

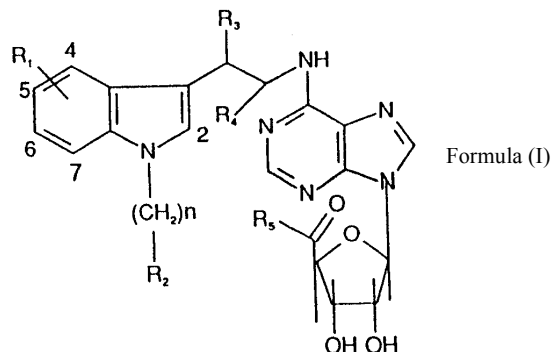
**Descriere:**

Invenția se referă la derivații noi ai adenozei cu formula generală (I), prezentată mai jos și eventual sărurile lor de adiție, în special sărurile de adiție farmaceutice acceptabile.

Compușii invenției prezintă un profil farmacologic foarte interesant, în măsura în care ei posedă, pe de o parte, proprietăți analgetice, pe de altă parte - proprietăți antihipertensive.

Invenția prezentă se referă, în egală măsură, la procedeele de preparare a acestor produse, la intermediarii sintezei și la utilizarea acestor produse în terapie.

Acești derivați ai adenozei se caracterizează prin aceea, că ei corespund formulei generale (I):



în care:

-  $R_1$  reprezintă atomul de hidrogen, un atom de halogen, un radical alchil inferior, un radical o-alchil inferior, un radical S-alchil inferior sau un radical fenil și poate fi situat în poziția 2, 4, 5, 6 sau 7 a indolului,

-  $n$  este un număr întreg de la 0 până la 4,

-  $R_2$  reprezintă un radical alchil inferior, un radical alchenil inferior un radical alchinil inferior, un radical cicloalchil  $C_3 - C_7$ , un radical 0-alchil inferior,

- un radical fenil sau naftil nesubstituit sau substituit prin unul din patru substituenți identici sau diferiți, selectați dintre un atom de halogen, radicalii: nitro, alchil inferior 0-alchil inferior, S-alchil inferior,  $NR_7R_8$ , în care  $R_7$  și  $R_8$  reprezintă atomul de hidrogen sau un radical alchil inferior,

- un radical heterociclic selectat între piridină, tiofenă nesubstituită sau substituită prin unul din cei patru substituenți identici sau diferiți, selectați dintre un atom de halogen, un radical nitro, alchil inferior 0-alchil-inferior, S-alchil inferior,

- sau încă, când  $n$  este egal cu 2, 3 sau 4 - un radical  $-NR_9R_{10}$ ;  $R_9$  și  $R_{10}$  reprezintă simultan un radical alchil inferior sau formează împreună cu atomul de azot cu care sunt cuplați un heterociclu selectat dintre morfolină, piperidină, pirolidină,

-  $R_3$  și  $R_4$  reprezintă o grupare  $NHR_{11}$ ,  $R_{11}$  reprezintă un radical alchil inferior, un radical cicloalchil  $C_3-C_7$ , un lanț alchil inferior ce posedă funcție de alcool, eter sau încă o grupare  $-(CH_2)_n-NR_9R_{10}$ ;  $n$ ,  $R_9$  și  $R_{10}$  au semnificațiile definite mai sus.

Sunt avantajați derivații, conform invenției prezente, cu formula (I), menționată mai sus, în care:

-  $R_1$  reprezintă atomul de hidrogen, un atom de halogen, un radical alchil inferior, un radical 0-alchil inferior, un radical S-alchil inferior, sau un radical fenil și poate fi situat în poziția 2 sau 5 a indolului;

-  $n$  este număr întreg, egal cu 0, 1 sau 2;

-  $R_2$  reprezintă un radical alchil inferior, un radical alchenil inferior, un radical alchinil inferior, un radical cicloalchil  $C_3-C_7$ , un radical 0-alchil inferior;

- un radical fenil sau naftil, nesubstituit sau substituit prin unul sau doi substituenți identici sau diferiți, selectați dintre un atom de halogen, o grupă - nitro, alchil inferior, 0-alchil inferior;

-  $NR_7R_8$ ;  $R_7$  și  $R_8$  reprezintă atomul de hidrogen sau un radical alchil inferior;

- un radical eterociclic selectat dintre piridină, tiofenă nesubstituită sau substituită print-un atom de halogen;

- sau încă, atunci când  $n=2$ , o grupare  $-NR_9R_{10}$ ;  $R_9$  și  $R_{10}$  reprezintă simultan un radical alchil inferior sau formează împreună cu atomul de azot cu care ei sunt cuplați un heterociclu selectat dintre morfolină, piperidină, pirolidină;

-  $R_3$  și  $R_4$  identici sau diferiți reprezintă atomul de hidrogen sau un radical alchil inferior;

-  $R_5$  reprezintă o grupare  $NHR_{11}$ ;  $R_{11}$  este un radical alchil inferior, un radical cicloalchil  $C_3-C_7$  un lanț alchil inferior ce posedă o funcție de alcool sau eter.

În descrierea invenției și în revendicări prin radicalul alchil inferior se subînțelege un lanț hidrocarbonic care conține de la 1 până la 6 atomi de carbon, liniar sau ramificat. Un radical alchil inferior este de exemplu: un radical metil, etil, propil, izopropil, butil, izobutil, terciobutil, pentil, izopentil, hexil, izohexil.

În descrierea invenției și în revendicări prin radical alchenil inferior se subînțelege un lanț hidrocarbonic care conține de la 1 până la 6 atomi de carbon, liniar sau ramificat. Un radical alchil inferior este de exemplu: un radical metil, etil, propil, izopropil, butil, izobutil, terciobutil, pentil, izopentil, hexil, izohexil.

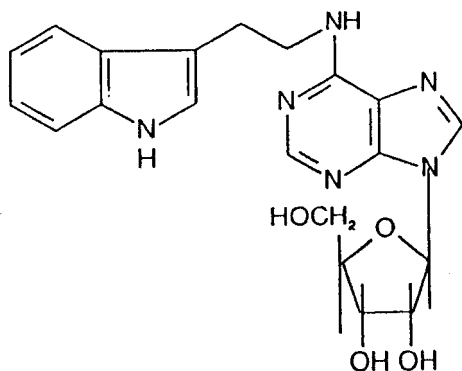
În descrierea invenției și în revendicări prin radical alchenil inferior se subînțelege un lanț hidrocarbonic care conține de la 1 până la 6 atomi de carbon, liniar sau ramificat, posedă o dublă legătură, așa că de exemplu o grupare etenil; și prin radicalul alchinil inferior - un lanț hidrocarbonic care conține de la 1 până la 6 atomi de carbon, liniar sau ramificat, posedă o legătură triplă, așa ca de exemplu o grupare etinil.

Prin radical cicloalchil  $C_3-C_7$  se subînțelege un radical ciclic saturat, selectat, de preferință, dintre radicalii ciclopropil, ciclobutil, ciclopropil, ciclohexil, cicloheptil. Prin halogen se subînțelege un atom de clor, de brom, de iod sau de fluor.

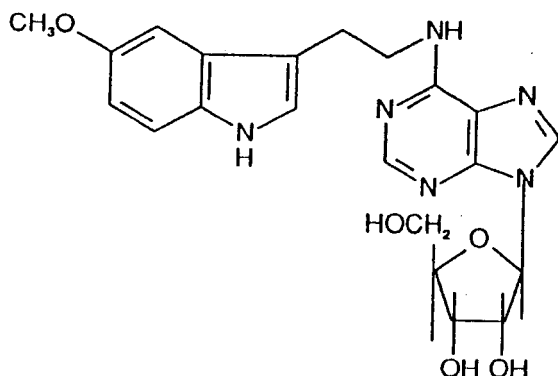
Prin lanțul alchil inferior, ce posedă o funcție de alcool, se subînțelege un lanț alchil inferior, în care un atom de hidrogen este substituit print-o grupare hidroxi. Un așa lanț este, de exemplu lanțul 1-hidroxi-2-metil-propan-2-il.

Prin lanțul alchil inferior, ce posedă o funcție de eter, se subînțelege un lanț alchil inferior, în care un atom de hidrogen este substituit prin-o grupare 0-alchil inferior. Un așa lanț este, de exemplu lanțul 2-metoxi-etil.

Este cunoscut N-6-[(indoil-3)-2-etil]-adenozină (derivatul A):



Se mai cunoaște și 5-metoxi-tripramina (derivatul B):



Derivatul A, are o activitate inhibitoare a agregării trombocitelor, efectele pozitive asupra sistemului nervos central, asupra circulației și asupra inimii. Derivatul B are o activitate antilipolitică.

Trebuie de remarcat la compuşii descriși, pe de o parte - că derivații indolici nu sunt niciodată substituiți pe atomul de azot al indolului, pe de altă parte - că zahărul adenozei este inactiv.

Însă solicitantul a descoperit, în mod surprinzător și neprevăzut, că substituția atomului de azot al ciclului indolic combinată cu transformarea alcoolului primar al zahărului în funcția de amidă, conferă produselor un profil farmacologic deosebit de interesant, în special în domeniul analgezic.

Conform unei variante de realizare,  $R_1$  reprezintă atomul de hidrogen.

Conform altei variante de realizare,  $R_1$  reprezintă un radical metil.

Conform altei variante de realizare,  $R_1$  reprezintă un radical metoxi.

Conform unei variante de realizare,  $n$  este un număr egal cu 0.

Conform altei variante de realizare,  $n$  este un număr egal cu 1.

Conform altei variante de realizare,  $n$  este un număr egal cu 2.

Conform unei variante de realizare,  $R_2$  reprezintă un radical metoxi.

Conform altei variante de realizare  $R_2$  reprezintă un radical ciclopentan.

Conform altei variante de realizare,  $R_2$  reprezintă un radical izopropil.

Conform altei variante de realizare  $R_2$  reprezintă un radical 2,5-dimetilfenil.

Conform altei variante de realizare,  $R_2$  reprezintă un radical de piperidină.

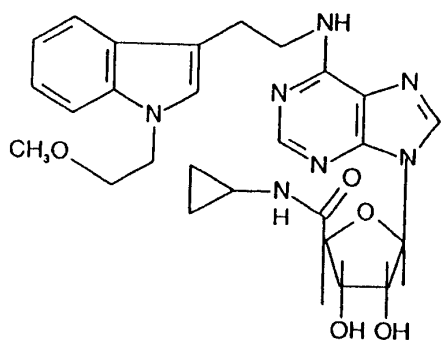
Conform unei variante de realizare  $R_3$  reprezintă atomul de hidrogen.

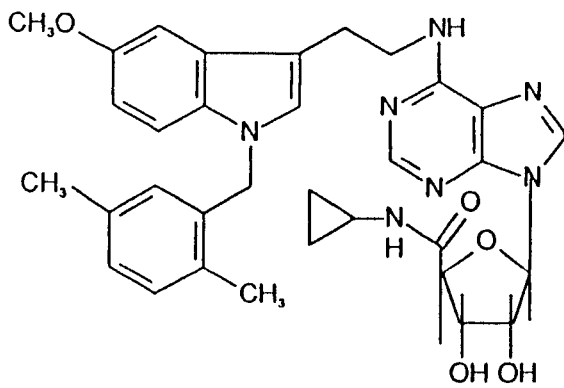
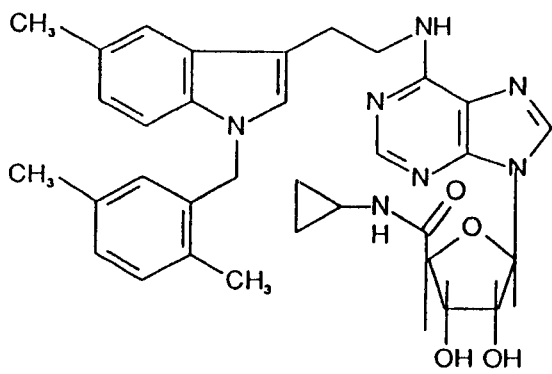
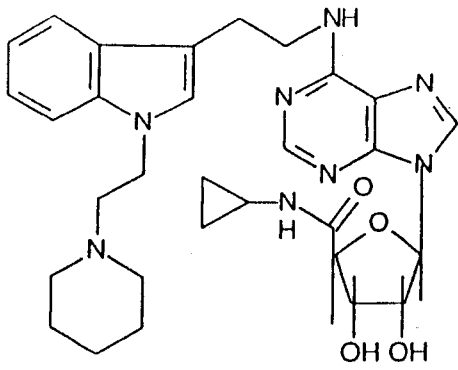
Conform unei variante de realizare,  $R_4$  reprezintă atomul de hidrogen.

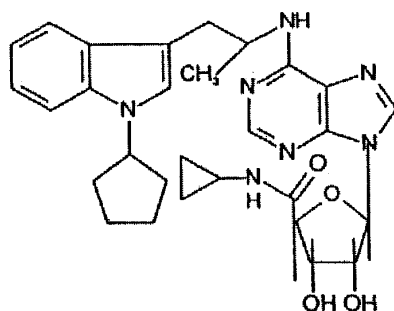
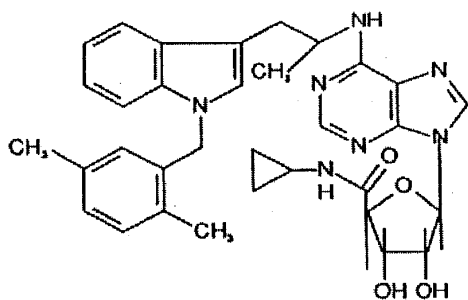
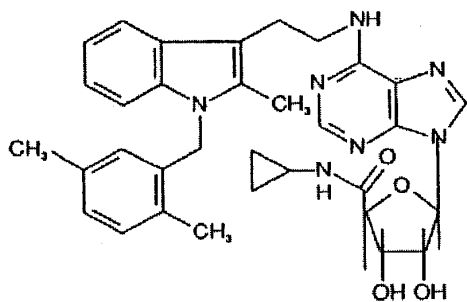
Conform altei variante de realizare,  $R_4$  reprezintă un radical metil.

Conform unei variante de realizare,  $R_5$  reprezintă un radical ciclopropil-amină.

