

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

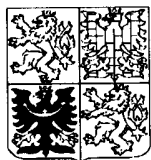
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

855-90

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **22. 02. 90**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **23.02.89, 13.12.89**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **89/04161, 89/28210**

(33) Země priority: **GB, GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14. 10. 98**
(Věstník č. 10/98)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 403/04
C 07 D 487/04
C 07 D 403/14
A 61 K 31/40

(71) Přihlášovatel:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG., Basel, CH;

(72) Původce:

Davis Peter David, Letchworth, GB;

Hill Christopher Huw, Knebworth, GB;

Lawton Geoffrey, Hitchin, GB;

(74) Zástupce:

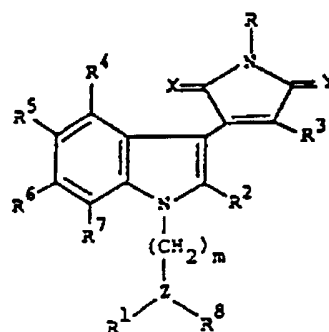
Hořejš Milan JUDr. ing., Praha 1;

(54) Název přihlášky vynálezu:

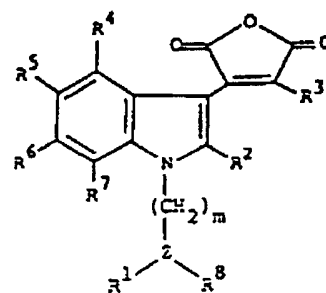
**Indolylsubstituované pyrroly jako takové
a pro použití jako terapeuticky účinné
látky, způsob a meziprodukty pro jejich
výrobu a farmaceutické prostředky na
jejich bázi**

(57) Anotace:

Řešení se týká indolylsubstituovaných pyrrolů obecného vzorce I, kde R je H nebo OH; R¹ a R² společně znamenají -/CH₂/_n- a R⁷ je H nebo R¹ R⁷ společně znamenají -/CH₂/_n a R² je H; R³ je aryl nebo heteroaryl, jeden ze symbolů X a Y je O, druhý je O nebo /H,H/, Z je CH nebo N a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1, jako takových pro použití jako účinných látek, jakož i farmaceutických prostředků na jejich bázi. Tyto pyrroly se připravují reakcí sloučeniny obecného vzorce II s vodným amoniakem za tlaku nebo s hexamethyldisilazanem a methanolem, přičemž získané sloučeniny vzorce I, kde X a Y je vždy O se popřípadě redukuje lithiualumini-umhydridem a popřípadě se provedou obměny funkčních skupin nebo převody na farmaceuticky použitelné soli. Řešení se týká i meziproduktů vzorce II.



(I)



(II)

MP-85-90-Ho

7V P55-90
TISK

1	URAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ	30. VII 95	DOŠLO	453841	Č. j.
FRIL.					

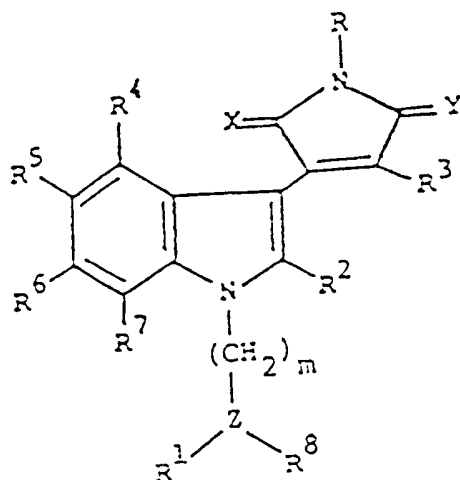
Indolybsubstituované pyrroly jako takové a pro použití jako terapeuticky účinné látky, způsob a meziprodukty pro jejich výrobu a farmaceutické prostředky na jejich bázi

Oblast techniky

Vynález se týká indolybsubstituovaných pyrrolů jako takových a pro použití jako terapeuticky účinné látky, způsobů a meziproduktů pro jejich výrobu a farmaceutických prostředků na jejich bázi.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou indolybsubstituované pyrroly obecného vzorce I



kde

R znamená atom vodíku nebo hydroxyskupinu;

R¹ a R² znamenají společně skupinu $-(CH_2)_n-$ a

R⁷ znamená atom vodíku, nebo

R¹ a R⁷ znamenají společně skupinu vzorce $-(CH_2)_n-$ a

R^2 znamená atom vodíku;

R^3 znamená arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu;

R^4 , R^5 a R^6 znamená vždy atom vodíku, atom halogenu, alkyllovou skupinu, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu, halogenalkyllovou skupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, acylaminoskupinu, alkylthioskupinu, alkylsulfinylovou skupinu nebo alkylsulfonylovou skupinu;

R^8 znamená skupinu obecného vzorce $-(CH_2)_p-R^9$ nebo skupinu $-(CH_2)_qR^{10}$;

R^9 znamená atom vodíku, alkylkarbonylovou skupinu, aminoalkylkarbonylovou skupinu, kyanoskupinu, amidinoskupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, aryl-oxykarbonylovou skupinu, alkylsulfonylovou skupinu, aminokarbonylovou skupinu nebo aminothiokarbonylovou skupinu;

R^{10} znamená hydroxyskupinu, alkoxyskupinu, atom halogenu, aminoskupinu, monoalkylaminoskupinu, dialkylaminoskupinu, trialkylaminoskupinu, azidoskupinu, acylaminoskupinu, alkylsulfonylaminoskupinu, arylsulfonylaminoskupinu, alkylthioskupinu, alkoxykarbonylaminoskupinu, aminoacylaminoskupinu, aminokarbonylaminoskupinu, isothiokyanatoskupinu, alkylkarbonyloxyskupinu, alkylsulfonyloxyskupinu nebo arylsulfonyloxyskupinu, 5- nebo 6-člennou nasycenou heterocyklickou skupinu obsahující dusík, která je vázána přes atom dusíku nebo znamená skupinu vzorce $-U-C(V)-W$;

U znamená atom síry nebo skupinu NH;

V znamená skupinu NH, NNO_2 , NCN nebo CHNO_2 ;

W znamená aminoskupinu, monoalkylaminoskupinu nebo dialkylaminoskupinu;

jeden ze substituentů X a Y znamená atom kyslíku a druhý znamená atom kyslíku nebo dva atomy vodíku;

Z znamená skupinu CH nebo atom dusíku;

m, p a q znamená vždy číslo od 0 do 5 a

n znamená číslo 1 až 5,

příčemž obecně charakterizované zbytky vyskytující se nezávisle nebo ve složeninách ve výše a dále uvedených definicích mají tento význam:

aryl představuje fenylskupinu nebo naftylskupinu, která je popřípadě substituována 1 až 3 substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího halogen, alkylskupinu, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu, halogenalkylskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, acylaminoskupinu, alkylthioskupinu, alkylsulfinylskupinu a alkylsulfonylskupinu;

heteroaryl představuje pětičlennou nebo šestičlennou heterocyklickou aromatickou skupinu, která popřípadě obsahuje přikondenzovaný benzenový kruh a která je popřípadě substituována 1 až 3 substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího halogen, alkylskupinu, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu, halogenalkylskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, acylaminosku-

pinu, alkylthioskupinu, alkylsulfinylskupinu a
alkylsulfonylskupinu;

alkyl představuje přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 7 atomy uhlíku; a

acyl představuje zbytek odvozený od alkankarboxylové kyseliny s až 7 atomy uhlíku nebo aromatické karboxylové kyseliny;

příčemž pokud Z znamená atom dusíku, potom m a q znamená vždy číslo 2 až 5;

jakož i farmaceuticky použitelné soli kyselých sloučenin obecného vzorce I s bázemi a bázičkých sloučenin obecného vzorce I s kyselinami.

Vynález se týká shora definovaných sloučenin jako takových, jakož i jako terapeuticky aktivních látek, způsobu jejich výroby, jakož i nových meziproduktů; dále se vynález týká farmaceutických prostředků, které obsahují tyto sloučeniny. Indolylsubstituované pyrroly podle vynálezu se hodí pro léčení nebo prevenci chorob, zvláště zánětlivých, imunologických, onkologických, bronchopulmonárních a kardiovaskulárních chorob, jakož i pro léčení asthma nebo AIDS.

V rámci předloženého vynálezu označuje "alkyl" popřípadě "alkylová skupina" a to samotný popřípadě samotná nebo v kombinaci přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 7 atomy uhlíku, výhodně s až 4 atomy uhlíku, jako je methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, isopropylová skupina, butylová skupina, sek.butylová skupina, terc.butylová skupina a pentylová skupina. Jako příklady alkoxy skupin lze uvést methoxy skupinu, ethoxy skupinu, propoxy skupinu, isopropoxy skupinu, butoxy skupinu a terc.butoxy skupinu. Halogenalkylová skupina může obsahovat jeden nebo několik atomů halogenu. Jako příklad takové skupiny lze uvést chlormethylovou skupinu a trifluormethylovou skupinu.

"Acyl" označuje skupinu, která je odvozena od alkan karboxylové kyseliny s až 7 atomy uhlíku, výhodně s až 4 atomy uhlíku, jako je například formylová skupina, acetylová skupina, propionylová skupina nebo butyrylová skupina, nebo od aromatické karboxylové kyseliny, například od benzoové kyseliny.

"Aryl" samotný nebo v kombinaci označuje monocyklickou nebo polycyklickou, výhodně monocyklickou nebo bicyklickou skupinu, tj. fenylovou skupinu nebo naftylovou skupinu, které mohou být substituovány jedním nebo několika substituenty, výhodně 1 až 3 substituenty ze skupiny tvořené atomem halogenu, alkylovou skupinou,

hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, halogenalkylovou skupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, acylaminoskupinou, alkylthioskupinou, alkylsulfinylovou skupinou nebo alkylsulfonylovou skupinou. Jako příklady arylových skupin lze jmenovat: fenyllovou skupinu, 2-, 3- nebo 4-chlorfenyllovou skupinu, 3-bromfenyllovou skupinu, 2- nebo 3-methylfenyllovou skupinu, 2,5-dimethylfenyllovou skupinu, 4-methoxyfenyllovou skupinu, 2-trifluormethylfenyllovou skupinu, 3-trifluormethylfenyllovou skupinu, 2-, 3- nebo 4-nitrofenyllovou skupinu, 3-aminofenyllovou skupinu, 4-aminofenyllovou skupinu, 4-methylthiofenyllovou skupinu, 4-methylsulfinylfenyllovou skupinu, 4-methylsulfonylfenyllovou skupinu a 1- nebo 2-naftyllovou skupinu.

"Heteroaryl" označuje 5- nebo 6-členné heterocyklické aromatické skupiny, které popřípadě obsahují nakondenzovaný benzenový kruh, a které mohou být popřípadě substituovány jednou nebo několika, výhodně 1 až 3 substituenty ze skupiny tvořené atomem halogenu, alkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, halogenalkylovou skupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, acylaminoskupinou, alkylthioskupinou, alkylsulfinylovou skupinou a alkylsulfonylovou skupinou. Jako příklady takovýchto heteroarylových skupin lze jmenovat 2- nebo 3-thienyllovou skupinu, 3-benzothienyllovou skupinu, 3-benzofuranylovou skupinu, 2-pyrrolylovou skupinu a 3-indolylovou skupinu, které mohou být dále substituovány jak uvedeno shora.

5- nebo 6-členná nasycená heterocyklická skupina obsahující dusík, která je vázána přes atom dusíku, může obsahovat přídatný atom dusíku, atom kyslíku nebo atom síry. Jako příklady takovýchto heterocyklů lze jmenovat pyrrolidinoskupinu, piperidinoskupinu, piperazinoskupinu, morfolinoskupinu a thiomorfolinoskupinu.

"Halogen" označuje atom fluoru, atom chloru, atom bromu nebo atom jodu.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém Z znamená skupinu CH a R^8 znamená skupinu $-(CH_2)_p-R^9$, kde p znamená číslo mezi 1 a 5, nebo znamená skupinu $-(CH_2)_q-R^{10}$, obsahují asymetrický atom dusíku a mohou být přítomny v racemické nebo v opticky aktivní formě. Vynález zahrnuje jak racemické sloučeniny, tak i opticky aktivní isomery.

Ve výhodných sloučeninách obecného vzorce I znamenají symboly R^1 a R^2 společně skupinu $-CH_2-$ a R^7 znamená atom vodíku, m znamená číslo 1 nebo 2 a Z znamená skupinu CH; nebo R^1 a R^2 znamenají společně skupinu $-(CH_2)_2-$ a R^7 znamená atom vodíku, m znamená číslo 1 a Z znamená skupinu CH; nebo R^1 a R^2 znamenají společně skupinu $-CH_2-$ a R^7 znamená atom vodíku, m znamená číslo 2 a Z znamená atom dusíku; nebo R^1 a R^7 znamenají společně skupinu $-CH_2-$ a R^2 znamená atom vodíku, m znamená číslo 1 a Z znamená skupinu CH; nebo R^1 a R^7 znamenají společně skupinu $-(CH_2)_2-$ a R^2 znamená atom vodíku, m znamená číslo 0 a Z znamená skupinu

CH. R^3 znamená výhodně fenylovou skupinu, naftylovou skupinu, 3-benzothiénylovou skupinu, 3-benzofuranylovou skupinu nebo 3-indolylovou skupinu, které mohou být popřípadě dále substituovány, zejména 1-methyl-3-indolylovou skupinu. R^4 , R^5 a R^6 znamenají výhodně atom vodíku. R^8 znamená výhodně skupinu $-(CH_2)_q-R^{10}$. "q" znamená výhodně číslo 1 nebo 2. R^{10} znamená výhodně hydroxyskupinu, aminoskupinu, mono-, di- nebo trialkylaminoskupinu, azidoskupinu, acylaminoskupinu, alkylkarbonyloxyskupinu nebo alkylsulfonyloxyskupinu nebo skupinu $-U-C(V)-W$. U znamená výhodně atom síry; V znamená výhodně skupinu NH a W znamená výhodně aminoskupinu.

Zvláště výhodnými sloučeninami jsou:

3-[8-(aminomethyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion,

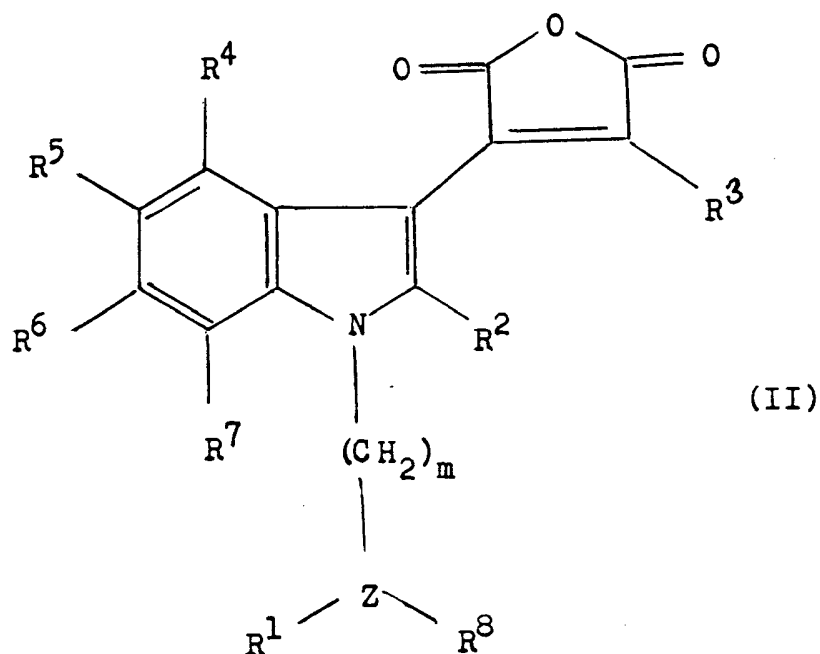
3-[7-(amidinothiomethyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion a

3-[6,7,8,9-tetrahydro-8-[(dimethylamino)methyl]pyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion,

jakož i jejich farmaceuticky použitelné kationní soli s kyselinami.

Shora definované sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli se mohou připravovat tím, že se

a) za účelem výroby sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém X a Y znamenají atomy kyslíku, nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , Z a m mají shora uvedený význam,

s amoniakem pod tlakem nebo s hexamethyldisilazanem a methanolem za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R znamená atom vodíku, nebo s hydroxylaminem za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R znamená hydroxyskupinu,

nebo se

- b) za účelem výroby sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém jeden ze symbolů X a Y znamená atom kyslíku a druhý představuje dva atom vodíku, redukuje sloučenina obecného vzorce I, ve kterém X a Y znamenají atomy kyslíku, působením lithiualuminiumhydridu, a
- c) popřípadě se reaktivní skupina obsažená v získané sloučenině vzorce I funkčně obmění, a
- d) popřípadě se kyselá sloučenina vzorce I přemění na farmaceuticky použitelnou sůl působením báze nebo se zásadická sloučenina vzorce I přemění na farmaceuticky použitelnou sůl působením kyseliny.

Reakce sloučeniny vzorce II s amoniakem za tlaku podle varianty a) postupu podle vynálezu se může účelně provádět působením vodného amoniaku, výhodně 33% vodného amoniaku, a v přítomnosti inertního organického rozpouštědla mísitelného s vodou, jako dimethylformamidu. Reakce se výhodně provádí při zvýšené teplotě, například při teplotě mezi asi 100 a 150 °C.

Reakce sloučeniny vzorce II s hexamethyldisilazanem a methanolem se může provádět účelně v inertním organickém rozpouštědle, jako v halogenovaném uhlovodíku, například chloroformu, tetrachlormethanu nebo chlorbenzenu, nebo v aromatickém uhlovodíku, například benzenu, toluenu nebo xylenu, při zvýšené teplotě, například při teplotě mezi asi 40 a 110 °C.

Reakce sloučeniny vzorce II s hydroxylaminem se může účelně provádět v inertním organickém rozpouštědle, jako v dimethylformamidu a při teplotě místnosti nebo při zvýšené teplotě, výhodně při asi 100 °C. Hydroxylamin se výhodně používá ve formě soli, jako ve formě hydrochloridu, a reakce se provádí v přítomnosti báze, jako uhličitanu alkalického kovu, například uhličitanu sodného nebo uhličitanu draselného.

Redukce sloučeniny vzorce I, ve kterém X a Y znamenají atomy kyslíku, lithiualuminiumhydridem (LiAlH_4) podle varianty b) postupu podle vynálezu, se může provádět účelně v inertním organickém rozpouštědle, jako v alifatickém nebo cyklickém etheru, například v diethyletheru nebo tetrahydrofuranu, při teplotě mezi asi 0 °C a teplotou varu reakční směsi pod zpětným chladičem.

