



СОЮЗ СОВЕТСКИХ  
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ  
РЕСПУБЛИК

№ SU (11) 1531856 A3

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ  
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ  
ПРИ ГКНТ СССР

(51) 4 C 07 D 491/052 // (C 07 D 491/052,  
209:02, 309:02), A 61 K 31/35,  
31/475

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21) 4202082/23-04

(22) 27.02.87

(31) 838510

(32) 11.03.86

(33) US

(46) 23.12.89. Бюл. № 47

(71) Американ Хоум Продактс Корпорейшн (US)

(72) Алан Ховард Кац, Кристофер  
Александр Демерсон и Лесли Джордж  
Хамбер (СА)

(53) 547.814.07(088.8)

(56) Патент США № 3939178,  
кл. 260-326.28, опублик. 1976.

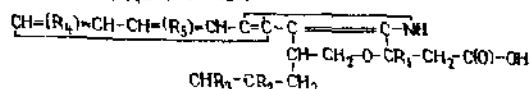
Demerson C.A. et al. Chemistry  
and Anti inflammatory Activities of  
prodolic Acid and Related 1,3,4,9-  
-tetrahydropyrano [3,4-b]indole-1-  
-alkonic Acids - Jour. of Medicinal  
Chem., 1975, v. 18, № 2, p. 189.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЗАМЕЩЕННЫХ  
1,3,4,9-ТЕТРАГИДРОПИРАНО [3,4-b]ИНДОЛ-  
-1-УКСУСНЫХ КИСЛОТ ИЛИ ИХ ФАРМАЦЕВТИ-  
ЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМЫХ СОЛЕЙ

(57) Изобретение касается гетероцик-  
лических веществ и, в частности, по-  
лучения замещенных 1,3,4,9-тетрагид-  
ропирано [3,4-b]индол-1-уксусных кис-

Изобретение относится к способу  
получения новых соединений, замещен-  
ных 1,3,4,9-тетрагидропирано [3,4-b]-  
индол-1-уксусных кислот или их фар-  
мацевтически приемлемых солей, кото-  
рые обладают противовоспалительным

2  
лот или их фармацевтически приемлемых  
солей общей ф-лы



где  $\text{R}_1$  -  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -алкил;  $\text{R}_2 = \text{R}_3$  - H  
или  $\text{R}_2 + \text{R}_3 = -\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$  (входит в  
состав бензольного кольца),  $\text{R}_4$  и  
 $\text{R}_5$  - H, Cl,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил, обладающих  
противовоспалительным и обезболиваю-  
щим свойствами, что может быть ис-  
пользовано в медицине. Цель изобре-  
тения - создание новых, более актив-  
ных веществ указанного класса. Син-  
тез ведут конденсацией соответствую-  
щего изатина со сложным эфиром ено-  
лята ф-лы  $\text{CHR}_3=\text{CR}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_3$   
в присутствии литийдиизопропиламина  
при температуре от  $-78^\circ\text{C}$  до комнат-  
ной в среде органического раствори-  
теля. Полученное соединение без вы-  
деления восстанавливают с помощью ли-  
тийалюминийгидрида с последующей  
обработкой метиловым эфиром 3-меток-  
си-2- $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -алкеновой кислоты и гид-  
ролизом образовавшегося эфира. Целе-  
вой продукт в виде основания или  
соли обладает более высокой активнос-  
тью без проявления побочных явлений.  
3 табл.

и обезболивающим действием и могут  
найти применение в медицине.

Цель изобретения - получение новых  
производных 1,3,4,9-тетрагидропирано-  
[3,4-b]индола, обладающих более высо-

РПО-К

№ SU (11) 1531856 A3

кой противовоспалительной и обезболивающей активностью.

Пример 1. 1-Этил-1,3,4,9-тетрагидро-4-(фенилметил)-пирано-[3,4-b]индол-1-уксусная кислота (изомер А).