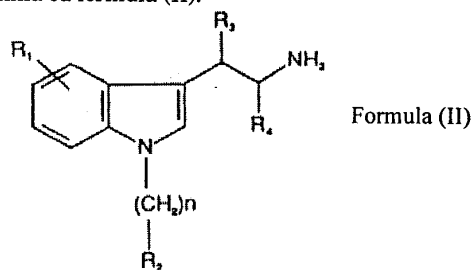
Compușii invenției prezente, deosebit de preferați, sunt acei selectați dintre derivații cu formula:



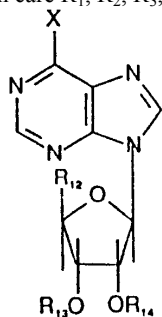




Conform invenției, compușii cu formula (I) pot fi sintetizați în modul următor: se interacționează o amină cu formula (II):



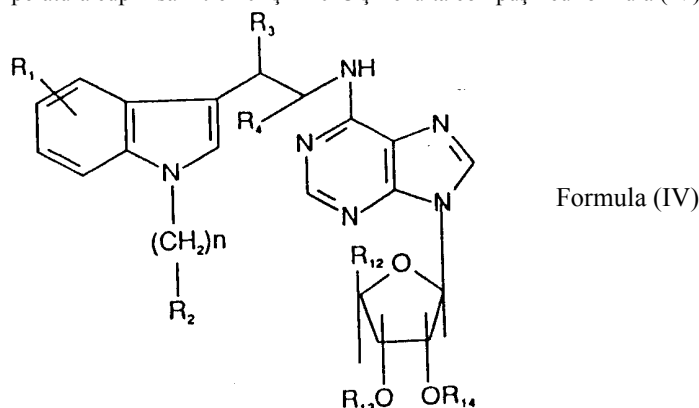
în care  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  și  $n$  au semnificațiile definite mai sus, cu 6-halopurinele ribozide cu formula (III):



Formula (III)

în care  $X$  reprezintă un atom de halogen, de preferință de clor sau de brom;  $R_{12}$  reprezintă o grupare  $COR_5$ ,  $R_5$  are semnificațiile definite mai sus sau o grupare  $CH_2 OH$ ;  $R_{13}$  și  $R_{14}$  reprezintă grupările protectoare ale funcției de alcool, așa ca de exemplu acetilul, benzolilul, sau benzilul, sau pot forma împreună o altă grupare protectoare a structurii dioxalanului.

Într-un solvent, așa ca de exemplu, un alcool sau într-un solvent aprotic, așa ca dimetil-formamida, în prezența unei baze, așa ca trietilamina, piridina sau carbonatul de sodiu, potasiu sau calciu sau încă în prezența a doi echivalenți de amină cu formula (II) la o temperatură cuprinsă între 20° și 140°C și rezultă compușii cu formula (IV):



în care  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{13}$ ,  $R_{14}$  și  $n$  au semnificațiile definite mai sus.

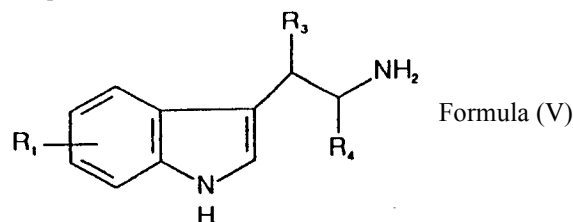
În cazul în care derivatul indolamina cu formula (II) prezintă un centru de asimetrie, compușii se prezintă fie sub formă racemică, fie sub formă optică activă. Dacă se va hotărâ de a obține derivatul optic activ, se va avea grijă ca separarea stereoizomerilor la nivelul de amină indolică să aibă loc până la cuplarea pe 6-halopurinele ribozide cu formula (III), prin procedeele clasice de separare a izomerilor optici, cunoscute oamenilor de specialitate, de exemplu prin recristalizarea sărurilor formate cu un acid tartric optic activ. După separarea tartratelor optice active, baza optic activă, eliberată de acidul său tartric se cuplează cu 6-halopurinele ribozide cu formula (III).

În cazul în care radicalul  $R_{12}$  reprezintă o grupare  $\text{CH}_2\text{OH}$ , se va putea oxida cu anhidrida cromică, sau cu permanganat de potasiu în prezența amoniacului, acidul riburonic astfel obținut este ulterior transformat în clorură de acid prin acțiunea, de exemplu, a clorurii de tionil, apoi în amidă prin acțiunea unei amine, conform procedeele cunoscute de oamenii de specialitate. De protecția alcoolilor secundari  $\text{OR}_{13}$ ,  $\text{OR}_{14}$ , se va efectua conform diferitor procedee, de exemplu în mediu bazic ca alcoolul amoniacal sau în mediu acid, așa că o soluție de acid clorhidric normal sau acidul formic la temperaturi ce variază de la 0 până la 70°C, conform naturii grupărilor protectoare.

Aceste reacții, care urmează, fac posibilă transformare derivaților cu formula (IV) în derivați cu formula (I).

Compușii cu formula (II) se pot obține:

- fie prin alchilarea directă a derivaților indol-etilamină cu formula (V):



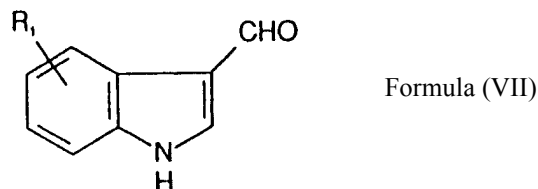
în care  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  au semnificațiile definite mai sus, cu derivații cu formula (VI)

$R_2 - (\text{CH}_2)_n - \text{Y}$  Formula (VI)

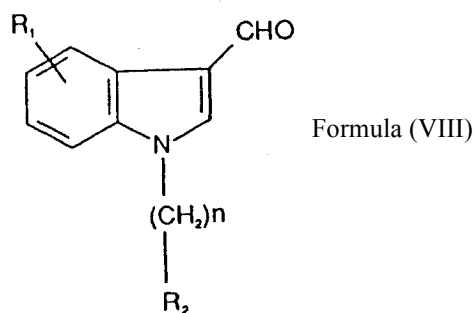
în care  $R_2$  și  $n$  au semnificațiile definite mai sus,  $\text{Y}$  reprezintă un atom de halogen, de preferință de clor sau de brom,

în prezența unui agent ce dixează metalul, așa ca hidrura de sodiu sau de litiu sau în prezența alcoolatului de sodiu sau de potasiu, într-un solvent organic, așa ca un alcool sau așa ca dimetil-formamidă sau N-metil-pirolidină, la temperatura cuprinsă între 0° și 60°C,

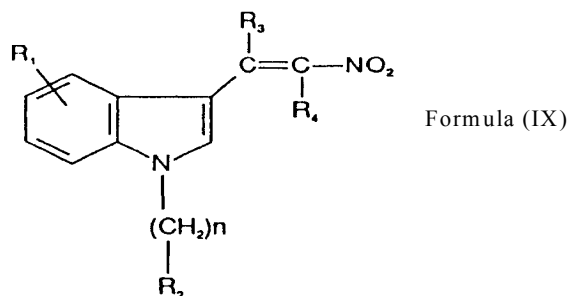
- fie prin alchilarea formil-3-indolului cu formula (VII)



în care  $R_1$  are semnificațiile definite mai sus, cu derivații cu formula (VI) citată mai sus, în prezența unui agent ce fixează metalul, așa ca hidrura de sodiu sau de litiu sau în prezența alcoolatului de sodiu sau de potasiu, sau a carbonatului de sodiu sau de potasiu, într-un solvent organic, așa ca în alcool sau în dimetilformamidă pentru a obține derivații cu formula (VIII):



în care  $R_1$ ,  $R_2$  și  $n$  au semnificațiile definite mai sus; acești derivați ulterior se includ în reacție cu nitroalkanul potrivit în prezența acetatului de amoniu pentru a obține nitr-vinil-indol cu formula (IX):



în care  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  și  $n$  sunt definiți așa ca mai sus, acești derivați atunci se reduc prin hidrogenare catalitică în prezența nichelului de Raney sau cu hidrura dublă de aluminiu și de litiu, pentru a obține compușii cu formula (II).

Alte căi de sinteză a derivaților indol-etilaminici sunt de obicei descrise în literatură și pot fi utilizate.

Poate fi menționată, de exemplu, calea de sinteză, care constă în interacțiunea clorurii de oxalil cu indolul potrivit, urmată de o amidare și o reducere a funcției de amidă cu hidrură dublă de aluminiu și litiu.

Formil - 3 indol cu formula (VII), utilizați în aceste sinteze sunt comercializați sau cunoscuți de oamenii de specialitate, sau pot fi obținuți prin procedeele descrise în literatură, 6-halopurinele cu formula (III) sunt preparate, pornind de la inozină.

Compușii cu formula (I), așa cum este definit mai sus, de asemenea sărurile lor de adiție, în special, sărurile lor de adiție farmacologic acceptabile sunt dotați cu o afinitate satisfăcătoare pentru receptorii adenozeinei. Această afinitate le conferă o bună activitate analgezică, însă în egală măsură, și proprietăți antihipertensive.

Aceste proprietăți justifică aplicarea derivaților cu formula (I) în terapie și ca obiecte de invenție, în egală măsură, se prezintă: medicamentele dozate, produsele, așa cum sunt definite în formula (I) de mai sus, de asemenea, sărurile lor de adiție, în special, sărurile de adiție farmaceutic acceptabile.

De asemenea, invenția se referă, în egală măsură, la o compoziție farmaceutică, caracterizată prin aceea, că ea conține o cantitate farmaceutic eficientă de, cel puțin, un compus cu formula (II), așa cum este definită mai sus, sau de una din sărurile lui de adiție farmaceutic acceptabile, eventual, încorporate într-un excipient, vehicul sau suport farmaceutic acceptabil.

Aceste compoziții pot fi administrate pe cale bucală, rectală, parenteral, transdermal sau pe cale oculară.

Aceste compoziții pot fi solide sau lichide și se prezintă sub forme farmaceutice utilizate de obicei în medicina umană, de exemplu, comprimate simple sau drajeuri, geluri, granule, supozitoare, preparate injectabile, sisteme transdermale și coliere. Ele sunt preparate conform procedeele uzuale. Principiul activ, constituit dintr-o cantitate farmaceutic eficientă de, cel puțin, un compus cu formula (I), definită așa ca mai sus, sau de una din sărurile lui de adiție, farmaceutice acceptabile, poate fi încorporat în excipienții obișnuiți, utilizați în aceste compoziții farmaceutice, așa ca talcul, guma arabică, lactoza, amidonul, stearatul de magneziu, polividona, derivații celulozei, untul de cacao, gliceridele semisintetice, vehiculele apoase sau fără aceasta, corpuri grase de origine animală sau vegetală, glicolii, diverși agenți umectanți, dispersanți sau emulganți, geluri de silicon, unii polimeri sau copolimeri, conservanți, substanțe aromatice și coloranți.

Invenția se referă, de asemenea, la o compoziție farmaceutică cu activitate analgezică, ce face posibil, în special tratamentul eficient al durerilor, caracterizată prin aceea, că ea conține o cantitate farmaceutic eficientă de, cel puțin, un compus cu formula (I), citată mai sus, sau de una din sărurile de adiție a acestuia, farmaceutic acceptabilă, care poate fi încorporată într-un excipient, vehicul sau suport farmaceutic acceptabil.

Invenția se referă, de asemenea, la o compoziție farmaceutică cu activitate antihipertensivă ce face posibil tratamentul eficient al hipertensiunii, caracterizată prin aceea, că ea conține o cantitate farmaceutic eficientă de, cel puțin, un compus cu formula (I), citată mai sus, sau de una din sărurile de adiție a acestuia, farmaceutic acceptabilă, eventual încorporată într-un excipient, vehicul sau suport farmaceutic acceptabil.

Invenția prezintă se referă, de asemenea, la un procedeu de preparare a unei compoziții farmaceutice, caracterizat prin aceea că se încorporează o cantitate farmaceutic eficientă de, cel puțin, un compus cu formula (I) menționată mai sus, sau de una din sărurile de adiție a acestuia, farmaceutic acceptabilă, într-un excipient, vehicul sau suport farmaceutic acceptabil. Conform unui procedeu de realizare se prepară o compoziție farmaceutică cu activitate analgezică, care permite, în special, tratamentul eficient al durerii, conform altui mod de realizare, se prepară o compoziție farmaceutică cu activitate hipertensivă, care permite, în special, tratamentul eficient al hipertensiunii.

Conform altei variante de realizare, se prepară o compoziție farmaceutică, care poate fi formulată sub forma de geluri sau de comprimate dozate de la 5 până la 300 mg, sau sub forma de preparate injectabile în doza de la 0,1 mg până la 100 mg. Se pot utiliza, în egală măsură, formulări sub formă de supozitoare, unguente, creme, geluri sau preparate în aerosol.

Invenția se referă la un procedeu de tratament terapeutic al mamiferelor, caracterizat prin aceea că li se administrează, o cantitate terapeutic eficientă de, cel puțin, un compus cu formula (I), așa cum este definită anterior, sau de una din sărurile acestuia,

farmaceutic acceptabilă. Conform unei variante de realizare a acestui procedeu de tratament, compusul cu formula (I), fie singur, fie împreună cu un excipient farmaceutic acceptabil, se formulează în geluri sau în comprimate în doze de la 5 mg până la 300 mg pentru administrare pe cale bucală, sau sub formă de preparate injectabile în doze de la 0,1 până la 100 mg sau, de asemenea, sub formă de supozitoare, unguente, creme, geluri sau preparate în aerosol.

În terapeuica umană și veterinară, compușii cu formula (I) și sărurile lor pot fi administrați singuri sau împreună cu un excipient fiziologic acceptabil sub orice formă, în particular, pentru cale bucală - sub formă de geluri sau de comprimate sau pentru administrare parenterală - sub formă de soluții injectabile. Alte forme de administrare, ca supozitoarele, unguentele, cremele, gelurile sau preparate în aerosoli, pot fi posibile.

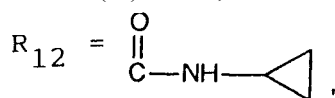
Așa cum reiese din experiențele farmacologice prezentate la sfârșitul descrierii, compușii conform invenției pot fi administrați în terapia umană, conform indicațiilor menționate mai sus, pe cale bucală sub formă de comprimate sau geluri în doze de la 5 mg până la 300 mg sau parenteral sub formă de preparate injectabile în doze de la 0,1 mg până la 100 mg, administrate o dată sau de mai multe ori pe zi, pentru un adult cu o greutate medie de la 60 până la 70 kg.

În terapia veterinară doza zilnică utilizată de obicei trebuie să se situeze între 0,1 până la 50 mg la kg de masă corporală - pe cale bucală și de la 0,01 până la 1 mg la kg de masă corporală - la administrare intravenoasă.

Alte caracteristici și avantaje ale invenției vor fi mai bine înțelese din lectura câtorva exemple care vor urma, care nu limitează volumul invenției, însă numai se prezintă în calitate de ilustrare.

*Exemplul 1:* B - D - ribofuranuronamida, 1-(6-clor-(9H-purin-9-il)-ciclopropil-1-deoxi-2,3-0-(1-metilidenă)

Formula (III): X = Cl,



R<sub>13</sub> R<sub>14</sub>: izopropilidenă

20 g de 2, 3,-0-izopropilidenă a acidului 6-clor-purino-5-uronic, în 500 ml de CHCl<sub>3</sub> anhidru stabilizat cu amilena se conduc în reflux timp de 5 ore în prezența a 86 ml de SOCl<sub>2</sub> și 10 ml DMF anhidru.

SOCl<sub>2</sub> se ia în exces, astfel ca solvenții să se distileze. Reziduu se reia cu 2000 ml de cloroform anhidru și picătură cu picătură se adaugă, sub azot, într-un amestec din 150 ml de CHCl<sub>3</sub> și 41 ml de ciclopropilamină, în prealabil răcită până la 5°C. Temperatura amestecului de reacție se menține mai joasă de 10°C, atunci are loc adiția clorurii de un acid.

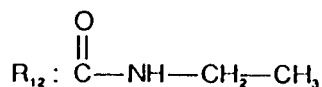
Se lasă să reacționeze 30 de minute suplimentare, apoi se spală de 3 ori cu o soluție de HCl diluat, apoi cu o soluție de bicarbonat de sodiu. Ultima spălare cu apă permite, după uscare și evaporare cu solvent, de a obține 26,3g de ulei brun.