Podle varianty c) postupu podle vynálezu se může ve sloučenině vzorce I obsažená reaktivní skupina obměnit o sobě známým způsobem. Jestliže R^8 znamená skupinu $-(\text{CH}_2)_p-\text{R}^9$, ve které R^9 znamená alkoxykarbonylovou skupinu a p znamená číslo nula, pak lze tuto skupinu přeměnit působením kyseliny na odpovídající skupinu, ve které R^9 znamená atom vodíku. Skupinu $-(\text{CH}_2)_q-\text{R}^{10}$, ve které R^{10} znamená alkylkarbonyloxyskupinu, lze přeměnit na odpovídající skupinu, ve které R^{10} znamená hydroxyskupinu, působením báze. Skupinu $-(\text{CH}_2)_q-\text{R}^{10}$, ve které R^{10} znamená hydroxyskupinu, lze přeměnit na odpovídající skupinu, ve které

R^{10} znamená aminoskupinu, monoalkylaminoskupinu, dialkylaminoskupinu nebo trialkylaminoskupinu nebo 5- nebo 6-člennou nasycenou dusík obsahující heterocyklickou skupinu, která je vázána přes atom dusíku, a to nejprve působením anhydridu trifluormethansulfonové kyseliny a potom působením amoniaku, monoalkylaminu, dialkylaminu nebo trialkylaminu popřípadě působením vhodných heterocyklických sloučenin. Skupinu vzorce $-(CH_2)_q-R^{10}$, ve které R^{10} znamená hydroxyskupinu, lze dále přeměnit působením anhydridu alkansulfonové kyseliny na odpovídající skupinu, ve které R^{10} znamená alkylsulfonyloxyskupinu. Skupinu vzorce $-(CH_2)_q-R^{10}$, ve kterém R^{10} znamená alkylsulfonyloxyskupinu, lze přeměnit reakcí s amoniakem v dimethylformamidu na odpovídající skupinu, ve které R^{10} znamená formamidoskupinu, nebo ji lze působením azidu alkalického kovu přeměnit na odpovídající skupinu, ve které R^{10} znamená azidoskupinu, nebo ji lze reakcí s thiomočovinou přeměnit na odpovídající skupinu, ve které R^{10} znamená skupinu $-U-C(V)-W$, přičemž U znamená atom síry, V znamená skupinu NH a W znamená aminoskupinu. Dále lze skupinu $-(CH_2)_q-R^{10}$, ve které R^{10} znamená azidoskupinu, přeměnit katalytickou hydrogenací na odpovídající skupinu, ve které R^{10} znamená aminoskupinu. Skupinu $-(CH_2)_q-R^{10}$, ve které R^{10} znamená alkoxykarbonylaminoskupinu, lze přeměnit na odpovídající skupinu, ve které R^{10} znamená aminoskupinu, působením kyseliny.

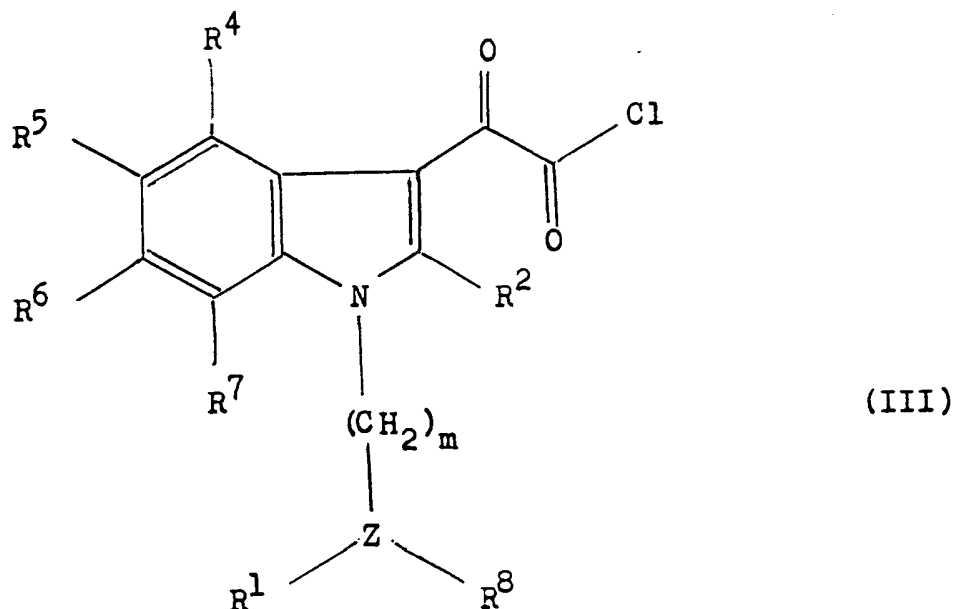
Skupinu $-(CH_2)_q-R^{10}$, ve které R^{10} znamená aminoskupinu, lze přeměnit na odpovídající skupinu, ve které R^{10} znamená acylaminoskupinu, acylací nebo ji lze působením 3,5-dimethyl-N²-nitro-1-pyrazol-1-karboxamidu přeměnit na odpovídající skupinu, ve které R^{10} znamená skupinu $-U-C(V)-W$, U a V znamenají skupinu NH a W znamená skupinu NNO_2 . Dále lze skupinu $-(CH_2)_q-R^{10}$, ve které R^{10} znamená aminoskupinu, přeměnit na odpovídající skupinu, ve které R^{10} znamená isothiokyanatoskupinu, působením 1,1-thiokarbonyldiimidazolu. Skupinu $-(CH_2)_p-R^9$, ve které R^9 znamená kyanoskupinu, lze přeměnit působením chlorovodíku a poté působením amoniaku na odpovídající skupinu, ve které R^9 znamená amidinoskupinu.

Sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém Z znamená atom dusíku, R^8 znamená skupinu $-(CH_2)_p-R^9$, p znamená O a R^9 znamená vodík, lze přeměnit na odpovídající sloučeninu, ve které R^9 znamená alkanoylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu nebo aralkoxykarbonylovou skupinu, vhodnou acylací; na odpovídající sloučeninu, ve které R^9 znamená alkylsulfonylovou skupinu, reakcí s chloridem alkansulfonové kyseliny; na odpovídající sloučeninu, ve které R^9 znamená aminoalkylkarbonylovou skupinu, reakcí s trifluoracetamidoalkanoylchloridem a poté s amoniakem; na odpovídající sloučeninu, ve které R^9 znamená aminokarbonylovou skupinu, reakcí s 1,1-karbonyldiimidazolem a potom s amo-

niakem; nebo na odpovídající sloučeninu, ve které R^9 znamená aminothiokarbonylovou skupinu, reakcí s 1,1-thiokarbonyldiimidazolem a potom s amoniakem.

Převedení kyselého sloučeniny vzorce I na farmaceuticky použitelnou sůl podle varianty e) postupu podle vynálezu, lze provádět působením vhodné báze o sobě známým způsobem. Vhodnými solemi jsou takové soli, které se odvozují od anorganické báze, jako jsou například sodné soli, draselné soli nebo vápenaté soli, nebo soli, které se odvozují od organické báze, jako je ethylendiamin nebo monoethanolamin nebo diethanolamin. Přeměna báze sloučeniny vzorce I na farmaceuticky použitelnou sůl se může uskutečnit působením vhodné kyseliny o sobě známým způsobem. Vhodnými solemi jsou takové soli, které se odvozují od anorganické kyseliny, jako jsou hydrochloridy, hydrobromidy, fosfáty nebo sulfáty, nebo od organické kyseliny, jako jsou například acetáty, citráty, fumaráty, tartráty, maleáty, methansulfonáty nebo p-toluensulfonáty.

Výchozí sloučeniny obecného vzorce II, které se používají při variantě a) postupu podle vynálezu, jsou nové a jako takové jsou rovněž předmětem předloženého vynálezu. Tyto sloučeniny se mohou vyrábět reakcí sloučeniny obecného vzorce III



ve kterém

R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , Z a m mají shora uvedené významy,

se sloučeninou obecného vzorce IV



ve kterém

R^3 má shora uvedený význam,

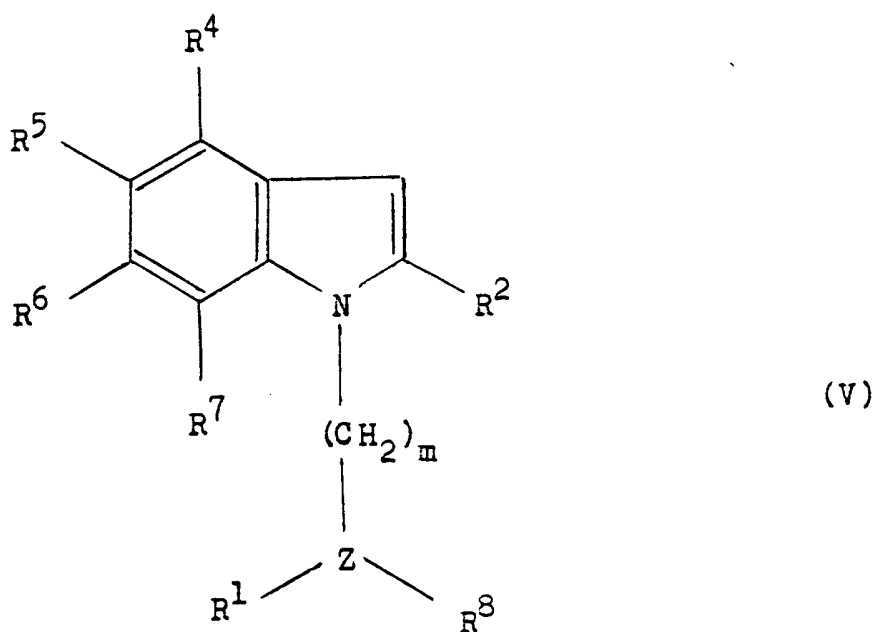
a popřípadě funkční obměnou reaktivní skupiny.

Reakce sloučeniny obecného vzorce III se sloučeninou obecného vzorce IV se výhodně provádí v přítomnosti činidla vázajícího kyselinu, například terciárního aminu, jako trialkylaminu, například triethylaminu nebo diiso-

propylethylaminu, v inertním organickém rozpouštědle, jako v halogenovaném alifatickém uhlovodíku, jako dichlor-methanu, při teplotě místnosti.

Fakultativní funkční obměnu reaktivní skupiny ve sloučenině obecného vzorce II lze provádět stejným způsobem jako funkční obměnu takové skupiny ve sloučenině vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce III se mohou vyrábět tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce V



ve kterém

R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , Z a m mají shora uvedené významy,

s oxalylchloridem, účelně v inertním organickém rozpouštědle, jako v halogenovaném alifatickém uhlovodíku,

při teplotě mezi asi 0 °C a teplotou varu rozpouštědla pod zpětným chladičem. Vzniklou sloučeninu vzorce III je možno nechat reagovat in situ se sloučeninou vzorce IV, nebo lze tuto sloučeninu před reakcí se sloučeninou vzorce IV izolovat a čistit, například zahuštěním a následující krystalizací.

Sloučeniny obecného vzorce V jsou známe nebo se jedná o analogy známých sloučenin a mohou se připravovat podobným způsobem jako známe sloučeniny.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky použitelné soli jsou inhibitory proteinkinázy; tyto látky inhibují buněčné procesy, například proliferaci buněk a mohou se používat při léčení nebo při profylaxi chorob, například inflamatorických onemocnění, jako je arthritida, imunologických poruch nebo při transplantaci orgánů, jakož i v onkologii. Tyto sloučeniny inhibují infekci buněk vyvolávanou viry HIV a jsou tudíž použitelné při léčení AIDS. Tyto sloučeniny inhibují také kontrakci hladkého svalstva a mohou se tudíž používat proti kardiovaskulárním a bronchopulmonárním chorobám. Dále se dají zmíněné sloučeniny používat při terapii astma.

Účinnost sloučenin podle vynálezu při inhibici proteinkinázy C lze prokázat například testy, které se popisují v BBRC 19 (1979) 1218. Hodnoty IC₅₀ uváděné v následující tabulce jsou ty koncentrace testované látky,

které snižují o 50 % inkorporaci ^{32}P z $[\text{gamma-}^{32}\text{P}]\text{ATP}$ do histonu vyvolanou proteinkinasou.

T a b u l k a

Př. č.	Sloučenina	IC ₅₀ (nM)
2	hydrochlorid 3-[8-(aminomethyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dionu	8
10	methansulfonát 3-[7-(amidinothiomethyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dionu	15
31	hydrochlorid 3-[2-(aminoacetyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dionu	50
70	hydrochlorid 3-[7-(2-aminoethyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dionu	20
55	3-[6,7,8,9-tetrahydro-8-[(1-piperidino)-methyl]pyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion	30
61	trifluormethansulfonát 3-[2,3-dihydro-2-(dimethylaminomethyl)-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-9-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dionu	20

63	hydrochlorid 3-[8-amidino-6,7,8,9-tetra- hydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl- 3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dionu	60
11	methansulfonát 3-[7-(amidinothiomethyl)- 6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]- 4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dionu	10
4	hydrochlorid 3-[6,7,8,9-tetrahydro-8-(me- thylaminomethyl)pyrido[1,2-a]indol-10-yl]- 4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dionu	10
5	hydrochlorid 3-[6,7,8,9-tetrahydro-8-(dime- thylaminomethyl)pyrido[1,2-a]indol-10-yl]- 4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dionu	40
7	3-[8-formamidomethyl-6,7,8,9-tetrahydro- pyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3- indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion	75
12	3-[6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10- yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5- dion	160
17	3-[8-(2-aminoethyl)-6,7,8,9-tetrahydropy- rido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indo- lyl)-1H-pyrrol-2,5-dion	50
28	3-[2-aminomethyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo- [1,2-a]indol-9-yl]-4-(1-methyl-3-indo- lyl)-1H-pyrrol-2,5-dion	8
42	hydrochlorid 3-[8-aminomethyl-6,7,8,9-tetra- hydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-1-hydroxy-4- (1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dionu	110

45	hydrochlorid 3-[8-aminomethyl-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(3-benzo[b]thienyl)-1H-pyrrol-2,5-dionu	21
56	hydrochlorid 3-[6,7,8,9-tetrahydro-8-(di-isopropylaminomethyl)pyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dionu	300
59	hydrochlorid 3-[8-aminomethyl-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(3-benzofuranyl)-1H-pyrrol-2,5-dionu	36
60	3-(3-benzo[b]thienyl)-4-[6,7,8,9-tetrahydro-8-dimethylaminomethylpyrido[1,2-a]indol-10-yl]-1H-pyrrol-2,5-dion	98
66	hydrochlorid 3-[8-aminomethyl-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(5-methoxy-1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dionu	115
72	hydrochlorid 3-[8-aminomethyl-6,7,8,9-tetrahydro-2-methoxypyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dionu	210

Účinnost při inhibici proteinkinasy C vykazuje korelaci se schopností léčit výše uvedené choroby. Na základě inhibice proteinkinasy C lze předvídat účinnost při buněčných a tkáňových zkouškách (P. Fitzharris et al., Clin. Exp. Immunol. 46, 185-195 (1981); H. D. Soule et al., J. Nat. Cancer Inst. 51, 1409 (1973); S. J. Collins et al., Nature 270, 347 (1977); C. Sundstrom et al., Int. J. Cancer 17, 565 (1976); D. Kinchington et al., AIDS 3, 101 (1989); B. Twomey

et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 171, 1087 (1990) a J. C. Gay et al., Inflammation 8, 209 (1984)). Na základě po-
sledně uvedených zkoušek lze potom předvídat léčebnou účinnost in vivo proti příslušným chorobám na základě analogie se známými standardními léčivy (J. Woo et al., Scand. J. Immunol. 31, 297 (1990); T. Meyer et al., Int. J. Cancer 43, 851 (1989) a J. A. Martin et al., J. Med. Chem. 33, 2137 (1990)).

Pro ilustraci je možno uvést výsledky dosažené při výše uvedených zkouškách se sloučeninou podle příkladu 2.

Sloučenina
z příkladu 2

A) Reakce se směsí lymfocytů

(P. Fitzharris et al., Clin. Exp. Immunol. 46, 185-195 (1981))

Imunitní poruchy, arthritida, transplan-
tace orgánů;

IC₅₀ 0,53 μM

Standardním imunosupresivním léčivem,
které je účinné při této zkoušce je
cyklosporin A

(J. Woo et al., Scand. J. Immunol. 31,
297 (1990))

B) Inhibice růstu buněčných linií rakovin-
ných buněk - onkologie
inkorporace ³H thymidinu

1. buňky MCF-7 [adenokarcinom humánního
prsu (H. D. Soule et al., J. Nat.
Cancer Inst. 51, 1409 (1973))]

IC₅₀ 2 μM

2. buňky HL 60 [promyelocytické leukemické
buňky humánní periferní krve (S. J.
Collins et al., Nature 270, 347 (1977))]

IC₅₀ 5 μM

3. buňky U937 [humánní histocytický lymfom (C. Sundstrom et al., Int. J. Cancer 17, 565 (1976)) IC_{50} 4 μ M
Standardním protirakoviným léčivem, které je účinné při této zkoušce je adriamycin. Také selektivní inhibitor proteinkinasy C vykazuje protinádorovou účinnost in vivo (T. Meyer et al., Int. J. Cancer 43, 851 (1989))

C) Infekčnost HIV-AIDS (D. Kinchington et al., AIDS 3, 101 (1989))
Standardním léčivem pro terapii AIDS je AZT, který je účinný při této zkoušce (J. A. Martin et al., J. Med. Chem. 33, 2137 (1990)) IC_{50} 10 μ M

D) Inhibice oxidačního praskání neutrofilů (B. Twomey et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 171, 1087 (1990))
záněty a asthma IC_{50} proti
odpověď FMLP a zymosamu je inhibována FLMP 0,6 μ M
indomethacinem, standardním protizánětlivým léčivem (J. C. Gay et al., Inflammation 8, 209 (1984)) zymosamu 2,84 μ M

Z výše uvedených výsledků vyplývá oprávněnost předpokladu účinnosti sloučenin podle vynálezu in vivo.

Pyrroly vzorce I a jejich soli se mohou používat jako léčiva, například ve formě farmaceutických přípravků, které se mohou aplikovat perorálně, například ve formě tablet, dražé, tvrdých nebo měkkých želatinových kapslí,

L

roztoků, emulzí nebo suspenzí. Mohou se aplikovat také rektálně, například ve formě čípků, nebo parenterálně, například ve formě injekčních roztoků.

K výrobě farmaceutických přípravků se mohou tyto sloučeniny zpracovávat s terapeuticky inertními anorganickými a organickými nosnými látkami. Jako příklady takovýchto nosných látek pro tablety, dražé a tvrdé želatinové kapsle lze jmenovat laktózu, kukuřičný škrob nebo jeho deriváty, mastek, stearovou kyselinu nebo její soli. Vhodnými nosnými látkami pro měkké želatinové kapsle jsou rostlinné oleje, vosky, tuky a polopevné nebo kapalné polyoly. Vždy podle povahy účinné látky je však možné také od přídatku nosných látek v případě měkkých želatinových kapslí upustit. Vhodnými nosnými látkami pro výrobu roztoků a sirupů jsou voda, polyoly, sacharosa, invertní cukr a glukosa. Vhodnými nosnými látkami pro injekční roztoky jsou voda, alkoholy, polyoly, glycerol a rostlinné oleje. Vhodnými nosnými látkami pro čípky jsou rostlinné nebo ztužované oleje, vosky, tuky a polokapalné polyoly.

Farmaceutické přípravky mohou obsahovat také konzervační prostředky, rozpouštědla, stabilizátory, smáčedla, emulgátory, sladidla, barviva, prostředky ke zlepšení chuti, soli ke změně osmotického tlaku, pufry, povlékací prostředky a antioxidační prostředky, a popřípadě další terapeuticky účinné látky.

Jak již bylo shora uvedeno, mohou se pyrroly obecného vzorce I a jejich soli používat při léčení nebo k prevenci chorob zvláště inflamatorických, imunologických, bronchopulmonárních a kardiovaskulárních chorob nebo při léčení astma nebo AIDS. Dávkování se může měnit v širokých mezích, obecně se však při perorální aplikaci dospělým pohybuje v rozsahu od asi 5 do 500 mg/den, i když se posléze uvedená hodnota, pokud je to nutné, může ještě zvýšit. Denní dávka se může aplikovat ve formě jednotlivé dávky nebo ve formě několika dávek.

Následující příklady vynález blíže objasňují, avšak jeho rozsah v žádném směru neomezují.