Стадия 1. Получение метилового сложного эфира 3-фенилпропионовой кислоты.

В течение 8 ч кипятят с обратным холодильником смесь 118,2 г (778 ммоль) 3-фенилпропионовой кислоты, 5,9 г серной кислоты и 100 мл метанола.

Тонкослойная хроматография показывает отсутствие исходного материала. Реакционную массу упаривают в вакууме.

Остаток растворяют в 200 мл серного эфира, промывают бикарбонатом натрия (100 мл), сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют, получая 124,4 г (96,3%) сложного эфира в виде рыжеватого-коричневого масла.

ИК-спектр (неразбавленный),  $\text{см}^{-1}$ : 3020, 2940, 1730.

Стадия 2. Получение  $\beta$ -(фенилметил)-1Н-индол-этанол.

К раствору литийдиизопропиламина в тетрагидрофуране/циклогексане (2,2 моль, 136,4 мл, 300 ммоль), охлажденному до  $-78^\circ\text{C}$ , в атмосфере азота, добавляют раствор 44,6 г (272 ммоль) метилового эфира 3-фенилпропионовой кислоты (приготовленного на стадии 1) в 150 мл сухого тетрагидрофурана. Смесь перемешивают в течение 30 мин. По каплям добавляют раствор 20,0 г (138 ммоль) и затина в 300 мл тетрагидрофурана, и смесь выдерживают при комнатной температуре без охлаждения в течение 3 ч.

Смесь гасят 500 мл насыщенного раствора хлорида аммония и разделяют слои: водный слой промывают эфиром (2 x 150 мл). Объединенные органические экстракты сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют, получая 71,8 г коричневого масла. Перегонкой удаляют сложный метиловый эфир 3-фенилпропионовой кислоты ( $95^\circ\text{C}$ , 1,5 мм), и остаток (50,6 г) растворяют в 300 мл сухого тетрагидрофурана и медленно добавляют к охлажденной до  $0^\circ\text{C}$  смеси алкомогидрида лития (18,56 г, 489 ммоль) в 225 мл тетрагидрофурана. Смесь самопроизвольно нагревается до комнатной температуры и затем ее выдерживают при кипячении с обратным холодильником 3 ч. Смесь охлаждают в

ледяной бане и медленно добавляют 250 мл воды. Соли отфильтровывают и промывают серным эфиром (трижды по 400 мл). Органический слой отделяют от фильтрата и сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют, получая 35,5 г красно-коричневого масла. Этот материал очищают хроматографически на силикагеле, используя в качестве элюата смесь 30% этилацетата и гексана. В результате получают триптофол в виде коричневого масла (16,02 г, 46,9%).  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (в  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,08 (синглет, 1H); 7,65 (дуплет, 1H,  $J = 7,5$  Гц); 7,36 (дуплет, 1H,  $J = 7,5$  Гц); 7,18 (мультиплет, 7H); 7,01 (дуплет, 1H,  $J = 2,0$  Гц); 3,84 (дуплет, 2H,  $J = 5,0$  Гц); 3,43 (двойной триплет, 1H,  $J = 7,5$  Гц); 3,10 (дуплет, 2H,  $J = 8,0$  Гц), 1,79 (синглет, 1H).

ИК-спектр (неразбавленный),  $\text{см}^{-1}$ : 3420, 3020.

Стадия 3. Получение метилового эфира 1-этил-1,3,4,9-тетрагидро-4-(фенилметил)-пирано-(3,4-b индол-1-уксусной кислоты.

В течение 3 ч кипятят с обратным холодильником раствор 15,97 г (63,6 ммоль)  $\beta$ -(фенилметил)-1Н-индол-этанол (со стадии 2), 9,95 г (76 ммоль) метилпропионилацетата и 1,60 г паратолуолсульфонокислоты в 500 мл бензола, и воду собирают в приемник Дина и Старка. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и промывают 200 мл 5%-ного водного раствора бикарбоната натрия, 200 мл воды, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют, получая 21,37 г сырого продукта. Диастереоизомеры разделяют хроматографически на силикагеле, используя в качестве элюирующего растворителя 13% этилацетата, остальное гексан. Получают изомер А (выше  $R_f$ , 2,26 г, 9,8%) и изомер В (ниже  $R_f$  2,23 г, 9,8%) в виде желтых масел.