După purificare prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - 90% Acetona - 10%) rezultă 15,7 g - D-ribofuranuronamidă, 1-(6-clor-9H-purin-9-il)-N-ciclo-propil-1-deoxi-2,3-0-(1-metiletilidenă) sub formă solidă amorfă.

Conform procedeuului exemplului 1, însă utilizând aminele potrivite, se prepară compușii exemplelor 2-4.

*Exemplul 2:* β-D-ribofuranuronamidă, 1-(6-clor-9H-purin-9-il)-1-deoxi-N-etil-2, 3-0-(1-metiletilidenă)

Formula (III): X = Cl,

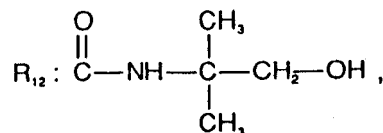


R<sub>13</sub> R<sub>14</sub>: izopropilidenă

Uleiul galben se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 95% / metanolul 5%) pentru a obține o substanță solidă cu temperatura de topire : 91°C.

*Exemplul 3:* β-D-ribofuranuronamidă, 1-(6-clor-9H-purin-9-il)- 1-deoxi-N- (1-hidroxi-2 metilpropan-2-il)-2,3-0- (1-metiletilidenă).

Formula (III): X = Cl,

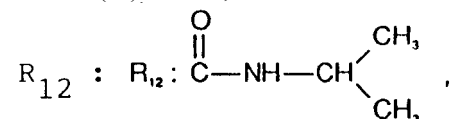


R<sub>13</sub> R<sub>14</sub>: izopropilidenă

Uleiul brun se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant : cloroformul - 90% / metanolul - 10% ).

*Exemplul 4:* B-D-ribofuranuronamidă, 1-(6-clor-9H-purin-9-il) -1- deoxi-N-izopropil-2,3-0-(1-metiletilidenă)

Formula (III): X = Cl,



R<sub>13</sub> R<sub>14</sub>: izopropilidenă

Uleiul portocaliu se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: CHCl<sub>3</sub> - 90% / Acetonă - 10%).

*Exemplul 5:* 1-(4-clorbenzil)-3-formil-indolul

Formula (VIII): R<sub>1</sub> = H; n = 1;

$R_2 = 4$  - clorfenil

58 g de formil - 3 - indol, 55,9 g de  $K_2CO_3$  și 70,9 g de p-clor-clorura de benzil, în soluție, în 200 ml DMF sunt conduse în reflux timp de 2 ore. După răcire amestecul se toarnă în 2 l de apă. Se triturează. Precipitatul obținut se filtrează, se spală cu apă, apoi se reia cu izopropanol, se usucă, se spală cu pentan și rezultă 120 g de substanță solidă de culoare gălbuie.

O purificare prin recristalizare în etanol furnizează 84,4 g de 1-(4-clorbenzil)-3-formil-indol cu temperatura de topire: 122°C.

Conform procedurii exemplului 5, se realizează compușii următoarelor exemple de la 6 până la 16.

*Exemplul 6:* 1-benzil-3-formil-indolul

Formula (VIII):  $R_1 = H$ ,  $n = 1$ ;  $R_2 =$  fenil

Se recristalizează în etanol.

Temperatura de topire: 111°C (în literatură: 11° - 114°C)

*Exemplul 7:* 1-(2,6-diclor-benzil)-3-formil-indolul

Formula (VIII):  $R_1 = H$ ;  $n = 1$ ;  $R_2 =$  (2,6-diclorfenil)

Se recristalizează în 2-metoxi-etanol.

Temperatura de topire: 160°C.

*Exemplu 8:* 1-(1-naftilmetil)-3-formil-indolul

Formula (VIII):  $R_1 = H$ ,  $n = 1$ ,  $R_2 =$  naftil

Substanța solidă brută se utilizează neschimbată în etapele următoare.

*Exemplul 9:* 3-formil-1-(3-piridil)-indolul

Formula (VIII) :  $R_1 = H$ ,  $n = 1$ ,  $R_2 =$  3-piridil

Se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant:  $CHCl_3$  - 95% /Metanolul-5%).

Temperatura de topire: 88°C.

*Exemplul 10:* 1-(4-metil-benzil)- formil-indolul

Formula (VIII):  $R_1 = H$ ,  $n = 1$ ,  $R_2 =$  4-metil-fenil

Substanța solidă brută se utilizează neschimbată în etapa următoare.

Temperatura de topire: 118°C.

*Exemplul 11:* 1-(3,4-dimetilbenzil)-3-formil-indolul

Formula (VIII):  $R_1 = H$ ,  $n = 1$ ,  $R_2 =$  3,4-dimetilfenil

Uleiul brun se utilizează neschimbat în etapa următoare.

*Exemplul 12:* 1-(2,5-dimetilbenzil)-3-formil-indolul

Formula (VIII):  $R_1 = H$ ,  $n = 1$ ,  $R_2 =$  2,5-dimetilfenil

Substanța solidă se utilizează neschimbat în etapa următoare.

Temperatura de topire: 139°C.

*Exemplul 13:* 1-(2-metoxi-etil)-3-formil-indolul

Formula (VIII):  $R_1 = H$ ,  $n = 2$ ,  $R_2 =$  metoxi

Uleiul brun se utilizează neschimbat în etapa următoare.

*Exemplul 14:* 1-(ciclopentil)-3-formil-indolul

Formula (VIII):  $R_1 = H$ ,  $n = 0$ ,  $R_2 =$  ciclopentil

Uleiul brun se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 90%/metanolul - 10%).

*Exemplul 15:* 3-formil-1-izopropil-indolul

Formula (VIII):  $R_1 = H$ ,  $n = 0$ ,  $R_2 =$  izopropil

Uleiul brun se utilizează neschimbat în etapa următoare.

*Exemplul 16:* 3-formil-1-(2-N-morfolinoetil)-indolul

Formula (VIII):  $R_1 = H$ ,  $n = 2$ ,  $R_2 =$  N-morfolino

Substanța solidă se utilizează neschimbată în etapa următoare.

Temperatura de topire: 80°C.

*Exemplul 17:* 1-(4-clorbenzil)-3-(2-nitrovinil)-indolul

Formula (IX):  $R_1 = H$ ,  $n = 1$ ,  $R_2 =$  4-clorfenil,

$R_3 = R_4 = H$

Se conduc în reflux timp de 30 de minute, 80,9 g de 1-(4-clorbenzil)-3-formil-indol, preparat în exemplul 5, 18 g de acetat de amoniu și 300 ml de nitrometan.

După răcire apare un precipitat portocaliu. Se filtrează, se spală cu apă apoi cu izopropanol și hexan și rezultă 81,1 g de cristale de culoare portocalie de 1-(4-clor-benzil)-3-(2 nitrovinil)-indolul.

Temperatura de topire: 178°C.

Conform procedurii exemplului 17, se prepară nitro-vinil-indol în exemplele de la 18 până la 28.

*Exemplul 18:* 1-benzil-3-(2-nitrovinil)-indolul



Formula (IX):  $R_1 = H$ ,  $n = 1$ ,  $R_2 = \text{fenil}$ ,  
 $R_3 = R_4 = H$   
 Temperatura de topire: 130°C.

*Exemplul 19:* 1-(2,6-diclorbenzil)-3-(2-nitrovinil)-indolul  
 Formula (IX):  $R_1 = H$ ,  $n = 1$ ,  $R_2 = 2,6\text{-diclorfenil}$ ,  
 $R_3 = R_4 = H$   
 Temperatura de topire: 170°C.

*Exemplul 20:* 1-(naftil-metil)-3-(2-nitrovinil)-indolul  
 Formula (IX):  $R_1 = H$ ,  $n = 1$ ,  $R_2 = \text{naftil}$ ,  
 $R_3 = R_4 = H$   
 Temperatura de topire: 196°C.

*Exemplul 21:* 1-(3-piridil-metil)-3-(2-nitrovinil)-indolul  
 Formula (IX):  $R_1 = H$ ,  $n = 1$ ,  $R_2 = 3\text{-piridil}$ ,  $R_3 = R_4 = H$   
 Temperatura de topire: 165° - 170°C.

*Exemplul 22:* 1-(4-metil-benzil)-3-(2-nitrovinil)-indolul  
 Formula (IX):  $R_1 = H$ ,  $n = 1$ ,  $R_2 = 4\text{-metil-fenil}$ ,  
 $R_3 = R_4 = H$   
 Uleiul portocaliu se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 95 % / izopropilamină - 5%).

*Exemplul 23:* 1-(3,4-dimetilbenzil)-3-(2-nitrovinil)-indolul  
 Formula (IX):  $R_1 = H$ ,  $n = 1$ ,  
 $R_2 = 3,4\text{-dimetilfenil}$ ,  
 $R_3 = R_4 = H$   
 Temperatura de topire: 135°C.

*Exemplul 24:* 1-(2,5-dimetilbenzil)-3-nitrovinil-indolul  
 Formula (IX):  $R_1 = H$ ,  $n = 1$ ,  $R_2 = 2,5\text{-dimetilfenil}$ ,  
 $R_3 = R_4 = H$   
 Temperatura de topire: 145°C.

*Exemplul 25:* 1-(2-metoxi-etil)-3-(2-nitrovinil)-indolul  
 Formula (IX):  $R_1 = H$ ,  $n = 2$ ,  $R_2 = \text{metoxi}$ ,  
 $R_3 = R_4 = H$   
 Temperatura de topire: 132°C.

*Exemplul 26:* 1-ciclopentil-3-(2-nitrovinil)-indolul  
 Formula (IX):  $R_1 = H$ ,  $n = 0$ ,  $R_2 = \text{ciclopentil}$ ,  
 $R_3 = R_4 = H$   
 Uleiul portocaliu se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu. (eluant: diclormetanul).

*Exemplul 27:* 1-izopropil-3-(2-nitrovinil)-indolul  
 Formula (IX):  $R_1 = H$ ,  $n = 0$ ,  $R_2 = \text{izopropil}$ ,  $R_3 = R_4 = H$   
 Uleiul portocaliu se utilizează neschimbat în etapa următoare.

*Exemplul 28:* 1-(2-N-morfolino-etil)-3-(2-nitrovinil)-indolul  
 Formula (IX):  $R_1 = H$ ,  $n = 2$ ,  $R_2 = \text{N-morfolina}$ ,  
 $R_3 = R_4 = H$   
 Temperatura de topire: 114°C.

*Exemplul 29:* 1-(4-clorbenzil)-3-(2-aminoetil)-indolul  
 Formula (II):  $R_1 = H$ ,  $n = 1$ ,  $R_2 = 4\text{-clorfenil}$   
 $R_3 = R_4 = H$   
 În 500 ml THF anhidru se adaugă, în porții mici, 52,5 g de  $\text{LiAlH}_4$   
 Le lasă să se ridice temperatura până la 50°C.

Fără a răci soluția, se introduce, picătură cu picătură, 78,2 g de 1-(4-clor-benzil)-3-(2-nitrovinil)-indolul, preparat în exemplul 17, în soluție, în 1000 ml THF anhidru.

Se încălzește timp de 1 oră 30 de minute în reflux. Se răcește. Picătură cu picătură se introduce o soluție apoasă saturată de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Se filtrează pe celite 54,5. Se decantează, faza organică se concentrează pentru a obține un ulei portocaliu.

Compusul se purifică mai întâi prin distilare (temperatura de fierbere: 180-188°C sub 0,1 mm de mercur), apoi prin recristalizarea clorhidratului în etanol și se obțin 38,1 g de clorhidrat de 1-(4-clorbenzil)-3-(2-aminoetil)-indol.

Temperatura de topire a clorhidratului: 212°C.

*Exemplul 30:* 1-(4-clorbenzil)-3-(2-aminoetil)-indolul

Formula (II):  $R_1 = H$ ,  $n = 1$ ,  
 $R_2 = 4$ -clorfenil,  
 $R_3 = R_4 = H$

Se dizolvă 10 g de 3-aminoetil-indol în 50 cm<sup>3</sup> de DMF. Se mai introduc 5,6 g de NaH (60%).

Se agită 30 de minute la temperatura ambiantă.

Se introduce picătură cu picătură o soluție din 11,3 g de p-clor-clorură de benzil în 10 ml DMF. Se încălzește până la 55°C timp de 2 ore. Se răcește. Partea insolubilă se filtrează. Se concentrează sub vid, se reia cu clorură de metilen și se spală cu apă. Se usucă, faza organizată se concentrează și se obțin 20,4 g de un ulei brun.

După o purificare prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: CHCl<sub>3</sub> - 95% / izopropilamină - 5%) rezultă 9,7 g de 1-(4-clor-benzil)-3-(2-aminoetil) indol.

Temperatura de topire a clorhidratului: 214°C.

Conform unuia din procedeele exemplelor 29 sau 30, se prepară compușii următori ai exemplelor de la 31 până la 45.

*Exemplul 31:* 1-benzil-3-(2-aminoetil)-indolul

Formula (II):  $R = H$ ,  $n = 1$ ,  $R_2 =$  fenil,

$R_3 = R_4 = H$ .

Clorhidratul, se purifică prin recristalizare în izopropanol.

Temperatura de topire: 176° - 178°C.

*Exemplul 32:* 1-(2,6-diclorbenzil)-3-(2-aminoetil)indolul

Formula (II):  $R_1 = H$ ,  $n = 1$ ,

$R_2 = 2,6$ -diclorfenil,

$R_3 = R_4 = H$ .

Temperatura de topire: 68°C.

*Exemplul 33:* 1-(naftil-metil)-3-(2-aminoetil)-indolul

Formula (II):  $R_1 = H$ ,  $n = 1$ ,  $R_2 =$  naftil,

$R_3 = R_4 = H$ .

Uleiul portocaliu se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 95% / izopropilamină - 5%).

*Exemplul 34:* 1-(3-piridil-metil)-3-(2-aminoetil)-indolul

Formula (II):  $R_1 = H$ ,  $n = 1$ ,  $R_2 = 3$ -piridil,

$R_3 = R_4 = H$ .

Uleiul se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 95% / izopropilamină - 5%).

*Exemplul 35:* 1-(4-metil-benzil)-3-(2-aminoetil)-indolul

Formula (II):  $R_1 = H$ ,  $n = 1$ ,  $R_2 = 4$ -metilfenil,

$R_3 = R_4 = H$ .

Uleiul portocaliu se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 95% / izopropilamină - 5%).

*Exemplul 36:* 1-(3,6-dimetilbenzil)-3-(2-aminoetil)-indolul

Formula (II):  $R_1 = H$ ,  $n = 1$ ,  $R_2 = 3,4$ -dimetilfenil,

$R_3 = R_4 = H$ .

Uleiul incolor se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: diclor-metanul - 95% / izopropilamină - 5%).

*Exemplul 37:* 1-(2,5-dimetilbenzil)-3-(2-aminoetil)-indolul

Formula (II):  $R_1 = H$ ,  $n = 1$ ,  $R_2 = 2,5$ -dimetilfenil,

$R_3 = R_4 = H$ .

Uleiul portocaliu se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: diclormetanul - 95%/ izopropilamină - 5%).

*Exemplul 38:* 1-(2-metoxietil)-3-(2-aminoetil)-indolul

Formula (II):  $R_1 = H$ ,  $n = 2$ ,  $R_2 =$  metoxi,

$R_3 = R_4 = H$ .