P ř í k l a d 1

Roztok 2,90 g 3-[8-(acetoxymethyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)furan-2,5-dionu ve 30 ml dimethylformamidu a 23 ml 33% vodného amoniaku se zahřívá 7 hodin na teplotu 140 °C. Směs se potom extrahuje ethylacetátem, spojené organické extrakty se promyjí vodou, vysuší se a odpaří se. Krystalizací zbytku z ethylacetátu se získá 1,87 g 3-[6,7,8,9-tetrahydro-8-(hydroxymethyl)pyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dionu o teplotě tání 262 až 263 °C.

a) Roztok 25 g ethylindol-2-karboxylátu ve 400 ml dimethylformamidu se za míchání přikape k roztoku 5,5 g 60% disperze hydridu sodného v minerálním oleji ve 40 ml dimethylformamidu pod atmosférou dusíku. Potom se při teplotě 0 °C přikape ke směsi 30,9 g ethylbrombutyrátu a výsledná směs se míchá 18 hodin při teplotě místnosti. Reakce se ukončí přidáním 100 ml vody a 30 ml 2N roztoku chlorovodíkové kyseliny a směs se extrahuje dichlormethanem. Spojené organické extrakty se promyjí vodou, vysuší se a odpaří se. Získá se 49 g oleje, který se rozpustí v ethylacetátu. Získaný roztok se promyje vodou, vysuší se a odpaří se. Získá se 39 g oleje. Tento olej se přikape k suspenzi 20,5 g terc.butoxidu draselného v 750 ml tetrahydrofuranu pod atmosférou dusíku a za míchání. Po 1 hodině se přidá 200 ml vody a potom 92 ml 2N roztoku chlorovodíkové kyseliny. Směs se zahustí a vzniklá sraženina se odfiltruje a vysuší se. Získá se 25,3 g ethyl-6,7-dihydro-9-hydroxypyrido[1,2-a]indol-8-karboxylátu o teplotě tání 101 až 103 °C (po krystalizaci z methanolu).

b) Suspenze 19,4 g karboxylátu z odstavce a) a 16 dávek na špičce lžice Raney-niklu ve 480 ml ethanolu a 240 ml vody se zahřívá 3,5 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Potom se přidají další 4 dávky Raney-niklu na špičce lžice a směs se zahřívá 1,5 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Horní vrstva se oddělí dekantací a

katalyzátor se promyje ethylacetátem. Spojené organické fáze se zahustí a sraženina se odfiltruje a vysuší se. Získá se 16,3 g ethyl-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]-indol-8-karboxylátu o teplotě tání 70 až 72 °C (po krystalizaci z methanolu).

c) 16,2 g karboxylátu z odstavce b) ve 200 ml tetrahydrofuranu se při teplotě 0 °C přidá pod atmosférou dusíku k suspenzi 2,00 g lithiualuminiumhydridu v 600 ml tetrahydrofuranu. Po 0,5 hodině se reakce ukončí přidáním ethylacetátu, vody a 2N roztoku chlorovodíkové kyseliny a směs se extrahuje diethyletherem. Spojené organické extrakty se vysuší a zahustí se. Krystalizací zbytku ze směsi diethyletheru a n-hexanu se získá 11,5 g 6,7,8,9-tetrahydro-8-(hydroxymethyl)pyrido[1,2-a]indolu o teplotě tání 110 až 111 °C.

d) 11,4 g acetanhydridu se přidá k roztoku 11,0 g produktu z odstavce c) ve 100 ml pyridinu a výsledný roztok se míchá 18 hodin pod atmosférou dusíku. Maximální část pyridinu se odpaří a zbytek se okyselí 2N roztokem chlorovodíkové kyseliny. Směs se extrahuje diethyletherem a spojené extrakty se promyjí roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a vodou. Extrakty se vysuší a zahustí se. Získá se 11,25 g 8-acetoxymethyl-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indolu o teplotě tání 63 až 64 °C.

e) 4,13 g oxalylchloridu se přikape k roztoku 8,2 g tetrahydropyridoindolu z odstavce d) ve 160 ml diethyletheru za míchání pod atmosférou dusíku. Po 10 minutách se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí ve 330 ml dichlormethanu. Potom se k roztoku přidá 6,34 g 1-methyl-3-indolactové kyseliny a 9,20 ml triethylaminu a směs se míchá přes noc. Potom se přidá dalších 4,60 ml triethylaminu. Po 48 hodinách se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku a zbytek se čistí chromatografickým na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1:2 jako elučního činidla. Krystalizací z ethylacetátu se získá 4,02 g 3-[3-acetoxymethyl-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)furan-2,5-dionu o teplotě tání 174 až 178 °C.

P ř í k l a d 2

K 2,50 g anhydridu trifluormethansulfonové kyseliny ve 330 ml dichlormethanu se přidá při teplotě 0 °C pod atmosférou dusíku suspenze 1,87 g pyrroldionu z příkladu 1 a 0,94 g kolidinu ve 280 ml dichlormethanu. Po 2,5 hodině se nechá směs zahřát na teplotu 10 °C. Potom se přidá 37 ml 33% vodného amoniaku a směs se ponechá zahřát na teplotu místnosti. Směs se promyje vodou,

vysuší se a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi dichlormethanu, methanolu, octové kyseliny a vody v poměru 90:18:3:2 jako elučního činidla. Frakce obsahující žádaný produkt se spojí, promyje se 2M roztokem chlorovodíkové kyseliny a odpaří se. Získá se 930 mg 3-[8-aminomethyl-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion-hydrochloridu o teplotě tání 310 až 313 °C.

P ř í k l a d 3

K 265 mg anhydridu trifluormethansulfonové kyseliny ve 40 ml dichlormethanu se při teplotě 0 °C přidá pod atmosférou dusíku suspenze 200 mg produktu z příkladu 1 a 100 mg kolidinu ve 30 ml dichlormethanu. Po 5 hodinách se přidá 0,5 ml 33% roztoku trimethylaminu v ethanolu a směs se míchá po dobu 18 hodin. Vzniklá sraženina se odfiltruje a vysuší se. Získá se 237 mg 3-[6,7,8,9-tetrahydro-8-(trimethylamoniummethyl)pyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion-trifluormethansulfonátu o teplotě tání 320 až 324 °C.

P ř í k l a d 4

K 265 mg anhydridu trifluormethansulfonové kyseliny ve 40 ml dichlormethanu se při teplotě 0 °C přidá pod atmo-

sférou dusíku suspenze 200 mg pyrroldionu z příkladu 1 a 100 mg kolidinu ve 30 ml dichlormethanu. Po 5 hodinách se přidá 0,75 ml 33% roztoku methylaminu v methanolu a směs se míchá 18 hodin. Potom se přidá dalších 0,5 ml shora uvedeného roztoku methylaminu. Po 4 hodinách se rozpouštědlo odpaří a sraženina se odfiltruje a čistí se chromatografováním na silikagelu za použití směsi dichlormethanu, methanolu, octové kyseliny a vody v poměru 90:18:3:2. Produkt se pak míchá po dobu 2 hodin s ethylacetátem nasyceným chlorovodíkem. Získaná pevná látka se odfiltruje a vysuší se. Získá se 55 mg 3-[6,7,8,9-tetrahydro-8-(methylaminomethyl)pyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion-hydrochloridu o teplotě tání 337 až 340 °C.

P ř í k l a d 5

K 185 mg anhydridu trifluormethansulfonové kyseliny ve 30 ml dichlormethanu se při teplotě 0 °C přidá pod atmosférou dusíku suspenze 140 mg derivátu pyrrolidinu získaného v příkladu 1 a 70 mg kolidinu ve 25 ml dichlormethanu. Po 1,5 hodiny se přidá 0,8 ml 33% roztoku dimethylaminu v ethanolu a směs se míchá 2,5 hodiny. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a ke zbytku se přidá methanol. Získá se pevná látka, která se potom míchá s ethylacetátem nasyceným chlorovodíkem. Pevná

látku se odfiltruje a vysuší se. Získá se 70 mg
3-[6,7,8,9-tetrahydro-8-(dimethylaminomethyl)pyrido-
[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-
-2,5-dion-hydrochloridu o teplotě tání 335 až 336 °C.

P ř í k l a d 6

K roztoku 170 mg derivátu pyrroldionu z pří-
kladu 1 v 55 ml dichlormethanu se přidá 87 mg anhydridu
methansulfonové kyseliny v 1 ml pyridinu. Vzniklý roztok
se míchá 1 hodinu pod atmosférou dusíku. Potom se přidá
dalších 30 mg anhydridu methansulfonové kyseliny. Po
1 hodině se směs promyje vodou, vysuší se a odpaří se.
Krystalizací zbytku ^{ze směsi/} /ethylacetátu a n-hexanu se získá
150 mg 3-[6,7,8,9-tetrahydro-3-(methylsulfonyloxymethyl)-
pyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyr-
rol-2,5-dionu o teplotě tání 259 až 261 °C.

P ř í k l a d 7

Roztok 120 mg derivátu pyrroldionu z příkladu 6
v 6 ml dimethylformamidu a 6 ml 33% vodného amoniaku se
zahřívá 6 hodina na teplotu 140 °C. Ochlazená směs se
vylije do vody a sraženina se odfiltruje. Produkt se čistí
chromatografváním na silikagelu za použití směsi dichlor-
methanu, octové kyseliny, methanolu a vody v poměru

60:18:2:3 jako elučního činidla. Smísením s ethylacetátem se získá 50 mg 3-[8-formamidomethyl-6,7,8,9-tetrahydro-pyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dionu o teplotě tání 332 až 334 °C.

P ř í k l a d 8

Roztok 100 mg derivátu pyrroldionu z příkladu 6 a 75 mg thiomocoviny v 5 ml dimethylformamidu se zahřívá 18 hodin na teplotu 80 °C pod atmosférou dusíku. Potom se rozpouštědlo odpaří a zbytek po odpaření se čistí chromatografováním na silikagelu za použití směsi dichlormethanu, methanolu, octové kyseliny a vody v poměru 90:18:3:2 jako elučního činidla. Zbytek se smísí s ethylacetátem. Získá se 80 mg 3-[8-amidinothiomethyl-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion-methansulfonátu o teplotě tání 200 až 205 °C.

P ř í k l a d 9

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 1, odstavec 1, se z 3-[7-acetoxymethyl-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)furan-2,5-dionu získá 3-[6,7,8,9-tetrahydro-7-hydroxymethylpyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-

-2,5-dionu o teplotě tání 239 až 242 °C.

Furandion, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím postupem:

a) 6,6 ml 1,6M roztoku n-butyllithia v n-hexanu se za míchání přidá k roztoku 1,11 g diisopropylaminu ve 150 ml tetrahydrofuranu pod atmosférou dusíku při teplotě -78 °C. Směs se potom nechá v průběhu 5 minut zahřát na -20 °C a poté se znovu ochladí na teplotu -78 °C. Potom se ke směsi přikape 1,85 g 6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-6-onu v 10 ml tetrahydrofuranu. Po 30 minutách míchání při teplotě -78 °C se přidá 1,19 g ethylchlorformiátu a směs se nechá zahřát na teplotu místnosti. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se rozdělí mezi diethylether a 2M roztok chlorovodíkové kyseliny. Etherické extrakty se promyjí nasyceným roztokem hydrogenuhlitanu sodného, vysuší se a odpaří se. Získá se olej, který se čistí chromatografickým na silikagelu za použití dichlormethanu jako elučního činidla. Krystalizací produktu z methanolu se získá 1,35 g ethyl-6,7,8,9-tetrahydro-6-oxopyrido[1,2-a]indol-7-karboxylátu o teplotě tání 82 až 84 °C.

b) 30 ml 1M roztoku boranu v tetrahydrofuranu se za míchání přidá k roztoku 1,25 g karboxylátu z odst. a)

a vzniklý roztok se potom zahřívá 2 hodiny pod atmosférou dusíku k varu pod zpětným chladičem. Potom se k ochlazenému roztoku přidá 6 odměrek na špičce špachtle silikagelu a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek po odpaření se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a n-hexanu v poměru 1:1 jako elučního činidla. Získá se olej, který se rozpustí v 60 ml dichlormethanu, který obsahuje 1 ml pyridinu a 2 ml acetanhydridu. Po 18 hodinách se roztok promyje 16 ml 2M roztoku chlorovodíkové kyseliny a 20 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se a odpaří se. K takto získanému roztoku oleje v 60 ml diethyletheru se pod atmosférou dusíku přidá 630 mg oxalylchloridu. Potom se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí ve 100 ml dichlormethanu. K získanému roztoku se přidá 920 mg 1-methyl-3-indolyloctové kyseliny a 975 mg triethylaminu. Po 72 hodinách se rozpouštědlo odpaří a zbytek po odpaření se čistí chromatografováním na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a n-hexanu v poměru 1:1 jako elučního činidla. Krystalizací z ethylacetátu se získá 390 mg 3-[7-acetoxymethyl-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]-indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)furan-2,5-dionu o teplotě tání 190 až 193 °C.

P ř í k l a d 10

200 mg anhydridu trifluormethansulfonové kyseliny v 50 ml dichlormethanu se pod atmosférou dusíku přidá při teplotě 0°C k suspenzi 150 mg derivátu pyrroldionu z příkladu 9 a 75 mg kolidinu v 50 ml dichlormethanu. Po 2 hodinách se přidají 4 ml 33% vodného roztoku amoniaku a směs se nechá zahřát na teplotu místnosti. Potom se směs promyje vodou, vysuší se a odpaří se. Zbytek se čistí chromatografickým na silikagelu za použití směsi dichlormethanu, methanolu, acetonu a vody v poměru 90:18:3:2. Krystalizací ze směsi dichlormethanu a n-hexanu se získá 85 mg 3-[7-amino-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dionu o teplotě tání 160 až 165 °C.

P ř í k l a d 11

Roztok 120 mg derivátu pyrroldionu z příkladu 9 v 80 ml dichlormethanu se nechá reagovat se 2 ml pyridinu a 100 mg anhydridu methansulfonové kyseliny pod atmosférou dusíku. Po 18 hodinách míchání se směs promyje 2M roztokem chlorovodíkové kyseliny a nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se a odpaří se. Roztok získaného produktu ve 40 ml ethanolu obsahujícího 200 mg thiomochoviny se zahřívá 72 hodin k varu pod zpětným chladičem. Potom se rozpouštědlo odpaří a zbytek se čistí chro-

matografováním na silikagelu za použití směsi dichlormethanu, methanolu, acetonu a vody v poměru 90:18:3:2. Krystalizací ze směsi methanolu a dichlormethanu se získá 30 mg 3-[7-amidinothiomethyl-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion-methansulfonátu o teplotě tání 195 až 198 °C.

P ř í k l a d 12

Roztok 72 mg 3-(6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl)-4-(1-methyl-3-indolyl)furan-2,5-dionu v 5 ml dimethylformamidu a 5 ml 33% vodného amoniaku se zahřívá po dobu 4 hodin na teplotu 140 °C. Vzniklé krystaly se odfiltrují a vysuší se. Získá se 50 mg 3-(6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl)-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dionu o teplotě tání 286 až 289 °C.

Derivát furandionu, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím postupem:

a) Roztok 1,03 g ethyl-6,7-dihydro-9-hydroxypyrido[1,2-a]indol-8-karboxylátu ve 20 ml ethanolu, 10 ml vody a 10 ml koncentrované chlorovodíkové kyseliny se zahřívá 3 hodiny na teplotu 80 °C. Potom se rozpouštědlo odpaří. Získá se 740 mg 7,8-dihydropyrido[1,2-a]indol-9(6H)-onu o teplotě tání 138 až 140 °C.

b) Roztok 740 mg produktu získaného podle odst. a), 600 mg hydrazinhydrátu a 440 mg hydroxidu draselného ve 2 ml ethanolu a 4 ml diethylen glykolu se zahřívá 1,5 hodiny na teplotu 100 °C a potom 2 hodiny na teplotu 180 °C. Poté se k reakční směsi přidá 50 ml dichlormethanu a organická fáze se promyje 2M roztokem chlorovodíkové kyseliny a vodou. Rozpouštědlo se odpaří. Získá se 405 mg 6,7,8,9-tetrahydro-pyrido[1,2-a]indolu.

c) 350 mg oxalylchloridu se přikape k roztoku 450 mg produktu z odstavce b) ve 13 ml dichlormethanu při teplotě 0 °C. Po 2 hodinách míchání se rozpouštědlo odpaří a zbytek se rozpustí v dichlormethanu. K tomuto roztoku se potom přidá 497 mg 1-methyl-3-indolyloctové kyseliny a 0,73 ml triethylaminu a směs se míchá po dobu 60 hodin. Potom se rozpouštědlo odpaří a zbytek se čistí chromatografickým na silikagelu za použití dichlormethanu jako elučního činidla. Smísením produktu s ethylacetátem se získá 100 mg 3-(6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl)-4-(1-methyl-3-indolyl)furan-2,5-dionu o teplotě tání 276 až 278 °C.

P ř í k l a d 13

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 1, odstavec 1), se z 3-[8-(2-acetoxyethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-pyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)furan-2,5-

dionu získá 3-[6,7,8,9-tetrahydro-3-(2-hydroxyethyl)pyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion o teplotě tání 261 až 263 °C.

Výchozí furandion se připraví následujícím postupem:

a) Roztok 6,52 g 8-(2-acetoxyethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-9-oxopyrido[1,2-a]indolu ve 48 ml dichlormethanu se nechá reagovat s 2,5 ml ethandithiolu a 3,13 ml chloridu titaničitého. Vzniklý roztok se potom zahřívá 18 hodin pod atmosférou dusíku k varu pod zpětným chladičem. Potom se k reakční směsi přidají další 4 ml ethandithiolu a 9 ml chloridu titaničitého a v zahřívání se pokračuje 4,5 hodiny. Směs se potom promyje vodou, vysuší se a odpaří se. Zbytek po odpaření se čistí chromatografickým na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1:3 jako elučního činidla. Získá se 7,7 g 8'-(2-acetoxyethyl)-7',8'-dihydrospiro[1,3-dithiolan-2',9'(6'H)-pyrido[1,2-a]indolul].

b) Roztok 5 g produktu z odstavce a) ve 200 ml ethanolu se po dobu 3,5 hodiny protřepává spolu s 8 dávkami Raney-niklu na špičce špachtle. Směs se potom zfiltruje a filtrační koláč se promyje ethanolem. Spojené filtráty se odpaří a zbytek po odpaření se čistí chromatografickým na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1:2 jako elučního činidla. Získá se 620 mg 8-(2-ace-

toxyethyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indolu.

c) 1,19 g oxalylchloridu se přikape při teplotě 0 °C k roztoku 2,29 g produktu z odstavce b) v 50 ml diethyletheru. Po 2,5 hodiny se rozpouštědlo odpaří a zbytek se rozpustí v dichlormethanu. K získanému roztoku se přidá 1,68 g 1-methyl-3-indolyloctové kyseliny a 2,45 ml triethylaminu a směs se zahřívá 18 hodin k varu pod zpětným chladičem pod atmosférou dusíku. Potom se rozpouštědlo odpaří a zbytek se čistí chromatografváním přes silikagel za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1:2 jako elučního činidla. Krystalizací z ethylacetátu se získá 625 mg 3-[8-(2-acetoxyethyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)furan-2,5-dionu o teplotě tání 159 až 161 °C.

P ř í k l a d 14

Roztok 115 mg produktu z příkladu 13c) v 1 ml dimethylformamidu a 2 ml 33% vodného amoniaku se zahřívá 4 hodiny na teplotu 140 °C. Ochlazená směs se odpaří a odparek se čistí chromatografváním na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 2:1 jako elučního činidla. Krystalizací ze směsi ethylacetátu a petroletheru se získá 13 mg 3-[8-(2-acetoxyethyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indo-

lyl)-1H-pyrrol-2,5-dionu o teplotě tání 272 až 274 °C.

P ř í k l a d 15

Roztok 500 mg produktu pyrroldionu z příkladu 13 v 50 ml dichlormethanu se nechá reagovat s 218 mg anhydridu methansulfonové kyseliny a 1 ml pyridinu. Vzniklý roztok se míchá 1 hodinu pod atmosférou dusíku. Potom se přidá dalších 20 mg anhydridu methansulfonové kyseliny a v míchání se pokračuje 0,5 hodiny. Reakční směs se promyje vodou, vysuší se a odpaří se. Krystalizací zbytku ze směsi ethylacetátu a petroletheru se získá 540 mg 3-[6,7,8,9-tetrahydro-8-(2-methylsulfonyloxyethyl)pyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dionu o teplotě tání 244 až 245 °C.