Изомер А.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,17 (синглет, 1H); 7,42-7,00 (мультиплет, 9H); 3,80 (мультиплет, 2H); 3,72 (синглет, 3H); 3,20 (мультиплет, 2H); 3,01 (дуплет, 1H,  $J = 17$  Гц); 2,80 (дуплет, 1H,  $J = 17$  Гц); 2,85 (мультиплет, 1H); 2,05 (квартет, 2H,  $J = 7,5$  Гц); 0,90 (триплет, 3H,  $J = 7,5$  Гц).

ИК (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3420, 1725.

Изомер В,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,88 (синглет, 1H); 7,38-7,00 (мультиплет, 9H); 3,84 (мультиплет, 2H); 3,70 (синглет, 3H); 3,04 (дуплет, 1H,  $J = 17,5$  Гц); 2,78 (дуплет, 1H,  $J = 17,5$  Гц); 3,15 (мультиплет, 2H); 2,82 (мультиплет, 1H); 2,20 (квартет, 2H);  $J = 7,5$  Гц); 0,82 (триплет, 3H,  $J = 7,5$  Гц).

ИК-спектр (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3440, 1725.

Стадия 4. Получение 1-этил-1,3,4,9-тетрагидро-4-(фенилметил)-пирано-[3,4-b]индол-1-уксусной кислоты.

В 100 мл этанола растворяют 3,0 г (8,25 ммоль) изомера А метилового сложного эфира 1-этил-4-(фенилметил)-1,3,4,9-тетрагидропирано [3,4,-b] индол-1-уксусной кислоты (со стадии 3) и добавляют 100 мл 10%-ного водного гидроксида натрия. Смесь 2 ч кипятят с обратным холодильником и концентрируют затем до получения мутного водного раствора. Добавляют концентрированную соляную кислоту до тех пор, пока не получают кислую среду. Затем промывают эфиром (дважды по 100 мл), и объединенные эфирные экстракты сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют, получая 2,8 г не совсем белой пены. Полученный материал подвергают перекристаллизации из бензолпетролейного эфира, получая 2,30 г (80%) чистой кислоты в виде белого твердого вещества с точкой плавления 144 - 146°C.

ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ): Протон, № Тип Хим. сдвиг ( $\delta$ )

3	$\text{CH}_3$	0,84 (триплет, $J = 8$ Гц)
2	$\text{CH}_2$	2,0 (2g $J = 8$ Гц)
7	$3\text{CH}_2, \text{CH}$	2,2-3,9 (мультиплет)
9	ароматич.	6,7-7,2 (мультиплет)

Рассчитано, %: углерод 71,14; водород 5,97; азот 3,77.

Найдено, %: углерод 70,41, водород 6,03; азот 3,64.

Аналогичным способом получают соединения, представленные в табл. 1.

Соединения общей формулы были испытаны на противовоспалительную активность.

Полезная противовоспалительная активность производных пираниндолуксусной кислоты общей формулы установлена в ходе стандартных фармакологи-

$^1\text{H}$ -ЯМР-спектр ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.70

(синглет, 1H); 7,43-7,03 (мультиплет 9H); 3,87 (дуплет, 2H,  $J = 2,5$  Гц); 3,23 (мультиплет, 2H); 2,97 (дуплет, 2H,  $J = 3,0$  Гц); 2,85 (мультиплет, 1H); 2,04 (мультиплет, 2H); 0,93 (триплет, 3H,  $J = 7,5$  Гц). ИК-спектр (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3380; 1740.