Uleiul portocaliu se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 90% / izopropilamină - 10%).

*Exemplul 39:* 1-ciclopentil-3-(2-aminoetil)-indolul

Formula (II):  $R_1 = H$ ,  $n = 0$ ,  $R_2 =$  ciclopentil

$R_3 = R_4 = H$ .

Uleiul gălbui se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 95% / izopropilamină 5%).

*Exemplul 40:* 1-izopropil-3-(2-aminoetil)-indolul

Formula (II):  $R_1 = H$ ,  $n = 0$ ,  $R_2 =$  izopropil,

$R_3 = R_4 = H$ .

Uleiul portocaliu se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 95% / izopropilamină - 5%).

*Exemplul 41:* 1-(2-N-dimetilaminaetil)-3-(2-aminoetil)-indolul

Formula (II):  $R_1 = H$ ,  $n = 2$ ,

$R_2 = N$ , N-dimetilamină,

$R_3 = R_4 = H$ .

Uleiul portocaliu se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 95% / izopropilamină - 5%).

*Exemplul 42:* 1-(2-N-morfolinoetil)-3-(2-aminoetil)-indolul

Formula (II):  $R_1 = H$ ,  $n = 2$ ,

$R_2 = N$ -morfolină,

$R_3 = R_4 = H$ .

Uleiul portocaliu se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 95% / izopropilamină - 5%).

*Exemplul 43:* 1-(2-N-piperidinetil)-3-(2-aminoetil)-indolul

Formula (II):  $R_1 = H$ ,  $n = 2$ ,

$R_2 = N$ -piperidină,

$R_3 = R_4 = H$ .

Uleiul portocaliu se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: diclormetanul - 95%/izopropilamină - 5%).

*Exemplul 44:* 1-(N-pirolidinoetil)-3-(2-aminoetil)-indolul

Formula (II):  $R_1 = H$ ,  $n = 2$ ,

$R_2 = N$ -pirolidină,

$R_3 = R_4 = H$ .

Uleiul se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: diclormetanul - 95% / izopropilamină - 5%).

*Exemplul 45:* 1-(3,4-diclor-benzil)-3-(2-aminoetil)-indolul

Formula (II):  $R_1 = H$ ,  $n = 1$ ,

$R_2 = 3,4$ -diclorfenil,

$R_3 = R_4 = H$ .

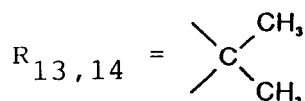
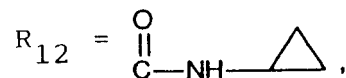
Temperatura de topire: 196°C.

*Exemplul 46:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, 1-[6-[[2-[1-(4-clorbenzil)-indol-3-il]-etil]-amino]-9H-purin-9-il]-N-ciclopropil-1-deoxi-2,3-0-(1-metiletilidena).

Formula (IV):  $R_1 = H$ ,  $n = 1$ ,

$R_2 = 4$ -clorfenil,

$R_3 = R_4 = H$ .



Sub un curent de azot, se face o suspensie în 100 ml etanol, de 49g de clor-hidrat de 1-(4-clorbenzil)-3-(2-aminoetil)-indol, preparat conform unuia din procedeele exemplelor 29 sau 30. Se neutralizează cu 5,1 ml de trietilamină, apoi se adaugă 4,1 g de -D-ribofuran-uronamidă, 1-(6-clor-9H-purin-9-il)-N-ciclopropil-1-deoxi-2,3-0-(1-metiletilidena), preparată în exemplul 1.

Totalitatea se conduce în reflux timp de 7 ore. Se lasă în repaos pe o noapte. Se evaporă solventul. Se reia în cloroform și se spală cu apă, se usucă și se concentrează.

Partea solidă obținută se cromatografiază pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 90% /metanolul - 10% ) și rezultă 7,2 g de o substanță solidă amorfă.

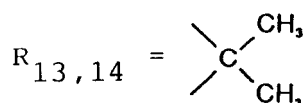
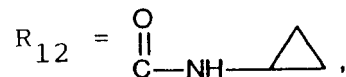
Conform procedurii exemplului 46 și utilizând uronamida exemplului 1, se prepară derivații exemplelor de la 47 până la 59, sub formă de substanțe solide amorfe.

*Exemplul 47:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, N-ciclopropil-1-deoxi-1-[6-[[2-[1-(2-metoxi-etil)-indol-3-il]-etil]-emino]-9H-purin-9-il]-2,3-0-(1-metiletilidena).

Formula (IV):  $R_1 = H$ ,  $n = 2$ ,

$R_2 = \text{metoxi}$ ,

$R_3 = R_4 = H$ .

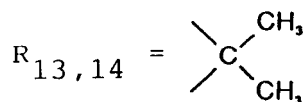
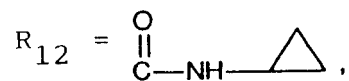


*Exemplul 48:*  $\beta$ -D-rubofuranuronamidă, 1-[6-[[2-[1-ciclopentil- indol-3-il]-etil]-amino]-9H-purin-9-il]-N-ciclopropil-1-deoxi-2,3-0-(1-metiletilidena).

Formula (IV):  $R_1 = H$ ,  $n = 0$ ,

$R_2 = \text{ciclopentil}$ ,

$R_3 = R_4 = H$ .

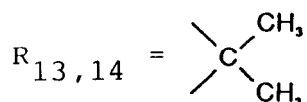
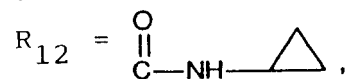


*Exemplul 49:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, N-ciclopropil-1-deoxi-1-[6-[[2-[1-izopropil-indol-3-il]-etil]-amino]-9H-purin-9-il]-2,3-0-(1-metil-etilidenă).

Formula (IV):  $R_1 = \text{H}$ ,  $n = 0$ ,

$R_2 = \text{izopropil}$ ,

$R_3 = R_4 = \text{H}$ .

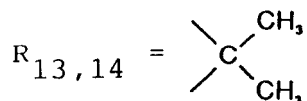
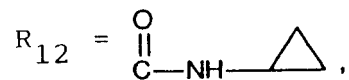
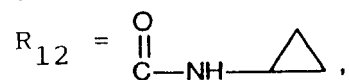


*Exemplul 50:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, N-ciclopropil-1-deoxi-1-[6-[[2-[1-(4-metilbenzil)-indol-3-il]-etil]-amino]-9H-purin-9-il]-2,3-0-(1-metiletilidenă).

Formula (IV):  $R_1 = \text{H}$ ,  $n = 1$ ,

$R_2 = 4\text{-metilfenil}$ ,

$R_3 = R_4 = \text{H}$ .

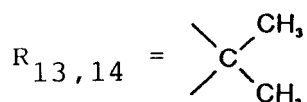
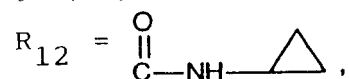


*Exemplul 51:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, N-ciclopropil-1-deoxi-1-[6-[[2-[1-(3,4-dimetilbenzil)-indol-3-il]-etil]-amino]-9H-purin-9-il]-2,3-0-(1-metiletilidenă).

Formula (IV):  $R_1 = \text{H}$ ,  $n = 1$ ,

$R_2 = 3,4\text{-dimetilfenil}$ ,

$R_3 = R_4 = \text{H}$ ,

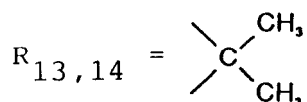
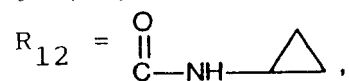


*Exemplul 52:*  $\beta$ -D-rubofuranuronamidă, N-ciclopropil-1-deoxi-1-[6-[[2-[1-(2,5-dimetilbenzil)-indol-3-il]-etil]-amino]-9H-purin-9-il]-2,3-0-(1-metiletilidenă).

Formula (IV):  $R_1 = \text{H}$ ,  $n = 1$ ,

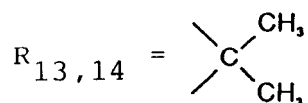
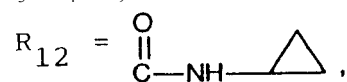
$R_2 = 2,5\text{-dimetilfenil}$

$R_3 = R_4 = \text{H}$ ,



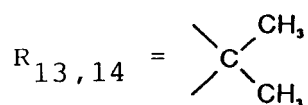
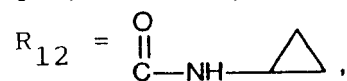
*Exemplul 53:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, N-ciclopropil-1-deoxi-[6-[[2-[1-N-morfolinoetil]-indol-3-il]-etil]-amino]-9H-purin-9-il]-2,3-0-(1-metiletilidenă).

Formula (IV):  $R_1 = H$ ,  $n = 2$ ,  
 $R_2 =$  morfolină,  
 $R_3 = R_4 = H$ ,



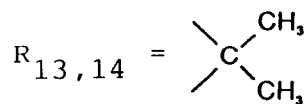
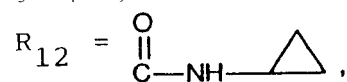
*Exemplul 54:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, N-ciclopropil-1-deoxi-1-[6-[[2-[1-2-N, N-dimetil-aminoetil]-indol-3-il]-etil]-amino]-9H-purin-9-il]-2,3-0-(1-metiletilidenă).

Formula (IV):  $R_1 = H$ ,  $n = 2$ ,  
 $R_2 = N$ , N-dimetilamină,



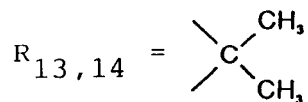
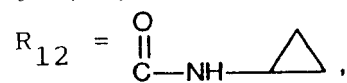
*Exemplul 55:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, N-ciclopropil-1-deoxi-2,3-0-(1-metiletilidenă)-1-[6-[[2-N-piperidinoetil]-indol-3-il]-etil]-amino]-9H-purin-9-il]

Formula (IV):  $R_1 = H$ ,  $n = 2$ ,  
 $R_2 = N$ -piperidină,  
 $R_3 = R_4 = H$ ,



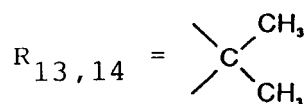
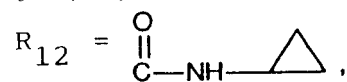
*Exemplul 56:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, N-ciclopropil-1-deoxi-2,3-0-(1-metiletilidenă)-1-[6-[[2-N-pirolidinoetil]-indol-3-il]-etil]-amino]-9H-purin-9-il]

Formula (IV):  $R_1 = H$ ,  $n = 2$ ,  
 $R_2 = N$ -pirolidină,  
 $R_3 = R_4 = H$ ,



*Exemplul 57:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, N-ciclopropil-1-deoxi-1-[6-[[2-[1-3,4-diclor-benzil]-indol-3-il]-etil]-amino]-9H-purin-9-il]-2,3-0-(1-metiletilidenă)

Formula (IV):  $R_1 = H$ ,  $n = 1$ ,  
 $R_2 = 3,4$ -diclorfenil,  
 $R_3 = R_4 = H$ ,

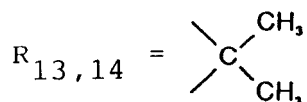
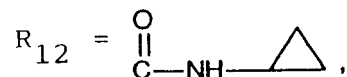


*Exemplul 58:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, N-ciclopropil-1-deoxi-2,3-0-1-metiletilidenă)-1-[6-[[2-[1-(-piridil-metil)-indol-3-il]-etil]-amino]-9H-purin-9-il).

Formula (IV):  $R_1 = H$ ,  $n = 1$ ,

$R_2 = 3$ -piridil,

$R_3 = R_4 = H$ ,

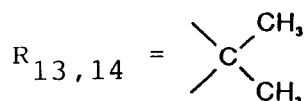
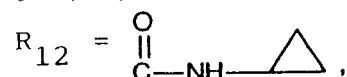


*Exemplul 59:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, N-ciclopropil-1-deoxi-2,3-0-(metiletil-idenă)-1-[6-[[2-[1-(1-naftil metil)-indol-3-il]-etil]-amino]-9H-purin-9-il]

Formula (IV):  $R_1 = H$ ,  $n = 1$ ,

$R_2 = 1$ -naftil,

$R_3 = R_4 = H$ ,



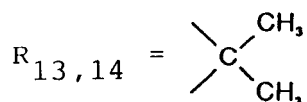
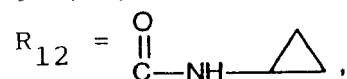
Conform procedeul 46, însă utilizând uronamida, preparată în exemplul 3, se prepară compusul exemplului 60.

*Exemplul 60:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, 1-[6-[[2-[1-(4-clor-benzil)-indol-3-il]-amino]-9H-purin-9-il]-1-deoxi- N-(1,1-dimetil-2-hidroxi-etil)-2,3-0-(1-metiletilidenă).

Formula (IV):  $R_1 = H$ ,  $n = 1$ ,

$R_2 = 4$ -clorfenil,

$R_3 = R_4 = H$ ,

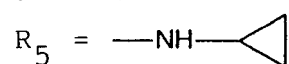


*Exemplul 61:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, 1-[6-[[2-[1-(4-clor-benzil)-indol-3-il]-etil]-amino]-9H-purin-9-il]-N- ciclopropil-1-deoxi.

Formula (I):  $R_1 = H$ ,  $n = 1$ ,

$R_2 = 4$ -clorfenil,

$R_3 = R_4 = H$ ,



Se introduc 7,2g de purină, obținută în exemplul 46, în 135 ml de HCl 1N. Se încălzește până la 60°C timp de 3 ore. Se răcește. Se decantează soluția pentru a separa faza apoasă de la gumă de o formă mai mult sau mai puțin vâscoasă. Se extrage cu cloroform. Se regrupează fazele organice cu guma, anterior obținută. Se spală cu apă, se usucă, se concentrează și rezultă 7 g de o substanță solidă de culoare alb-gălbuie.

Compusul se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 95 / metanolul - 5) și se obțin 3,7 g de -D-ribofuranuronamidă, 1-[6-[[2-[1-(4-clorbenzil)-indol-3-il]- amino]-9H-purin-9-il]-N-ciclopropil-1-deoxi.

Formula brută:  $C_{30}H_{30}ClN_7O$ .

Temperatura de topire: 225°C.

Același compus 61, poate fi obținut prin hidroliză în mediu de acid formic (212 ml de o soluție de 50) la încălzire până la 70°C timp de 75 de minute.

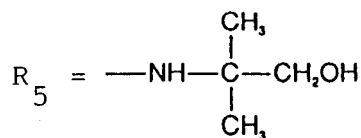
Conform exemplului 61, se pot prepara compușii exemplelor 62-75.

*Exemplul 62:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, 1-[6-[[2-[1-(4-clorbenzil)-indol-3-il]-etil]-9H-purin-9-il]-1-deoxi- N-(1,1-dimetil-2-hidroxi-etil).

Formula (I):  $R_1 = H$ ,  $n = 1$ ,

$R_2 = 4$ -clorfenil,

$R_3 = R_4 = H$ ,



Se purifică prin două cromatografii succesive pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 90% /metanolul - 10%).

Formula brută:  $C_{31}H_{34}ClN_7O_5$ .

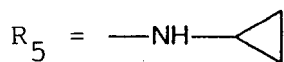
Temperatura de topire: 189°C.

*Exemplul 63:* β-D-ribofuranuronamidă, N-ciclopropil-1-deoxi-1- [6-[[2-[1-(2-metoxi etil)-indol-3-il]-etilamino]-9H-purin-9-il].