P ř í k l a d 16

Roztok 500 mg derivátu pyrroldionu z příkladu 15 a 250 mg azidu sodného v 10 ml dimethylformamidu se zahřívá 3 hodiny na teplotu 70 °C. Rozpouštědlo se odpaří a pevný zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Nerozpustný podíl se odfiltruje a vysuší se. Získá se 425 mg 3-[8-(2-azidoethyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dionu o teplotě tání 262 až 264 °C.

P ř í k l a d 17

200 mg derivátu pyrroldionu z příkladu 16 v 70 ml methanolu obsahujícího 40 mg 10% paladia na uhlí se protřepává 48 hodin pod atmosférou vodíku pod tlakem 0,3 MPa. Horní vrstva se oddělí dekantací a odpaří se. Zbytek po odpaření se smísí s 50 ml ethylacetátu nasyceného chlorovodíkem a chromatografuje se za účelem čištění na silikagelu za použití směsi dichlormethanu, methanolu, octové kyseliny a vody v poměru 60:18:2:3. Krystalizací z ethylacetátu se získá 20 mg 3-[3-(2-aminoethyl)-6,7,8,9--tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dionu o teplotě tání 160 až 165 °C.

P ř í k l a d 18

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 12, v odstavci 1), se z 3-[2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-9-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)furan-2,5-dionu získá 3-[2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-9-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion o teplotě tání 260 až 270 °C.

Derivát furandionu, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím postupem:

175 mg oxalylchloridu se přikape k roztoku 200 mg 2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indolu v 7 ml diethyletheru

při teplotě 0 °C pod atmosférou dusíku. Po 1 hodině se rozpouštědlo odstraní odpařením za sníženého tlaku a odparek se rozpustí ve 14 ml dichlormethanu. K získanému roztoku se přidá 245 mg 1-methyl-3-indolyloctové kyseliny a 265 mg triethylaminu a směs se dále míchá 72 hodin. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se čistí chromatografváním na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1:2. Krystalizací z ethylacetátu se získá 70 mg 3-[2,3-dihydro-1H-pyrrolo-[1,2-a]indol-9-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)furan-2,5-dionu o teplotě tání 125 až 130 °C.

P ř í k l a d 19

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 1, odst. 1), se z 3-[2-acetoxymethyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo-[1,2-a]indol-9-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)furan-2,5-dionu získá 3-[2,3-dihydro-2-hydroxymethyl-1H-pyrrolo[1,2-a]-indol-9-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion o teplotě tání 238 až 240 °C.

Derivát furandionu, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem:

a) K roztoku 5,08 g ethyl-2,3-dihydro-1-oxo-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-2-karboxylátu ve 180 ml ethanolu a

90 ml vody se přidá Raney-nikl v množství 6 dávek na špičce špachtle. Směs se zahřívá 10 hodin k varu pod zpětným chladičem a potom se přidají další 3 dávky Raney-niklu na špičce špachtle. V zahřívání reakční směsi se pokračuje 5,5 hodiny, potom se reakční směs ochladí a zfiltruje se. Filtrační koláč se promyje ethylacetátem a dichlormethanem. Spojené filtráty se odpaří a odparek se čistí chromatografováním na silikagelu za použití směsi diethyletheru a petroletheru v poměru 1:2 jako elučního činidla. Krystalizací z methanolu se získá 635 mg ethyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-2-karboxylátu o teplotě tání 55 až 57 °C.

b) 4 ml 1M roztoku lithiualuminiumhydridu v tetrahydrofuranu se přidají k roztoku 750 mg produktu získaného v odstavci a) ve 30 ml tetrahydrofuranu. Po 1 hodině se přidá 30 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a směs se odpaří. Zbytek se extrahuje dichlormethanem a organický extrakt se vysuší a odpaří se. Krystalizací zbytku ze směsi diethyletheru a petroletheru se získá 355 mg 2,3-dihydro-2-hydroxymethyl-1H-pyrrolo[1,2-a]indolu o teplotě tání 76 až 78 °C.

c) Roztok 355 mg produktu z odstavce b) ve 20 ml dichlormethanu, který obsahuje 2 ml acetanhydridu a 2 ml pyridinu, se míchá po dobu 2 hodin. Rozpouštědlo se odpaří

a zbytek po odpaření se rozdělí mezi dichlormethan a vodu. Organická fáze se vysuší a odpaří se. Získá se 420 mg 2-acetoxymethyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indolu.

d) 290 mg oxalylchloridu se přikape k roztoku 420 mg produktu z odstavce c) ve 40 ml diethyletheru pod atmosférou dusíku. Po 1 hodině se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku a zbytek po odpaření se rozpustí v dichlormethanu. K získanému roztoku se přidá 420 mg 1-methyl-3-indolyloctové kyseliny a 485 mg triethylaminu a směs se míchá 72 hodin. Potom se rozpouštědlo odpaří a zbytek se čistí chromatografováním na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petrol-etheru v poměru 1:1 jako elučního činidla. Krystalizací z ethylacetátu se získá 90 mg 3-[2-acetoxymethyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-9-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)furan-2,5-dionu o teplotě tání 208 až 211 °C.

P ř í k l a d 20

Roztok 150 mg 3-[2-terc.butoxykarbonyl-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)furan-2,5-dionu ve 4 ml dimethylformamidu a 8 ml 33% vodného roztoku amoniaku se zahřívá 4 hodiny na teplotu 140 °C. Směs se potom extrahuje ethylacetátem a organická fáze se promyje vodou, vysuší se a odpaří se. Vzniklý produkt se čistí chromatografováním na silikagelu za použití

směsi dichlormethanu, methanolu, octové kyseliny a vody jako elučního činidla. Vzniklý imid se rozpustí ve 30 ml ethanolu a 5 ml 2M roztoku chlorovodíkové kyseliny a vzniklý roztok se zahřívá 2 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Odpařením rozpouštědla a smísením zbytku s ethylacetátem se získá 35 mg 3-[1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion-hydrochloridu o teplotě tání 268 až 270 °C.

Furandion, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem:

a) Roztok 450 mg 1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-a]-indolu ve 30 ml dichlormethanu se nechá reagovat při teplotě 0 °C pod atmosférou dusíku s 303 mg triethylaminu a s 615 mg di(terc.butyl)dikarbonátu. Směs se míchá 4 hodiny při teplotě 0 °C a potom se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, vysuší se a odpaří se. Krystalizací získaného oleje z methanolu se získá 580 mg terc.butyl-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-2-karboxylátu o teplotě tání 103 až 105 °C

b) 230 mg oxalylchloridu se za míchání přikape k roztoku 450 mg produktu z odstavce a) ve 30 ml diethyletheru při teplotě 0 °C. Po míchání roztoku se rozpouštědlo odpaří a zbytek po odpaření se rozpustí v 50 ml dichlormethanu. K získanému roztoku se přidá 360 mg 1-methyl-3-

-indolyloctové kyseliny a 350 mg triethylaminu a směs se míchá 90 hodin. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek po odpaření se chromatografuje na silikagelu za účelem čištění. Jako elučního činidla se přitom používá směs ethylacetátu a petroletheru v poměru 2:3. Získá se 180 mg 3-[2-terc.butoxykarbonyl-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-a]-indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)furan-2,5-dionu o teplotě tání 125 až 127 °C (po krystalizaci ze směsi ethylacetátu a n-hexanu).

P ř í k l a d 21

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 12, odstavec 1), se z 3-(5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]-chinolin-1-yl)-4-(1-methyl-3-indolyl)furan-2,5-dionu získá 3-(5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-1-yl)-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion o teplotě tání 285 až 288 °C.

Derivát furandionu, který se používá jako výchozí látka, se může připravit následujícím způsobem:

1,22 g oxalylchloridu se přikape k roztoku 1,5 g 5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolinu v 60 ml dichlormethanu pod atmosférou dusíku. Po 1 hodině se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí ve 120 ml

dichlormethanu. K získanému roztoku se přidá 1,9 g 1-methyl-3-indolyloctové kyseliny a 2,02 g triethylaminu a směs se míchá 18 hodin. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se čistí chromatografováním na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1:2 jako elučního činidla. Další čištění chromatografováním za použití dichlormethanu jako elučního činidla a krystalizace z ethylacetátu skýtá 690 mg 3-(5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-1-yl)-4-(1-methyl-3-indolyl)furan-2,5-dionu o teplotě tání 217 až 219 °C.

P ř í k l a d 22

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 1, odstavec 1), se z 3-[5-acetoxymethyl-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-1-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)furan-2,5-dionu získá 3,[5,6-dihydro-5-hydroxymethyl-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-1-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrolo-2,5-dion o teplotě tání 223 až 225 °C.

Derivát furandionu, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem:

- a) 33,4 ml 1,6M roztoku n-butyllithia v hexanu se přidá při teplotě -78 °C pod atmosférou dusíku k roztoku 8,13 ml diisopropylaminu ve 420 ml tetrahydrofuranu.

Po 0,5 hodiny se přidá 4,6 g 1,2,5,6-tetrahydro-4-oxo-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolinu a směs se míchá 0,5 hodiny při teplotě -78°C . Potom se přidá 2,77 ml ethylchlorformiátu a v míchání se pokračuje 1 hodinu. Reakce se přeruší přidáním vody a směs se odpaří. Zbytek po odpaření se čistí chromatografickým na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1:2 jako elučního činidla. Krystalizací z diethyletheru se získá 2,8 g ethyl-1,2,5,6-tetrahydro-4-oxo-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-5-karboxylátu o teplotě tání 88 až 90°C .

b) 15 ml 1M roztoku boranu v tetrahydrofuranu se přidá k roztoku 2,8 g produktu z odstavce a) ve 100 ml tetrahydrofuranu a vzniklý roztok se zahřívá po dobu 2 hodin k varu pod zpětným chladičem. Potom se přidá dalších 55 ml boranu a v zahřívání se pokračuje po dobu 12 hodin. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Potom se přidá voda a 2M roztok chlorovodíkové kyseliny a směs se extrahuje dichlormethanem. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se rozpustí v diethyletheru. Roztok se pak nechá reagovat s 12 ml 1M roztoku lithiualuminiumhydridu v diethyletheru a směs se míchá 18 hodin pod atmosférou dusíku. Potom se přidá voda a směs se extrahuje dichlormethanem. Odstraněním rozpouštědla za sníženého tlaku se získá 1,4 g 1,2,5,6-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-5-methanolu.

c) Roztok 1,4 g produktu z odstavce b) v 50 ml dichlormethanu se nechá reagovat se 4 ml acetanhydridu a 2 ml pyridinu. Po 4 hodinách se přidají další 4 ml acetanhydridu a směs se míchá po dobu 18 hodin, rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi vodu a dichlormethan. Organická fáze se odpaří a odparek se rozpustí v toluenu. Toluenový roztok se zahřívá 18 hodin v přítomnosti 250 mg 10% paladia na uhlí k varu pod zpětným chladičem. Potom se přidá ^{dalších/}250 mg 10% paladia na uhlí a v zahřívání se pokračuje 20 hodin. Směs se zfiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se čistí chromatografváním na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1:2 jako elučního činidla. Získá se 350 mg 5-acetoxymethyl-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolinu.

d) 315 mg oxalylchloridu se přikape k roztoku 570 mg produktu z odstavce c) v 15 ml dichlormethanu pod atmosférou dusíku. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v dichlormethanu. Potom se přidá 472 mg 1-methyl-3-indolyloctové kyseliny a 505 mg triethylaminu a směs se míchá 72 hodin. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se čistí chromatografváním přes silikagel za použití dichlormethanu jako elučního činidla. Krystalizací ze směsi ethylacetátu a n-hexanu se získá 140 mg 3-[5-acetoxymethyl-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-1-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)furan-2,5-dionu o teplotě tání 198 až 200 °C.

P ř í k l a d 23

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 11 se z derivátu pyrroldionu z příkladu 22 získá 3-[5-amidinothiomethyl-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]-chinolin-1-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion-methansulfonát o teplotě tání 190 až 195 °C.

P ř í k l a d 24

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 2 se z derivátu pyrroldionu z příkladu 22 získá 3-[5-aminomethyl-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-1-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion-hydrochlorid o teplotě tání 248 až 250 °C.

P ř í k l a d 25

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 1, odstavec 1), se z 3-[8-acetoxymethyl-6,7,8,9-tetrahydro-pyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-fenylylfuran-2,5-dionu (získaného způsobem popsaným v posledním odstavci příkladu 1, avšak za použití fenylloctové kyseliny místo 1-methyl-3-indolyloctové kyseliny) získá 3-[6,7,8,9-tetrahydro-8-hydroxymethylpyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-fenyl-1H-pyrrol-2,5-dion o teplotě tání 276 až 278 °C.

P ř í k l a d 26

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 1, odst. 1, se z 4-[8-acetoxymethyl-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-3-(3-benzo[b]thienyl)furan-2,5-dionu (získaného způsobem popsaným v posledním odstavci příkladu 1, avšak za použití 3-benzo[b]thienyloctové kyseliny místo 1-methyl-3-indolyloctové kyseliny) se získá 3-(3-benzo[b]thienyl)-4-[6,7,8,9-tetrahydro-8-hydroxymethylpyrido[1,2-a]indol-10-yl]-1H-pyrrol-2,5-dion o teplotě tání 226 až 227 °C.

P ř í k l a d 27

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 1, odst. 1, se z 3-[8-acetoxymethyl-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-naftyl)furan-2,5-dionu (získaného stejným způsobem jako je popsán v posledním odstavci příkladu 1, avšak za použití 1-naftyloctové kyseliny místo 1-methyl-3-indolyloctové kyseliny) se získá 3-[6,7,8,9-tetrahydro-8-hydroxymethylpyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-naftyl)-1H-pyrrol-2,5-dion o teplotě tání 221 až 222 °C.

P ř í k l a d 28

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 10 se z produktu získaného v příkladu 19 získá 3-[2-aminomethyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo-[1,2-a]indol-9-yl]-4-(1-methyl-

-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion o teplotě tání 208 až 211 °C.

P ř í k l a d 29

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 10 se z derivátu pyrroldionu získaného v příkladu 25 získá 3-[8-aminomethyl-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-fenyl-1H-pyrrol-2,5-dion o teplotě tání 249 až 250 °C.

P ř í k l a d 30

Suspenze 100 mg derivátu pyrroldionu z příkladu 20 v 10 ml dichlormethanu se nechá reagovat pod atmosférou dusíku s 0,08 ml triethylaminu a 86 mg fenylchlorformiátu. Směs se míchá 2 hodiny a potom se rozpouštědlo odpaří. Chromatografováním odparku na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a n-hexanu v poměru 1 : 1 jako elučního činidla se získá gumovitý produkt, který se rozpustí ve směsi 5 ml isopropylalkoholu a 10 ml 33% vodného amoniaku . Směs se zředí vodou a extrahuje se dichlormethanem. Spojené dichlormethanové extrakty se vysuší a odpaří se. Krystalizací zbytku ze směsi ethylacetátu a n-hexanu se získá 45 mg 3-[1,2,3,4-tetrahydro-2-fenoxykarbonylpyrazino[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dionu o teplotě tání 160 až 165 °C.

P ř í k l a d 31

a) Roztok 80 mg derivátu pyrroldionu z příkladu 20 ve 20 ml dichlormethanu se nechá reagovat s 10 ml 5% vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Směs se potom za varu pod zpětným chladičem nechá reagovat s roztokem 125 mg trifluoracetamidoacetylchloridu v 5 ml dichlormethanu. Po 10 hodinách se fáze oddělí a organická fáze se vysuší a odpaří se. Chromatografováním zbytku na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a n-hexanu v poměru 2 : 1 jako elučního činidla a krystalizací ze směsi ethylacetátu a n-hexanu se získá 70 mg 3-[2-trifluoracetamidoacetyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dionu o teplotě tání 170 až 172 °C.

b) Roztok 65 mg produktu z odstavce a) v 10 ml methanolu se nechá reagovat s 5 ml 33% vodného roztoku amoniaku. Po 4 hodinách se rozpouštědlo odpaří a zbytek se rozdělí mezi dichlormethan a vodu. Organická fáze se promyje vodou, vysuší se a odpaří se. Chromatografováním zbytku na silikagelu za použití směsi chloroformu, methanolu, octové kyseliny a vody v poměru 60 : 18 : 2 : 3 jako elučního činidla se získá gumovitý produkt, který se rozpustí v ledové kyselině octové a k roztoku se přidá 20 ml 1M roztoku chlorovodíkové kyseliny. Odpařením rozpouštědla a smísením zbytku s diethyletherem se získá 35 mg 3-[2-aminoacetyl-1,2,3,4-

-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dionu o teplotě tání 235 °C (rozklad).

P ř í k l a d 32

a) Roztok 100 mg derivátupyrroldionu z příkladu 20 ve 40 ml dichlormethanu se nechá reagovat pod atmosférou dusíku se 125 mg 1,1-karbonyldiimidazolu a směs se míchá 24 hodin. Získaný roztok se promyje vodou, vysuší se a odpaří se. Smísením odparku s ethylacetátem se získá 84 mg 3-[1,2,3,4-tetrahydro-2-1-(imidazolylníkarbonyl)pyrazino[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dionu o teplotě tání 295 °C (rozklad).

b) 80 mg produktu z odstavce a) se rozpustí ve směsi 20 ml dimethylformamidu a 20 ml 33% vodného amoniaku. Směs se míchá 17 hodin a rozpouštědlo se odpaří. Chromatografováním zbytku na silikagelu za použití směsi methanolu a ethylacetátu v poměru 1 : 9 jako elučního činidla se získá 45 mg 3-[2-karbamoyl-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dionu o teplotě tání 295 °C (rozklad) po krystalizaci z methanolu.

P ř í k l a d 33

Roztok 505 mg derivátu pyrroldionu z příkladu 2 ve 20 ml dimethylformamidu se nechá reagovat s roztokem

222 mg 1,1-thiokarbonyldiimidazolu v 5 ml tetrahydrofuranu. Po 17 hodinách se rozpouštědlo odpaří a odparek se čistí chromatografickým na silikagelu za použití směsi methanolu a dichlormethanu v poměru 1 : 99 jako elučního činidla. Smísením produktu s n-hexanem se získá 297 mg 3-[6,7,8,9-tetrahydro-8-isothiokyanatopyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dionu o teplotě tání 285 až 287 °C.

P ř í k l a d 34

250 mg derivátu pyrroldionu z příkladu 2 se za míchání přidá do směsi 25 ml dichlormethanu a 15 ml 5% vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Směs se nechá reagovat s 1 ml benzoylchloridu a míchá se 10 hodin. Fáze se oddělí a organická fáze se vysuší a odpaří se. Chromatografickým zbytku na silikagelu za použití směsi methanolu a dichlormethanu v poměru 7 : 93 jako elučního činidla a následujícím smísením s n-hexanem se získá 220 mg 3-[8-benzamidomethyl-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dionu o teplotě tání 297 až 303 °C.

P ř í k l a d 35

Roztok 150 mg 3-[7-acetoxy-6,7,8,9-tetrahydropy-

rido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)furan-2,5-dionu v 6 ml dimethylformamidu a 6 ml 33% vodného amoniaku se zahřívá 6 hodin na teplotu 150 °C. Směs se poté extrahuje ethylacetátem a organické extrakty se promyjí vodou, vysuší se a odpaří se. Krystalizací zbytku z ethylacetátu se získá 120 mg 3-[6,7,8,9-tetrahydro-7-hydroxypyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dionu o teplotě tání 252 až 255 °C.

