа. Растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток очищают хроматографией через силикагель дихлорметаном в качестве элюирующей жидкости. Кристаллизация из смеси этилацетат/н-гексан дает 140 мг 3-[5-ацетоксиметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-фуран-2,5-диона, т.пл. 198-200°C.

Пример 23

По аналогии с примером 11 получают из пирролдиона примера 22 метансульфонат 3-[5-амидинотиометил-5,6-дигидро-4Н-пирроло [3,2,1-ij]хинолин-1-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-диона, т.пл. 190-195°C.

Пример 24

По аналогии с примером 2 из пирролдиона примера 22 получают гидрохлорид 3-[5-аминометил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-диона, т.пл. 248-250°C.

Пример 25

По аналогии с примером 1 (абзац 1) из 3-[8-ацетоксиметил-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а] индол-10-ил]-4-фенилфуран-2,5-диона (полученного, как описано в последнем абзаце примера 1, но при использовании фенилуксусной кислоты вместо 1-метил-3-индолилуксусной кислоты) получают 3-[6,7,8,9-тетрагидро-8-гидроксиметилпиридо [1,2-а] индол-10-ил]-4-фенил-1Н-пиррол-2,5-диона, т.пл. 276-278 °С.

Пример 26

По аналогии с примером 1 (абзац 1) из 4-[8-ацетоксиметил-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а] индол-10-ил]-3-(3-бензо[b] тиенил)-фуран-2,5-диона (полученного, как описано в последнем абзаце примера 1, однако используя 3-бензо[b] тиенилуксусную кислоту вместо 1-метил-3-индолилуксусной кислоты) получают 3-(3-бензо[b] тиенил)-4-[6,7,8,9-тетрагидро-8-гидроксиметилпиридо[1,2-а]индол-10-ил]-1Н-пиррол-2,5-дион, т.пл. 226-227°C.

Пример 27

По аналогии с примером 1 (абзац 1) из 3-[8-ацетоксиметил-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а] индол-10-ил]-4-(1-нафтил)-фуран-2,5-диона (полученного, как описано в последнем абзаце примера 1, однако используя 1-нафтилуксусную кислоту вместо

1-метил-3-индолилуксусной кислоты) получают
3-[6,7,8,9-тетрагидро-8-гидрокси-метилпиридо[1,2-а] индол-10-ил]-4-(1-нафтил)-1Н-пиррол-2,5-дион, т.пл. 221-222°C.

Пример 28

По аналогии с примером 10 из продукта примера 19 получают 3-[2-аминометил-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а] индол-9-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-дион, т.пл. 208-211 °С.

Пример 29

По аналогии с примером 10 из пирролдиона примера 25 получают 3-[8-аминометил-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а] индол-10-ил]-4-фенил-1Н-пиррол-2,5-дион, т.пл. 249-250°C.

Пример 30

Суспензию 100 мг пирролдиона примера 20 в 10 мл дихлорметана обрабатывают в атмосфере азота 0,08 мл триэтиламина и 86 мг фенилхлорформиата. Смесь перемешивают 2 часа и затем испаряют растворитель. Хроматография остатка с помощью силикагеля и элюирующей смеси этилацетат/н-гексан [1:1] дает смолообразный продукт, который растворяют в смеси 5 мл изопропанола и 10 мл 33%-ного водного аммиака. Смесь разбавляют водой и экстрагируют дихлорметаном. Соединенные дихлорметановые экстракты высушивают и испаряют. Кристаллизация остатка из смеси этилацетат/н-гексан дает 45 мг 3-[1,2,3,4-тетрагидро-2-феноксикарбонилпиразино[1,2-а] индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-диона, т.пл. 160-165°C.

Пример 31

а) Раствор 80 мг пирролдиона примера 20 в 20 мл дихлорметана обрабатывают 10 мл 5%-ного водного раствора бикарбоната натрия. Смесь при перемешивании обрабатывают раствором 125 мг трифторацетилацетилхлорида в 5 мл дихлорметана. Через 10 часов фазы разделяют и органическую фазу высушивают и испаряют. Хроматографирование остатка через силикагель элюирующей смесью этилацетат/н-гексан [2: 1] и кристаллизация из смеси этилацетат/н-гексан дали 70 мг 3-[2-трифторацетилацетил-1,2,3,4-тетрагидропиразино[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н- пиррол-2,5-диона, т.пл. 170-172°C.

б) Раствор 65 мг продукта пункта а) в 10 мл метанола обрабатывают 5 мл 33%-ного водного аммиака. Через 4 часа перемешивания растворитель испаряют и остаток распределяют между дихлорметаном и водой. Органическую фазу промывают водой, высушивают и испаряют. Хроматографирование остатка через силикагель элюирующей смесью хлороформ/метанол/уксусная кислота/вода [60:18:2:3] дает смолообразный продукт, который растворяют в уксусной кислоте и обрабатывают 20 мл 1М соляной кислоты. Испарение растворителя и смешивание остатка с диэтиловым эфиром дают 35 мг 3-[2-аминоацетил-1,2,3,4-тетрагидропиразино[1,2-а] индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-диона,

т.пл. 235°C (разлагается).

Пример 32

а) Раствор 100 мг пирролдиона примера 20 в 40 мл дихлорметана при перемешивании обрабатывают в атмосфере азота 125 мг 1,1-карбонилдиимидазола и смесь перемешивают 24 часа. Раствор промывают водой, высушивают и испаряют. Перемешивание с этилацетатом дает 84 мг 3-[1,2,3,4-тетрагидро-2-(1-имидазолилкарбонил)пиразино [1,2-а] индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-диона, т.пл. 295°C (разлагается).

б) 80 мг продукта пункта а) растворяют в смеси 20 мл диметилформамида и 20 мл 33%-ного водного аммиака. Смесь перемешивают 17 часов и растворитель испаряют. Хроматографирование остатка через силикагель смесью метанол/этилацетат [1: 9] дает 45 мг 3-[2-карбонил-1,2,3,4-тетрагидропиразино[1,2-а] индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-диона, т. пл. 295°C (разлагается) после кристаллизации из метанола.

Пример 33

Раствор 505 мг пирролдиона примера 2 в 20 мл диметилформамида обрабатывают раствором 222 мг 1,1-тиокарбонилдиимидазола в 5 мл тетрагидрофурана. Через 17 часов растворитель выпаривают и остаток хроматографируют через силикагель смесью метанол с дихлорметаном [1:99]. Смешивание с н-гексаном дает 297 мг 3-[6,7,8,9-тетрагидро-8-изотиоцианатопиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н- пиррол-2,5-диона, т.пл. 285-287°C.

Пример 34

250 мг пирролдиона примера 2 при перемешивании добавляют в смесь 25 мл дихлорметана и 15 мл 5%-ного водного раствора бикарбоната натрия. Смесь обрабатывают 1 мл бензоилхлорида и перемешивают 10 часов. Фазы разделяют и органическую фазу высушивают и испаряют. Хроматография остатка через силикагель элюирующей смесью метанол/дихлорметан [7:93] при смешивании с н-гексаном дает 220 мг 3-[8-бензамидометил-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-диона, т.пл. 297-303°C.

Пример 35

Раствор 150 мг 3-[7-ацетокси-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а] индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-фуран-2,5-диона в 6 мл диметилформамида и 6 мл 33%-ного водного аммиака нагревают 6 часов до 150 °С. Смесь экстрагируют этилацетатом и органические экстракты промывают водой, высушивают и испаряют. Кристаллизация остатка из этилацетата дает 120 мг 3-[6,7,8,9-тетрагидро-7-гидрокси-пиридо[1,2-а] индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н- пиррол-2,5-диона, т.пл. 252-255°C.

Исходный фурандион получали следующим способом:

а) Раствор 14,0 г индол-2-метанола в 500 мл дихлорметана перемешивали в 76,4 г

активированного оксида марганца-IV. Через 1 час твердое вещество отфильтровывали и промывали дихлорметаном. Соединенные фильтраты концентрировали и добавляли 33 г карбэтоксиметилтен-три-фенилфосфорана. Полученный раствор нагревали до температуры кипения флегмы в атмосфере азота. Растворитель испаряли. Полученное масло очищали хроматографированием через силикагель смесью этилацетат/н-гексан [1:3]. Продукт является смесью E/Z-изомеров [20:1]. Кристаллизация из метанола дает 11,3 г этил-[E]-2-индолил-2-пропеноата, т.пл. 120-122°C.

б) Раствор 7,2 г продукта, полученного по пункту а), в 120 мл диметилформамида обрабатывают 1,47 г 60%-ной дисперсии гидроксида натрия в минеральном масле. Полученный раствор охлаждают до 0°C и добавляют 7,17 г трет-бутилбромацетата в атмосфере азота. Через 2 часа смесь встряхивают с 100 мл 2М соляной кислоты и экстрагируют этилацетатом. Соединенные органические фазы промывают водой, высушивают и испаряют. Полученное масло очищают хроматографированием через силикагель смесью диэтилового эфира и петролейного эфира [1:3]. Кристаллизация из смеси диэтилового эфира и н-гексана дает 8,1 г этил-[E]-3-[1-трет-бутоксикарбонилметил-2-индолил]-2-пропеноата, т.пл. 66-68°C.