Formula (I):  $R_1 = H$ ,  $n = 2$ ,

$R_2 = \text{metoxi}$ ,

$R_3 = R_4 = H$ ,



Se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 95/metanolul - 5%).

Formula brută:  $C_{26}H_{31}N_7O_5$ .

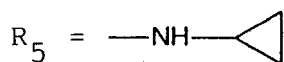
Temperatura de topire: 132°C.

*Exemplul 64:* β-D-ribofuranuronamidă, 1-[6-[[2-[1-ciclopentil-indol-3-il]-etil]-amino]-9H-purin-9-il]-N- ciclopropil-1-deoxi

Formula (I):  $R_1 = H$ ,  $n = 0$ ,

$R_2 = \text{ciclopentil}$ ,

$R_3 = R_4 = H$ ,



Se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 95% / metanolul - 5%).

Formula brută:  $C_{28}H_{33}N_7O_4$ .

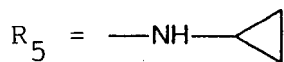
Temperatura de topire: 141°C.

*Exemplul 65:* β-D-ribofuranuronamidă, N-ciclopropil-1-deoxi- 1-[6-[[2-[1-izopropil-indol-3-il]- amino]-9H-purin-9-il].

Formula (I):  $R_1 = H$ ,  $n = 0$ ,

$R_2 = \text{izopropil}$ ,

$R_3 = R_4 = H$ ,



Se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 90% /metanolul - 10 %).

Formula brută:  $C_{26}H_{31}N_7O_4$ .

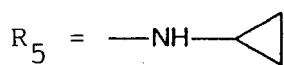
Temperatura de topire: 135°C.

*Exemplul 66:* β-D-ribofuranuronamidă, N-ciclopropil-1-deoxi-1-[6-[[2-[1-metil-benzil]-in dol-3-il]-etil]- amino]-9H-purin-9-il].

Formula (I):  $R_1 = H$ ,  $n = 1$ ,

$R_2 = 4\text{-metil-fenil}$ ,

$R_3 = R_4 = H$ ,



Se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 90% /metanolul - 10%).

Formula brută:  $C_{31}H_{33}N_7O_4, H_2O$ .

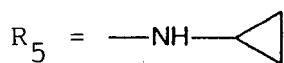
Temperatura de topire: 144°C.

*Exemplul 67:* β-D-ribofuranuronamide, N-ciclopropil-1-deoxi-1-[6-[[2-[1-(3,4-dimetilbenzil)-indol-3-il]-etil]-amino]-9H-purin-9-il].

Formula (I):  $R_1 = H$ ,  $n = 1$ ,

$R_2 = 3,4\text{-dimetilfenil}$ ,

$R_3 = R_4 = H$ ,



Se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 95% /metanolul - 5% ).

Formula brută:  $C_{32}H_{35}N_7O_4, H_2O$ .

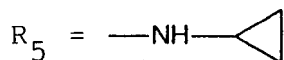
Temperatura de topire: 134°C.

*Exemplul 68:*  $\beta$ -D- ribofuranuronamidă, N-ciclopropil-1-deoxi-1-[6-[[2-[1-(2,5-dimetilbenzil)-indol-3-il]-etil] -amino]-9H-purin-9-il].

Formula (I):  $R_1 = H$ ,  $n = 1$ ,

$R_2 = 2,5$ -dimetilfenil,

$R_3 = R_4 = H$ ,



Se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 95% /metanolul - 5%).

Formula brută:  $C_{32}H_{35}N_7O_4$ ,  $0,5 H_2O$ .

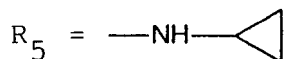
Temperatura de topire:  $130^\circ C$ .

*Exemplul 69:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, N-ciclopropil-1-deoxi-1-[6-[[2-[1-(2-N-morfolino-etil)-indol-3-il] -etil]-amino]-9H-purin-9-il].

Formula (I):  $R_1 = H$ ,  $n = 2$ ,

$R_2 = N$ -morfolino,

$R_3 = R_4 = H$ ,



Se publică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 95% /metanolul - 10% ).

Formula brută:  $C_{29}H_{36}N_8O_5$ ,  $0, 5H_2O$ .

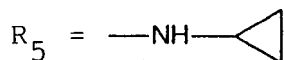
Temperatura de topire:  $109-110^\circ C$ .

*Exemplul 70:*  $\beta$ -D- ribofuranuronamidă, N-ciclopropil-1-deoxi-1[6-[[2-[1-(2-N-dimetil-amino-etil)-indol-3-il] -etil]-amino]-9H-purin-9-il]

Formula (I):  $R_1 = H$ ,  $n = 2$ ,

$R_2 = N$ -dimetilamină,

$R_3 = R_4 = H$ ,



Se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 80% /metanolul - 20% ).

Formula brută:  $C_{27} H_{34} N_8 O_4 - 0,5 H_2 O$

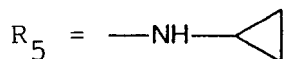
Temperatura de topire:  $112^\circ C$ .

*Exemplul 71:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă-N-ciclopropil-1-deoxi -1-[6-[[2-[1-(2-N-piperidinetil)-indol-3-i]- etil] - amino]-9H-purin- -9-il]

Formula (I):  $R_1 = H$ ,  $n = 2$ ,

$R_2 = N$ -piperidină,

$R_3 = R_4 = H$ ,



Se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 80% /metanolul - 20% ).

Formula brută:  $C_{30}H_{38}N_8O_4$

Temperatura de topire:  $109^\circ C$ .

Într-o soluție din 3,7 g de acid citric în 40 ml de etanol se introduc, picătură cu picătură, 11 g de compus astfel preparat, în soluție, în 100 ml de etanol. Se agită timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Se usucă substanța solidă formată, se spală cu etanol, se usucă pentru a obține 10,6 g de citrat de -D-ribofuranuronamidă, N-ciclopropil-1-deoxi-1-[6-[[2-[1-(2-N-piperidino-etil)-indol-3-il]-etil]-amino]-9H-purin-9-il].

Formula brută:  $C_{30}H_{38}N_8O_4$ ,  $C_6H_8O_7$ .

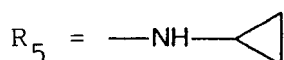
Temperatura de topire:  $138^\circ C$ .

*Exemplul 72:*  $\beta$ -D- ribofuranuronamidă, N-ciclopropil-1- -deoxi-1-[6-[[2-[1-(2-N-pirolidimetil)-indol-3-il]-etil]-amino]-9H-purin-9-il].

Formula (I):  $R_1 = H$ ,  $n = 2$ ,

$R_2 = N$ -pirolidină,

$R_3 = R_4 = H$ ,



Se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 80% /metanolul - 20%).

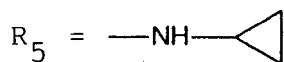
Formula brută:  $C_{29}H_{36}N_8O_4$ ,  $0,5 H_2O$ .

Temperatura de topire:  $126^\circ C$ .

*Exemplul 73:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, N-ciclopropil-1-deoxi-1-[6-[[2-[1-(3,4-diclor benzil-3-il)-etil]-amino]-9H- -purin-9-il].



Formula (I):  $R_1 = H$ ,  $n = 1$ ,  $R_2 = 3,4$ -diclorfenil,  
 $R_3 = R_4 = H$ ,



Se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 95% /metanolul - 5% ).

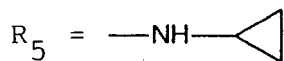
Formula brută:  $C_{30}H_{29}Cl_2N_7O_4$ , 0,8  $H_2O$ .

Temperatura de topire: 141°C.

*Exemplul 74:*  $\beta$ -D- ribofuranuronamidă, N-ciclopropil-1-deoxi-1-[6-[[2-[1-(3-piridil-metil)-indol-3-il]-etil]-amino]-9H-purin-9-il]

Formula (I):  $R_1 = H$ ,  $n = 1$ ,  $R_2 = 3$ -piridil,

$R_3 = R_4 = H$ ,



Se purifică prin recristalizare în 2-metoxi-etanol.

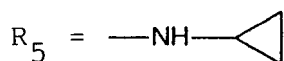
Formula brută:  $C_{29}H_{30}N_8O_4$ , 0,5  $H_2O$   $CH_3O$   $CH_2CH_2OH$ .

Temperatura de topire: 239°C.

*Exemplul 75:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, N-ciclopropil-1-deoxi-1[6-[[2-[1-naftilmetil)-indol-3-il]-etil]-amino]-9H-purin-9-il].

Formula (I):  $R_1 = H$ ,  $n = 1$ ,  $R_2 = 1$ -naftil,

$R_3 = R_4 = H$ ,



Se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 95% /metanolul - 5%), apoi se recristalizează în izopropanol.

Formula brută:  $C_{34}H_{33}N_7O_4$ .

Temperatura de topire: 168°C.

*Exemplul 76:*  $N^6$ -[2-[1-(4-clorbenzil)-indol-3-il]-adenozină.

Formula (IV):  $R_1 = H$ ,  $n = 1$ ,

$R_2 = 4$ -clorfenil,

$R_3 = R_4 = H$ ,

$R_{12} = CH_2OH$ ,  $R_{13} = R_{14} = H$ .

Se introduc în 100 ml de etanol, 4,5 g de clorhidrat de 1-(4-clorbenzil)-3-(2-aminoetil)-indol, preparat în exemplul 29 sau 30. Se adaugă 2,1 g de trietilamină, apoi 2 g de 6-clor-adenozină. Se conduce amestecul în reflux timp de 6 ore. Se răcește. Precipitatul obținut se filtrează, se spală cu etanolul, apoi cu eter.

Se recristalizează în etanol și rezultă 2,5 g de  $N^6$ -[2-[1-(4-clorbenzil)-indol-3-il]-etil]-adenozină.

Temperatura de topire: 181°C.

Conform exemplului 76, se prepară compușii exemplelor 77 și 78.

*Exemplul 77:*  $N^6$ -[2-[1-benzil-indol-3-il]-etil]-adenozină

Formula (IV):  $R_1 = H$ ,  $n = 1$ ,  $R_2 =$  fenil,

$R_3 = R_4 = H$ ,

$R_{12} = CH_2OH$ ,  $R_{13} = R_{14} = H$

Se purifică prin recristalizare în etanol.

Temperatura de topire: 158°C.

*Exemplul 78:*  $N^6$ -[2-[1-(2,6-diclorbenzil)-indol-3-il]-etil]-adenozină

Formula (IV):  $R_1 = H$ ,  $n = 1$ ,

$R_2 = 2,6$ -diclorfenil,

$R_3 = R_4 = H$ ,

$R_{12} = CH_2OH$ ,  $R_{13} = R_{14} = H$ .

Se purifică prin recristalizare în etanol.

Temperatura de topire: 192°C.

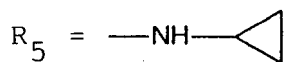
Alcoolii, exemplelor 76, 77 și 78 se oxidează în acid, prin acțiunea unui agent oxidant, așa ca anhidrida cronică, în acetonă în prezența acidului sulfuric sau a permanganatului de potasiu în prezența amoniacului. Ulterior din ei se vor obține clorurile de acizi respectivi prin reacția cu clorură de tionil și apoi prin reacția cu aminele potrivite se vor obține derivații ribofuranuronamidelor, identice celor din exemplele 61, 62, 73 sau 75.

Conform procedurii exemplului 61, se prepară compușii exemplelor de la 79 până la 100.

*Exemplul 79:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, N-ciclopropil-1-deoxi-1-[6-[[2-[1-(2-piridil-metil)-indol-3-il]-amino]-9H-purin-9-il]

Formula (I):  $R_1 = H$ ,  $n = 1$ ,  $R_2 = 2$ -piridil,

$R_3 = R_4 = H$ ,



Se purifică prin trei coloane succesive (eluant: cloroformul - 90% /metanolul - 10%); cloroformul - 80% /izopropilamina - 20% și diclorometanul - 90% /metanolul - 10 , respectiv).

Formula brută:  $C_{29}H_{30}N_8O_4$ .

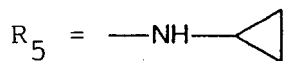
Temperatura de topire: 122°C

*Exemplul 80:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, 1-[6-[[2-[1-(clorbenzil)-5-clor-indol-3-il]-etil]-amino]-9H-purin-9-il]N-ciclopropil-1-deoxi

Formula (I):  $R_1 = 5\text{-Cl}$ ;  $N = 1$ ;

$R_2 = 4\text{-clorfenil}$ ;

$R_3 = R_4 = H$ ,



Se purifică prin cristalizare într-un amestec de izopropanol/eter.

Formula brută:  $C_{30}H_{29}Cl_2N_7O_4$ .

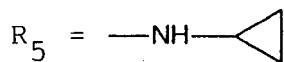
Temperatura de topire: 154°C.

*Exemplul 81:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, 1-[6-[[2-[1-(2,5-dimetilbenzil)-5-clor-indol-3-il]-etil]-amino]-9H-purin-9-il]-N-ciclopropil-1-deoxi

Formula (I):  $R_1 = 5\text{-Cl}$ ;  $n = 1$ ,

$R_2 = 2,5\text{-dimetilfenil}$ ,

$R_3 = R_4 = H$ ;



Se recrystalizează în etanol cu pasaj la un animal negru.

Formula brută:  $C_{32}H_{34}ClN_7O_4$ ; 1,1  $H_2O$ .

Temperatura de topire: 139°C.

*Exemplul 82:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, 1-[6-[[2-[1-(4-clorbenzil)-indol-3-il]-etil]-amino]-9H-purin-9-il]-1-deoxi-N-(2-metoxietol)

Formula (I):  $R_1 = H$ ;  $n = 1$ ;  $R_2 = 4\text{-clorfenil}$ ;

$R_3 = R_4 = H$ ,

$R_5 = \text{---NH---CH}_2\text{---CH}_2\text{---OCH}_3$ .

Se purifică prin tratare la cald, în etanol.

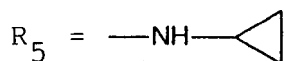
Formula brută:  $C_{30}H_{32}ClN_7O_5$ ;

Temperatura de topire: 193°C.

*Exemplul 83:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, N-ciclopropil-1-deoxi-1-[6-[[2-[1-alil-indol-3-il]-etil]-amino]-9H-purin-9-il]

Formula (I):  $R_1 = H$ ,  $n = 1$ ,  $R_2 = HC = CH_2$ ;

$R_3 = R_4 = H$ ;



Se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 90% /metanolul - 10%).

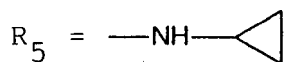
Formula brută:  $C_{26}H_{29}N_7O_4$ ; 0,9  $H_2O$ .

Temperatura de topire: 117°C.

*Exemplul 84:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, N-ciclopropil-1-deoxi-1-[6-[[2-[1-(2-propinil)-indol-3-il]-etil]-amino]-9H-purin-9-il]

Formula (I):  $R_1 = H$ ;  $n = 1$ ;  $R_2 = \text{---C}\equiv\text{CH}$ ,

$R_3 = R_4 = H$ ;



Se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 90% /metanolul - 10% ).

Formula brută:  $C_{26}H_{27}N_7O_4$ ;  $H_2O$

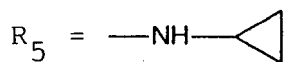
Temperatura de topire: 123°C.