Найдено, %: углерод 75,96; водород 6,43; азот 3,99.

$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_3$

Рассчитано, %: углерод 75,62; водород 6,63; азот 4,01.

Получение соли натрия 1-этил-1,3,4,9-тетрагидро-4-(фенилметил)-пирано [3,4-b]индол-1-уксусной кислоты (изомер А).

К перемешиваемому раствору 0,965 г (2,76 ммоль) 1-этил-1,3,4,9-тетрагидро-4-(фенилметил)-пирано [3,4-b]индол-1-уксусной кислоты в 50 мл метанола добавлен водный едкий натр (2,6 мл 1 н. раствора). pH доводят до 7,75 введением порций 1-этил-1,3,4,9-тетрагидро-4-(фенилметил)-пирано [3,4-b]индол-1-уксусной кислоты. Полученный раствор упаривают досуха и затем растворяют в бензоле и дважды выпаривают. Остаток растворяют в этилацетате (8 мл), перемешивают и медленно добавляют 30 мл петролейного эфира с пределами выкипания 30-60°C. Образующийся осадок перемешивают 1 ч, фильтруют, промывают петролейным эфиром и сушат, получая 1,0 (98%) соли в виде белого твердого вещества с точкой плавления 180-190°C (с разложением).

ческих испытаний, например при так называемой профилактике стимулированного отека.

Целью испытания на крысах является определение способности испытуемых препаратов проявлять сильное противовоспалительное действие. Этот тест является первичной проверкой для противовоспалительных лекарств.

Особ. Эксперименты проводили на самцах крыс Дуули (массой 180 - 200 г). Животные имели свободный доступ к воде, но их лишали пищи за 18 ч до эксперимента.

Готовили полный стимулятор Фрейнда, суспензируя 5 мг убитых и высушенных *Mycobacterium butyricum* (Difco) в 1 мл минерального масла. Испытуемые соединения растворяли или суспензировали в дистиллированной воде с 0,5% Твина 80, что определяет их растворимость. Для первичной проверки все лекарства вводили в желудок с помощью зонда при дозировании 25 мг/кг, перорально в объеме 0,5 мл/100 г массы животного, используя группу из 10 животных.

#### Методика испытания.

Методика такова, как описана Ваксом. Группе крыс вводили внутривенно в левую заднюю лапу 0,1 мл полного стимулятора Фрейнда. Испытуемое соединение или носитель вводили непосредственно перед вводом стимулятора, через 24 и 48 ч после стимулятора (дни 0-й, 1-й и 2-й). Измеряли объем инъектируемой лапы до инъекции стимулятора и через 24 ч после последнего введения лекарства (3-й день), используя для этого плефисмометр фирмы Буксо Электроникс. Разница объемов задней лапы в нулевой день и на 3-й день соответствует объему отека. Этодолак (25 мг/кг, перорально) вводили как положительный регулятор.

#### Представление результатов.

Средний объем отека (выраженный в мл  $\pm$  ЕМ) рассчитывали для каждой группы, и определяли процент защиты, обусловленной лекарством:

$$\% \text{ защиты} = \frac{(c - t) \cdot 100}{c},$$

где  $c$  - средний объем отека у носителей обработанных животных (0,5% Твина 80 в дистиллированной воде) контрольной группы;

$t$  - средний объем отека у животных, подвергнутых лечению лекарственным препаратом.

#### Анальгетическая активность.

Проведены дополнительные испытания по определению области применения предлагаемых соединений. Испытания именуются: Лекарственные эффекты в отношении болевого синдрома, вызванного у мышей фенилбензохиноном.

Цель эксперимента на мышах - определить способность испытуемых лекарственных препаратов подавлять

ноцицептивную (болевою) реакцию, вызванную химическим раздражителем. Такой тест является первичной проверкой анальгетиков периферического и центрального действия.

Особи. Эксперименты проведены на белых мышах-самцах (массой 15-25 г). Животных запирали за 18 ч до теста, но они имели свободный доступ к воде.