в) Раствор 8,0 г продукта, полученного по пункту б), в 300 мл этанола в атмосфере азота встряхивают с 800 мг 10%-ного Pd/C. Катализатор отфильтровывают и промывают этилацетатом. Соединенные фильтраты испаряют. Получают масло, которое растворяют в тетрагидрофуране. Раствор добавляют к раствору 2,8 г трет-бутоксид калия в тетрагидрофуране в атмосфере азота. Затем смесь перемешивают 1 час и растворитель испаряют. Остаток распределяют между этилацетатом и 2М соляной кислотой. Органическую фазу промывают водой, высушивают и испаряют. Остаток очищают хроматографированием через силикагель элюирующей смесью диэтилового эфира и н-гексана [1:4]. Получают 4,55 г

трет-бутил-6,7,8,9-тетрагидро-7-оксопиридо [1,2-а]индол-6-карбоксилата.

г) Раствор 4,5 г продукта, полученного по пункту а), в 200 мл толуола обрабатывают 4 полными ложками силикагеля и смесь нагревают 3 часа в атмосфере азота до температуры кипения флегмы. Твердое вещество отфильтровывают и промывают толуолом. Соединенные фильтраты испаряют. Получают 2,5 г 8,9-дигидропиридо[1,2-а] индол-7[6Н]-она, т.пл. 126-128°C после кристаллизации из смеси диэтилового эфира и н-гексана.

д) 190 мг боргидрида натрия при перемешивании добавляют к раствору 650 мг продукта, полученного по пункту г), в 50 мл метанола в атмосфере азота. Смесь перемешивают и затем встряхивают со 100 мл насыщенного раствора хлорида аммония. Смесь экстрагируют из этилацетата и соединенные экстракты снова высушивают и испаряют. После кристаллизации продукта из смеси диэтиловый эфир/н-гексан получают 500 мг 6,7,8,9-тетрагидро-7-гидроксипиридо[1,2-а]инд

ола, т.пл. 99-100°C.

е) Раствор 500 мг продукта, полученного по пункту д), в 5 мл пиридина и 2 мл уксусного ангидрида перемешивают 8 часов. Смесь встряхивают в 50 мл 2М соляной кислоты и экстрагируют этилацетатом. Соединенные органические фазы промывают 5%-ным раствором бикарбоната натрия, затем водой, высушивают и испаряют. Получают 25 мг 7-ацетокси-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]инд ола, т.пл. 90-95°C после кристаллизации из смеси диэтилового эфира и н-гексана.

ж) 320 мг оксалилхлорида добавляют к раствору 500 мг продукта, полученного по пункту е), в 50 мл диэтилового эфира в атмосфере азота. Затем растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток растворяют в 50 мл дихлорметана. 378 мг 1-метил-3-индолилуксусной кислоты и 505 мг триэтиламина добавляют к этому раствору и смесь перемешивают 72 часа. Растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток хроматографируют через силикагель смесью этилацетата и н-гексана [1:1]. После кристаллизации из этилацетата получают 160 мг

3-[7-ацетокси-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а] индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-фуран-2,5-диона, т.пл. 272-275°C.

Пример 36

Раствор 85 мг

3-[7-трет-бутоксиформаамидо-6,7,8,9-тетрагидропиридо [1,2-а] индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-фуран-2,5-диона в 5 мл диметилформамида и 5 мл 33%-ного водного раствора аммиака нагревают 1 час до 100°C. Охлажденную смесь распределяют между этилацетатом и водой. Соединенные органические фазы промывают водой, высушивают и испаряют. После кристаллизации из смеси этилацетат/н-гексан получают 70 мг 3-[7-трет-бутоксиформаамидо-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а] индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-диона, т.пл. 159-163°C.

Исходный фурандион получают следующим образом:

а) Суспензию 555 мг 8,9-дигидропиридо[1,2-а]индол-7[6Н]-она и 4,62 г ацетата аммония в 15 мл метанола обрабатывают 250 мг

натрийцианоборгидрида. Смесь перемешивают и затем распределяют между этилацетатом и водой. Органическую фазу высушивают и растворитель удаляют при пониженном давлении. Оставшееся масло хроматографируют через силикагель смесью 10%-ного метанола в дихлорметане. Полученный индолин растворяют в толуоле и нагревают с 50 мг 10%-ного Pd/C до температуры кипения флегмы. Катализатор отфильтровывают и промывают толуолом. Соединенные фильтраты испаряют. Получают 170 мг

7-амино-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол а.

б) 225 мг Ди-трет-бутилдикарбоната при перемешивании добавляют к раствору 175 мг продукта, полученного по пункту а), и 112 мг триэтиламина в 20 мл дихлорметана при 0°C в атмосфере азота. Через 18 часов раствор промывают насыщенным раствором

бикарбоната натрия, высушивают и испаряют. После кристаллизации из диэтилового эфира получают 240 мг 7-трет-бутоксиформамидо-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индола, т.пл. 137-139°C.

в) 127 мг оксалилхлорида добавляют к раствору 240 мг продукта, полученного по пункту б), в 30 мл диэтилового эфира в атмосфере азота. Через 10 минут удаляют растворитель при пониженном давлении и остаток растворяют в 10 мл дихлорметана. 170 мг 1-Метил-3-индолилуксусной кислоты и 200 мг триэтиламина добавляют к полученному раствору и смесь перемешивают 72 часа. Растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток очищают хроматографированием через силикагель смесью этилацетата и н-гексана [1:2]. Кристаллизация из этилацетата и н-гексана дает 100 мг 3-[7-трет-бутоксиформамидо-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-фуран-2,5-диона, т.пл. 141-145°C.

Пример 37

Насыщенный раствор хлористого водорода в 30 мл этилацетата при перемешивании добавляют к суспензии 60 мг пирролдiona, полученного по примеру 36, в 50 мл этилацетата и перемешивают 18 часов. Растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток смешивают с этилацетатом. Получают 35 мг гидрохлорида 3-[7-амино-6,7,8,9-тетрагидропиридо [1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-диона, т.пл. 260-265°C.

Пример 38

Раствор 80 мг 3-[8-трет-бутоксиформамидо-6,7,8,9-тетрагидропиридо [1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-фуран-2,5-диона в 2 мл диметилформамида и 2 мл 33%-ного водного аммиака нагревают 1 час до 100°C. Раствор охлаждают и получают 60 мг 3-[8-трет-бутоксиформамидо-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-диона, т.пл. 153-155°C.

Исходный продукт получали следующим способом:

а) Раствор 300 мг гидроксида натрия в 5 мл воды при перемешивании добавляют к раствору 1,35 г карбоксилата примера 16) в 25 мл этанола и смесь нагревают 15 минут при температуре кипения флегмы. Добавляют 2 мл 2М соляной кислоты и 10 мл воды и осадок отфильтровывают и высушивают. Получают 1,14 г 6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-8-карбонной кислоты, т.пл. 244-246°C.

б) Суспензию 900 мг продукта, полученного по пункту а), в 1 мл воды и 20 мл ацетона охлаждают до 0°C и обрабатывают 490 мг триэтиламина и 576 мг этилхлорформиата. Через 0,5 часа добавляют 345 мг азидата натрия в 1 мл воды и смесь перемешивают 1 час при 0°C. Растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток экстрагируют дихлорметаном. Экстракты испаряют и остаток очищают хроматографированием через силикагель элюирующей жидкостью - дихлорметаном. Полученное твердое вещество растворяют в 10 мл толуола и нагревают 4 часа в

атмосфере азота до 100°C. Растворитель испаряют. Получают 700 мг 6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-8-изоцианата, т.пл. 87-89°C.

5 в) 4 мл 2М раствора гидроксида натрия добавляют к раствору 700 мл продукта, полученного по пункту б), в тетрагидрофуране и раствор перемешивают в течение ночи. Растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток экстрагируют дихлорметаном. Дихлорметановый экстракт испаряют и получают амин, который растворяют в дихлорметане. Добавляют 645 мг ди-трет-бутилкарбоната и 300 мл триэтиламина при 0°C и смесь нагревают 22 часа при перемешивании при комнатной температуре. Смесь промывают раствором бикарбоната натрия и органическую фазу высушивают. Растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток экстрагируют диэтиловым эфиром. Эфирные экстракты испаряют и твердое вещество смешивают с петролейным эфиром. Получают 550 мг 8-трет-бутоксиформамидо-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индола, т.пл. 155-157°C.

25 г) 256 мг оксалилхлорида по каплям добавляют к раствору 550 мг продукта, полученного по пункту в), в 10 мл диэтилового эфира при 0°C в атмосфере азота. Через 1 час растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток растворяют в дихлорметане. 363 мг 1-метил-3-индолилуксусной кислоты и 390 мг триэтиламина добавляют к раствору и смесь перемешивают 40 часов. Растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток очищают хроматографированием через силикагель смесью этилацетата с петролейным эфиром [1:2]. После кристаллизации из смеси диэтилового эфира с петролейным эфиром получают 220 мг 3-[8-трет-бутоксиформамидо-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-фуран-2,5-диона, т.пл. 155-160°C.

Пример 39

По аналогии с примером 37 получают из пирролдiona примера 38 гидрохлорид 3-[8-амино-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-диона, т.пл. 310-315°C.

Пример 40

Раствор 320 мг 3-[4-(2-ацетоксиэтил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло [3,2,1-ij]хинолин-1-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-фуран-2,5-диона в 2 мл 33%-ного водного аммиака нагревают 12 часов до 140°C. Добавляют к охлажденной смеси воду. После фильтрования получают 210 мг 3-[4-(2-гидроксиэтил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло [3,2,1-ij]хинолин-1-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-диона, т.пл. 214-215°C после кристаллизации из этилацетата.