Derivát furandionu, který se používá jako výchozí látka, se vyrobí následujícím způsobem:

a) Roztok 14,0 g indol-2-methanolu v 500 ml dichlormethanu se míchá s 76,4 g aktivovaného oxidu manganičitého. Po jedné hodině se pevná látka odfiltruje a promyje se dichlormethanem. Spojené filtráty se zahustí a ke zbytku se přidá 33 g ethoxykarbonylmethylentrifenyfosforanu. Vzniklý roztok se zahřívá k varu pod zpětným chladičem pod atmosférou dusíku. Rozpouštědlo se odpaří. Získaný olej se čistí chromatografováním na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a n-hexanu v poměru 1 : 3 jako elučního činidla. Získaný produkt je směsí isomerů E/Z v poměru 20 : 1. Krystalizací z methanolu se získá 11,3 g ethyl-(E)-2-indolyl-2-propenoátu o teplotě tání 120 až 122 °C.

b) Roztok 7,2 g produktu z odstavce a) ve 120 ml dimethylformamidu se nechá reagovat s 1,47 g 60% disperze

hydridu sodného v minerálním oleji. Vzniklý roztok se ochladí na teplotu 0 °C a k roztoku se přidá 7,17 g terc.butylbromacetátu pod atmosférou dusíku. Po 2 hodinách se směs vylije do 100 ml 2M roztoku chlorovodíkové kyseliny a provede se extrakce ethylacetátem. Spojené organické extrakty se promyjí vodou, vysuší se a odpaří se. Získaný olej se čistí chromatografováním na silikagelu za použití směsi diethyletheru a petroletheru v poměru 1 : 3 jako elučního činidla. Krystalizací ze směsi diethyletheru a n-hexanu se získá 8,1 g ethyl-(E)-3-[1-terc.butoxykarbonylmethyl-2-indolyl]-2-propenoátu o teplotě tání 66 až 68 °C.

c) Roztok 8,0 g produktu z odstavce b) ve 300 ml ethanolu se protřepává pod atmosférou vodíku s 800 mg 10% paladia na uhlí. Katalyzátor se odfiltruje a promyje se ethylacetátem. Spojené filtráty se odpaří. Získá se olej, který se rozpustí v tetrahydrofuranu. Získaný roztok se přidá k roztoku 2,8 g terc.butoxidu draselného v tetrahydrofuranu pod atmosférou dusíku. Směs se pak míchá 1 hodinu a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a 2M roztok kyseliny chlorovodíkové. Organická fáze se promyje vodou, vysuší se a odpaří se. Zbytek se čistí chromatografováním na silikagelu za použití směsi diethyletheru a n-hexanu v poměru 1 : 4 jako elučního činidla. Získá se 4,55 g terc.butyl-6,7,8,9-tetrahydro-7-oxopyrido[1,2-a]-indol-6-karboxylátu.

d) Roztok 4,5 g produktu z odstavce c) ve 200 ml toluenu se smísí s přídavkem silikagelu v množství 4 dávek na špičce špachtle a směs se zahřívá 3 hodiny k varu pod zpětným chladičem pod atmosférou dusíku. Pevná látka se odfiltruje a promyje se toluenem. Spojené filtráty se odpaří. Získá se 2,5 g 8,9-dihydropyrido[1,2-a]indol-7(6H)-onu o teplotě tání 126 až 128 °C (po krystalizaci ze směsi diethyletheru a n-hexanu).

e) 190 mg natriumborhydridu se za míchání přidá k roztoku 650 mg produktu z odstavce d) v 50 ml methanolu pod atmosférou dusíku. Směs se míchá a potom se vylije do 100 ml nasyceného roztoku chloridu amonného. Vzniklá směs se extrahuje ethylacetátem a spojené extrakty se vysuší a odpaří se. Po krystalizaci produktu ze směsi diethyletheru a n-hexanu se získá 500 mg 6,7,8,9-[tetrahydro-7-hydroxy-pyrido[1,2-a]indolu o teplotě tání 99 až 100 °C.

f) Roztok 500 mg produktu z odstavce e) v 5 ml pyridinu a 2 ml acetanhydridu se míchá po dobu 8 hodin. Směs se poté vylije do 50 ml 2M roztoku chlorovodíkové kyseliny a provede se extrakce ethylacetátem. Spojené organické extrakty se promyjí 5% roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou, vysuší se a odpaří se. Získá se 25 mg 7-acetoxy-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indolu o teplotě tání 90 až 95 °C (po krystalizaci ze směsi diethyletheru a n-hexanu).

g) 320 mg oxalylchloridu se přidá k roztoku 500 mg produktu z odstavce f) v 50 ml diethyletheru pod atmosférou dusíku. Potom se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku a odparek se rozpustí v 50 ml dichlormethanu. K získanému roztoku se přidá 378 mg 1-methyl-3-indolyloctové kyseliny a 505 mg triethylaminu a směs se míchá po dobu 72 hodin. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se čistí chromatografváním na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a n-hexanu v poměru 1 : 1 jako elučního činidla. Po krystalizaci z ethylacetátu se získá 160 mg 3-[7-acetoxy-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)furan-2,5-dionu o teplotě tání 272 až 275 ° C.

P ř í k l a d 36

Roztok 85 mg 3-[7-terc.butoxyformamido-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-furan-2,5-dionu v 5 ml dimethylformamidu a 5 ml 33% vodného roztoku amoniaku se zahřívá 1 hodinu na teplotu 100 °C. Ochlazená směs se rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Organická fáze se promyje vodou, vysuší se a odpaří se. Po krystalizaci ze směsi ethylacetátu a n-hexanu se získá 70 mg 3-[7-terc.butoxyformamido-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dionu o teplotě tání 159 až 163 °C,

Derivát furandionu, který se používá jako výchozí látka, se vyrobí následujícím postupem:

a) Suspenze 555 mg 8,9-dihydropyrido[1,2-a]indol-7(6H)-onu a 4,62 g octanu amonného v 15 ml methanolu se nechá reagovat s 250 mg natriumkyanborhydridu. Směs se míchá a potom se rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Organická fáze se vysuší a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Zbylý olej se chromatografuje na silikagelu za použití 10% methanolu v dichlormethanu jako elučního činidla. Získaný indolin se rozpustí v toluenu a k získanému roztoku se přidá 50 mg 10% paladia na uhlí a směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Katalyzátor se odfiltruje a promyje se toluenem. Spojené filtráty se odpaří. Získá se 170 mg 7-amino-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indolu.

b) 225 mg di-terc.butyldikarbonátu se za míchání přidá k roztoku 175 mg produktu z odstavce a) a 112 mg triethylaminu ve 20 ml dichlormethanu při teplotě 0 °C pod atmosférou dusíku. Po 18 hodinách se roztok promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se a odpaří se. Po krystalizaci z diethyletheru se získá 240 mg 7-terc.butoxyformamido-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indolu o teplotě tání 137 až 139 °C.

c) 127 mg oxalylchloridu se přidá k roztoku 240 mg produktu z odstavce b) ve 30 ml diethyletheru pod atmosférou dusíku. Po 10 minutách se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí ve 30 ml dichlormethanu. Přidá se 170 mg 1-methyl-3-indolyloctové kyseliny a 200 mg triethylaminu a směs se míchá 72 hodin. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se čistí chromatografickým na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a n-hexanu v poměru 1 : 2 jako elučního činidla. Krytalizací ze směsi ethylacetátu a n-hexanu se získá 100 mg 3-[7-terc.butoxyformamido-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)furan-2,5-dionu o teplotě tání 141 až 145 °C.

P ř í k l a d 37

Nasycený roztok chlorovodíku ve 30 ml ethylacetátu se za míchání přidá k suspenzi 60 mg derivátu pyrrolidionu z příkladu 36 v 50 ml ethylacetátu a směs se míchá 18 hodin. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se smísí s ethylacetátem. Získá se 35 mg 3-[7-amino-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion-hydrochloridu o teplotě tání 260 až 265 °C.

P ř í k l a d 38

Roztok 80 mg 3-[8-terc.butoxyformamido-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)furan-2,5-dion ve 2 ml dimethylformamidu a 2 ml 33% vodného amoniaku se zahřívá 1 hodinu na teplotu 100 °C. Získaný roztok se ochladí a získá se 60 mg 3-[8-terc.butoxyformamido-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dionu o teplotě tání 153 až 155 °C.

Derivát furandionu, který se používá jako výchozí látka, se vyrobí následujícím postupem:

- a) Roztok 300 mg hydroxidu sodného v 5 ml vody se za míchání přidá k roztoku 1,35 g karboxylátu z příkladu 1b) ve 25 ml ethanolu a směs se zahřívá 15 minut pod zpětným chladičem. Potom se ke směsi přidají 2 ml 2M roztoku chlorovodíkové kyseliny a 10 ml vody a sraženina se odfiltruje a vysuší se. Získá se 1,14 g 6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-8-karboxylové kyseliny o teplotě tání 244 až 246 °C.
- b) Suspenze 900 mg produktu z odstavce a) v 1 ml vody a 20 ml acetonu se ochladí na 0 °C a poté se k ní přidá 490 mg triethylaminu a poté 576 mg ethylchlorformiátu. Po 0,5 hodině se přidá 345 mg azidu sodného v 1 ml vody a směs

se míchá 1 hodinu při teplotě 0 °C. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se extrahuje dichlormethanem. Extrakty se odpaří a zbytek se čistí chromatografickým na silikagelu za použití dichlormethanu jako elučního činidla. Získaná pevná látka se rozpustí v 10 ml toluenu a toluenový roztok se zahřívá 4 hodiny pod atmosférou dusíku na teplotu 100 °C. Poté se rozpouštědlo odpaří. Získá se 700 mg 6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-8-isokyanátu o teplotě tání 87 až 89 °C.

c) 4 ml 2M roztoku hydroxidu sodného se přidají k roztoku 700 mg produktu z odstavce b) v 50 ml tetrahydrofuranu a roztok se míchá přes noc. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se extrahuje dichlormethanem. Dichlor^methanový extrakt se odpaří a získá se amin, který se rozpustí v dichlormethanu. K získanému roztoku se přidá 645 mg di-terc.butylkarbonátu a 300 ml triethylaminu při teplotě 0 °C a směs se nechá v průběhu 22 hodin za míchání zahřát na teplotu místnosti. Získaná směs se promyje roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a organická fáze se vysuší. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se extrahuje diethyletherem. Etherické extrakty se odpaří a pevná látka se smísí s petroletherem. Získá se 550 mg 8-terc.butoxyformamido-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indolu o teplotě tání 155 až 157 °C.

d) 256 mg oxalylchloridu se přikape k roztoku 550 mg produktu z odstavce c) v 10 ml diethyletheru při teplotě 0 °C pod atmosférou dusíku. Po 1 hodině se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v dichlormethanu. K získanému roztoku se přidá 363 mg 1-methyl-3-indolyloctové kyseliny a 390 mg triethylaminu a směs se míchá 40 hodin. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se čistí chromatografickým na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1 : 2 jako elučního činidla. Po krystalizaci ze směsi diethyletheru a petroletheru se získá 220 mg 3-[8-terc.butoxyformamido-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)furan-2,5-dionu o teplotě tání 155 až 160 °C.

P ř í k l a d 39

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 37 se z derivátu pyrroldionu z příkladu 38 získá 3-[8-amino-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion-hydrochlorid o teplotě tání 310 až 315 °C.

P ř í k l a d 40

Roztok 320 mg 3-[4-(2-acetoxyethyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-1-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-furan-2,5-dionu ve 2 ml dimethylformamidu a 2 ml 33%

vodného amoniaku se zahřívá 12 hodin na teplotu 140 °C. K ochlazené reakční směsi se přidá voda. Po filtraci se získá 210 mg 3-[4-(2-hydroxyethyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-1-yl)-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dionu o teplotě tání 214 až 215 °C (po krystalizaci z ethylacetátu).

Furandion; který se používá jako výchozí látka, se vyrobí následujícím postupem:

a) 25 ml 1,6M roztoku n-butyllithia v n-hexanu se při teplotě 0 °C pod atmosférou dusíku přidá k roztoku 4,04 g diisopropylaminu ve 20 ml tetrahydrofuranu. Po 10 minutách se roztok za míchání ochladí na teplotu -78 °C a přidá se roztok 9,28 g terc.butylacetátu ve 20 ml tetrahydrofuranu. Po 10 minutách se přidá 3,46 g 1,2,5,6-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-onu ve 20 ml tetrahydrofuranu a poté 8 ml bortrifluorid-diethyletherátu. Směs se míchá při teplotě -78 °C a potom se přidá 20 ml pyrrolidinu. Získaná směs se rozdělí mezi ethylacetát a vodu a organické extrakty se promyjí vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se a odpaří se. Zbytek se čistí chromatografováním na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1 : 3 jako elučního činidla. Získá se 4,1 g terc.butyl-(E)-(1,2,5,6-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-yliden)acetátu o teplotě tání 105 až 107 °C.

b) Roztok 4 g produktu z odstavce a) ve 400 ml methanolu se pod atmosférou dusíku protřepává s 280 mg 10% paladia na uhlí. Katalyzátor se odfiltruje a filtrát se odpaří. 1,99 g vzniklého oleje ve 100 ml diethyletheru se potom nechá reagovat s 5 ml 1M roztoku lithiualuminiumhydridu v diethyletheru, přičemž se směs míchá po dobu 2 hodin. Poté se ke směsi přidá voda a produkt se extrahuje ethylacetátem. Ethylacetátové extrakty se vysuší a zahustí se za sníženého tlaku. Získá se 1,44 g 1,2,5,6-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2,1-*ij*]chinolin-4-ethanolu.

c) 1,44 g produktu z odstavce b) ve 40 ml dichlormethanu se nechá reagovat s 10 ml acetanhydridu a 5 ml pyridinu. Roztok se míchá a potom se odpaří. Zbytek se rozpustí v dichlormethanu, vzniklý roztok se promyje vodou a organická fáze se oddělí, vysuší se a zahustí se. Získá se 1,65 g 4-(2-acetoxyethyl)-1,2,5,6-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2,1-*ij*]chinolinu.

d) Roztok 1,6 g produktu z odstavce c) v 50 ml xylenu a 100 mg 10% paladia na uhlí se zahřívá 12 hodin k varu pod zpětným chladičem. Katalyzátor se odfiltruje a filtrát se odpaří. Získá se 1,7 g 4-(2-acetoxyethyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-*ij*]chinolinu.

e) 935 mg oxalylchloridu se za míchání pod atmosférou

dusíku přidá k roztoku 1,7 g produktu z odstavce d) ve 45 ml dichlormethanu. Po 1 hodině se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v 90 ml dichlormethanu. K získanému roztoku se přidá 1,38 g 1-methyl-3-indolyloctové kyseliny a 1,48 g triethylaminu a směs se míchá 18 hodin. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se čistí chromatografickým na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1 : 2 jako elučního činidla. Krystalizací ze směsi methanolu a vody se získá 280 mg 3-[4-(2-acetoxyethyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-1-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)furan-2,5-dionu o teplotě tání 143 až 146 °C.

P ř í k l a d 41

Roztok 400 mg 3-[8-(terc.butoxyformamidomethyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)furan-2,5-dionu v 50 ml dimethylformamidu a 50 ml vody se nechá reagovat s 2,5 g hydroxylaminhydrochloridu a 2,5 g uhličitanu draselného za zahřívání roztoku na teplotu 100 °C. Poté se rozpouštědlo odpaří a odparek se rozpustí v dichlormethanu. Dichlormethanový roztok se promyje vodou a vysuší se. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se nechá vykrystalovat ze směsi ethylacetátu a petroletheru. Získá se 190 mg 3-[8-(terc.butoxyform-

amidomethyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-
-1-hydroxy-4-(1-methyl-3-indolyl)pyrrol-2,5-dionu o teplo-
tě tání 238 až 240 °C.

Výchozí derivát furandionu se vyrobí následující-
cím postupem:

a) 2,4 g anhydridu methansulfonové kyseliny a 2 ml
triethylaminu se za míchání přidají k roztoku 2,01 g
6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-8-methanolu ve 40 ml
dichlormethanu pod atmosférou dusíku. Po 18 hodinách se
směs promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného,
vysuší se a odpaří se. 1,8 g získaného oleje se rozpustí
v 10 ml isopropylalkoholu a 5 ml 33% vodného amoniaku a
směs se zahřívá 10 hodin na teplotu 80 °C. Rozpouštědlo
se potom odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí
mezi dichlormethan a nasycený roztok hydrogenuhličitanu
sodného. Organická fáze se vysuší a odpaří se. Získá se
1,3 g 8-aminomethyl-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indolu
o teplotě tání 85 až 90 °C.

b) 1,09 g di-terc.butyldikarbonátu se za míchání
přidá k roztoku 890 mg 8-aminomethyl-6,7,8,9-tetrahydropy-
rido[1,2-a]indolu a 920 mg triethylaminu v 60 ml dichlor-
methanu při teplotě 0 °C pod atmosférou dusíku. Po 72 ho-
dinách se organická fáze promyje nasyceným roztokem hydro-
genuhličitanu sodného, vysuší se a odpaří se. Zbytek se

nechá vykrytalovat z petroletheru. Získá se 1,03 g 8-(terc.butoxyformamidomethyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indolu o teplotě tání 80 až 85 °C.

c) 445 mg oxalylchloridu se přikape k roztoku 1 g produktu z odstavce b) ve 20 ml diethyletheru pod atmosférou dusíku při teplotě 0 °C. Po jedné hodině se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v dichlormethanu. K dichlormethanovému roztoku se přidá 630 mg 1-methyl-3-indolyloctové kyseliny a 920 µl triethylaminu a směs se míchá 72 hodiny. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se čistí chromatografováním na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1 : 2 jako elučního činidla. Vzniklá pevná látka se nechá vykrytalovat z diethyletheru. Získá se 315 mg 3-[8-(terc.butoxyformamidomethyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)furan-2,5-dionu o teplotě tání 124 až 126 °C.

P ř í k l a d 42

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 37 se z produktu z příkladu 41 získá 3-[8-aminomethyl-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-1-hydroxy-4-(1-methyl-3-indolyl)pyrrol-2,5-dion-hydrochlorid o teplotě tání 280 až 282 °C.

P ř í k l a d 43

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 11 se z produktu z příkladu 40 získá 3-[4-(2-amidinoethioethyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-1-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion-methansulfonát o teplotě tání 185 až 190 °C.

P ř í k l a d 44

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 2 se z produktu z příkladu 40 získá 3-[4-(2-aminoethyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-1-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion-hydrochlorid o teplotě tání 193 až 195 °C.

P ř í k l a d 45

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 2 se z produktu z příkladu 26 získá 3-[8-aminomethyl-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(3-benzo[b]thienyl)-1H-pyrrol-2,5-dion-hydrochlorid o teplotě tání 285 až 287 °C.

P ř í k l a d 46

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 1, odstavec 1), se z 3-[8-acetoxymethyl-6,7,8,9-tetrahydro-pyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(2-naftyl)furan-2,5-dionu (získaného způsobem popsáným v posledním odstavci příkladu 1, avšak za použití 2-naftyloctové kyseliny místo 1-methyl-3-indolyloctové kyseliny) získá 3-[6,7,8,9-tetrahydro-8-hydroxymethylpyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(2-naftyl)-1H-pyrrol-2,5-dion o teplotě tání 260 až 263 °C.

P ř í k l a d 47

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 2 se z produktu z příkladu 46 získá 3-[8-aminomethyl-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(2-naftyl)-1H-pyrrol-2,5-dion-hydrochlorid o teplotě tání vyšší než 300 °C.

P ř í k l a d 48

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 10 se z produktu z příkladu 27 získá 3-[8-aminomethyl-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-1-yl]-4-(1-naftyl)-1H-pyrrol-2,5-dion o teplotě tání 167 až 169 °C.

P ř í k l a d 49

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 1, odstavec 1), se z 1,3 g 3-[9-acetoxymethyl-7,8,9,10-tetrahydro-6H-azepino[1,2-a]indol-11-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-furan-2,5-dionu získá 520 mg 3-[7,8,9,10-tetrahydro-9-hydroxymethyl-6H-azepino[1,2-a]indol-11-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dionu o teplotě tání 268 až 270 °C.