*Exemplul 85:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, N-ciclopropil-1-deoxi-1-[6-[[2-[1-(2,5-dimetilbenzil)-5-metil-indol-3-il]-etil]-amino]-9H-purin-9-il]

Formula (I):  $R_1 = 5\text{-CH}_3$ ;  $n = 1$ ;

$R_2 = 2,5\text{-dimetilfenil}$ ;

$R_3 = R_4 = H$ ;



Se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 90% /metanolul - 10%).

Formula brută:  $C_{33}H_{37}N_7O_4$ ; 0,8  $H_2O$ .

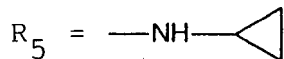
Temperatura de topire: 129°C.

*Exemplul 86:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, N-ciclopropil-1-deoxi-1-[6-[[2-[1-(2,5-dimetilbenzil)-5-metoxi-indol-3-il]-etil]-amino]-9H-purin-9-il]

Formula (I):  $R_1 = 5\text{-OCH}_3$ ;  $n = 1$ ;

$R_2 = 2,5\text{-dimetilfenil}$ ;

$R_3 = R_4 = H$ ;



Se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 90% /metanolul - 10%).

Formula brută:  $C_{33}H_{37}N_7O_5$ ; 0,1  $H_2O$ .

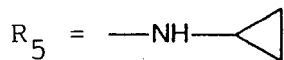
Temperatura de topire: 182°C.

*Exemplul 87:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, N-ciclopropil-1-deoxi-1-[6-[[2-[1-(2,5-dimetilbenzil)-2metil-indol-3-il]-etil]-amino]-9H-purin-9-il]

Formula (I):  $R_1 = 2\text{-CH}_3$ ;  $n = 1$ ,

$R_2 = 2,5\text{-dimetilfenil}$ ,

$R_3 = R_4 = H$ ;



Se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 90% /metanolul - 10%).

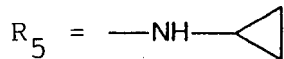
Formula brută:  $C_{33}H_{37}N_7O_4$ ; 0,7  $H_2O$ .

Temperatura de topire: 144°C.

*Exemplul 88:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, N-ciclopropil-1-deoxi-1-[6-[[2-[1-(4-metoxi-benzil)-indol-3-il]-etil]-amino]-9H-purin-9-il]

Formula (I):  $R_1 = H$ ;  $n = 1$ ,  $R_2 = 4\text{-OCH}_3$  - fenil;

$R_3 = R_4 = H$ ;



Se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 90% /metanolul - 10%).

Formula brută:  $C_{31}H_{33}N_7O_5$ ; 0,8  $H_2O$ .

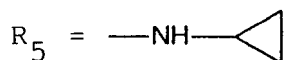
Temperatura de topire: 134°C.

*Exemplul 89:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, -1-[6-[[2-[1-ciclopentil-2 metil-indol-3-il]-etil] amino]-9H-purin-9-il]-N-ciclopropil-1-deoxi

Formula (I):  $R_1 = 2\text{-CH}_3$ ;  $n = 0$ ,

$R_2 = \text{ciclopentil}$ ;

$R_3 = R_4 = H$ ;



Se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 90% /metanolul - 10%).

Formula brută:  $C_{29}H_{35}N_7O_4$ .

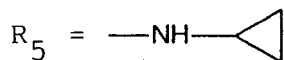
Temperatura de topire: 140°C.

*Exemplul 90:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, N-ciclopropil-1-deoxi-1-[6-[[2-[1-(2-N, N-dimetil-amino-benzil)-indol-3-il]-etil]-amino]-9H-purin-9-il]

Formula (I):  $R_1 = H$ ;  $n = 1$ ,

$R_2 = 2\text{-N, N-dimetil-amino-fenil}$ ;

$R_3 = R_4 = H$ ;



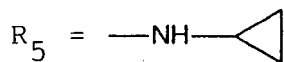
Se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 90% /metanolul - 10%).

Formula brută:  $C_{32}H_{36}N_8O_4$ .

Temperatura de topire: 128°-129°C.

*Exemplul 91:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, N-ciclopropil-1-deoxi-1-[6-[[2-[1-(3-nitro benzil) -indol-3-il]-etil]-amino]-9H-purin-9-il]

Formula (I):  $R_1 = H$ ;  $n = 1$ ,  
 $R_2 = 3\text{-NO}_2\text{-fenil}$ ;  
 $R_3 = R_4 = H$ ;

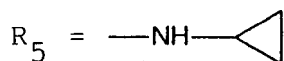


Se purifică prin două cromatografii succesive (eluant: cloroformul - 90% /metanolul - 10%) și diclorometanul - 90% /metanol - 10%, respectiv).

Formula brută:  $C_{30}H_{30}N_8O_6$ ;  $0,3 H_2O$ .  
 Temperatura de topire:  $129^\circ C$ .

*Exemplul 92:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, N-ciclopropil-1-deoxi-1-[6-[[1-[1-(2,5-dimetilbenzil)-indol-3-il]-propan-2-il]-amino]-9H-purin-9-il]

Formula (I):  $R_1 = H$ ;  $n = 1$ ,  
 $R_2 = 2,5\text{-dimetilfenil}$ ;  
 $R_3 = H$ ;  $R_4 = CH_3$ ;

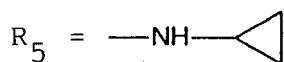


Se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 90% /metanolul - 10%).

Formula brută:  $C_{33}H_{37}N_7O_4$ .  
 Temperatura de topire:  $135^\circ C$ .

*Exemplul 93:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, N-ciclopropil-1-deoxi-1-[6-[[1-[1-ciclopentil-indol-3-il]-propan-2-il]-amino]-9H-purin-9-il]

Formula (I):  $R_1 = H$ ;  $n = 0$ ,  
 $R_2 = \text{ciclopentil}$ ;  
 $R_3 = H$ ;  $R_4 = CH_3$ ;

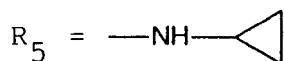


Se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 90% /metanolul - 10%).

Formula brută:  $C_{29}H_{35}N_7O_4$ .  
 Temperatura de topire:  $130^\circ C$ .

*Exemplul 94:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, N-ciclopropil-1-deoxi-1-[6-[[2-[1-(2,5-dimetilbenzil)-indol-3-il]-propil]-amino]-9H-purin-9-il]

Formula (I):  $R_1 = H$ ;  $n = 1$ ,  
 $R_2 = 2,5\text{ dimetilfenil}$ ;  
 $R_3 = CH_3$ ;  $R_4 = H$ ;

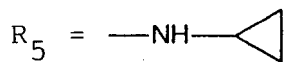


Se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 95% /metanolul - 5%).

Formula brută:  $C_{33}H_{37}N_7O_4$ .  
 Temperatura de topire:  $137^\circ C$ .

*Exemplul 95:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, N-ciclopropil-1-deoxi-1-[6-[[2-[1-(2,5-dimetilbenzil)-2-fenil-indol-3-il]-etil]-amino]-9H-purin-9-il]

Formula (I):  $R_1 = 2\text{-fenil}$ ;  $n = 1$ ,  
 $R_2 = 2,5\text{-dimetilfenil}$ ;  
 $R_3 = R_4 = H$ ;

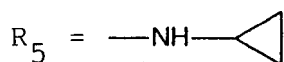


Se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 90% /metanolul - 10%).

Formula brută:  $C_{38}H_{39}N_7O_4$ .  
 Temperatura de topire:  $136^\circ C$ .

*Exemplul 96:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, N-ciclopropil-1-deoxi-1-[6-[[2-[1-(2,5-dimetilbenzil)-5-tiometil-indol-3-il]-etil]-amino]-9H-purin-9-il]

Formula (I):  $R_1 = 5\text{-SCH}_3$ ;  $n = 1$ ,  
 $R_2 = 2,5\text{ dimetilfenil}$ ;  
 $R_3 = R_4 = H$ ;

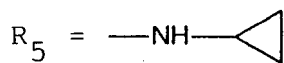


Formula brută:  $C_{33}H_{37}N_7O_4S$ ,  $0,8H_2O$ .

Temperatura de topire: 137°C.

*Exemplul 97:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, -1-deoxi-1-[6-[[2-[1-5-clor-2-tienil]-indol-3-il]-etil]-amino]-9H-purin-9-il]-N-ciclopropil-1-deoxi

Formula (I):  $R_1 = H$ ;  $n = 1$ ,  
 $R_2 = 5\text{-clor-2-tienil}$ ;  
 $R_3 = R_4 = H$ ;



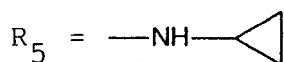
Se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 90% /metanolul - 10%).

Formula brută:  $C_{28}H_{28}ClH_7O_4S$ , 1  $H_2O$ .

Temperatura de topire: 137°C.

*Exemplul 98:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, N-ciclopropil-1-[6-[[2-[1-ciclo-propil-metil]-indol-3-il]-etil]-amino]- 9H-purin-9-il]-1-deoxi

Formula (I):  $R_1 = H$ ;  $n = 1$ ,  
 $R_2 = \text{-ciclopropil}$ ;  
 $R_3 = R_4 = H$ ;



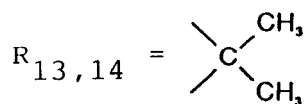
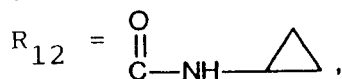
Formula brută:  $C_{27}H_{31}N_7O_4$ , 0,5  $H_2O$ .

Temperatura de topire: 134°C.

Conform procedeeului exemplului 46 și utilizând uronamida cu formula (III) potrivită, se prepară derivații exemplelor de la 99 până la 118, sub formă de substanțe solide amorphe.

*Exemplul 99:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, N-ciclopropil-1-deoxi-1-[6-[[2-[1-(2-piridil-metil)-indol-3-il]-etil]-amino]-9H-purin-9-il]-2,3-0-(1-metiletildenă)

Formula (IV):  $R_1 = H$ ;  $R_2 = 2\text{-piridil}$ ;  
 $R_3 = R_4 = H$ ;

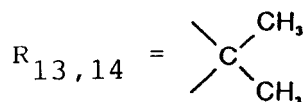
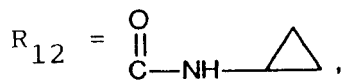


Formula brută:  $C_{27}H_{31}N_7O_4$ , 0,5  $H_2O$ .

Temperatura de topire: 134°C.

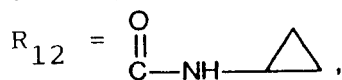
*Exemplul 100:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, 1-[6-[[2-[1-(4-clorbenzil)-5-clor-indol-3-il]-etil]- amino]-9H-purin-9-il]-N-ciclopropil-1-deoxi-2,3-0-(1-metiletildenă)

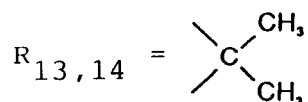
Formula (IV):  $R_1 = 5\text{-Cl}$ ;  $n = 1$ ;  
 $R_2 = 4\text{-clorfenil}$ ;  
 $R_3 = R_4 = H$ ;



*Exemplul 101:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, 1-[6-[[2-[1-(2,5-dimetilil-benzil)-5-clor-indol-3-il]-etil]-amino]-9H-purin-9-il]-N-ciclopropil-1-deoxi-2,3-0-(1-metiletildenă)

Formula (IV):  $R_1 = 5\text{-Cl}$ ;  $n = 1$ ;  
 $R_2 = 2,5\text{-dimetilfenil}$ ;  
 $R_3 = R_4 = H$ ;



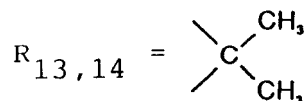
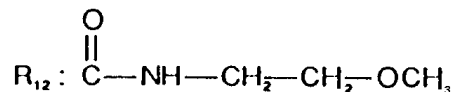


*Exemplul 102:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, -1-[6-[[2-[1-(4-clorbenzil)-indol-3-il]-etil]- amino]-9H-purin-9-il]-1-deoxi-N-(2-metioxietil)-2,3-0-(1-metiletilidenă)

Formula (IV):  $R_1 = H$ ;  $n = 1$ ;

$R_2 = 4\text{-clorfenil}$ ;

$R_3 = R_4 = H$ ;

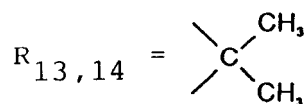
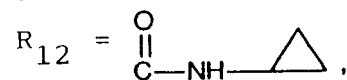


*Exemplul 103:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, N-ciclopropil-1-deoxi-1-[6-[[2-[1-alil-indol-3-il]-etil]-amino]-9H-purin-9-il]-2,3-0-(1-metiletilidenă)

Formula (IV):  $R_1 = H$ ;  $n = 1$ ;

$R_2 = \text{etenil}$ ;

$R_3 = R_4 = H$ ;

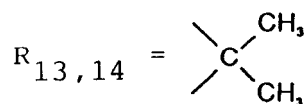
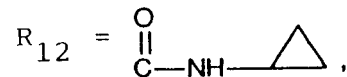


*Exemplul 104:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, N-ciclopropil-1-deoxi-1-[6-[[2-[1-alil-indol-3-il]-etil]-amino]-9H-purin-9-il]-2,3-0-(1-metiletilidenă)

Formula (IV):  $R_1 = H$ ;  $n = 1$ ;

$R_2 = \text{etenil}$ ;

$R_3 = R_4 = H$ ;

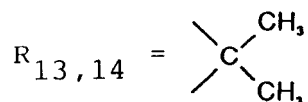
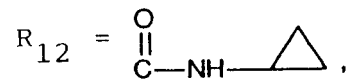


*Exemplul 105:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, N-ciclopropil-1-deoxi-1-[6-[[2-[2,5-dimetilbenzil)-5-metil-indol-3-il]- etil-amino]-9H-purin-9-il]-2,3-0-(1-metiletilidenă)

Formula (IV):  $R_1 = 5\text{-CH}_3$ ;  $n = 1$ ;

$R_2 = 2,5\text{-dimetilfenil}$ ;

$R_3 = R_4 = H$ ;

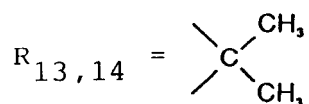
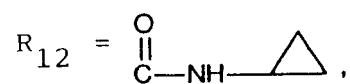


*Exemplul 106:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, N-ciclopropil-1-deoxi-1-[6-[[2-[1-(2,5-dimetilbenzil)-5-metoxi-indol- 3-il]-etilamino]-9H-purin-9-il]-2,3-0-(1-metiletilidenă)

Formula (IV):  $R_1 = 5\text{-OCH}_3$ ;  $n = 1$ ;

$R_2 = 2,5\text{-dimetilfenil}$ ;

$R_3 = R_4 = H$ ;

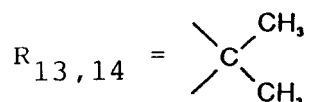
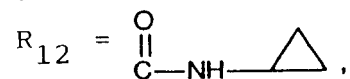


*Exemplul 107:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, N-ciclopropil-1-deoxi-1-[6-[[2-[1-(2,5-dimetilbenzil)-2-metoxi-indol-3-il]-etil]-amino]-9H-purin-9-il]-2,3-0-(1-metiletilidenă)