60 Исходный фурандион получали следующим методом:

а) 25 мл 1,6 М раствора н-бутиллития в н-гексане добавляют к раствору 4,04 г диизопропиламина в 20 мл тетрагидрофурана при 0°C в атмосфере азота. Через 10 минут раствор при перемешивании охлаждают до -78°C и добавляют раствор 3,28 г

трет-бутилацетата в 20 мл тетрагидрофурана. Через 10 минут добавляют 3,46 г 1,2,5,6-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-4-она в 20 мл тетрагидрофурана после добавления 8 мл диэтилэфирата бортрифторида. Смесь перемешивают при -78°C и затем добавляют 20 мл пирролидина. Смесь распределяют между этилацетатом и водой, органические экстракты промывают водой и раствором хлорида натрия, высушивают и испаряют. Остаток очищают хроматографированием через силикагель смесью этилацетата и петролейного эфира [1:3]. Получают 4,1 г трет-бутил-[E]-(1,2,5,6-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-4-или ден)ацетата, т.пл. 105-107°C.

б) Раствор 4 г продукта, полученного по а), в 400 мл метанола встряхивают 18 часов в атмосфере азота с 280 мг 10%-ного Pd/C. Катализатор отфильтровывают и фильтрат испаряют. 1,99 г полученного масла обрабатывают 5 мл 1М раствора литийалюминийгидрида в диэтиловом эфире и смесь перемешивают 2 часа. Добавляют воду и продукт экстрагируют этилацетатом. Этилацетатный экстракт высушивают и испаряют при пониженном давлении. Получают 1,44 мг 1,2,5,6-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-4-этанола.

в) 1,44 г продукта, полученного по б), в 40 мл дихлорметана обрабатывают 10 мл уксусного ангидрида и 5 мл пиридина. Раствор перемешивают и затем испаряют. Остаток растворяют в дихлорметане, раствор промывают водой и органическую фазу отделяют, высушивают и испаряют. Получают 1,65 г 4-(2-ацетоксиэтил)-1,2,5,6-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2,1-ij]хинолина.

г) Раствор 1,6 г продукта, полученного по в), в 50 мл ксилола и 100 мг 10%-ного Pd/C нагревают 12 часов при температуре кипения флегмы. Катализатор отфильтровывают и фильтрат испаряют. Получают 1,7 г 4-(2-ацетоксиэтил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,2,1-ij]хинолина.

д) 935 мг оксалилхлорида добавляют при перемешивании к раствору 1,7 г продукта, полученного по пункту г), в 45 мл дихлорметана в атмосфере азота. Через 1 час растворитель при пониженном давлении удаляют и остаток растворяют в 90 мл дихлорметана. 1,38 г 1-метил-3-индолилуксусной кислоты и 1,48 г триэтиламина добавляют к раствору и смесь перемешивают 18 часов. Растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток очищают хроматографированием через силикагель смесью этилацетата и петролейного эфира [1:2]. Кристаллизация из смеси метанола и воды дает 280 мг 3-[4-(2-ацетоксиэтил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-фуран-2,5-диона, т.пл. 143-146°C.

Пример 41

Раствор 400 мг 3-[8-(трет-бутоксифорамидометил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-фуран-2,5-диона в 50 мл диметилформамида и 50 мл воды обрабатывают 2,5 г гидроксиламиногидрохлорида и 2,5 г

карбоната калия и раствор нагревают до 100°C. Растворитель испаряют и остаток растворяют в дихлорметане, промывают водой и высушивают. Растворитель испаряют при пониженном давлении и остаток кристаллизуют из смеси этилацетата и петролейного эфира. Получают 190 мг 3-[8-(трет-бутоксифорамидометил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]-1-гидрокси-4-(1-метил-3-индолил)-пиррол-2,5-диона, т.пл. 238-240°C.

Исходный фурандион получали следующим способом:

а) 2,4 г ангидрида метансульфо кислоты и 2 мл триэтиламина при перемешивании добавляют в раствор 2,01 г 6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-8-метанола в 40 мл дихлорметана в атмосфере азота. Через 18 часов смесь промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия, высушивают и испаряют. 1,8 г полученного масла растворяют в 10 мл изопропанола и 5 мл 33%-ного водного аммиака и смесь нагревают 10 часов до 80°C. Растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток распределяют между дихлорметаном и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу высушивают и испаряют. Получают 1,3 г 8-аминометил-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индола, т.пл. 85-90°C.

б) 1,09 г ди-трет-бутилдикарбоната добавляют при перемешивании к раствору 890 мг 8-аминометил-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индола и 920 мг триэтиламина в 60 мл дихлорметана при 0°C в атмосфере азота. Через 72 часа органическую фазу промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия, высушивают и испаряют. Остаток кристаллизуют из петролейного эфира. Получают 1,03 г 8-(трет-бутоксифорамидометил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индола, т.пл. 80-85°C.

в) 445 мг оксалилхлорида по каплям добавляют к раствору 1 г продукта, полученного по б), в 20 мл диэтилового эфира в атмосфере азота при 0°C. Через 1 час растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток растворяют в дихлорметане. 630 мг 1-метил-3-индолилуксусной кислоты и 920 мкл триэтиламина добавляют к этому раствору и смесь перемешивают 72 часа. Растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток очищают хроматографированием через силикагель смесью этилацетат/петролейный эфир [1:2]. Полученное твердое вещество кристаллизуют из диэтилового эфира. Получают 315 мг 3-[8-(трет-бутоксифорамидометил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-фуран-2,5-диона, т.пл. 124-126°C.

Пример 42

По аналогии с примером 37 из продукта примера 41 получают гидрохлорид 3-[8-аминометил-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]-1-гидрокси-4-(1-метил-3-индолил)-пиррол-2,5-диона, т.пл. 280-282°C.

Пример 43

По аналогии с примером 11 из продукта примера 40 получают метансульфонат 3-[4-(2-амидиноэтил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло [3,2,1-ij] хинолин-1-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-диона, т.пл. 185-190°C.

Пример 44

По аналогии с примером 2 из продукта примера 40 получают гидрохлорид 3-[4-(2-аминоэтил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,2,1-ij] хинолин-1-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-диона, т.пл. 193-195°C.

Пример 45

По аналогии с примером 2 из продукта примера 26 получают гидрохлорид 3-[8-аминометил-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а] индол-10-ил]-4-(3-бензо[b] тиенил)-1Н-пиррол-2,5-диона, т.пл. 285-287°C.

Пример 46

По аналогии с примером 1 (абзац 1) из 3-[8-ацетоксиметил-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а] индол-10-ил]-4-(2-нафтил)-фуран-2,5-диона (полученного, как описано в последнем абзаце примера 1, однако при применении 2-нафтилуксусной кислоты вместо 1-метил-3-индолилуксусной кислоты) получают 3-[6,7,8,9-тетрагидро-8-гидроксиметилпиридо[1,2-а] индол-10-ил]-4-(2-нафтил)-1Н-пиррол-2,5-дион, т.пл. 260-263°C.

Пример 47

По аналогии с примером 2 из продукта примера 46 получают гидрохлорид 3-[8-аминометил-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а] индол-10-ил]-4-(2-нафтил)-1Н-пиррол-2,5-диона, т.пл. > 300°C.

Пример 48

По аналогии с примером 10 из продукта примера 27 получают 3-[8-аминометил-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а] индол-10-ил]-4-(1-нафтил)-1Н-пиррол-2,5-дион, т.пл. 167-169°C.

Пример 49

По аналогии с примером 1 (абзац 1) из 1,3 г 3-[9-ацетоксиметил-7,8,9,10-тетрагидро-6Н-азепино[1,2-а]индол-1-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-фуран-2,5-диона получают 520 мг 3-[7,8,9,10-тетрагидро-9-гидроксиметил-6Н-азепино[1,2-а]индол-11-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-диона, т.пл. 268-270°C.

Исходный фурандион получали следующим способом:

а) Раствор 18,9 г этилиндол-2-карбоксилата в 100 мл диметилформамида по каплям добавляют в суспензию 2,64 г гидроксида натрия в 50 мл диметилформамида. Через 1 час по каплям добавляют раствор 20,9 г этил-5-бромвалерата в 100 мл диметилформамида. Через 48 часов смесь встряхивают в воде, экстрагируют дихлорметаном и соединенные дихлорметановые экстракты промывают водой, высушивают и испаряют. Получают 26,2 г этил-1-[4-этоксикарбонилбутил]-индол-2-карбоксилата.

б) Раствор продукта, полученного по а), в 50 мл тетрагидрофурана при перемешивании

добавляют в суспензию 11,2 г трет-бутоксид калия в 150 мл тетрагидрофурана. Через 36 часов смесь испаряют и остаток встряхивают в смеси с водой и диэтиловым эфиром. Органическую фазу высушивают и испаряют. Хроматографирование остатка через силикагель смесью дихлорметана с метанолом [9: 1] дает твердое вещество, которое перекристаллизовывают из смеси этилацетата и н-гексана. Получают 6,1 г этил-7,8-дигидро-10-гидрокси-6Н-азепино[1,2-а]индол-9-карбоксилата, т.пл. 74-81°C.