Derivát furandionu, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím postupem:

a) Roztok 18,9 g ethylindol-2-karboxylátu ve 100 ml dimethylformamidu se přidá k suspenzi 2,64 g hydridu sodného v 50 ml dimethylformamidu. Po 1 hodině se přikape roztok 20,9 g ethyl-5-bromvalerátu ve 100 ml dimethylformamidu. Po 48 hodinách se směs vylije do vody, provede se extrakce dichlormethanem a spojené dichlormethanové extrakty se promyjí vodou, vysuší se a zahustí se. Získá se 26,2 g ethyl-1-(4-ethoxykarbonylbutyl)indol-2-karboxylátu.

b) Roztok produktu z odstavce a) v 50 ml tetrahydrofuranu se za míchání přidá k suspenzi 11,2 g terc.butoxidu draselného ve 150 ml tetrahydrofuranu. Po 36 hodinách se směs zahustí a zbytek se vylije do směsi vody a diethyletheru. Organická fáze se vysuší a zahustí se. Chromatografáním zbytku na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 9 : 1 jako elučního činidla se získá

pevná látka, která se překrystaluje ze směsi ethylacetátu a n-hexanu. Získá se 6,1 g ethyl-7,8-dihydro-10-hydroxy-6H-azepino[1,2-a]indol-9-karboxylátu o teplotě tání 74 až 81 °C.

c) K roztoku 5,5 g produktu z odstavce b) ve 200 ml ethanolu se přidá Raney-nikl v množství 11 dávek na špičce špachtle a 400 ml vody. Směs se zahřívá 4 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Ochlazená směs se zfiltruje a zbytek na filtru se promyje ethylacetátem. Filtrát se extrahuje ethylacetátem. Spojené extrakty se vysuší a odpaří se. Získá se olej, který se čistí chromatografováním na silikagelu za použití dichlormethanu jako elučního činidla. Získá se 2,5 g ethyl-7,8,9,10-tetrahydro-6H-azepino[1,2-a]indol-9-karboxylátu o teplotě tání 69 až 70 °C.

d) Roztok produktu z odstavce c) v 50 ml tetrahydrofuranu se přikape ke směsi 0,45 g lithiualuminiumhydridu ve 20 ml tetrahydrofuranu. Směs se míchá 2 hodiny a po přidání vody se extrahuje diethyletherem. Spojené extrakty se vysuší a odpaří se. Chromatografováním odparku na silikagelu za použití dichlormethanu jako elučního činidla se získá 1,90 g 7,8,9,10-tetrahydro-9-hydroxymethyl-6H-azepino[1,2-a]indolu o teplotě tání 109 až 111 °C.

e) K roztoku 1,8 g produktu z odstavce d) ve 100 ml diethyletheru se při teplotě 0°C přidá 1,70 g acetanhydridu a 0,66 g pyridinu. Po 8 hodinách se přidá dalších 5 g pyridinu a směs se míchá 76 hodin. Rozpouštědlo se potom odstraní odpařením za sníženého tlaku a zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití dichlormethanu jako elučního činidla. Získá se 1,98 g 9-acetoxymethyl-7,8,9,10-tetrahydro-6H-azepino[1,2-a]indolu o teplotě tání 65°C .

f) Roztok 1,90 g produktu z odstavce e) v 50 ml dichlormethanu se ochladí na teplotu 0°C a k získanému roztoku se přidá 1,03 g oxalylchloridu. Po 2 hodinách se rozpouštědlo odpaří, zbytek po odpaření se rozpustí^v dichlormethanu a přikape se roztok 1,5 g 1-methylindol-3-octové kyseliny a 1,86 g triethylaminu v dichlormethanu. Směs se odpaří a zbytek po odpaření se chromatografuje na silikagelu za použití dichlormethanu obsahujícího objemově 5 % methanolu jako elučního činidla. Získaná pevná látka se nechá vykrytalovat ze směsi ethylacetátu a n-hexanu. Získá se 1,55 g 3-[9-acetoxymethyl-7,8,9,10-tetrahydro-6H-azepino[1,2-a]indol-11-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)furan-2,5-dionu o teplotě tání 164 až 166°C .

P ř í k l a d 50

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 12 se z 0,50 g 3-[7,8,9,10-tetrahydro-6H-azepino[1,2-a]-indol-11-yl]-3-(1-methyl-3-indolyl)furan-2,5-dionu získá 0,43 g 3-[7,8,9,10-tetrahydro-6H-azepino[1,2-a]indol-11-yl]-3-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dionu o teplotě tání vyšší než 300 °C.

Derivát furandionu, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím postupem:

1,5 g oxalylchloridu se přikape k ledem ochlazenému roztoku 2,0 g 7,8,9,10-tetrahydro-6H-azepino[1,2-a]-indolu (srov. J. Org. Chem. 33, 1968, 4286) v 50 ml dichlormethanu. Směs se míchá po dobu 2 hodin. Rozpouštědlo se potom odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v dichlormethanu. K získanému roztoku se přidá roztok 2,2 g 1-methyl-3-indolyloctové kyseliny a 2,73 g triethylamin v 50 ml dichlormethanu. Směs se míchá a potom se odpaří. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití dichlormethanu jako elučního činidla. Získá se 1,0 g 3-[7,8,9,10-tetrahydro-6H-azepino[1,2-a]indol-11-yl]-3-(1-methyl-3-indolyl)furan-2,5-dionu o teplotě tání 257 až 259 °C.

P ř í k l a d 51

K roztoku 150 mg produktu z příkladu 49 a 146 mg 2,6-lutidinu v 50 ml dichlormethanu se přikape roztok an 290 mg anhydridu trifluormethansulfonové kyseliny při teplotě 0 °C. Po 3 hodinách se přidá 25 ml 33% vodného amoniaku, směs se míchá 16 hodin, potom se extrahuje dichlormethanem a spojené extrakty se vysuší a odpaří se. Chromatografováním zbytku na silikagelu za použití směsi dichlormethanu, methanolu, octové kyseliny a vody v poměru 90 : 18 : 3 : 2 se získá 50 mg 3-(19-aminomethyl-7,8,9,10-tetrahydro-6H-azepino[1,2-a]indol-11-yl)-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dionacetátu o teplotě tání 215 °C (rozklad).

P ř í k l a d 52

Směs 40 mg produktu z příkladu 51, 20 ml hydrogenuhličitanu sodného a 25 mg 3,5-dimethyl-N²-nitro-1-pyrazol-1-karboxamidu v 10 ml ethanolu se zahřívá 16 hodin k varu pod zpětným chladičem, poté se směs odpaří a zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 9 : 1 jako elučního činidla. Získá se 15 mg 3-(1-methyl-3-indolyl)-4-[7,8,9,10-tetrahydro-9-(2-nitroguanidinomethyl)-6H-azepino[1,2-a]indol-11-yl]-1H-pyrrol-2,5-dionu o teplotě tání 177 až 178 °C.

P ř í k l a d 53

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 1, odstavec 1), se z 0,20 g 3-[8-acetoxymethyl-7,8,9,10-tetrahydro-6H-azepino[1,2-a]indol-11-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)furan-2,5-dionu získá 60 mg 3-[7,8,9,10-tetrahydro-8-hydroxymethyl-6H-azepino[1,2-a]indol-11-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dionu o teplotě tání 109 až 111 °C.

Derivát furandionu, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím postupem:

a) Roztok 5 g ethyl-6,7-dihydro-9-hydroxypyrido-[1,2-a]indol-8-karboxylátu (vyrobeného způsobem popsaným v příkladu 1) ve 200 ml dimethylformamidu se nechá reagovat s 550 mg hydridu sodného. Směs se míchá pod atmosférou dusíku a potom se k ní přidá roztok 3,6 g ethylbromacetátu v 50 ml dimethylformamidu. Po 16 hodinách se směs vylije do vody a směs se extrahuje diethyletherem. Spojené extrakty se promyjí vodou, vysuší se a odpaří se. Získá se 4,4 g ethyl-8-ethoxykarbonyl-6,7,8,9-tetrahydro-9-oxopyrido[1,2-a]indol-8-acetát.

b) Roztok 5,0 g produktu z odstavce a) ve 200 ml

tetrahydrofuranu se přikape za míchání k roztoku 2,0 g terc.butoxidu draselného v 50 ml tetrahydrofuranu. Směs se míchá a poté se k ní přidá 1 ml ledové kyseliny octové. Reakční směs se vylije do vody a extrahuje se dichlormethanem. Spojené extrakty se vysuší a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 95 : 5 jako elučního činidla. Získá se 3,0 g diethyl-7,8-dihydro-10-hydroxy-6H-azepino-[1,2-a]indol-8,9-dikarboxylátu.

c) Směs 2,8 g produktu z odstavce b) a 0,5 g kyseliny borité se zahřívá nejprve na teplotu 150 °C a později na teplotu 170 °C. K ochlazené směsi se přidá ledová voda a směs se extrahuje dichlormethanem. Spojené dichlormethanové extrakty se vysuší a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 95 : 5 jako elučního činidla. Získá se 2,1 g ethyl-7,8,9,10-tetrahydro-10-oxo-6H-azepino[1,2-a]indol-8-karboxylátu.

d) 2,1 g produktu z odstavce c) se rozpustí v 80 ml ethanolu a k získanému roztoku se přidá Raney-níkl v množství 4 dávek na špičce špachtle a 50 ml vody. Směs se potom zahřívá 4 hodiny k varu pod zpětným chladičem, potom se ochladí a zfiltruje se. Zbytek na filtru se promyje ethyl-

acetátem, filtráty se extrahují ethylacetátem a spojené extrakty se vysuší a odpaří se. Chromatografováním zbytku na silikagelu za použití dichlormethanu jako elučního činidla se získá 0,89 g ethyl-7,8,9,10-tetrahydro-6H-azepino[1,2-a]indol-8-karboxylátu.

e) 0,85 g produktu z odstavce d) se rozpustí v 50 ml tetrahydrofuranu a získaný roztok se za míchání přikape k suspenzi 140 mg lithiualuminiumhydridu v 50 ml tetrahydrofuranu. Po přidání vody se směs extrahuje diethyletherem. Spojené extrakty se vysuší a odpaří se. Chromatografováním zbytku na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 95 : 5 se získá 0,70 g 7,8,9,10-tetrahydro-8-hydroxymethyl-6H-azepino[1,2-a]indolu o teplotě tání 90 až 91 °C.

f) 0,70 g produktu z odstavce e) se nechá reagovat s 0,66 g acetanhydridu a 0,39 g pyridinu v 50 ml diethyletheru. Potom se ke směsi přidá 1 g pyridinu a 1 g octové kyseliny a směs se míchá 16 hodin, potom se odpaří a zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití dichlormethanu jako elučního činidla. Získá se 0,60 g 8-acetoxymethyl-7,8,9,10-tetrahydro-6H-azepino[1,2-a]indolu o teplotě tání 77 až 79 °C.

g) K roztoku 0,60 g produktu z odstavce f) v 50 ml dichlormethanu se přikape 0,33 g oxalylchloridu. Po 2 hodinách při 10 °C se roztok odpaří a zbytek se rozpustí v dichlormethanu a tento roztok se přidá k roztoku 0,49 g 1-methylindol-3-octové kyseliny a 0,59 g triethylaminu v dichlormethanu. Po 16 hodinách se směs odpaří a zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 95 : 5. Získá se 0,51 g 3-[8-acetoxymethyl-7,8,9,10-tetrahydro-6H-azepino[1,2-a]indol-11-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)furan-2,5-dionu o teplotě tání 70 °C.

P ř í k l a d 54

K roztoku 60 mg produktu z příkladu 53 a 60 mg 2,6-lutidinu ve 25 ml dichlormethanu se při teplotě 0 °C přikape roztok 116 mg anhydridu trifluormethansulfonové kyseliny ve 25 ml dichlormethanu. Po 3 hodinách se přidá 25 ml vodného amoniaku. Organická fáze se vysuší a potom se zahustí. Chromatografováním zbytku na silikagelu se získá 30 mg 3-[8-aminomethyl-7,8,9,10-tetrahydro-6H-azepino[1,2-a]indol-11-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dionacetátu o teplotě tání 162 až 163 °C.

P ř í k l a d 55

K roztoku 0,64 g produktu z příkladu 1 a 0,4 ml 2,4,6-kolidinu ve 20 ml dichlormethanu se přikape roztok 0,75 g anhydridu trifluormethansulfonové kyseliny v 10 ml dichlormethanu při teplotě 0 °C. Po 2,5 hodině se směs smísí s přísávkem 3 ml piperidinu a míchá se 16 hodin. Odpařením a chromatografováním zbytku na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru od 98 : 2 až do 50 : 50 jako elučního činidla se získá 340 mg 3-[6,7,8,9-tetrahydro-8-(1-piperidinomethyl)pyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dionu. Reakcí tohoto produktu s nasyceným roztokem chlorovodíku v ethylacetátu se získá hydrochlorid o teplotě tání 294 °C (rozklad).

P ř í k l a d 56

K roztoku 0,8 g produktu z příkladu 1 a 0,44 g 2,4,6-kolidinu ve 30 ml dichlormethanu se při teplotě 0 °C přikape roztok 0,9 g anhydridu trifluormethansulfonové kyseliny v 10 ml dichlormethanu. Po 1,5 hodine se směs smísí s přísávkem 3,64 g diisopropylaminu, míchá se 16 hodin a potom se promyje vodou a nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se a odpaří se. Pevná látka se rozpustí v ethylacetátu a k ethylacetátovému roztoku se přidá nasycený roztok chlorovodíku v ethylacetátu. Odstra-

něním rozpouštědla za sníženého tlaku se získá 260 mg 3-[6,7,8,9-tetrahydro-8-(diisopropylaminomethyl)pyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1 methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion-hydrochloridu o teplotě tání 187 °C (rozklad).

P ř í k l a d 57

K roztoku 1,0 g 3-[8-acetoxymethyl-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(3-benzofuranyl)furan-2,5-dionu ve 100 ml chloroformu se přidá 13,8 ml hexamethyldisilazanu a 2,73 ml methanolu a směs se zahřívá za míchání pod atmosférou dusíku na teplotu 50 °C. Potom se přidá dalších 13,8 ml hexamethyldisilazanu a 2,73 ml methanolu a v zahřívání se pokračuje po dobu 16 hodin. Poté se ještě dvakrát přidají stejná množství hexamethyldisilazanu a methanolu a směs se udržuje 24 hodin na teplotě 50 °C. Potom se přidá 20 ml methanolu a směs se zahřívá 15 minut k varu pod zpětným chladičem, poté se ochladí a odpaří se, sraženina se odfiltruje a postupně se smísí s ethylacetátem a methanolem. Získá se 630 mg 3-[8-acetoxymethyl-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(3-benzofuranyl)-1H-pyrrol-2,5-dionu o teplotě tání 234 až 237 °C.

Derivát furandionu, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem:

1,7 g oxalylochloridu se přikape pod atmosférou dusíku k roztoku 3,3 g 8-acetoxymethyl-6,7,8,9-tetrahydro-pyrido[1,2-a]indolu ve 200 ml diethyletheru. Po 15 minutách se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v dichlormethanu. K tomuto roztoku se přidá 2,4 g 3-benzofuranyloctové kyseliny a 5,6 ml triethylaminu a směs se míchá přes noc. Potom se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku a zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1 : 2 jako elučního činidla. Krystalizací zbytku ze směsi ethylacetátu a petroletheru se získá 1,62 g 3-[8-acetoxymethyl-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(3-benzofuranyl)furan-2,5-dionu o teplotě tání 214 až 215 °C.

P ř í k l a d 58

K roztoku 300 mg produktu z příkladu 57 ve 40 ml methanolu se přidá 5 ml 2M roztoku hydroxidu sodného. Po 10 minutách se směs okyselí 5 ml 2M roztoku chlorovodíkové kyseliny a methanol se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Organická fáze se promyje roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a poté se vysuší, roztok se odpaří a sraženina se odfiltruje. Získá se 190 mg 3-(3-benzofuranyl)-4-[6,7,8,9-tetrahydro-8-hydroxymethylpyrido[1,2-a]indol-10-yl]-1H-pyrrol-2,5-dionu o teplotě tání 246 až 248 °C.

P ř í k l a d 59

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 2 se z produktu z příkladu 58 získá 3-[8-aminomethyl-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(3-benzofuranyl)-1H-pyrrol-2,5-dion-hydrochlorid o teplotě tání 210 až 212 °C.

P ř í k l a d 60

K 118 mg anhydridu trifluormethansulfonové kyseliny ve 20 ml dichlormethanu se při teplotě 0 °C pod atmosférou dusíku přidá suspenze 90 mg produktu z příkladu 26 a 45 mg kolidinu ve 20 ml dichlormethanu. Po 45 minutách se přidá 0,41 ml 40% roztoku dimethylaminu ve vodě, směs se míchá 1,5 hodiny, roztok se promyje vodou a roztokem hydrogenličitanu sodného a potom se vysuší a odpaří se. Vzniklé krystaly se odfiltrují a vysuší se. Získá se 60 mg 3-(3-benzo[b]thienyl)-4-[6,7,8,9-tetrahydro-8-dimethylaminomethylpyrido[1,2-a]indol-10-yl]-1H-pyrrol-2,5-dionu o teplotě tání 285 až 286 °C.

P ř í k l a d 61

K 546 mg anhydridu trifluormethansulfonové kyseliny v 80 ml dichlormethanu se při teplotě 0 °C pod atmosfé-

rou dusíku přidá suspenze 400 mg produktu z příkladu 19 a 208 mg kolidinu ve 120 ml dichlormethanu. Po 1 hodině se přidá 1,9 ml 50% vodného dimethylaminu a směs se míchá 3 hodiny, rozpouštědlo se odstraní a zbytek se čistí chromatografáním na silikagelu za použití směsi dichlormethanu, methanolu a acetonu v poměru 88 : 10 : 2 jako elučního činidla. Smísením s ethylacetátem a následujícím překrystalováním z methanolu se získá 295 mg 3-[2,3-dihydro-2-dimethylamino-methyl-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-9-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion-trifluormethansulfonátu o teplotě tání 323 až 325 °C.

P ř í k l a d 62

Roztok 400 mg 3-[8-kyan-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)furan-2,5-dionu ve 12 ml dimethylformamidu a 12 ml 33% vodného amoniaku se zahřívá 3 hodiny na teplotu 140 °C. Směs se poté ochladí a vzniklá pevná látka se odfiltruje a vysuší se. Získá se 275 mg 3-[8-kyan-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dionu o teplotě tání 312 až 313 °C.

Derivát furandionu, který se používá jako výchozí látka, se získá následujícím způsobem:

a) Suspenze 4,0 g produktu z příkladu 38a) v 4,4 ml vody a 84 ml acetonu se ochladí na teplotu 0 °C a přidá se k ní 2,18 g triethylaminu a potom 2,56 g ethylchlorformiátu. Vzniklý roztok se míchá pod atmosférou dusíku. Poté se přidá 0,9 ml 33% vodného amoniaku a směs se nechá zahřát na teplotu místnosti. Poté se přidá dalších 0,5 ml 33% vodného amoniaku a v míchání se pokračuje. Rozpouštědlo se odpaří, zbytek se extrahuje dichlormethanem a organická fáze se promyje vodou, vysuší se a odpaří se. Získá se 2,8 g 6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-8-karboxamidu o teplotě tání 179 až 181 °C.

b) 991 mg anhydridu trifluoroctové kyseliny se při teplotě 10 °C přikape k suspenzi 1,0 g produktu z odstavce a) v 15 ml dioxanu. Směs se potom rozdělí mezi dichlormethan a vodu, organická fáze se vysuší a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Získaný olej se chromatografuje na silikage-lu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1 : 1 jako elučního činidla. Získá se 740 mg 6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-8-karbonitrilu o teplotě tání 116 až 118 °C.

c) 518 mg oxalylchloridu se přidá k roztoku 800 mg produktu z příkladu 62 odstavce b) ve 100 ml diethyletheru pod atmosférou dusíku. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se rozpustí v dichlormethanu. K získanému roztoku se přidá 771 mg 1-methyl-3-indolyloctové kyseliny a 1,24 g triethylaminu, směs se míchá přes noc, rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se čistí chromatografováním na silikagelu za

použití 10% methanolu v dichlormethanu jako elučního činidla. Frakce obsahující žádaný produkt se odpaří a krystaly se odfiltrují a vysuší se. Získá se 560 mg 3-[8-kyan-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-furan-2,5-dionu o teplotě tání 309 až 311 °C.