Лекарства растворяли или суспензировали, что определяется их растворимостью, в дистиллированной воде с 0,5% Твина 80. Лекарства вводили через желудочный зонд в объеме 5 мл/кг. Для первичной проверки все лекарства вводили в дозе 25 мг/кг перорально. Исследования проведены на группе из 10 особей.

Методика эксперимента. Применена модификация метода Сигмунда.

Группам из пяти мышей вводили испытуемое соединение или носитель. Спустя 60 мин животным внутривенно вводили 0,3 мл/20 г массы животного 0,02% раствор фенилбензохинона (РВ0; 2-фенил-1,4-бензохинон), и их помещали в отдельные боксы для наблюдений. У каждой мыши подсчитывали число конвульсий или абдоминальных непроизвольных сокращений в течение последующих 15 мин. Эксперимент повторяли с другой группой из пяти мышей и подсчитывали среднее число конвульсий у мыши для группы из 10 мышей.

Представление результатов. Сравнивали группу животных, которым вводили лекарство, с животными контрольной группы, которым вводили носитель, и подсчитывали процент защиты, вызываемой лекарством:

$$\% \text{ защиты} = \frac{(c - t) \cdot 100}{c},$$

где  $c$  - среднее число конвульсий в контрольной группе;

$t$  - среднее число конвульсий в экспериментальной группе.

Дополнительный тест для определения области применения предлагаемых соединений имеет название: Тест Ренделла-Селитто на крысах.

Цель эксперимента - определение эффективности лекарств центрального и периферического действия в подавлении реакции крыс на болевую стимуляцию воспаленной лапы. Особи. Экс-

перименты проводили на крысах-самцах Доули (массой 180-200 г). Животных забирали на ночь перед введением лекарства.

Готовили полный стимулятор Фрейнда (FCA), суспендируя 5 мг сухих убитых *Mycobacterium Butyriaceum* (Лифко) в 1 мл минерального масла. Испытуемые соединения растворяли или суспендировали в дистиллированной воде с 0,5% Твина 80. Лекарства вводили в желудок через зонд в объеме 0,5 мл/100 г массы животного, используя группы из десяти животных.

Методика. Группа включала 10 животных. Методика аналогична описанной Ренделом и Селитто. Аппаратура, которая используется для создания давления на лапу (бодемер для крысиных лап, Уго Базиль, Комери, Италия), изменена в соответствии с разработкой Гифойло.

Прибор представляет собой устройство, которое создает усилие, меняющееся с постоянной скоростью. Сила постоянно записывается кареткой, движущейся вдоль линейной шкалы, и измеряется в граммах. Воспалительную реакцию вызывали у крыс в задней левой ноге введением внутривенно 0,1 мл стимулятора Фрейнда. Испытуемое соединение и носитель вводили спустя 24 ч после введения стимулятора, 1 ч спустя определяли болевой порог для воспаленной лапы в группе подвергнутой лечению и в контрольной группе животных.

Представление данных и критерии активности.

Каждое животное, которое имело показатель в 1,5 раза выше среднего для контрольной группы, рассматривали как чувствительное к лечению (проявляется свойство анальгетика). В каждой группе определяли число животных, для которых эффект анальгетика обнаружен.

Затем определяли  $ED_{50}$  (дозу, которая обуславливает обезболивающее действие у 50% животных) при меньшей мере трех дозировках, следуя при этом методике Литчфилда и Вилкоксона.

В результате проведения описанных тестов, используя в качестве лечебных препаратов соединения общей формулы получены следующие данные, представленные в табл. 2.

Данные испытаний известных соединений представлены в табл. 3.

Процент ингибирования, демонстрируемый пираноиндопами, был получен при дозах 100 мг/кг. % ингибирования предлагаемых соединений по изобретению в более низких дозах 25 мг/кг и ниже. Следовательно, как видно из данных, табл. 3, соединения общей формулы проявляют значительно более высокую активность по сравнению с известными соединениями.