в) Раствор 5,5 г продукта, полученного по б), в 200 мл этанола обрабатывают 11 ложками с верхом никеля Ренея и 400 мл воды. Смесь нагревают 4 часа при температуре кипения флегмы. Охлажденную смесь фильтруют и остаток экстрагируют этилацетатом. Соединенные экстракты высушивают и испаряют. Получают масло, которое очищают хроматографированием через силикагель дихлорметаном. Получают 2,5 г этил-7,8,9,10-тетрагидроазепино[1,2-а]индол-9-карбоксилата, т.пл. 69-70°C.

г) Раствор продукта, полученного по в), в 50 мл тетрагидрофурана по каплям добавляют в смесь 0,45 г литийалюминийгидрида в 20 мл тетрагидрофурана. Смесь перемешивают 2 часа и после добавления воды экстрагируют диэтиловым эфиром. Соединенные экстракты высушивают и испаряют. Хроматографируют через силикагель дихлорметаном, что дает 1,90 г 7,8,9,10-тетрагидро-9-гидроксиметил-6Н-азепино[1,2-а]индола, т.пл. 109-111°C.

д) Раствор 1,8 г продукта, полученного по г), в 100 мл диэтилового эфира обрабатывают при 0°C 1,70 г уксусного ангидрида и 0,66 г пиридина. Через 6 часов добавляют 5 г пиридина и смесь перемешивают 76 часов. Растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток хроматографируют через силикагель дихлорметаном. Получают 1,98 г 9-ацетоксиметил-7,8,9,10-тетрагидро-6Н-азепино[1,2-а]индола, т.пл. 65°C.

е) Раствор 1,90 г продукта, полученного по д), в 50 мл дихлорметана охлаждают до 0°C и обрабатывают 1,03 г оксалилхлорида. Через 2 часа растворитель испаряют, остаток растворяют в дихлорметане и к раствору по каплям добавляют 1,5 г 1-метилиндол-3-уксусной кислоты и 1,86 г триэтиламина в дихлорметане. Смесь испаряют и остаток очищают хроматографированием через силикагель смесью дихлорметана с 5 об.% метанола. Полученное твердое вещество кристаллизуют из смеси этилацетата с н-гексаном. Получают 1,55 г 3-[9-ацетоксиметил-7,8,9,10-тетрагидро-6Н-азепино[1,2-а] индол-11-ил]-4-(1-метил-3-индолил)фуран-2,5-диона, т.пл. 164-166°C.

Пример 50

По аналогии с примером 12 из 0,50 г 3-[7,8,9,10-тетрагидро-6Н-азепино[1,2-а] индол-11-ил]-3-(1-метил-3-индолил)фуран-2,5-диона получают 0,43 г 3-[7,8,9,10-тетрагидро-6Н-азепино[1,2-а] индол-11-ил]-3-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-диона,

т.пл. > 300°C.

Исходный фурандион получали следующим методом:

1,5 г оксалилхлорида по каплям добавляют в охлажденный льдом раствор 2,0 г

7,8,9,10-тетрагидро-6Н-азепино[1,2-а]индола (J. Org. Chem. 33. 1968, 4286) в 50 мл дихлорметана. Смесь перемешивают 2 часа. Растворитель удаляют в вакууме и остаток растворяют в дихлорметане. Раствор добавляют к раствору 2,2 г 1-метил-3-индолилуксусной кислоты и 2,73 г триэтиламина в 50 мл дихлорметана. Смесь перемешивают и затем испаряют. Остаток хроматографируют через силикагель дихлорметаном и получают 1,0 г 3-[7,8,9,10-тетрагидро-6Н-азепино[1,2-а]индол-11-ил]

-3-(1-метил-3-индолил)фуран-2,5-диона, т.пл. 257-259°C.

Пример 51

Раствор 150 мг продукта, полученного по примеру 49, и 146 мг 2,6-лутидина в 50 мл дихлорметана по каплям добавляют в раствор 290 мг ангидрида трифторметансульфокислоты при 0°C. Через 3 часа добавляют 25 мл 33%-ного водного аммиака, смесь перемешивают 16 часов, затем экстрагируют дихлорметаном и соединенные экстракты высушивают и испаряют. Хроматографирование остатка через силикагель элюирующей жидкостью дихлорметан/метанол/уксусная кислота/вода [90: 18: 3:2] дает 50 мг ацетата 3-[9-аминометил-7,8,9,10-тетрагидро-6Н-азепино[1,2-а]индол-11-ил] -4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-диона, т.пл. 215°C, разлагается.

Пример 52

Смесь 40 мг продукта, полученного по примеру 51, 20 мл бикарбоната натрия и 25 мг 3,5-диметил-N²-нитро-1-пирозол-1-карбоксамиды в 10 мл этанола нагревают 16 часов при температуре кипения флегмы, затем испаряют, остаток хроматографируют через силикагель смесью дихлорметана с метанолом [9:1]. Получают 15 мг 3-(1-метил-3-индолил)-4-[7,8,9,10-тетрагидро-9-(2-нитрогуанидинометил)-6Н-азепино[1,2-а]индол-11-ил] -1Н-пиррол-2,5-диона, т.пл. 177-178°C.

Пример 53

По аналогии с примером 1 (абзац 1), из 0,20 г 3-[8-ацетоксиметил-7,8,9,10-тетрагидро-6Н-азепино[1,2-а]индол-11-ил] -4-(1-метил-3-индолил)фуран-2,5-диона получают 60 мг 3-7,8,9,10-тетрагидро-8-гидроксиметил-6Н-азепино[1,2-а]индол-11-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-диона, т.пл. 109-111°C.

Исходный фурандион получали следующим способом:

а) Раствор 5 г

этил-6,7-дигидро-гидроксипиридо[1,2-а]индол-8-карбоксилата (полученного, как описано в примере 1) в 200 мл диметилформамида обрабатывают 550 мг гидроксида натрия. Смесь перемешивают в атмосфере азота и затем добавляют раствор 3,6 г этилбромацетата в 50 мл диметилформамида. Через 16 часов смесь встряхивают с водой и экстрагируют диэтиловым эфиром. Соединенные экстракты

промывают водой, высушивают и испаряют. Получают 4,4 г

этил-8-этоксикарбонил-6,7,8,9-тетрагидро-9-оксопиридо[1,2-а]индол-8-ацетата.

б) Раствор 5,0 г продукта, полученного по а), в 200 мл тетрагидрофурана при перемешивании добавляют по каплям к раствору 2,0 г трет-бутилата калия в 50 мл тетрагидрофурана. Смесь перемешивают и затем добавляют 1 мл ледяной уксусной кислоты. Смесь встряхивают с водой и экстрагируют дихлорметаном. Соединенные экстракты высушивают и испаряют. Остаток хроматографируют через силикагель элюирующей смесью дихлорметана и метанола [95:5]. Получают 3,0 г диэтил-7,8-дигидро-10-гидрокси-6Н-азепино[1,2-а]индол-8,9-дикарбоксилата.

в) Смесь 2,8 г продукта, полученного по б), и 0,5 г борной кислоты нагревают до 150 °С и затем до 170°C. Добавляют ледяную воду к охлаждаемой смеси и смесь экстрагируют дихлорметаном. Соединенные дихлорметановые экстракты высушивают и испаряют. Остаток хроматографируют через силикагель элюирующей смесью дихлорметана с метанолом [95:5]. Получают 2,1 г этил-7,8,9,10-тетрагидро-10-оксо-6Н-азепино[1,2-а]индол-8-карбоксилата.

г) 2,1 г продукта, полученного по в), растворяют в 80 мл этанола и обрабатывают 4 полными ложками никеля Ренея. Смесь нагревают 4 часа при температуре кипения флегмы, затем охлаждают и фильтруют. Остаток промывают этилацетатом, фильтраты экстрагируют этилацетатом, соединенные экстракты высушивают и испаряют. Остаток хроматографируют через силикагель дихлорметаном, что дает 0,89 г этил-7,8,9,10-тетрагидро-6Н-азепино[1,2-а]индол-8-карбоксилата.

д) 0,85 г продукта, полученного по г), растворяют в 50 мл тетрагидрофурана и при перемешивании по каплям добавляют суспензию 140 мг литийалюминийгидрида в 50 мл тетрагидрофурана. После добавления воды смесь экстрагируют диэтиловым эфиром. Соединенные экстракты высушивают и испаряют. Хроматографирование остатка через силикагель смесью дихлорметана с метанолом [95:5] дает 0,70 г 7,8,9,10-тетрагидро-8-гидроксиметил-6Н-азепино[1,2-а]индола, т.пл. 90-91°C.

е) 0,70 г продукта, полученного по д), обрабатывают 0,66 г уксусного ангидрида и 0,39 г пиридина в 50 мл диэтилового эфира. Добавляют к раствору 1 г пиридина и 1 г уксусной кислоты и смесь перемешивают 16 часов, затем испаряют и остаток хроматографируют через силикагель дихлорметаном. Получают 0,60 г 8-ацетоксиметил-7,8,9,10-тетрагидро-6Н-азепино[1,2-а]индола, т.пл. 77-79°C.