P ř í k l a d 63

Do roztoku 200 mg produktu z příkladu 62 ve 250 ml methanolu se při teplotě 0 °C zavádí plynný chlorovodík. Rozpouštědlo se potom odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v 50 ml dichlormethanu a 250 ml ethanolu. Poté se do roztoku zavádí plynný amoniak a pak se rozpouštědlo odpaří. Zbytek se čistí chromatografváním na silikagelu za použití směsi dichlormethanu, methanolu, octové kyseliny a vody v poměru 90 : 18 : 3 : 2 jako elučního činidla. Smísením s ethylacetátem se získá 75 mg 3-[8-amidino-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion-hydrochloridu o teplotě tání 237 až 239 °C.

P ř í k l a d 64

Roztok 50 mg 3-[8-karbamoyl-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl 3-indolyl)furan-2,5-dionu ve 4 ml dimethylformamidu a 4 ml 33% vodného amoniaku

se zahřívá na teplotu 140 °C. Směs se extrahuje ethylacetátem a organická fáze se promyje vodou a potom se vysuší. Maximální množství rozpouštědla se odpaří a vzniklá sraženina se odfiltruje a vysuší se. Získá se 20 mg 3-[8-[karbamoyl-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dionu o teplotě tání 315 až 316 °C.

Derivát furandionu, který se používá jako výchozí látka, se vyrobí následujícím postupem:

178 mg oxalylchloridu se přidá k roztoku 300 ml produktu z příkladu 62a) ve 40 ml dichlormethanu pod atmosférou dusíku. Potom se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku a zbytek po odpaření se rozpustí v dichlormethanu. K získanému roztoku se přidá 265 mg 1-methyl-3-indolyloctové kyseliny a 424 mg triethylaminu a směs se míchá 60 hodin. Poté se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku a zbytek se čistí chromatografickým na silikagelu za použití 10% methanolu v dichlormethanu jako elučního činidla. Krystalizací z ethylacetátu se získá 70 mg 3-[8-karbamoyl-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)furan-2,5-dionu o teplotě tání 307 až 309 °C.

P ř í k l a d 65

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 1, odstavec 1), se z 3-[8-acetoxymethyl-6,7,8,9-tetrahydro-

pyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(5-methoxy-1-methyl-3-indolyl)-furan-2,5-dionu získá 3-[6,7,8,9-tetrahydro-8-hydroxymethyl-pyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(5-methoxy-1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion o teplotě tání 300 až 303 °C.

Derivát furandionu, který se používá jako výchozí látka, se získá následujícím způsobem:

0,4 ml oxalylchloridu se přikape k roztoku 906 mg 8-acetoxymethyl-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indolu ve 35 ml diethyletheru pod atmosférou dusíku. Potom se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v dichlormethanu. K získanému roztoku se přidá 940 mg 5-methoxy-1-methyl-3-indolyloctové kyseliny a 1,16 ml triethylaminu a směs se míchá 40 hodin. Potom se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku a zbytek se čistí chromatografickým na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a n-hexanu v poměru 1 : 2 jako elučního činidla. Krystalizací ze směsi ethylacetátu a petroletheru se získá 250 mg 3-[8-acetoxymethyl-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(5-methoxy-1-methyl-3-indolyl)furan-2,5-dionu o teplotě tání 259 až 261 °C.

P ř í k l a d 66

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 2 se z produktu z příkladu 65 získá 3-[8-aminomethyl-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(5-methoxy-1-methyl-

-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion-hydrochlorid o teplotě tání 268 až 270 °C.

P ř í k l a d 67

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 1, odstavec 1), se z 3-[8-acetoxymethyl-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(5-brom-1-methyl-3-indolyl)furan-2,5-dionu získá 3-[6,7,8,9-tetrahydro-8-hydroxymethylpyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(5-brom-1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion o teplotě tání 316 až 318 °C.

Derivát furandionu, který se používá jako výchozí látka, se získá následujícím způsobem:

a) 500 mg disperze hydridu sodného v minerálním oleji se přidá k roztoku 1 g 5-bromindol-3-octové kyseliny v 50 ml tetrahydrofuranu a směs se míchá pod atmosférou dusíku po dobu 1 hodiny. Potom se přidá 820 mg methyljodidu a směs se míchá 24 hodin pod atmosférou dusíku. Poté se přidá 5 ml vody a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, ke zbytku se přidá 2M roztok chlorovodíkové kyseliny a vzniklá sraženina se odfiltruje, promyje se n-hexanem a vysuší se. Vzniklá pevná látka se překrystaluje z diethyletheru. Získá se 5-brom-1-methyl-3-indolyloctové kyselina o teplotě tání 192 až 194 °C.

b) 500 mg oxalylchloridu se přidá k roztoku 900 mg produktu z odstavce a) ve 100 ml diethyletheru pod atmosférou

dusíku. Potom se rozpouštědlo odpaří a zbytek se rozpustí v dichlormethanu. K získanému roztoku se přidá 800 mg produktu z odstavce a) a 810 mg triethylaminu a směs se míchá 48 hodin, rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se čistí chromatografickým na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a n-hexanu v poměru 1 : 1 jako elučního činidla. Krystalizací získané pevné látky z ethylacetátu se získá 400 mg 3-[8-acetoxymethyl-6,7 8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(5-brom-1-methyl-3-indolyl)furan-2,5-dionu o teplotě tání 215 až 220 °C.

P ř í k l a d 68

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 2 se z produktu z příkladu 67 získá 3-[8-aminomethyl-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(5-brom-1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion-hydrochlorid o teplotě tání vyšší než 310 °C.

P ř í k l a d 69

Roztok 200 mg 3-[7-(2-acetoxyethyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)furan-2,5-dionu ve 2 ml dimethylformamidu a 1 ml 33% vodného amoniaku se zahřívá na teplotu 140 °C, poté se k získanému ochlazenému roztoku přidá 1 ml 2M roztoku hydroxidu sodného

a směs se míchá po dobu 2 hodin. Poté se reakční směs okyselí 2M roztokem chlorovodíkové kyseliny a odpaří se. Zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a vodu a organická fáze se vysuší, rozpouštědlo se odpaří a vzniklá pevná látka se smísí s ethylacetátem. Získá se 115 mg 3-[6,7,8,9-tetrahydro-7-(2-hydroxyethyl)pyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dionu o teplotě tání 236 až 238 °C.

Derivát furandionu, který se používá jako výchozí látka, se získá následujícím způsobem:

a) 400 mg 60% disperze hydridu sodného v minerálním oleji se přidá k roztoku 2,24 g triethylfosfonoacetátu ve 40 ml dimethoxyethanu pod atmosférou dusíku. Potom se roztok ochladí na teplotu 0 °C a k takto ochlazenému roztoku se přidá 1,85 g produktu z příkladu 35d) v 10 ml dimethoxyethanu. Směs se míchá přes noc a potom se odpaří, zbytek se rozpustí v dichlormethanu a poté se dichlormethanový roztok promyje vodou, vysuší se a odpaří se. Zbytek se čistí chromatografickým na silikagelu za použití směsi diethyletheru a petroletheru v poměru 1 : 3 jako elučního činidla. Získá se 1,55 g směsi ethyl-(E) a (Z)-(6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-7-yliden)acetátu. Roztok 1,4 g tohoto produktu z ethanolu se protřepává s 280 mg 10% paladia na uhlí pod atmosférou vodíku, poté se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří. Získá se 1,2 g ethyl-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-7-acetátu o teplotě tání 66 až 68 °C po krystalizaci ze směsi diethyletheru a petroletheru.

b) K roztoku 1,2 g produktu z odstavce a) ve 100 ml diethyletheru se přidá 3,5 ml 1M roztoku lithiualuminiumhydridu v diethyletheru a po jedné hodině míchání se přidá 50 ml vodného chloridu amonného. Směs se extrahuje diethyletherem a organická fáze se vysuší a odpaří se. Získá se 1,01 g 6,7,8,9-tetrahydro-7-(2-hydroxyethyl)pyrido[1,2-a]indolu o teplotě tání 70 až 72 °C po krystalizaci ze směsi diethyletheru a petrol-etheru.

c) K roztoku 1,04 g produktu z odstavce b) ve 30 ml dichlormethanu se přidá 6 ml acetanhydridu ve 3 ml pyridinu a roztok se míchá pod atmosférou dusíku, potom se směs odpaří k suchu a odparek se rozpustí v dichlormethanu. Organická fáze se promyje 2M roztokem chlorovodíkové kyseliny a vodou, vysuší se a odpaří se. Zbytek se čistí chromatografováním na silikagelu za použití směsi diethyletheru a petroletheru v poměru 1 : 4. Získá se 550 mg 7-(2-acetoxyethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-pyrido[1,2-a]indolu.

d) 250 μ l oxalylchloridu se přidá k roztoku 670 mg produktu z odstavce c) ve 12 ml dichlormethanu pod atmosférou dusíku. Potom se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v dichlormethanu. K získanému roztoku se přidá 493 mg 1-methyl-3-indolyloctové kyseliny a 527 mg triethylaminu a směs se míchá, potom se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku a zbytek se čistí chromatografováním na sili-

kagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru v poměru 1 : 2 jako elučního činidla. Získá se 350 mg 3-[7-(2-acetoxyethyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)furan-2,5-dionu o teplotě tání 182 až 184 °C po krystalizaci z ethylacetátu.

P ř í k l a d 70

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 2 se z produktu z příkladu 69 získá 3-[7-(2-aminoethyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion-hydrochlorid o teplotě tání 240 až 242 °C.

P ř í k l a d 71

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 1, odstavec 1), se z 3-[8-acetoxymethyl-6,7,8,9-tetrahydro-2-methoxypyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)furan-2,5-dionu získá 3-[6,7,8,9-tetrahydro-8-hydroxymethyl-2-methoxypyrido-[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion o teplotě tání 195 až 197 °C.

Derivát furandionu, který se používá jako výchozí látka, se získá následujícím způsobem:

- a) 2 g 60% hydridu sodného v minerálním oleji se promyje n-hexanem a po dekantaci se suspendují ve 100 ml dimethyl-

formamidu pod atmosférou dusíku. Poté se k získané suspenzi přidá roztok 10 g ethyl-5-methoxyindol-2-karboxylátu ve 100 ml dimethylformamidu a směs se míchá. Poté se přidá 9,8 g ethyl-4-brombutyrátu a směs se míchá po dobu 2 hodin, potom se ochladí a přidá se k ní 50 ml 1M roztoku chlorovodíkové kyseliny a 400 ml vody. Směs se extrahuje diethyletherem a spojené extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného. Organická fáze se vysuší a odpaří se. Roztok získaného oleje v tetrahydrofuranu se přidá ke směsi 5,2 g terc.butoxidu draselného ve 200 ml tetrahydrofuranu pod atmosférou dusíku. Potom se směs ochladí a zneutralizuje se 1M roztokem chlorovodíkové kyseliny. Ke směsi se přidá voda a provede se extrakce diethyletherem. Spojené extrakty se promyjí vodou a roztokem chloridu sodného a potom se vysuší. Odpařením rozpouštědla a krystalizací zbytku z ethylacetátu se získá 6,7 g ethyl-6,7-dihydro-9-hydroxy-2-methoxypyrido[1,2-a]indol-8-karboxylátu o teplotě tání 157 až 160 °C.

b) 5 g produktu z odstavce a) ve 200 ml ethanolu se nechá pod atmosférou dusíku reagovat s Raney-niklem v množství 10 dávek na špičce špachtle a 100 ml vody. Suspenze se zahřívá k varu pod zpětným chladičem, potom se ochladí a zfiltruje se. Pevná látka se promyje ethylacetátem a těkavé podíly ze spojených filtrátů se odstraní za sníženého tlaku. Vodná suspenze se extrahuje ethylacetátem, spojené extrakty se promyjí

roztokem chloridu sodného a vysuší se. Odpařením rozpouštědla a krystalizací zbytku z methanolu se získá 2,41 g ethyl-6,7,8,9-tetrahydro-2-methoxypyrido[1,2-a]indol-8-karboxylátu o teplotě tání 104 až 105 °C.

c) K roztoku 2,3 g produktu z odstavce b) ve 25 ml tetrahydrofuranu se přidá suspenze 260 mg lithiualuminiumhydridu ve 20 ml tetrahydrofuranu pod atmosférou dusíku. Potom se ke směsi přidá 10 ml ethylacetátu a 20 ml vody, směs se okyselí přidáním 1M roztoku kyseliny chlorovodíkové na pH 3 a extrahuje se diethyletherem. Spojené extrakty se promyjí vodou a vysuší se. Odpařením rozpouštědla se získá 1,85 g 6,7,8,9-tetrahydro-2-methoxypyrido[1,2-a]indol-8-methanolu o teplotě tání 95 až 96 °C (po krystalizaci ze směsi ethylacetátu a n-hexanu).

d) 1 g produktu z odstavce c) v 10 ml pyridinu se nechá reagovat s 1,5 g acetanhydridu. Potom se rozpouštědlo odpaří, zbytek se rozdělí mezi diethylether a 5% vodný chlorid amonný, organická fáze se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší se a odpaří se. Krystalizací zbytku ze směsi diethyletheru a n-hexanu se získá 0,84 g 8-acetoxymethyl-6,7,8,9-tetrahydro-2-methoxypyrido[1,2-a]indolu o teplotě tání 98 až 100 °C.

e) Suspenze 800 mg produktu z odstavce d) ve 25 ml diethyletheru se smísí s přídavkem 0,27 ml oxalylchloridu pod atmosférou dusíku, potom se rozpouštědlo odpaří, zbytek se rozpustí ve 20 ml dichlormethanu a k získanému roztoku se přidá 555 mg N-methylindol-3-octové kyseliny a 0,8 ml triethylaminu. Směs se míchá 65 hodin a potom se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku. Chromatografováním zbytku na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a n-hexanu v poměru 1 : 1 jako elučního činidla se získá 380 mg 3-[8-acetoxymethyl-6,7,8,9-tetrahydro-2-methoxypyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)furan-2,5-dionu o teplotě tání 131 až 133 °C (rozklad) po krystalizaci ze směsi toluenu a n-hexanu.

P ř í k l a d 72

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 2 se z produktu z příkladu 71 získá 3-[8-aminomethyl-6,7,8,9-tetrahydro-2-methoxypyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion-hydrochloridu o teplotě tání 235 až 238 °C (rozklad).

P ř í k l a d 73

a) K roztoku 150 mg produktu z příkladu 20 v dichlormethanu se pod atmosférou dusíku přidá 135 mg 1,1'-thiokarbonyldiimidazolu a po 17 hodinách se směs promyje vodou a vy-

suší se. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se nechá vykrystalo-
vat z ethylacetátu. Získá se 150 mg 3-[1,2,3,4-tetrahydro-
-2-(1-imidazolylthiokarbonyl)pyrazino[1,2-a]indol-10-yl]-4-
-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dionu o teplotě tání
244 až 247 °C.

b) K roztoku 140 mg produktu z odstavce a) v 10 ml
dimethylformamidu se přidá 20 ml 33% vodného amoniaku. Po
17 hodinách se suspenze zfiltruje a pevná látka se promyje
vodou a potom se vysuší. Získá se 95 mg 3-[1,2,3,4-tetrahydro-
-2-thiokarbamoylp_yrazino[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-
-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dionu o teplotě tání 278 °C (rozklad).

P ř í k l a d 74

K roztoku 150 mg produktu z příkladu 20 v 50 ml
dichlormethanu se přidají 3 ml acetanhydridu a 3 ml triethyl-
aminu a po 17 hodinách se směs promyje vodou. Organická fáze
se vysuší a odpaří se. Zbytek po odpaření se rozpustí v di-
chlormethanu a k získanému roztoku se přidá 0,08 ml diethyl-
aminu. Po 17 hodinách se roztok odpaří. Krystalizací zbytku
ze směsi dichlormethanu a n-hexanu se získá 80 mg 3-[2-ace-
tyl-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-met-
hyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dionu o teplotě tání 306 až
310 °C.

P ř í k l a d 75

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 74 se z produktu z příkladu 2 získá 3-[8-acetamidomethyl-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion o teplotě tání 270 až 273 °C.

P ř í k l a d 76

K roztoku 150 mg produktu z příkladu 20 ve 40 ml dichlormethanu se přidá 40 mg triethylaminu a 44 mg methansulfonylchloridu. Po 17 hodinách se směs promyje vodou, organická fáze se vysuší a odpaří se. Chromatografováním zbytku na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a n-hexanu v poměru 2 : 1 jako elučního činidla, jakož i samotného ethylacetátu jako elučního činidla se získá 95 mg 3-[1,2,3,4-tetrahydro-2-methansulfonylpyrazino[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dionu o teplotě tání 298 až 301 °C (rozklad).

P ř í k l a d 77

K roztoku 3,0 g produktu z příkladu 1 ve 100 ml tetrahydrofuranu se přidá suspenze 1,8 g lithiualuminiumhydridu v 50 ml tetrahydrofuranu při teplotě 0 °C. Směs se poté zahřívá 16 hodin k varu pod zpětným chladičem, potom

se ochladí, přidá se k ní 10 ml vody a provede se extrakce dichlormethanem. Spojené dichlormethanové extrakty se promyje vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, vysuší se a odpaří se. Chromatografickým získané pevné látky na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 95 : 5 jako elučního činidla se získá

a) 400 mg 1,5-dihydro-3-[6,7,8,9-tetrahydro-8-hydroxymethylpyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-2H-pyrrol-2-onu o teplotě tání 205 až 207 °C a

b) 160 mg 1,5-dihydro-4-[6,7,8,9-tetrahydro-8-hydroxymethylpyrido[1,2-a]indol-10-yl]-3-(1-methyl-3-indolyl)-2H-pyrrol-2-onu o teplotě tání 201 až 203 °C.

P ř í k l a d 78

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 1, odst. 1), se z 0,5 g 3-[8-acetoxymethyl-6,7,8,9-tetrahydro-pyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(3-trifluormethylfenyl)furan-2,5-dionu získá 110 mg 3-[6,7,8,9-tetrahydro-8-hydroxymethylpyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-1H-pyrrol-2,5-dionu o teplotě tání 77 až 79 °C.

Derivát furandionu, který se používá jako výchozí látka, se připraví následujícím postupem:

K roztoku 3,0 g 8-acetoxymethyl-6,7,8,9-tetrahydro-

pyrido[1,2-a]indolu v 50 ml dichlormethanu, ochlazenému na teplotu 0 až 4 °C, se přikape 1,7 g oxalylchloridu. Po dvou hodinách se rozpouštědlo odpaří a odparek se rozpustí v dichlormethanu. Získaný roztok se přidá k roztoku 2,7 g (α,α,α -trifluor-m-tolyl)octové kyseliny a 3,2 g triethylaminu v 70 ml dichlormethanu. Směs se míchá 16 hodin a potom se odpaří. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 95 : 5 jako elučního činidla. Získá se 700 mg 3-[8-acetoxymethyl-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(3-trifluormethylfenyl)furan-2,5-dionu o teplotě tání 176 až 177 °C.