Formula (IV):  $R_1 = 2\text{-CH}_3$ ;  $n = 1$ ;

$R_2 = 2,5\text{-dimetilfenil}$ ;

$R_3 = R_4 = \text{H}$ ;

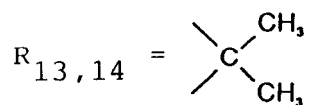
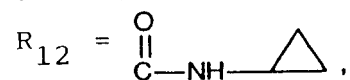


*Exemplul 108:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, N-ciclopropil-1-deoxi-1-[6-[[2-[1-(4-metoxibenzil)-indol-3-il]-etil]-amino]-9H-purin-9-il]-2,3-0-(1-metiletilidenă)

Formula (IV):  $R_1 = \text{H}$ ;  $n = 1$ ;

$R_2 = 4\text{-OCH}_3\text{-fenil}$ ;

$R_3 = R_4 = \text{H}$ ;

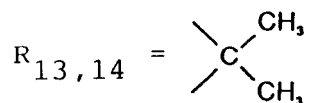
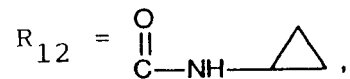


*Exemplul 109:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, 1-[6-[[2-[1-ciclopentil-2-metil-indol-3-il]-etil]-amino]-9H-purin-9-il]-N-ciclopropil-1-deoxi-2,3-0-(1-metiletilidenă)

Formula (IV):  $R_1 = 2\text{-CH}_3$ ;  $n = 0$ ;

$R_2 = \text{ciclopentil}$ ;

$R_3 = R_4 = \text{H}$ ;

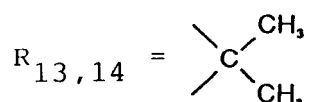
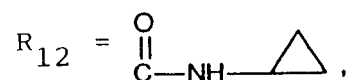


*Exemplul 110:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, N-ciclopropil-1-deoxi-1-[6-[[2-[1-(2-N,N-dimetil-amino-benzil)-indol-3-il]-etil]-amino]-9H-purin-9-il]-2,3-0-(1-metiletilidenă)

Formula (IV):  $R_1 = \text{H}$ ;  $n = 1$ ;

$R_2 = 2\text{-N, N-dimetilaminofenil}$ ;

$R_3 = R_4 = \text{H}$ ;

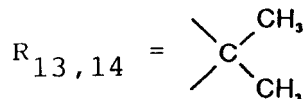
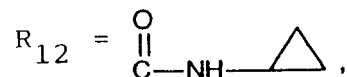


*Exemplul 111:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, N-ciclopropil-1-deoxi-1-[6-[[2-[1-(3-nitrobenzil)-indol-3-il]-etil]-amino]-9H-purin-9-il]-2,3-0-(1-metiletilidenă)

Formula (IV):  $R_1 = H$ ;  $n = 1$ ;

$R_2 = 3$ -nitrofenil;

$R_3 = R_4 = H$ ;

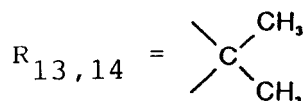
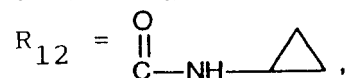


*Exemplul 112:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, N-ciclopropil-1-deoxi-1-[6-[[1-[1-(2,5-dimetilbenzil)-indol-3-il]-etil]-pronan-2-il]-amino-9H-purin-9-il]-2,3-0-(1-metiletilidenă)

Formula (IV):  $R_1 = H$ ;  $n = 1$ ;

$R_2 = 2,5$ -dimetilfenil;

$R_3 = H$ ;  $R_4 = \text{CH}_3$ ;

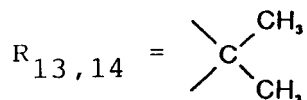
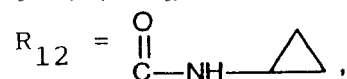


*Exemplul 113:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, N-ciclopropil-1-deoxi-1-[6-[[1-[1-ciclopil-indol-3-il]-pronan-2-il]-amino]-9H-purin-9-il]-2,3-0-(1-metiletilidenă)

Formula (IV):  $R_1 = H$ ;  $n = 0$ ;

$R_2 =$  ciclopentil;

$R_3 = H$ ;  $R_4 = \text{CH}_3$ ;

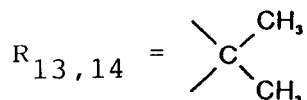
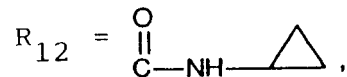


*Exemplul 114:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, N-ciclopropil-1-deoxi-1-[6-[[2-[1-(2,5-dimetilbenzil)-indol-3-il]-propil]-amino]-9H-purin-9-il]-2,3-0-(1-metiletilidenă)

Formula (IV):  $R_1 = H$ ;  $n = 1$ ;

$R_2 = 2,5$ -dimetilfenil;

$R_3 = \text{CH}$ ;  $R_4 = H$ ;

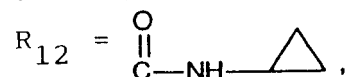


*Exemplul 115:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, N-ciclopropil-1-deoxi-1-[6-[[2-[1-(2,5-dimetilbenzil)-2-fenil-indol-3-il]-etil]-amino]-9H-purin-9-il]-2,3-0-(1-metiletilidenă)

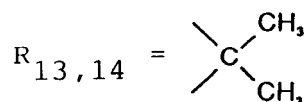
Formula (IV):  $R_1 = 2$ -fenil;  $n = 1$ ;

$R_2 = 2,5$ -dimetilfenil;

$R_3 = R_4 = H$ ;





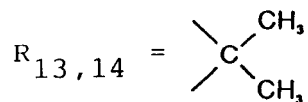
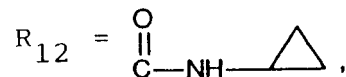


*Exemplul 116:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, N-ciclopropil-1-deoxi-1-[6-[[2-[1-(2,5-dimetilbenzil)-5-tiometil-indol-3-il]-etil]-amino]-9H-purin-9-il]-2,3-0-(1-metiletilidenă)

Formula (IV):  $R_1 = 5\text{-SCH}_3$ ;  $n = 1$ ;

$R_2 = 2,5\text{-dimetilfenil}$ ;

$R_3 = R_4 = \text{H}$ ;

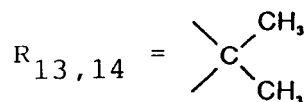
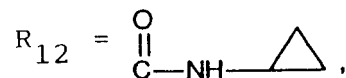


*Exemplul 117:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, 1-[6-[[2-[1-5-clor-2-tienil]-indol-3-il]-etil]-amino]-9H-purin-9-il]- N-ciclopropil-1-deoxi-2,3-0-(1-metiletilidenă)

Formula (IV):  $R_1 = \text{H}$ ;  $n = 1$ ;

$R_2 = 5\text{-clor-2-tienil}$ ;

$R_3 = R_4 = \text{H}$ ;

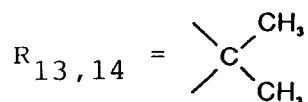
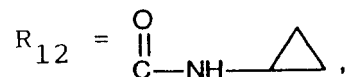


*Exemplul 118:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, N-ciclopropil-1-1-[6-[[2-[1-(ciclopropil-metil)-indol-3-il]-etil]-amino]-9H-purin-9-il]-1-deoxi-2,3-0-(1-metiletilidenă)

Formula (IV):  $R_1 = \text{H}$ ;  $n = 1$ ;

$R_2 = \text{ciclopropil}$ ;

$R_3 = R_4 = \text{H}$ ;



Conform unuia din procedeele exemplelor 29 sau 30, se prepară compușii următori ai exemplelor de la 119 până la 138.

*Exemplul 119:* 3-(2-aminoetil)-5-clor-(2,5-dimetilbenzil)-indolul

Formula (II):  $R_1 = 5\text{-Cl}$ ;  $n = 1$ ;

$R_2 = 2,5\text{-dimetilfenil}$ ;

$R_3 = R_4 = \text{H}$ ;

Uleiul brun se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 95% / izopropilamina - 5%).

*Exemplul 120:* 3-(2-aminoetil)-1-alil-indolul

Formula (II):  $R_1 = \text{H}$ ;  $n = 1$ ;

$R_2 = \text{etenil}$ ;

$R_3 = R_4 = \text{H}$ ;

Uleiul brun se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 95% / izopropilamina - 5%).

*Exemplul 121:* 3-(2-aminoetil)-1-(2-piridil-metil)-indolul

Formula (II):  $R_1 = \text{H}$ ;  $n = 1$ ;

$R_2 = \text{piridil}$ ;

$R_3 = R_4 = \text{H}$ ;

Uleiul brun se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 95% / izopropilamina - 5%).

Temperatura de topire:  $237^\circ\text{C}$ .

*Exemplul 122:* 3-(2-aminoetil)-5-clor-1-(4-clorbenzil)-indolul

Formula (II):  $R_1 = 5\text{-Cl}$ ;  $n = 1$ ;

$R_2 = 4\text{-clorfenil}$ ;

$R_3 = R_4 = \text{H}$ ;

Clorhidratul se purifică prin recristalizare în etanol.

Temperatura de topire: 204°C.

*Exemplul 123:* 3-(2-aminoetil)-1-propardil-indolul

Formula (II):  $R_1 = \text{H}$ ;  $n = 1$ ;

$R_2 = \text{etnil}$ ;

$R_3 = R_4 = \text{H}$ ;

Uleiul brun se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 95% / izopropilamina - 5%).

*Exemplul 124:* 3-(2-aminoetil)-1-(2,5-dimetilbenzil)-5-metil-indolul

Formula (II):  $R_1 = 5\text{-CH}_3$ ;  $n = 1$ ;

$R_2 = 2,5\text{-dimetilfenil}$ ;

$R_3 = R_4 = \text{H}$ ;

Clorhidratul se purifică prin cristalizare în eter.

Temperatura de topire: 198°C.

*Exemplul 125:* 3-(2-aminoetil)-1-(2,5-dimetilbenzil)-5-metoxi-indolul

Formula (II):  $R_1 = 5\text{-OCH}_3$ ;  $n = 1$ ;

$R_2 = 2,5\text{-dimetilfenil}$ ;

$R_3 = R_4 = \text{H}$ ;

Substanța albă amorfă se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 95% / izopropilamina - 5%).

*Exemplul 126:* 3-(2-aminoetil)-1-(2,5-dimetilbenzil)-5-metil-indolul

Formula (II):  $R_1 = 2\text{-CH}_3$ ;  $n = 1$ ;

$R_2 = 2,5\text{-dimetilfenil}$ ;

$R_3 = R_4 = \text{H}$ ;

Clorhidratul se purifică prin cristalizare în eter.

Temperatura de topire: 250°C.

*Exemplul 127:* 3-(2-aminoetil)-1-(4-metoxi-benzil)-indolul

Formula (II):  $R_1 = \text{H}$ ;  $n = 1$ ;

$R_2 = 4\text{-OCH}_3\text{-fenil}$ ;

$R_3 = R_4 = \text{H}$ ;

Uleiul brun se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 95% / izopropilamina - 5%).

*Exemplul 128:* 3-(2-aminoetil)-1-ciclopentil-2-metil-indolul

Formula (II):  $R_1 = 2\text{-CH}_3$ ;  $n = 0$ ;

$R_2 = \text{ciclopentil}$ ;

$R_3 = R_4 = \text{H}$ ;

Uleiul portocaliu brut se utilizează neschimbat în etapa următoare..

*Exemplul 129:* 3-(2-aminoetil)-2-fenil-indolul

Formula (IV):  $R_1 = 2\text{-fenil}$

$R_3 = R_4 = \text{H}$ ;

Clorhidratul se purifică prin cristalizare în izopropanol.

Temperatura de topire: 266°C.

*Exemplul 130:* 3-(2-aminoetil)-1-(2,5-dimetilbenzil)-2-fenil-indolul

Formula (IV):  $R_1 = 2\text{-fenil}$ ;  $n = 1$ ;

$R_2 = 2,5\text{-dimetilfenil}$ ;

$R_3 = R_4 = \text{H}$ ;

Uleiul brun se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 95% / izopropilamina - 5%).

*Exemplul 131:* 3-(2-aminoetil)-1-(2-N, N-dimetilaminobenzil)-indolul

Formula (II):  $R_1 = \text{H}$ ;  $n = 1$ ;

$R_2 = 2\text{-N, N-dimetilaminofenil}$ ;

$R_3 = R_4 = \text{H}$ ;

Uleiul brun se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 95% / izopropilamina - 5%).

*Exemplul 132:* 3-(2-aminoetil)-1-(3-nitrobenzil)-indolul

Formula (II):  $R_1 = \text{H}$ ;  $n = 1$ ;

$R_2 = 3\text{-NO}_2\text{-fenil}$ ;

$R_3 = R_4 = H$ ;

Uleiul brun se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 95% /izopropilamina - 5%).

*Exemplul 133:* 3-(2-aminopropil)-1-(2,5-dimetilbenzil)-indolul

Formula (II):  $R_1 = H$ ;  $n = 1$ :

$R_2 = 2,5$ -dimetilfenil;

$R_3 = H$ ;  $R_4 = CH_3$ ;

Substanța solidă de culoare albă se cristalizează în eter izopropilic.

Temperatura de topire: 87°C.

*Exemplul 134:* 3-(2-aminopropil)-1-ciclopentil-indolul

Formula (II):  $R_1 = H$ ;  $n = 1$ :

$R_2 =$  ciclopentil;

$R_3 = H$ ;  $R_4 = CH_3$ ;

Uleiul portocaliu se utilizează neschimbat în etapa următoare.

*Exemplul 135:* 3-(2-aminopropan-2-il)-1-(2,5-dimetilbenzil)-indolul

Formula (II):  $R_1 = H$ ;  $n = 1$ :

$R_2 = 2,5$ -dimetilfenil;

$R_3 = CH_3$ ;  $R_4 = H$ .

Uleiul se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 95% /izopropilamina - 5%). Clorhidratul se cristalizează în izopropanol.

Formula brută:  $C_{20}H_{24}N_2$ ; HCl.

Temperatura de topire: 178°C.

*Exemplul 136:* 3-(2-aminoetil)-1-[(5-clor-2-tienil)-metil]-indolul

Formula (II):  $R_1 = H$ ;  $n = 1$ :

$R_2 = 5$ -clor-2-tienil;

$R_3 = R_4 = H$ .

Uleiul brun se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 95% /izopropilamina - 5%).

*Exemplul 137:* 3-(aminoetil)-1-(ciclopropil-metil)-indolul

Formula (II):  $R_1 = H$ ;  $n = 1$ :

$R_2 =$  ciclopropil;

$R_3 = R_4 = H$ .

Uleiul brun se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 95% /izopropilamina - 5%).

*Exemplul 138:* 3-(2-aminoetil)-1-(2,5-dimetilbenzil)-5-tiometil-indolul

Formula (II):  $R_1 = SCH_3$ ;  $n = 1$ :

$R_2 = 2,5$ -dimetilfenil;

$R_3 = R_4 = H$ .

Uleiul brun se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 95% /izopropilamina - 5%).

Conform procedurii exemplului 17, se prepară nitrovinil-indolii exemplurilor 139-143.

*Exemplul 139:* 1-(2,5-dimetilbenzil)-2-metil-3-(2-nitrovinil)-indolul

Formula (IX):  $R_1 = 2-CH_3$ ;  $n = 1$ :

$R_2 = 2,5$ -dimetilfenil;

$R_3 = R_4 = H$ .