ж) К раствору 0,60 г продукта, полученного по е), в 50 мл дихлорметана по каплям добавляют 0,33 г оксалилхлорида. Через 2 часа при 10°C раствор испаряют и остаток растворяют в дихлорметане и к этому раствору добавляют раствор 0,49 г 1-метилиндолил-3-уксусной кислоты и 0,59 г триэтиламина в дихлорметане. Через 16 часов смесь испаряют и остаток хроматографируют через силикагель смесью дихлорметана с метанолом [95:5]. Получают

0,51 г
3-[8-ацетоксиметил-7,8,9,10-тетрагидро-6Н-азепино[1,2-а] индол-11-ил] -
4-(1-метил-3-индолил)фуран-2,5-диона, т.пл. 70°C.

Пример 54

Раствор 60 мг продукта, полученного по примеру 53, и 60 мг 2,6-лутидина в 25 мл дихлорметана по каплям добавляют в раствор 116 мг ангидрида трифторметансульфокислоты в 25 мл дихлорметана при 0°C. Через 3 часа добавляют 25 мл водного аммиака к раствору. Органическую фазу высушивают и испаряют. Хроматографирование остатка через силикагель дает 30 мг ацетата 3-[8-аминометил-7,8,9,10-тетрагидро-6Н-азепино[1,2-а] индол-11-ил] -4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-диона, т.пл. 162-163°C.

Пример 55

К раствору 0,64 г продукта, полученного по примеру 1, и 0,4 мл 2,4,6-коллидина в 20 мл дихлорметана по каплям добавляют раствор 0,75 г ангидрида трифторметансульфокислоты в 10 мл дихлорметана при 0°C. Через 2,5 часа смесь обрабатывают 3 мл пиперидина и перемешивают 16 часов. Испарение и хроматография остатка через силикагель смесью дихлорметана и метанола [от 98:2 до 50:50] дает 340 мг 3-[6,7,8,9-тетрагидро-8-(1-пиперидинометил)пиридо[1,2-а] индол-10-ил] -4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-диона. Обработка этого продукта насыщенным раствором хлористого водорода в этилацетате дает гидрохлорид, т.пл. 294°C (разлагается).

Пример 56

К раствору 0,8 г продукта, полученного по примеру 1, и 0,44 г 2,4,6-коллидина в 30 мл дихлорметана по каплям добавляют раствор 0,9 г ангидрида трифторметансульфокислоты в 10 мл дихлорметана при 0°C. Через 1,5 часа смесь обрабатывают 3,64 г диизопропиламина, перемешивают 16 часов и затем промывают водой, насыщенным раствором бикарбоната натрия, высушивают и испаряют. Твердое вещество растворяют в этилацетате и обрабатывают насыщенным раствором хлористого водорода в этилацетате. Удаление растворителя в вакууме дает 260 мг гидрохлорида 3-[6,7,8,9-тетрагидро-8-(диизопропиламинометил)пиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индол-ил)-1Н-пиррол-2,5-диона, т.пл. 187°C (разлагается).

Пример 57

Раствор 1,0 г 3-[8-ацетоксиметил-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а] индол-10-ил] -4-(3-бензофуранил)фуран-2,5-диона в 100 мл хлороформа обрабатывают 13,8 мл гексаметилдисилазана и 2,73 мл метанола и перемешивают 6 часов, нагревая до 50 °C в атмосфере азота. Затем добавляют еще 13,8 мл гексаметилдисилазана и 2,73 мл метанола и продолжают нагревать 16 часов. Добавляют еще два раза такие же количества гексаметилдисилазана и метанола и смесь 24 часа выдерживают при 50°C. Затем добавляют 20 мл метанола и смесь нагревают

15 минут при температуре кипения флегмы, затем охлаждают и испаряют, осадок отфильтровывают и последовательно смешивают с этилацетатом и метанолом. Получают 630 мг 3-[8-ацетоксиметил-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил] -4-(3-бензофуранил)-1Н-пиррол-2,5-диона, т.пл. 234-237°C.

Исходный фурандион получают следующим способом:

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60

в 1,7 г оксалилхлорида по каплям добавляют раствор 3,3 г 8-ацетоксиметил-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а] индола в 200 мл диэтилового эфира в атмосфере азота. Через 15 минут растворитель при пониженном давлении удаляют и остаток растворяют в дихлорметане. К этому раствору добавляют 2,4 г 3-бензофуранилуксусной кислоты и 5,6 мл триэтиламина и смесь перемешивают в течение ночи, растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток хроматографируют через силикагель смесью этилацетата с петролейным эфиром [1:2]. Кристаллизация остатка из смеси этилацетата и петролейного эфира дает 1,62 г 3-[8-ацетоксиметил-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(3-бензофуранил)фуран-2,5-диона, т.пл. 214-215°C.

Пример 58

Раствор 300 мг продукта, полученного по примеру 57, в 40 мл метанола обрабатывают 5 мл 2М гидроксида натрия. Через 10 минут смесь подкисляют 5 мл 2М соляной кислоты и метанол удаляют при пониженном давлении и остаток распределяют между этилацетатом и водой. Органическую фазу промывают раствором бикарбоната натрия и затем высушивают, раствор испаряют и осадок отфильтровывают. Получают 190 мг 3-(3-бензофуранил)-4-[6,7,8,9-тетрагидро-8-гидроксинометилпиридо[1,2-а]индол-10-ил]-1Н-пиррол-2,5-диона, т.пл. 246-248°C.

Пример 59

По аналогии с примером 2 из продукта примера 58 получают гидрохлорид 3-[8-аминометил-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а] индол-10-ил]-4-(3-бензофуранил)-1Н-пиррол-2,5-диона, т.пл. 210-212°C.

Пример 60

118 мг ангидрида трифторметансульфокислоты в 20 мл дихлорметана обрабатывают при 0°C в атмосфере азота суспензией 9 мг продукта, полученного по примеру 26, и 45 мг коллидина в 20 мл дихлорметана. Через 45 минут добавляют 0,41 мл 40%-ного раствора диметиламина в воде, смесь перемешивают 1,5 часа, раствор промывают водой и раствором бикарбоната натрия и затем высушивают и испаряют и полученные кристаллы отфильтровывают и высушивают. Получают 60 мг 3-(2-бензо[b]тиенил)-4-[6,7,8,9-тетрагидро-8-диметиламинометилпиридо [1,2-а] индол-10-ил]-1Н-пиррол-2,5-диона, т.пл. 285-286°C.

Пример 61

546 мг ангидрида трифторметансульфокислоты в 80 мл дихлорметана при 0°C в атмосфере азота обрабатывают суспензией 400 мг продукта,

полученного по примеру 19, и 208 мг коллидина в 120 мл дихлорметана. Через 1 час добавляют 1,9 мл 50%-ного водного диметиламина и смесь перемешивают 3 часа, растворитель удаляют и остаток подвергают

хроматографированию через силикагель элюирующей смесью дихлорметан/метанол/ацетон [88:10:2]. Смешивание с этилацетатом после кристаллизации из метанола дает 295 мг

трифторметансульфоната 3-[2,3-дигидро-2-диметиламинометил-1Н-пирроло[1,2-а]индол-9-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-диона, т.пл. 323-325°C.

Пример 62

Раствор 400 мг 3-[8-циано-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]

-4-(1-метил-3-индолил)фуран-2,5-диона в 12 мл диметилформамида и 12 мл 33%-ного водного аммиака нагревают 3 часа до 140°C. Смесь охлаждают и полученное твердое вещество отфильтровывают и высушивают. Получают 275 мг

3-[8-циано-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-диона, т.пл. 312-313°C.

Исходный фурандион получали следующим методом:

а) Суспензию 4,0 г продукта, полученного по примеру 38а), в 4,4 мл воды и 84 мл ацетона охлаждают до 0°C и 2,18 г триэтиламина и затем добавляют 2,56 г этилхлорформиата. Полученный раствор перемешивают в атмосфере азота, добавляют 0,9 мл 33%-ного водного аммиака и смесь нагревают до комнатной температуры. Затем добавляют еще 0,5 мл 33%-ного водного аммиака и продолжают перемешивать. Растворитель испаряют, остаток экстрагируют дихлорметаном и органическую фазу промывают водой, высушивают и испаряют. Получают 2,8 г 6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-8-карбоксамида, т.пл. 179-181°C.

б) 991 мг ангидрида трифторметансульфонокислоты по каплям добавляют к суспензии 1,0 г продукта, полученного по пункту а), в 15 мл диоксана при 10°C. Смесь распределяют между дихлорметаном и водой, органическую фазу высушивают и растворитель удаляют при пониженном давлении. Полученное масло хроматографируют через силикагель смесью этилацетата и петролейного эфира [1:1]. Получают 740 мг 6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-8-карбонитрила, т.пл. 116-118°C.

в) 518 мг оксалилхлорида добавляют к раствору 800 мг продукта, полученного по б), в 100 мл диэтилового эфира в атмосфере азота. Растворитель испаряют и остаток растворяют в дихлорметане. К этому раствору добавляют 771 мг 1-метил-3-индолилуксусной кислоты в 1,24 г триэтиламина, смесь перемешивают в течение ночи, затем растворитель при пониженном давлении удаляют и остаток очищают хроматографированием через силикагель 10% метанола в дихлорметане. Фракции, содержащие целевой продукт, испаряют и кристаллы отфильтровывают и высушивают. Получают 560 мг 3-[8-циано-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-мет

ил-3-индолил)фуран-2,5-диона, т.пл. 309-311°C.