P ř í k l a d 79

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 1, odstavec 1), se z 1,0 g 3-[8-acetoxymethyl-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(4-methoxyfenyl)furan-2,5-dionu získá 150 mg 3-[6,7,8,9-tetrahydro-8-hydroxymethylpyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(4-methoxyfenyl)-1H-pyrrol-2,5-dionu o teplotě tání 228 °C (rozklad).

Derivát furandionu, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím postupem:

K roztoku 3,0 g 8-acetoxymethyl-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indolu v 50 ml dichlormethanu, ochlazenému na teplotu 0 až 4 °C, se přikape 1,7 g oxalylchloridu. Po dvou

hodinách se rozpouštědlo odpaří a zbytek se rozpustí v dichlormethanu. Získaný roztok se přidá k roztoku 2,24 g p-methoxyfenyloctové kyseliny a 3,2 g triethylaminu v 70 ml dichlormethanu, směs se míchá 16 hodin a potom se odpaří. Chromatografováním zbytku na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 95 : 5 jako elučního činidla se získají 2 g 3-[8-acetoxymethyl-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(4-methoxyfenyl)furan-2,5-dionu o teplotě tání 79 až 82 °C.

P ř í k l a d 80

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 1 , odstavec 1), se z 0,8 g 3-[8-acetoxymethyl-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(2-chlorfenyl)furan-2,5-dionu získá 120 mg 3-(2-chlorfenyl)-4-[6,7,8,9-tetrahydro-8-hydroxymethylpyrido[1,2-a]indol-10-yl]-1H-pyrrol-2,5-dionu o teplotě tání 232 až 233 °C.

Derivát furandionu, který se používá jako výchozí látka, se získá následujícím postupem:

K ledem ochlazenému roztoku 4 g 8-acetoxymethyl-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indolu v 50 ml dichlormethanu se přikape 2,2 g oxalychloridu. Po dvou hodinách se rozpouštědlo odpaří a zbytek po odpaření se rozpustí v dichlormethanu. Takto získaný roztok se přidá k roztoku 3,0 g 2-chlorfenylocto-

vé kyseliny a 4,0 g triethylaminu v dichlormethanu. Směs se míchá 16 hodin a potom se odpaří. Chromatografováním zbytku na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 95 : 5 jako elučního činidla se získá 0,9 g 3-[8-acetoxymethyl-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(2-chlorfenyl)furan-2,5-dionu o teplotě tání 168 až 171 °C.

P ř í k l a d 81

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 51 se z 80 mg produktu z příkladu 78 získá 30 mg 3-[8-aminomethyl-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(3-trifluor-methylfenyl)-1H-pyrrol-2,5-dionu o teplotě tání 202 až 204 °C.

P ř í k l a d 82

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 51 se ze 100 mg produktu z příkladu 79 získá 88 mg 3-[8-aminomethyl-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(4-methoxyfenyl)-1H-pyrrol-2,5-dionu o teplotě tání 195 až 196 °C.

P ř í k l a d 83

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 53 se z 80 mg produktu z příkladu 80 získá 57 mg 3-[8-aminomethyl-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(2-chlorfenyl)-1H-pyrrol-2,5-dionu o teplotě tání 206 až 208 °C (rozklad)

Následující galenické přípravky se vyrábějí o sobě známým způsobem:

P ř í k l a d A

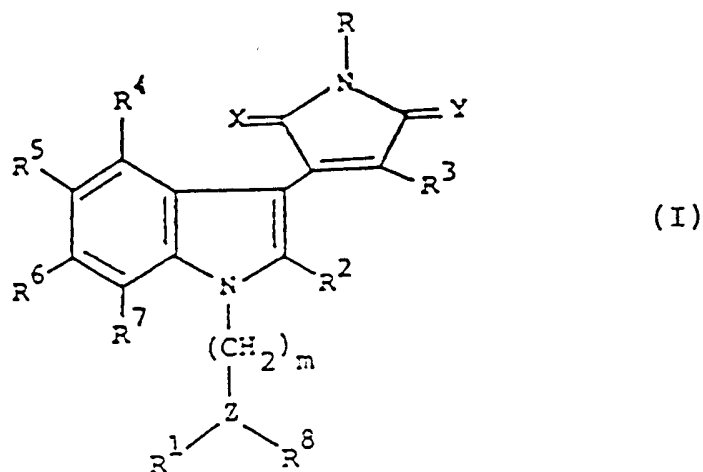
<u>Složky</u>	<u>na 1 tabletu</u>
sloučenina vzorce I	5,0 mg
laktóza	125,0 mg
kukuřičný škrob	75,0 mg
mastek	4,0 mg
hořečnatá sůl kyseliny stearové	<u>1,0 mg</u>
hmotnost tablety	210,0 mg

P ř í k l a d B

Složky	na 1 kapsli
sloučenina vzorce I	10,0 mg
laktóza	165,0 mg
kukuřičný škrob	20,0 mg
mastek	<u>5,0 mg</u>
hmotnost náplně kapsle	200,0 mg

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Indolylylsubstituované pyrroly obecného vzorce I



kde

R znamená atom vodíku nebo hydroxyskupinu;

R¹ a R² znamenají společně skupinu $-(CH_2)_n-$ a

R⁷ znamená atom vodíku, nebo

R¹ a R⁷ znamenají společně skupinu vzorce $-(CH_2)_n-$ a

R² znamená atom vodíku;

R³ znamená arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu;

R⁴, R⁵ a R⁶ znamená vždy atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu, hydroxyskupinu, alkoxy skupinu, halogenalkylovou skupinu, nitroskupinu, amino-skupinu, acylaminoskupinu, alkylthioskupinu, alkylsulfinylovou skupinu nebo alkylsulfonylovou skupinu;

- R^8 znamená skupinu obecného vzorce $-(CH_2)_p-R^9$ nebo skupinu $-(CH_2)_q-R^{10}$;
- R^9 znamená atom vodíku, alkylkarbonylovou skupinu, aminoalkylkarbonylovou skupinu, kyanoskupinu, amidinoskupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, aryl-oxykarbonylovou skupinu, alkylsulfonylovou skupinu, aminokarbonylovou skupinu nebo aminothiokarbonylovou skupinu;
- R^{10} znamená hydroxyskupinu, alkoxyskupinu, atom halogenu, aminoskupinu, monoalkylaminoskupinu, dialkylaminoskupinu, trialkylaminoskupinu, azidoskupinu, acylaminoskupinu, alkylsulfonylaminoskupinu, arylsulfonylaminoskupinu, alkylthioskupinu, alkoxykarbonylaminoskupinu, aminoacylaminoskupinu, aminokarbonylaminoskupinu, isothiokyanatoskupinu, alkylkarbonyloxyskupinu, alkylsulfonyloxyskupinu nebo arylsulfonyloxyskupinu, 5- nebo 6-člennou nasycenou heterocyklickou skupinu obsahující dusík, která je vázána přes atom dusíku nebo znamená skupinu vzorce $-U-C(V)-W$;
- U znamená atom síry nebo skupinu NH;
- V znamená skupinu NH, NNO_2 , NCN nebo $CHNO_2$;
- W znamená aminoskupinu, monoalkylaminoskupinu nebo dialkylaminoskupinu;
- jeden ze substituentů X a Y znamená atom kyslíku a druhý znamená atom kyslíku nebo dva atomy vodíku;
- Z znamená skupinu CH nebo atom dusíku;

m, p a q znamená vždy číslo od 0 do 5 a

n znamená číslo 1 až 5,

příčemž obecně charakterizované zbytky vyskytující se nezávisle nebo ve složeninách ve výše a dále uvedených definicích mají tento význam:

aryl představuje fenylskupinu nebo naftylskupinu, která je popřípadě substituována 1 až 3 substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího halogen, alkylskupinu, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu, halogenalkylskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, acylaminoskupinu, alkylthioskupinu, alkylsulfinylskupinu a alkylsulfonylskupinu;

heteroaryl představuje pětičlennou nebo šestičlennou heterocyklickou aromatickou skupinu, která popřípadě obsahuje přikondenzovaný benzenový kruh a která je popřípadě substituována 1 až 3 substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího halogen, alkylskupinu, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu, halogenalkylskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, acylaminoskupinu, alkylthioskupinu, alkylsulfinylskupinu a alkylsulfonylskupinu;

alkyl představuje přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 7 atomy uhlíku; a

acyl představuje zbytek odvozený od alkankarboxylové kyseliny s až 7 atomy uhlíku nebo aromatické karboxylové kyseliny;

příčemž pokud Z znamená atom dusíku, potom m a q znamená vždy číslo 2 až 5;

jakož i farmaceuticky použitelné soli kyselých sloučenin obecného vzorce I s bázemi a bázičských sloučenin obecného vzorce I s kyselinami.

2. Indolylysubstituované pyrroly podle nároku 1, obecného vzorce I, ve kterém R znamená atom vodíku, R^9 znamená atom vodíku, alkylkarbonylovou skupinu, kyanoskupinu, amidinoskupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, alkylsulfonylovou skupinu, aminokarbonylovou skupinu nebo aminothiokarbonylovou skupinu a R^{10} znamená hydroxyskupinu, alkoxyskupinu, atom halogenu, aminoskupinu, monoalkylaminoskupinu, dialkylaminoskupinu, trialkylaminoskupinu, azidoskupinu, acylaminoskupinu, alkylsulfonylaminoskupinu, arylsulfonylaminoskupinu, alkylthioskupinu, aminokarbonylaminoskupinu, isothiokyanatoskupinu, alkylkarbonyloxyskupinu, alkylsufonyloxyskupinu nebo arylsulfonyloxyskupinu nebo skupinu vzorce $-U-C(V)-W$ a $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, U, V, W, X, Y, Z, m, n, p$ a q mají význam uvedený v nároku 1, jakož i farmaceuticky použitelné soli kyselých sloučenin obecného vzorce I s bázemi a bázičských sloučenin obecného vzorce I s kyselinami.

3. Indolylysubstituované pyrroly podle nároku 1 nebo 2 obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 znamenají společně skupinu $-CH_2-$ a R^7 znamená atom vodíku, m znamená číslo 1 nebo 2 a Z znamená skupinu CH , a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1 nebo 2, jakož i farmaceuticky použitelné soli kyselých sloučenin obecného vzorce I s bázemi a bázičských sloučenin obecného vzorce I s kyselinami.

4. Indolylysubstituované pyrroly podle nároku 1 nebo 2 obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 znamenají společně skupinu $-(CH_2)_2-$ a R^7 znamená atom vodíku, m znamená číslo 1 a Z znamená skupinu CH , a ostatní substituenty mají význam uvedený v nároku 1 nebo 2, jakož

i farmaceuticky použitelné soli kyselých sloučenin obecného vzorce I s bázemi a bázičských sloučenin obecného vzorce I s kyselinami.

5. Indolybsubstituované pyrroly podle nároku 1 nebo 2 obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 znamenají společně skupinu $-CH_2-$ a R^7 znamená atom vodíku, m znamená číslo 2 a Z znamená atom dusíku a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1 nebo 2, jakož i farmaceuticky použitelné soli kyselých sloučenin obecného vzorce I s bázemi a bázičských sloučenin obecného vzorce I s kyselinami.

6. Indolybsubstituované pyrroly podle nároku 1 nebo 2 obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^7 znamenají společně skupinu $-CH_2-$ a R^2 znamená atom vodíku, m znamená číslo 1, Z znamená skupinu CH a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1 nebo 2, jakož i farmaceuticky použitelné soli kyselých sloučenin obecného vzorce I s bázemi a bázičských sloučenin obecného vzorce I s kyselinami.

7. Indolybsubstituované pyrroly podle nároku 1 nebo 2 obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^7 znamenají společně skupinu $-(CH_2)_2-$ a R^2 znamená atom vodíku, m znamená číslo 0, Z znamená skupinu CH a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1 nebo 2, jakož i farmaceuticky použitelné soli kyselých sloučenin obecného vzorce I s bázemi a bázičských sloučenin obecného vzorce I s kyselinami.

8. Indolybsubstituované pyrroly podle nároku 1 až 6 obecného vzorce I, ve kterém R^3 znamená fenylovou skupinu, naftylovou skupinu, 3-benzofuranylovou skupinu, 3-benzothienylovou skupinu nebo 3-indolylovou skupinu, která je popřípadě substituována jedním nebo několika substituenty zvolenými ze souboru, který je tvořen atomem halogenu, alkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, halogenalkylovou

skupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, acylaminoskupinou, alkylthioskupinou, alkylsulfinylovou skupinou a alkylsulfonylovou skupinou, a ostatní symboly mají význam uvedený v některém z nároků 1 až 6, přičemž výrazy alkyl a acyl mají význam uvedený v nároku 1, jakož i farmaceuticky použitelné soli kyselých sloučenin obecného vzorce I s bázemi a bázičských sloučenin obecného vzorce I s kyselinami.

9. Indolybsubstituované pyrroly podle nároku 8 obecného vzorce I, ve kterém R^3 znamená 1-methyl-3-indolylovou skupinu a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 8, jakož i farmaceuticky použitelné soli kyselých sloučenin obecného vzorce I s bázemi a bázičských sloučenin obecného vzorce I s kyselinami.

10. Indolybsubstituované pyrroly podle některého z nároků 1 až 9 obecného vzorce I, ve kterém R^4 , R^5 a R^6 znamená vždy atom vodíku a ostatní symboly mají význam uvedený v některém z nároků 1 až 9, jakož i farmaceuticky použitelné soli kyselých sloučenin obecného vzorce I s bázemi a bázičských sloučenin obecného vzorce I s kyselinami.

11. Indolybsubstituované pyrroly podle některého z nároků 1 až 10 obecného vzorce I, ve kterém R^8 znamená skupinu vzorce $-(CH_2)_q-R^{10}$ a ostatní symboly mají význam uvedený v některém z nároků 1 až 10, jakož i farmaceuticky použitelné soli kyselých sloučenin obecného vzorce I s bázemi a bázičských sloučenin obecného vzorce I s kyselinami.

12. Indolybsubstituované pyrroly podle nároku 11 obecného vzorce I, ve kterém q znamená číslo 1 nebo 2 a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 11, jakož i farmaceuticky použitelné soli kyselých sloučenin obecného vzorce I s bázemi a bázičských sloučenin obecného vzorce I s kyselinami.

13. Indolybsubstituované pyrroly podle nároku 11 nebo 12 obecného vzorce I, ve kterém R^{10} znamená hydroxyskupinu, aminoskupinu, monoalkylaminoskupinu, dialkylaminoskupinu, trialkylaminoskupinu, azidoskupinu, acylaminoskupinu, alkylkarbonyloxyskupinu nebo alkylsulfonyloxy skupinu nebo skupinu vzorce $-U-C(V)-W$, přičemž výrazy alkyl a acyl mají význam uvedený v nároku 1 a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 11 nebo 12, jakož i farmaceuticky použitelné soli kyselých sloučenin obecného vzorce I s bázemi a bázeických sloučenin obecného vzorce I s kyseliny.

14. Indolybsubstituované pyrroly podle nároku 13 obecného vzorce I, ve kterém U znamená atom síry, V znamená skupinu NH a W znamená aminoskupinu a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 13, jakož i farmaceuticky použitelné soli kyselých sloučenin obecného vzorce I s bázemi a bázeických sloučenin obecného vzorce I s kyselinami.

15. Indolybsubstituované pyrroly podle některého z nároků 1 až 14 obecného vzorce I, ve kterém X a Y znamená vždy atom kyslíku a ostatní symboly mají význam uvedený v některém z nároků 1 až 14, jakož i farmaceuticky použitelné soli kyselých sloučenin obecného vzorce I s bázemi a bázeických sloučenin obecného vzorce I s kyselinami.

16. Indolybsubstituované pyrroly podle nároku 1 nebo 2 zvolené ze souboru, který je tvořen

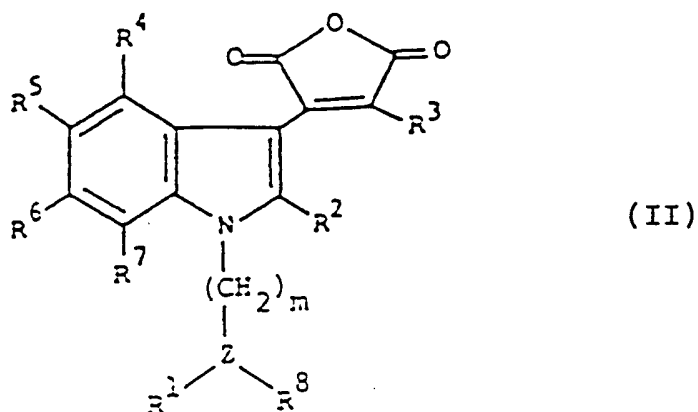
3-[8-(aminomethyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dionem,

3-[7-(amidinothiomethyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]-indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dionem a

3-[6,7,8,9-tetrahydro-8-[(dimethylamino)methyl]pyrido[1,2-a]-indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dionem,

jakož i farmaceuticky použitelnými solemi těchto sloučenin.

17. Meziprodukty pro výrobu indolybsubstituovaných pyrrolů obecného vzorce I podle nároku 1 obecného vzorce II



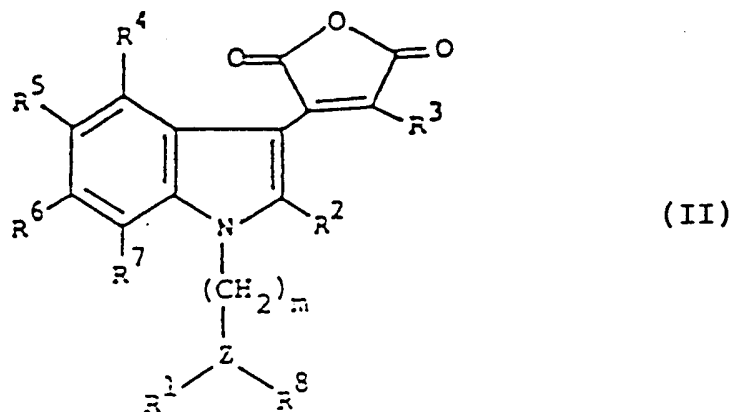
kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , Z a m mají význam uvedený v nároku 1.

18. Indolybsubstituované pyrroly podle některého z nároků 1 až 16 pro použití jako terapeuticky účinné látky, zejména pro použití jako antiinflamatorně, imunologicky, onkologicky, bronchopulmonárně a kardiovaskulárně účinné látky a jako účinné látky pro léčbu asthma nebo AIDS.

19. Způsob výroby indolybsubstituovaných pyrrolů, jakož i jejich farmaceuticky použitelných solí s bázemi, v případě kyselých sloučenin, a s kyselinami, v případě zásadických sloučenin, podle některého z nároků 1 až 16, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se

a) za účelem výroby sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém X a Y znamenají atomy kyslíku, nechá reagovat

sloučenina obecného vzorce II



ve kterém R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , Z a m mají shora uvedený význam

s vodným amoniakem pod tlakem nebo s hexamethyldisilazanem a methanolem za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R znamená atom vodíku, nebo s hydroxylaminem za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R znamená hydroxyskupinu, nebo se

b) za účelem výroby sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém jeden ze symbolů X a Y znamená atom kyslíku a druhý představuje dva atomy vodíku, redukuje sloučenina obecného vzorce I, ve kterém X a Y znamenají atomy kyslíku, působením lithiualuminiumhydridu, a

c) popřípadě se reaktivní skupina obsažená v získané sloučenině vzorce I funkčně obmění, a

d) popřípadě se kyselá sloučenina vzorce I přemění na farmaceuticky použitelnou sůl působením báze nebo se báze sloučenina obecného vzorce I přemění na farmaceuticky použitelnou sůl působením kyseliny.

64

20. Farmaceutické prostředky zejména antiinflama-
torní, imunologické, onkologické, bronchopulmonární nebo
kardiovaskulární prostředky nebo prostředky pro léčbu asthma
nebo AIDS, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsa-
hují indolybsubstituovaný pyrrol podle některého z nároků 1
až 16 a inertní nosič.

MP-85-90-Ho