Substanța solidă de culoare portocalie se utilizează neschimbată în etapa următoare.

Temperatura de topire: 180°C.

*Exemplul 140:* 1-(ciclopentil)-2-metil-3-(2-nitrovinil)-indolul

Formula (IX):  $R_1 = 2-CH_3$ ;  $n = 0$ :

$R_2 =$  ciclopentil;

$R_3 = R_4 = H$ .

Uleiul portocaliu se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul).

*Exemplul 141:* 2-fenil-3-(2-nitrovinil)-indolul

Formula (IX):  $R_1 = 2$ -fenil;  $n = 1$ :

$R_2 = H$ ;

$R_3 = R_4 = H$ .

Substanța solidă de culoare portocalie se utilizează neschimbată în etapa următoare.

Temperatura de topire: 180°C.

Conform procedurii exemplului 17, însă utilizând nitroetanul cuplat cu nitrometanul, se obțin compușii exemplurilor 142 și 143.

*Exemplul 142:* 1-2,5-dimetilbenzil)-3-fenil-3-(2-metil-2-nitrovinil)-indolul

Formula (IX):  $R_1 = H$ ;  $n = 1$ :

$R_2 = 2,5$ -dimetilfenil;

$R_3 = H$ ;  $R_4 = CH_3$ .

Substanța solidă de culoare galbenă se cristalizează în apă.

Temperatura de topire: 160°C.

*Exemplul 143:* 1-ciclopentil-3-(2-metil-2-nitrovinil)-indolul

Formula (IX):  $R_1 = H$ ;  $n = 0$ :

$R_2 =$  ciclopentil;

$R_3 = H$ ;  $R_4 = CH_3$ .

Substanța solidă de culoare galbenă se cristalizează în izopropanol.

Temperatura de topire: 135°C.

Conform procedurii exemplului 5, pornind de la 3-formil-indolii substituiți convenabil se prepară produsele următoare ale exemplurilor de la 144 până la 146.

*Exemplul 144:* 1-(2,5-dimetilbenzil)-3-formil-2-metil-indolul

Formula (VIII):  $R_1 = 2-CH_3$ ;  $n = 1$ :

$R_2 = 2,5$ -dimetilfenil;

Substanța solidă de culoare galbenă se cristalizează în eter și se utilizează neschimbată în etapa următoare.

Temperatura de topire: 155°C.

*Exemplul 145:* 1-(ciclopentil)-3-formil-2-metil-indolul

Formula (VIII):  $R_1 = 2-CH_3$ ;  $n = 0$ :

$R_2 =$  ciclopentil;

Uleiul brun se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 95% /metanolul - 5%).

*Exemplul 146:* 3-formil-2-fenil-indolul

Formula (VIII):  $R_1 = 2$ -fenil;  $n = 0$ :

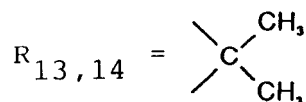
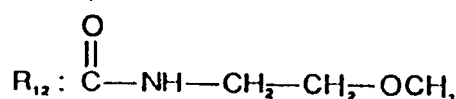
$R_2 = H$ ;

Substanța solidă de culoare alb-gălbui se obține conform procedurii descris se utilizează neschimbată în etapa următoare.

Conform procedurii exemplului 1, însă utilizând metoxi-2-etilamina se prepară compusul următor al exemplului 147.

*Exemplul 147:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, -1-(6-clor-9H-purin-9-il)-1-deoxi-N-(2-metoxietil)-2,3-0-(1-metiletilidenă)

Formula (III):  $X = Cl$ ;



Uleiul brun se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul -95% /metanol - 5%).

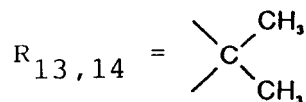
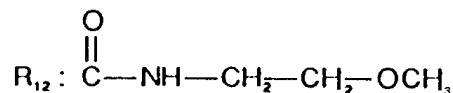
Conform procedurii exemplului 46 și utilizând uronamida exemplului 2, se prepară compusul exemplului 148 sub formă de substanță solidă amorfă.

*Exemplul 148:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, 1-deoxi-1-[6-[[2-[1-(2,5-dimetilbenzil)-indol-3-il]-etil]-amino]-9H-purin-9-il]-N-etil-2,3-0-(1-metiletilidenă)

Formula (IV):  $R_1 = H$ ;  $n = 1$ ;

$R_2 = 2,5$ -dimetilfenil;

$R_3 = R_4 = H$ ;



Conform procedurii exemplului 61, se prepară compusul exemplului 149.

*Exemplul 149:*  $\beta$ -D-ribofuranuronamidă, 1-deoxi-1-[6-[[2-[1-(2,5-dimetilbenzil)-indol-3-il]-etil]-amino]-9H-purin-9-il]-N-etil

Formula (I):  $R_1 = H$ ;  $n = 1$ ;

$R_2 = 2,5$ -dimetilfenil;

$R_3 = R_4 = H$ ;

$R_{12} = -\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ .

Formula brută:  $C_{31}H_{35}N_7O_4$ , 0,4  $H_2O$ .

Temperatura de topire: 133°C.

## FARMACOLOGIA

Activitatea farmacologică a produselor exemplilor a fost evaluată conform a două modalități deosebite: fixarea adozinei pe receptori și/sau punerea în evidență a unei activități analgezice prin testul cu fenilbenzochinonă.

### I. MODUL DE REALIZARE

#### 1. Fixarea adozinei pe receptori.

##### Principiul

Afinitatea produselor exemplilor pentru receptorii adenosinergici  $A_1$  și  $A_2$  centrali la șobolani se determină prin tehnica de concurență cu ajutorul unei ligande radioactive fixate specific, fie pe receptorii  $A_1$  ( $[^3H]$  PIA), fie pe receptorii  $A_2$  ( $[^3H]$  NECA).

##### Procedeu

###### Procedeu de studiu al receptorilor $A_1$

- Preparat membranos.

După sacrificarea animalului prin decapitare, se prelevă rapid creierul și se spală în ser fiziologic rece. Se repară cele două emisfere, se cântăresc și fiecare din ele se introduc într-un tub polialomer ce conține 25 de volume de tampon de omogenizare rece.

Omogenizarea se realizează cu Ultra-Furrax timp de 30 de secunde (3 ori câte 10 secunde cu interval de 10 secunde, 70% din viteza maximală). Omogenatul obținut se centrifughează până la 1000 g (3000 rpm) timp de 10 minute la o temperatură de 4°C. Stratul supernatant se centrifughează din nou până la 48000 g (2000 rpm) timp de 20 de minute la temperatura de 4°C.

La sfârșitul acestei etape, precipitatul se reia în 4 volume de tampon de omogenizare, se repune în suspensie cu un vârtej și se omogenizează cu Ultra-Furrax. Adozina dezaminată se adaugă la omogenat în proporție de 1 U/ml sau 1 μl/ml, utilizând o seringă.

Astfel tratat, omogenatul se agită timp de 30 de minute la temperatura ambiantă; apoi se centrifughează până la 80000 g (2000 rpm) timp de 30 de minute la temperatura de 4°C.

Sedimentul obținut se repune în suspensie în 10 volume de tampon de omogenizare și se trece în Ultra-Turrax timp de 20 de secunde (2 ori câte 10 secunde cu interval de 10 secunde, 70% din viteza maximală).

Omogenatul astfel preparat se utilizează în experiențele de concurență.

El se conservează la temperatura de 4°C, dacă cercetările au loc pe parcursul zilei, sau se stochează la temperatura de 20°C sub formă de cantități exacte a câte 10 ml.

- Studiul de concurență.

După decongelarea omogenatului la temperatura ambiantă, aceasta se plasează în Potter (6 dus-întors rotații manuale, viteza 6) se diluează până la 2/5 în tampon de incubare și se introduce într-o baie-marină, termostată la 4°C, agitându-l până la sfârșitul experimentului.

50 μl de  $[^3H]$  PIA la 100 nM sau 2,5 nM într-un mediu de reacție final, ținând cont de diluția 1/40, și 50 μl de produs al exemplului în concentrații considerabile ( $10^{-5}M$  și  $10^{-7}M$ ) se introduc în tuburile de reacție.

Reacția se declanșează cu ajutorul a 1 ml de omogenat și 900 μl de tampon de incubare. Pentru toți beta-blocatorii, procedura este identică.

Tuburile se agită și se incubează în baie-marină la 20°C timp de 30 de minute. La sfârșitul incubării, tuburile se filtrează pe hârtie Whatman GF/B. Fiecare tub se spală de două ori cu 2 ml de tampon de clătire, apoi filtratul, se clătește cu 3 ml de acest tampon.

Filtratele se transferă în fiole și se adaugă 10 ml de lichid scintilant (Ready Solv HP/b, Beckman).

Fiolele se stochează în frigider timp de o noapte, după ce au fost agitate, apoi se determină radioactivitatea cu un calculator al scintilațiilor lichide.

Pentru fiecare concentrație de studiu, se efectuează 3 experiențe. Fixarea nespecifică a  $[^3H]$  PIA se apreciază măsurând cantitatea de radioactivitate reținută pe filtru în prezența a  $10^{-5}M$  de fenilzopropiladenozina. Valorile fixării nespecifice sistematice se sustrag cu cele experimentale.

###### Procedeu de studiu al receptorilor $A_2$ .

- Preparatul membranos.

După decapitarea animalului, se prelevă repede creierul și se spală cu ser fiziologic rece. Se separă cele două emisfere și pe fiecare din ele se extrage striația se cântăresc și se introduc într-un tub polialomer ce conține 10 volume de tampon de omogenizare rece. Țesutul se omogenizează cu Ultra-Turrax timp de 30 de secunde (3 ori câte 10 secunde cu interval de 10 secunde, 70% din viteza maximală). Omogenatul obținut se centrifughează până la 50000 g (20500rpm) timp de 10 minute la temperatura de 4°C.

Precipitatul obținut se reia în suspensie în 10 volume de tampon de omogenizare cu vârtej și se omogenizează cu Ultra-Turrax (de la 5 până la 10 secunde, 70% din viteza maximală).

Adozina dezaminată se adaugă în proporție de 1 U/ml, sau μl/ml la omogenat, utilizându-se seringă Hamilton 10 μl. Omogenatul astfel tratat se agită la temperatura ambiantă timp de 30 de minute.

La sfârșitul incubării, acesta se centrifughează la 50000 g (20500 rpm) timp de 10 minute la 4°C.

Precipitatul se reia cu 5 volume de tampon de omogenizare rece, se introduce în Ultra-Turrax (2 ori câte 10 secunde cu interval de 10 secunde, 70% din viteza maximală) și omogenatul astfel preparat în final se congelează la -70°C.

- Studiul de concurență.

După decongelarea omogenatului la temperatura ambiantă, se adaugă 15 volume de tampon de incubare. Omogenatul se agită cu vârtejul, se introduce în Potter (6 dute-vino, viteza 6), se diluează: 1/10 într-un tampon de incubare și în final se plasează într-o baie-marină termostată la 4°C agitându-o până la sfârșitul experienței.

50 μl de  $[^3H]$  NECA la 160 nM sau 4 nM, într-un mediu de reacție final, ținând cont de diluția 1/40, și 50 μl de produs al exemplului în concentrații considerabile ( $10^{-5}M$  și  $10^{-7}M$ ) se introduc în tuburile de reacție.

Reacția se declanșează cu ajutorul a 1 ml de omogenat și 900 μl de tampon de incubare. Pentru toți compușii studiați, procedeele sunt similare.

Tuburile se agită, se incubează în baie-marină la 25°C timp de 60 de minute. La sfârșitul incubării, tuburile se filtrează pe hârtie Whatman GT/B. Fiecare tub se spală de două ori cu 2 ml tampon de clătire, apoi filtratul, el înseși, se clătește cu 3 ml de acest tampon înainte de a fi transferat în fiolele de numărare.

În toate fiolele se adaugă câte 10 ml de lichid scintilant (Reagy Solv NP/b, Beckman). Acestea se agită și se stochează în frigider timp de o noapte. Radioactivitatea se determină cu un calculator al scintilațiilor lichide.

Pentru fiecare concentrație de studiu, se efectuează 3 experiențe. Fixarea nespecifică a [<sup>3</sup>H] NECA se determină măsurând cantitatea de radioactivitate reținută pe filtru în prezența a 5 μM de N-etilcarboxamido-adenozină (NECA). Valoarea fixării nespecifice sistematic se deduce din cea experimentală.

Prelucrarea datelor.

Rezultatele se exprimă prin produsul, sub formă de procent (n = 3) al deplasării radioligandei marcate, la concentrația de 10<sup>-5</sup>M și 10<sup>-7</sup>M.

## 2. Testul cu fenilbenzochinona.

Procedeu

Injectarea intraperitoneală a fenilbenzochinonei provoacă la șoareci mișcări de torsiune și de întindere. Analgezicele previn sau diminuează acest sindrom, care este considerat drept o manifestare a unei dureri abdominale difuze.

Soluția de 0,02% de fenilbenzochinonă în apă se administrează în volum de 1 ml/100g.

Produsele exemplurilor se administrează pe cale bucală cu o oră înainte de a injecta fenilbenzochinona.

Întinderile și torsiunile se evaluează pentru fiecare șoarece timp de o perioadă de observare de 5 minute.

## II. Rezultatele

Rezultatele experiențelor pun în evidență afinitatea produselor exemplurilor pentru receptorii adenozeinei și proprietățile lor analgezice, care sunt prezentate respectiv în tabelele 1 și 2.

Tabelul 1

Produsul exemplului	%deplasării ligandei marcate exemplului			
	A 1		A 2	
	1E-5M	1E-7M	1E-5M	1E-7M
Exemplul 61	98	47	91	30
Exemplul 63	98	61	90	19
Exemplul 64	96	21	90	28
Exemplul 65	87	4	91	14
Exemplul 66	97	37	89	21
Exemplul 67	96	29	83	13
Exemplul 68	93	26	84	9
Exemplul 69	93	63	90	12
Exemplul 70	100	91	94	44
Exemplul 71	99	91	96	44
(Citratul)				
Exemplul 71	99	94	92	46
(baza)				
Exemplul 85	100	50	71	3
Exemplul 86	100	16	91	17
Exemplul 87	56	5	60	7
Exemplul 92	96	21	84	9
Exemplul 93	96	45	85	22

Tabelul 2.

Produsul exemplului	Testul cu fenilbenzochinonă Doza inhibitoare 50 mg/kg V.O.
Exemplul 61	0.90
Exemplul 63	10
Exemplul 64	0,3
Exemplul 65	0.3
Exemplul 66	3
Exemplul 67	3
Exemplul 68	2.4
Exemplul 71	7.3
(citratul)	
Exemplul 85	0.9
Exemplul 86	=60
Exemplul 87	1.2
Exemplul 92	3.6
Exemplul 93	2

## III. Toxicologia

Toleranța produselor exemplurilor se apreciază la șobolani după administrare pe cale bucală. Aceasta se relevă ca bună până la doza de 100 mg/kg.

#### IV. Concluzia

Produsele exemplurilor, descrise în invenția prezentă, posedă proprietăți analgezice interesante, datorită mecanismului acțiunii originale, rezultate de interacțiunea cu receptorii adenozei.