Пример 63

Газообразный хлористый водород продувают через раствор 200 мг продукта, полученного по примеру 62, в 250 мл метанола при 0°C. Затем растворитель при пониженном давлении удаляют и остаток растворяют в 50 мл дихлорметана и 250 мл этанола. Аммиак продувают через раствор и затем растворитель испаряют. Остаток очищают хроматографированием через силикагель элюирующей смесью дихлорметан/метанол/уксусная кислота/вода [90:18:3:2]. Смешивание с этилацетатом дает 75 мг гидрохлорида 3-[8-амидино-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-диона, т.пл. 237-239°C.

Пример 64

Раствор 50 мг 3-[8-карбамоил-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)фуран-2,5-диона в 4 мл диметилформамида и 4 мл 33%-ного водного аммиака нагревают до 140°C. Смесь экстрагируют этилацетатом и органическую фазу промывают водой, затем высушивают. Большую часть растворителя испаряют и оставшийся осадок отфильтровывают и высушивают. Получают 20 мг 3-[8-карбамоил-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-диона, т.пл. 315-316°C.

Исходный фурандион получают следующим способом:

178 мг оксалилхлорида добавляют к раствору 300 мг продукта, полученного по примеру 62а), в 40 мл дихлорметана в атмосфере азота. Затем удаляют растворитель при пониженном давлении и остаток растворяют в дихлорметане. 265 мг 1-метил-3-индолилуксусной кислоты и 424 мг триэтиламина добавляют к раствору и смесь перемешивают 60 часов, затем растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток очищают хроматографированием через силикагель элюирующей жидкостью - 10% метанола в дихлорметане. Кристаллизация из этилацетата дает 70 мг 3-[8-карбамоил-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)фуран-2,5-диона, т.пл. 307-309°C.

Пример 65

По аналогии с примером 1 (абзац 1) из 3-[8-ацетоксиметил-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(5-метокси-1-метил-3-индолил)фуран-2,5-диона получают 3-[6,7,8,9-тетрагидро-8-гидроксиметилпиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(5-метокси-1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-диона, т.пл. 300-303°C.

Исходный фурандион получали следующим способом:

0,4 мл оксалилхлорида по каплям добавляют к раствору 906 мг 8-ацетоксиметил-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индола в 35 мл диэтилового эфира в атмосфере азота. Затем растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток растворяют в дихлорметане. Добавляют 940

мг 5-метокси-1-метил-3-индолилуксусной кислоты и 1,16 мл триэтиламина и смесь перемешивают 40 часов, затем растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток очищают хроматографированием через силикагель смесью диэтилацетата и н-гексана [1:2]. Кристаллизация из смеси этилацетата и петролейного эфира дает 250 мг 3-[8-ацетоксиметил-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(5-метокси-1-метил-3-индолил)фуран-2,5-диона, т.пл. 259-261°C.

Пример 66

По аналогии с примером 2 из продукта, полученного по примеру 65, получают гидрохлорид

3-[8-аминометил-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]

4-(5-метокси-1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-диона, т.пл. 268-270°C.

Пример 67

По аналогии с примером 1 (абзац 1) из 3-[8-ацетоксиметил-6,7,8,9-

тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]

4-(5-бром-1-метил-3-индолил)фуран-2,5-диона получают

3-[6,7,8,9-тетрагидро-8-гидроксиметилпиридо[1,2-а]индол-

10-ил]-4-(5-бром-1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-дион, т.пл. 316-318°C.

Исходный фурандион получали следующим способом:

а) 500 мг дисперсии гидрида натрия в минеральном масле добавляют к раствору 1 г 5-броминдол-3-уксусной кислоты в 50 мл тетрагидрофурана и смесь перемешивают в атмосфере азота 1 час. Затем добавляют 820 мг метилиодида и смесь перемешивают 24 часа в атмосфере азота. Добавляют 5 мл воды и растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток обрабатывают 2М соляной кислотой и полученный осадок отфильтровывают, промывают н-гексаном и высушивают. Полученное твердое вещество перекристаллизовывают из диэтилового эфира. Получают 5-бром-1-метил-3-индолилуксусную кислоту, т.пл. 192-194°C.

б) 500 мг оксалилхлорида добавляют к раствору 900 мг продукта, полученного по пункту а), в 100 мл диэтилового эфира в атмосфере азота. Затем растворитель испаряют и остаток растворяют в дихлорметане. 800 мг продукта, полученного по пункту а), и 810 мг триэтиламина добавляют к смеси и все перемешивают 48 часов, затем растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток хроматографируют через силикагель элюирующей смесью этилацетата с н-гексаном [1: 1]. Кристаллизация полученного твердого вещества из этилацетата дает 400 мг 3-[8-ацетоксиметил-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(5-бром-1-метил-3-индол-ил)фуран-2,5-диона, т.пл. 215-220°C.

Пример 68

По аналогии с примером 2 из продукта примера 67 получают гидрохлорид

3-[8-аминометил-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-

ил]-4-(5-бром-1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-диона, т.пл. > 310°C.

Пример 69

Раствор 200 мг 3-[7-(2-ацетоксиэтил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)фуран-2,5-диона в 2 мл диметилформамида и 1 мл 33%-ного водного аммиака нагревают до 140°C, затем

5 добавляют 1 мл раствора гидроксид натрия к охлажденному раствору и смесь перемешивают 2 часа, затем подкисляют 2М соляной кислотой и испаряют. Остаток распределяют между этилацетатом и водой и органическую фазу высушивают, растворитель испаряют и полученное твердое вещество смешивают с этилацетатом. Получают 115 мг 3-[6,7,8,9-тетрагидро-7-(2-гидроксиэтил)-пиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-диона, т.пл. 236-238°C.

Исходный фурандион получают следующим способом:

а) 400 мг 60%-ной суспензии гидрида натрия в минеральном масле добавляют в раствор 2,24 г триэтилфосфоноацетата в 40 мл диметоксиэтана в атмосфере азота. Затем раствор охлаждают до 0°C и добавляют 1,85 г продукта, полученного по пункту г) примера 35 в 10 мл диметоксиэтана. Смесь перемешивают в течение ночи и затем испаряют, остаток растворяют в

25 дихлорметане и затем промывают водой, высушивают и испаряют. Остаток очищают хроматографированием через силикагель элюирующей смесью диэтилового эфира и петролейного эфира [1: 3]. Получают 1,55 г смеси этил-[E] и [Z]-(6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-7-илиден)ацетата. Раствор 1,4 г этого продукта в этаноле встряхивают с 280 мг 10% Pd/C в атмосфере водорода, затем катализатор отфильтровывают и фильтрат испаряют. Получают 1,2 г

35 этил-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-7-ацетата, т.пл. 66-68°C после кристаллизации из смеси диэтилового эфира и петролейного эфира.

б) Раствор 1,2 г продукта, полученного по пункту а), в 100 мл диэтилового эфира обрабатывают 3,5 1М раствора литийалюминийгидрида в диэтиловом эфире и после перемешивания в течение 1 часа смешивают с 50 мл водного аммонийхлорида. Смесь экстрагируют диэтиловым эфиром и органическую фазу высушивают и испаряют. Получают 1,01 г 6,7,8,9-тетрагидро-7-(2-гидроксиэтил)-пиридо[1,2-а]индола, т.пл. 70-72°C после кристаллизации из смеси диэтилового эфира и петролейного эфира.

в) Раствор 1,04 г продукта, полученного по пункту б), в 30 мл дихлорметана обрабатывают 6 мл уксусного ангидрида в 3 мл пиридина и раствор перемешивают в атмосфере азота, затем смесь испаряют досуха и остаток растворяют в дихлорметане. Органическую фазу промывают 2М соляной кислотой и водой, высушивают и испаряют. Остаток очищают хроматографированием через силикагель элюирующей смесью диэтилового эфира и петролейного эфира [1:4]. Получают 550 мг 7-(2-ацетоксиэтил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индола.

г) 250 мкл оксалилхлорида добавляют к раствору 670 мг продукта, полученного по

пункту в), в 12 мл дихлорметана в атмосфере азота. Затем растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток растворяют в дихлорметане. Добавляют 493 мг 1-метил-3-индолилуксусной кислоты и 527 мг триэтиламина и смесь охлаждают, затем растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток очищают хроматографированием через силикагель смесью этилацетат/петролейный эфир [1:2]. Получают 350 мг 3-[7-(2-ацетоксиэтил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)фуран-2,5-диона, т.пл. 182-184°C после кристаллизации из этилацетата.

Пример 70

По аналогии с примером 2 из продукта примера 69 получают гидрохлорид 3-[7-(2-аминоэтил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-диона, т.пл. 240-242°C.

Пример 71

По аналогии с примером 1 (абзац 1) из 3-[8-ацетоксиметил-6,7,8,9-тетрагидро-2-метоксипиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)фуран-2,5-диона получают 3-[6,7,8,9-тетрагидро-8-гидроксиметил-2-метоксипиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-дион, т.пл. 195-197°C.