Отсутствие побочных эффектов при применении соединений общей формулы установлено в ходе стандартных экспериментов на острую токсичность, проводимых в соответствии с методом Тернера и путем длительного введения этих препаратов теплокровным животным.

Когда соединения общей формулы используются как анальгетики или противовоспалительные препараты для лечения теплокровных животных, эти соединения вводят перорально как индивидуальные вещества или в дозированных формах, например в виде капсул или таблеток, вместе с фармацевтически приемлемыми наполнителями, такими как крахмал, молочный сахар и т.д., или эти соединения вводятся перорально в форме раствора в приемлемом носителе, таком как растительное масло или вода. Предлагаемые соединения могут вводиться перорально в форме дозировки длительного выделения или наноситься на кожу в виде мазей или пластырей. Они пригодны для применения в виде свечей.

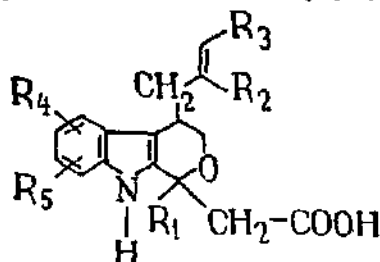
Дозировки соединений по общей формуле зависят от природы конкретного соединения и формы лечения. Более того, они зависят от конкретного пациента. Обычно эти соединения вводят в количестве, которое является эффективным и в то же время при котором отсутствуют какие-либо нежелательные побочные эффекты. Обычно эти эффективные противовоспалительные и обезболивающие концентрационные уровни достигаются в пределах терапевтического диапазона от 1,0 мг до 500 мг/кг в день, причем предпочтителен диапазон 1,0-100 мг/кг-день. Предпочтительный диапазон противовоспалительных доз ограничен значениями 1-20 мг/кг внутривенно. Предпочтительный диапазон обезболивающих доз на-

ходится в пределах 1-4 мг/кг внутри-  
кожно.

Предлагаемые соединения могут  
вводиться в сочетании с нестероидны-  
ми противовоспалительными лекарства-  
ми, такими как ацетаминофен, ибупро-  
фен и аспирин и/или с наркотическими  
анальгетиками, такими как кодеин,  
оксикодон и морфин вместе с обычны-  
ми дозами кофеина. При применении  
вместе с другими лекарствами дозиро-  
вку соединений меняют соответствую-  
щим образом. Соединения также обла-  
дают жаропонижающим действием.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

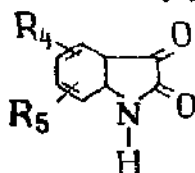
Способ получения замещенных  
1,3,4,9-тетрагидропирано(3,4-b)-индол-  
-1-уксусных кислот общей формулы



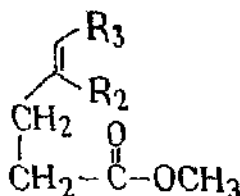
где  $R_1$  - низший  $C_1$ - $C_4$ -алкил;  
 $R_2$  и  $R_3$  - водород или  $R_2$  и  $R_3$  вместе об-  
разуют группу  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  
входящую в состав бензольно-  
го ядра;

$R_4$  и  $R_5$  - водород или галоген,  $C_1$ - $C_6$ -  
алкил,

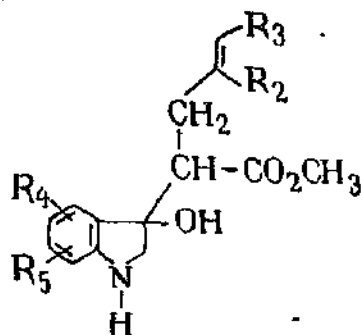
или их фармацевтически приемлемых со-  
лей, отличающийся тем,  
что замещенный изотин формулы