Исходный фурандион получают следующим способом:

а) 2 г 60%-ной дисперсии гидроксида натрия в минеральном масле промывают декантированием н-гексаном и суспендируют в 100 мл диметилформамида в атмосфере азота. Добавляют раствор 10 г этил-5-метоксииндол-2-карбоксилата в 100 мл диметилформамида и смесь перемешивают. Затем добавляют 9,8 г этил-4-бромбутирата и смесь перемешивают 2 часа, затем охлаждают и обрабатывают 50 мл 1М соляной кислоты и 400 мл воды. Смесь экстрагируют диэтиловым эфиром и соединенные экстракты промывают раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушивают и испаряют. Раствор полученного масла в тетрагидрофуране добавляют к смеси 5,2 г трет-бутоксид калия в 200 мл тетрагидрофурана в атмосфере азота. Затем смесь охлаждают и нейтрализуют 1М соляной кислоты. Добавляют воду и смесь экстрагируют диэтиловым эфиром. Соединенные экстракты промывают водой и раствором хлорида натрия и затем высушивают. Испарение растворителя и кристаллизация остатка из этилацетата дает 6,7 г этил-6,7-дигидро-9-гидрокси-2-метоксипиридо[1,2-а]индол-8-карбоксилата, т.пл. 157-160°C.

б) 5 г продукта, полученного по пункту а), в 200 мл этанола обрабатывают в атмосфере азота 10 ложками никеля Ренея и 100 мл воды. Суспензию нагревают до температуры кипения флегмы, затем охлаждают и фильтруют. Твердое вещество промывают этилацетатом и летучие составные части удаляют в вакууме из соединенных фильтратов. Водную суспензию экстрагируют этилацетатом, соединенные экстракты промывают раствором хлорида натрия и высушивают. Испарение

растворителя и кристаллизация остатка из метанола дает 2,41 г этил-6,7,8,9-тетрагидро-2-метоксипиридо[1,2-а]индол-8-карбоксилата, т.пл. 104-105°C.

5 в) Раствор 2,3 г продукта, полученного по пункту б), в 25 мл тетрагидрофурана добавляют к суспензии 260 мг литийалюминийгидрида в 20 мл тетрагидрофурана в атмосфере азота. Затем смесь обрабатывают 10 мл этилацетата, затем 20 мл воды, 1М соляной кислотой подкисляют до pH=3 и экстрагируют диэтиловым эфиром. Соединенные экстракты промывают водой и высушивают. Выпаривая растворитель, получают 1,85 г 6,7,8,9-тетрагидро-2-метоксипиридо[1,2-а]индол-8-метанола, т.пл. 95-96°C после кристаллизации из смеси этилацетата и н-гексана.

г) 1 г продукта, полученного по в), в 10 мл пиридина обрабатывают 1,5 г уксусного ангидрида. Затем растворитель испаряют, остаток распределяют между диэтиловым эфиром и 5%-ным водным аммонийхлоридом, органическую фазу промывают раствором хлорида натрия, высушивают и испаряют. Кристаллизация остатка из смеси диэтилового эфира и н-гексана дает 0,84 г 8-ацетоксиметил-6,7,8,9-тетрагидро-2-метоксипиридо[1,2-а]индола, т.пл. 98-100°C.

д) Суспензию 800 мг продукта, полученного по г), в 25 мл диэтилового эфира обрабатывают 0,27 мл оксалилхлорида в атмосфере азота, затем растворитель испаряют, остаток растворяют в 20 мл дихлорметана и обрабатывают 555 мг N-метилиндолил-3-уксусной кислоты и 0,8 мл триэтиламина. Смесь перемешивают 65 часов и затем растворитель испаряют при пониженном давлении. Хроматографирование остатка через силикагель смесью этилацетата и н-гексана [1:1] дает 380 мг 3-[8-ацетоксиметил-6,7,8,9-тетрагидро-2-метоксипиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)фуран-2,5-диона, т.пл. 131-133°C (разлагается) после кристаллизации из смеси толуола с н-гексаном.

Пример 72

По аналогии с примером 2 из продукта примера 71 получают гидрохлорид 3-[8-аминометил-6,7,8,9-тетрагидро-2-метоксипиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-диона, т.пл. 235-238°C (разлагается).

Пример 73

а) Раствор 150 мг продукта примера 20 в дихлорметане обрабатывают в атмосфере азота 135 мг 1,1'-тиокарбонилдимидазола и через 17 часов промывают водой и высушивают. Растворитель испаряют и остаток кристаллизуют из этилацетата. Получают 150 мг 3-[1,2,3,4-тетрагидро-2-(1-имидазолилтиокарбонил)пиразино[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-диона, т.пл. 244-247 °C.

б) Раствор 140 мг продукта, полученного по пункту а), в 10 мл диметилформамида обрабатывают 20 мл 33%-ного водного аммиака. Через 17 часов суспензию фильтруют и твердое вещество промывают

водой и затем высушивают. Получают 95 мг 3-[1,2,3,4-тетрагидро-2-тиокарбамоилпиразино[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-диона, т.пл. 278°C (разлагается).

Пример 74

Раствор 150 мг продукта примера 20 в 50 мл дихлорметана обрабатывают 3 мл уксусного ангидрида и 3 мл триэтиламина и через 17 часов промывают водой. Органическую фазу высушивают и испаряют. Остаток растворяют в дихлорметане и обрабатывают 0,08 мл диэтиламина. Через 17 часов раствор испаряют. Кристаллизация остатка из смеси дихлорметана и н-гексана дает 80 мг 3-[2-ацетил-1,2,3,4-тетрагидропиразино[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-диона, т.пл. 308-310°C.

Пример 75

По аналогии с примером 74 из продукта примера 2 получают 3-[8-ацетамидометил-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-дион, т.пл. 270-273°C.

Пример 76

Раствор 150 мг продукта примера 20 в 40 мл дихлорметана обрабатывают 40 мг триэтиламина и 44 мг метансульфонилхлорида. Через 17 часов смесь промывают водой, органическую фазу высушивают и испаряют. Хроматография остатка через силикагель элюирующей смесью этилацетата и н-гексана [2:1] и этилацетатом дает 95 мг 3-1,2,3,4-тетрагидро-2-метансульфонилпиразино[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-диона, т.пл. 298-301°C.

Пример 77

Раствор 3,0 г продукта примера 1 в 100 мл тетрагидрофурана добавляют к суспензии 1,8 г литийалюминийгидрида в 50 мл тетрагидрофурана при 0°C. Смесь нагревают 16 часов до температуры кипения флегмы, затем охлаждают, обрабатывают 10 мл воды и экстрагируют дихлорметаном. Соединенные дихлорметановые экстракты промывают водным раствором бикарбоната натрия, высушивают и испаряют.

Хроматографирование полученного твердого вещества через силикагель смесью дихлорметана и метанола [95:5] дает

а) 400 мг

1,5-дигидро-3-[6,7,8,9-тетрагидро-8-гидроксиметилпиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-2Н-пиррол-2-она, т.пл. 205-207°C и

б) 160 мг

1,5-дигидро-4-[6,7,8,9-тетрагидро-8-гидроксиметилпиридо[1,2-а]индол-10-ил]-3-(1-метил-3-индолил)-2Н-пиррол-2-она, т.пл. 201-203°C.

Пример 78

По аналогии с примером 1 (абзац 1) получают из 0,5 г 3-[8-ацетоксиметил-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(3-трифторметилфенил)фуран-2,5-диона 110 мг 3-[6,7,8,9-тетрагидро-8-гидроксиметилпиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(3-трифторметилфенил)-1Н-

пиррол-2,5-диона, т.пл. 77-79°C.

Исходный фурандион получен следующим способом:

5 1,7 г оксалилхлорида по каплям добавляют к охлажденному до 0-4 °C раствору 3,0 г 8-ацетоксиметил-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индола в 50 мл дихлорметана. Через 2 часа растворитель испаряют и остаток растворяют в дихлорметане. Раствор 10 добавляют к раствору 2,7 г (α,α,α -трифтор-м-толил)уксусной кислоты и 3,2 г триэтиламина в 70 мл дихлорметана. Смесь перемешивают 16 часов и затем испаряют. Остаток очищают 15 хроматографированием через силикагель смесью дихлорметана и метанола [95:5]. Получают 700 мг 3-[8-ацетоксиметил-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(3-трифторметилфенил)фуран-2,5-диона, т.пл. 176-177°C.

Пример 79

20 По аналогии с примером 1 (абзац 1) из 1,0 г 3-[8-ацетоксиметил-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(4-метоксифенил)фуран-2,5-диона 25 она получают 150 мг 3-[6,7,8,9-тетрагидро-8-гидроксиметилпиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(4-метоксифенил)-1Н-пиррол-2,5-диона, т.пл. 228°C (разлагается).

30 Исходный фурандион получают следующим способом: 1,7 г оксалилхлорида по каплям добавляют к охлажденному до 0-4 °C раствору 3,0 г 8-ацетоксиметил-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индола в 50 мл дихлорметана. Через 2 часа растворитель испаряют и остаток растворяют в дихлорметане. Раствор 35 добавляют к раствору 2,24 г п-метоксифенилуксусной кислоты и 3,2 г триэтиламина в 70 мл дихлорметана. Смесь перемешивают 16 часов и затем испаряют. Хроматографирование остатка через 40 силикагель смесью дихлорметана и метанола [95:5] дает 2 г 3-[8-ацетоксиметил-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(4-метоксифенил)фуран-2,5-диона, т.пл. 79-82°C.

Пример 80

По аналогии с примером 1 (абзац 1) из 0,8 г 3-[8-ацетоксиметил-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(2-хлорфенил)фуран-2,5-диона 50 а получают 120 мг 3-(2-хлорфенил)-4-[6,7,8,9-тетрагидро-8-гидроксиметилпиридо[1,2-а]индол-10-ил]-1Н-пиррол-2,5-диона, т.пл. 232-233°C.

55 Исходный фурандион получали следующим способом: 2,2 г оксалилхлорида по каплям добавляют в охлажденный льдом раствор 4 г 8-ацетоксиметил-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индола в 50 мл дихлорметана. Через 2 часа растворитель испаряют и остаток 60 растворяют в дихлорметане. Этот раствор добавляют к раствору 3,0 г 2-хлорфенилуксусной кислоты и 4,0 г триэтиламина в дихлорметане. Смесь перемешивают 16 часов и затем испаряют. Хроматографирование остатка через силикагель смесью дихлорметана и метанола

[95: 5] дает 0,9 г
3-[8-ацетоксиметил-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(2-хлорфенил)фуран-2,5-диона, т.пл. 168-171°C.

Пример 81

Аналогично примеру 51 из 80 мг продукта, полученного по примеру 78, получают 30 мг 3-[8-аминометил-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(3-трифторметилфенил)-1Н-пиррол-2,5-диона, т.пл. 202-204°C.

Пример 82

По аналогии с примером 51 из 100 мг продукта примера 79 получают 88 мг 3-[8-аминометил-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(4-метоксифенил)-1Н-пиррол-2,5-диона, т.пл. 195-196°C.

Пример 83

По аналогии с примером 53 из 80 мг продукта примера 80 получают 57 мг 3-[8-аминометил-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(2-хлорфенил)-1Н-пиррол-2,5-диона, т.пл. 206-208°C (разложение).

Нижеприведенные лекарственные препараты получены известными способами:

Пример А

Составные части - На таблетку
Соединение формулы I - 5,0 мг
Лактоза - 125,0 мг
Кукурузный крахмал - 75,0 мг
Тальк - 4,0 мг
Стеарат магния - 1,0 мг
Вес таблетки 210,0 мг

Пример Б

Составные части - На капсулу
Соединение формулы I - 10,0 мг
Лактоза - 165,0 мг
Кукурузный крахмал - 20,0 мг
Тальк - 5,0 мг
Вес капсулы 200,0 мг

Ниже приведены показатели активности соединений данного изобретения - данные IC₅₀ (нМ) (концентрация испытуемого вещества, на 50% снижающая вызванное протеинкиназой проникновение ³²P из [^γ-³²P] АТР в гистон) для ряда соединений, описываемых формулой I.

Соединение из примера - IC₅₀ (нМ)

2 - 8
10 - 15
31 - 50
70 - 20
55 - 30
61 - 20
63 - 60
11 - 10
4 - 10
5 - 40
7 - 75
12 - 160
17 - 50
28 - 8
42 - 110
45 - 21
56 - 300
59 - 36
50 - 98
66 - 115
72 - 210

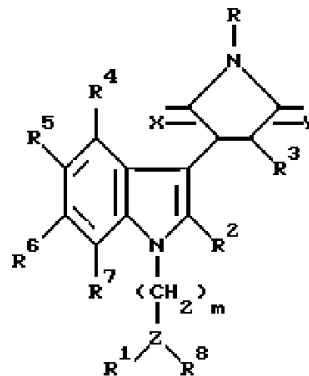
Соединение, описанное в Progr. Chem. Org. Nat. Prod. 51 (1987), 216, -

3,4-бис(3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-дион имеет индекс IC₅₀, равный 500 нМ.

Формула изобретения:

1. Замещенные пирролы общей формулы I

5



10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

в которой R - водород, гидроксил;
R¹ и R² вместе - группа формулы -(CH₂)_n и R⁷ - водород или R¹ и R⁷ вместе - группа формулы -(CH₂)_n и R² - водород;
R³ - фенил, нафтил, которые могут быть замещены галогеном, C₁-C₇-алкокси, CF₃ или бензофуранил; бензо (b)тиенил, индолил, замещенный 1 - 3 заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C₁-C₇-алкил, C₁-C₇-алкокси;
R⁴, R⁵ и R⁶-водород, галоген, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₇-алкил;
R⁸ - группа формулы -(CH₂)_p-R⁹ или -(CH₂)_q-R¹⁰, R⁹ - водород, C₁-C₇-алкилкарбонил, C₁-C₇-алкилсульфонил, аминокарбонил, R¹⁰ - гидроксил, amino, C₁-C₇-алкиламино, C₁-C₇-алкоксикарбониламино, ди(C₁-C₇-алкиламино, три(C₁-C₇-алкиламино, азидо, изотиоцианат, C₁-C₇-алкилкарбонилокси, C₁-C₇-алкилсульфонилокси, 6-членная насыщенная азотосодержащая гетероциклическая группа, которая связана через N-атом, или группа формулы U-C(Y)-W, где U представляет собой S; Y-NH, CHNO₂; W - amino; один из X и Y - O-атом, а другой - O или (H,H); Z - группа -CH- или N - атом; m, p и q - число от 0 до 5; n - число от 1 до 5 при условии, что m и q означают число от 2 до 5, если Z - N-атом, а также их фармацевтически приемлемые соли.

2. Пирролы общей формулы I по п. 1, где R - водород, R⁹ - водород, C₁-C₄-алкилкарбонил, C₁-C₄-алкилсульфонил, аминокарбонил, R¹⁰ гидроксил, amino, C₁-C₄-алкиламино, ди(C₁-C₄-алкиламино, три(C₁-C₄-алкиламино, азидо.

3. Пирролы общей формулы I по п.1 или 2, где R¹ и R² вместе означают группу -CH₂-, R⁷ - водород, m - целое число 1 или 2 и Z означает группу CH.

4. Пирролы общей формулы I по п.1 или 2, где R¹ и R² вместе означают (CH₂)₂ - и R⁷ - водород, m - число 1 и Z означает группу CH.

5. Пирролы общей формулы I по п.1 или 2,

где R¹ и R² вместе -(CH₂)_n, R⁷ - водород, m - число 2, Z означает N-атом.

6. Пирролы общей формулы I по п.1 или 2, где R¹ и R⁷ вместе -CH₂ и R² означает водород, m - число 1 и Z означает группу CH.

7. Пирролы общей формулы I по п.1 или 2, где R¹ и R⁷ вместе означают группу -(CH₂)₂, R² - водород, m=0, Z означает группу CH.

8. Пирролы общей формулы I по любому из пп.1 - 6, где R³ - фенил, нафтил, 3-бензотиенил, 3-бензофуранил, 3-индолил, который замещен 1 - 3 заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкил.

9. Пирролы общей формулы I по п.8, где R³ означает 1-метил-3-индолил.

10. Пирролы общей формулы I по любому из пп.1 - 9, где R⁴, R⁵ и R⁶ означают водород.

11. Пирролы общей формулы I по любому из пп.1 - 10, где R⁸ означает группу формулы -(CH₂)_q-R¹⁰.

12. Пирролы общей формулы I по п.1, где q означает число 1 или 2.

13. Пирролы общей формулы I по п.11 или 12, где R¹⁰ означает гидроксил, amino, C₁-C₄-алкиламино, ди(C₁-C₄)-алкиламино, три(C₁-C₄)-алкиламино, азидо,

(C₁-C₄)-алкилкарбонилокси или группу формулы U-C(Y)-W.

14. Пирролы общей формулы I по п.13, где U означает S-атом, Y - NH, W - amino.

5 15. Пирролы общей формулы I по любому из пп.1 - 14, где X и Y - кислород.

16. Пирролы общей формулы I по п.1 или 2, представляющие собой соединение из группы:

10 3[8-(аминометил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]

-4-(1-метил-8-индолил)-1H-пиррол-2,5-дион,

3-[7-(амидинотиометил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]-индол-10-ил]

-4-(1-метил-3-индолил)-1H-пиррол-2,5-дион,

15 3-[6,7,8,9-тетрагидро-8-[(диметиламино)метил]пиридо[1,2-а]индол-10-ил]

-4-(1-метил-3-индолил)-1H-пиррол-2,5-дион, и их фармацевтически приемлемые соли.

Приоритет по пунктам и признакам:

13.12.89 по пп.1, 7, 8, 16, в котором соединение означает

20 3-[6,7,8,9-тетрагидро-8-[(диметиламино)метил]пиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индол

ил)-1H-пиррол-2,5-дион;

23.02.89 по пп. 2 - 6, 9 - 15, 16, кроме соединения

25 3-[6,7,8,9-тетрагидро-8-[(диметиламино)метил]пиридо[1,2-а]индол-10-ил]

-4-(1-метил-3-индолил)-1H-пиррол-2,5-дион.

30

35

40

45

50

55

60

Таблица 1

Соединение	IC ₅₀
3-[8-(аминометил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-дион-гидрохлорид	8 нМ
3-[7-(амидинотиометил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-дион-метансульфонат	15 нМ
3-[2-(аминоацетил)-1,2,3,4-тетрагидропиразино[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-дион-гидрохлорид	50 нМ
3-[7-(2-аминоэтил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-дион-гидрохлорид	20 нМ
3-[6,7,8,9-тетрагидро-8-[(1-пиперидино)-метил]пиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-дион	30 нМ
3-[2,3-дигидро-2-(диметиламинометил)-1Н-пирроло[1,2-а]индол-9-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-дион-тетрафторметансульфонат	20 нМ
3-[8-амидино-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-дион-гидрохлорид	60 нМ
3-[7-(амидинотиометил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индол-10-ил]-4-(1-метил-3-индолил)-1Н-пиррол-2,5-дион-метансульфонат	10 нМ

RU 2 1 4 2 4 6 0 C 1

RU 2 1 4 2 4 6 0 C 1