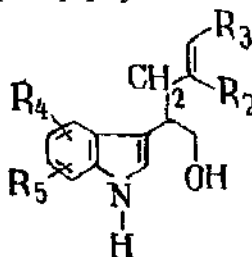
где  $R_4$  и  $R_5$  имеют указанные значения,  
подвергают конденсации со сложным  
эфиром енолята или карбоновой кислоты  
формулы



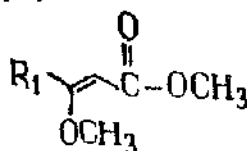
где  $R_2$  и  $R_3$  имеют указанные значения,  
в присутствии литий диизопропиламина  
при температуре от  $(-78)^\circ\text{C}$  до комнат-  
ной в среде органического раствори-  
теля, полученное соединение формулы



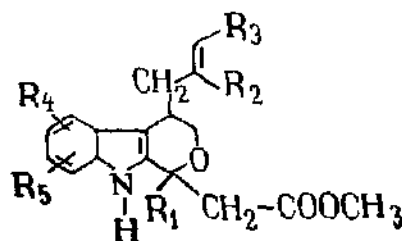
где  $R_2$ - $R_5$  имеют указанные значения,  
непосредственно восстанавливают гид-  
ридод, таким, как  $\text{LiAlH}_4$ , полученный  
триптофол формулы



где  $R_2$ - $R_5$  имеют указанные значения,  
подвергают взаимодействию с метиловым  
сложным эфиром 3-метоксн-2-алкеновой  
кислоты формулы

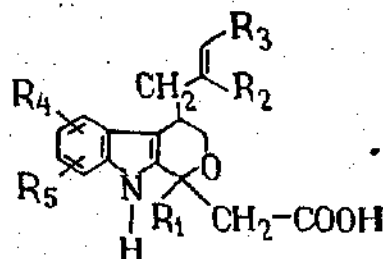


где  $R_1$  имеет указанные значения,  
полученный сложный метиловый эфир  
формулы



где  $R_1$ - $R_5$  имеют указанные значения,  
подвергают гидролизу и выделяют целе-  
вой продукт в свободном виде или в ви-  
де фармацевтически приемлемой соли.

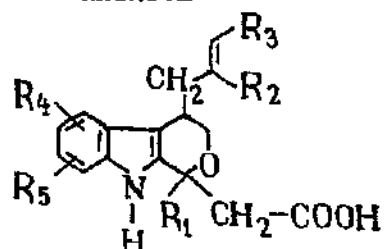
Замещенные 1,3,4,9-тетрагидропирано[3,4-b]индол-уксусные кислоты



Пример	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Изомер	Т. пл., °C
1	Et	CH=CH-CH=CH		H	H	A	145-147
2	Et	CH=CH-CH=CH		H	H	A	-
3	Et	CH=CH-CH=CH		H	H	B	171-173
4	Et	CH=CH-CH=CH		H	8-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	A	147-148,5
5	Et	CH=CH-CH=CH		H	8-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	B	158-159,5
6	Et	H	H	7-F	8-CH <sub>3</sub>	A	159-160
7	Et	H	H	7-F	9-CH <sub>3</sub>	B	138-140
8	Et	CH=CH-CH=CH		H	H	A(+)	170-171,5
9	Et	CH=CH-CH=CH		H	H	A(-)	171-172
10	Et	H	H	7-F	8-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	A	91-93,5
11	Et	H	H	H	8-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	B	118-119,5
12	Et	H	H	H	8-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	A	99,5-101,5
13	Et	H	H	H	8-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	B	117-120
14	Et	H	H	H	H	A	133-138
15	Et	H	H	H	H	B	136-141
16	Et	H	H	7-Cl	8-CH <sub>3</sub>	A	168-169
17	Et	H	H	7-Cl	8-CH <sub>3</sub>	B	124-126
18	Et	CH=CH-CH=CH		7-Cl	8-Cl	A	154-155
19	Et	CH=CH-CH=CH		7-Cl	8-CH <sub>3</sub>	A	158-159
20	Et	CH=CH-CH=CH		7-Cl	8-CH <sub>3</sub>	B	218-220
21	Et	CH=CH-CH=CH		H	8-CH <sub>3</sub>	B	174-176
22	Et	CH=CH-CH=CH		H	8-CH <sub>3</sub>	A	141-143
23	Et	CH=CH-CH=CH		5-CH <sub>3</sub>	8-Cl	A	151-152
24	Et	CH=CH-CH=CH		5-CH <sub>3</sub>	8-Cl	B	250-252
25	Et	CH=CH-CH=CH		6-Br	H	A	154-155,5
26	Et	CH=CH-CH=CH		6-Br	H	B	156-158,5
27	Et	H	H	6-F	H	B	145-147
28	Et	CH=CH-CH=CH		6-F	H	B	190-192
29	Et	CH=CH-CH=CH		5-Cl	8-CH <sub>3</sub>	A	172-173
30	Et	CH=CH-CH=CH		5-Cl	8-CH <sub>3</sub>	B	248-250
31	Propyl	CH=CH-CH=CH		H	H	A	139,5-141
32	Propyl	CH=CH-CH=CH		H	H	B	172-173
33	Et	CH=CH-CH=CH		H	7-Cl	B	186,5-188
34	Et	CH=CH-CH=CH		H	7-Cl	A	152,5-154
35	Et	CH=CH-CH=CH		5-CH <sub>3</sub>	8-CH <sub>3</sub>	A	175-177
36	Et	CH=CH-CH=CH		5-CH <sub>3</sub>	8-CH <sub>3</sub>	B	230-232
37	Et	H	H	H	9-CH <sub>3</sub>	A	135-137

Т а б л и ц а 2

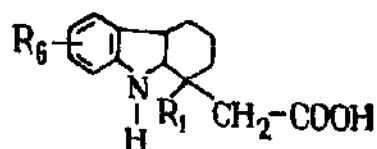
Замещенные 1,3,4,9-тетрагидропирано [3,4-*b*]-индол-1-уксусные  
кислоты



Пример	Профилактика стимулирован- ного отека	Конвульсии, вызванные фенилхиноном у мышей	Тест Рендела - Селитто на крысах
1	37	(1,9)	(0,003)
2	-	19	-
3a	10	86	(0,5)
3b	0	-	-
4	(3,2)	(18)	-
5	37	15	-
6	-	(1,8)	(0,04)
7	-	21 <sup>a</sup>	40 <sup>a</sup>
8	(7,8)	(7)	60 <sup>b</sup>
9	55	11 <sup>c</sup>	-
10	32 <sup>a</sup>	(9,5)	(1)
11	36	2	-
12	46	21	-
13	30	25	-
14	(3)	(5,5)	(0,012)
15	44	11	-
16	15	(3,2)	(0,8)
17	32	(3,3)	(1,6)
18	34	11	-
19	40	11	-
20	47	(4,7)	(0,25)
21	0	(1,4)	-
22	2	0	-
23	40	(3,1)	-
24	10	10	-
25	22	24	-
26	11	0 <sup>a</sup>	-
27	26	(3,2)	-
28	0	26 <sup>a</sup>	-
29	14	0 <sup>a</sup>	-
30	34	0 <sup>a</sup>	-
31	0	24 <sup>a</sup>	-
32	-	(1,4)	-
33	42	13 <sup>a</sup>	-
34	15	8 <sup>a</sup>	-
35	73	10 <sup>a</sup>	-
36	31	10 <sup>a</sup>	-
37	-	30 <sup>a</sup>	-

\* Приводимые числа указывают либо процент подавления при 25 мг/кг или ЕД<sub>50</sub>, мг/кг, если взяты в скобки, а - испытания при дозах 10 мг/кг; б - испытания при 5 мг/кг; с - испытания при 50 мг/кг.





Пример	R <sub>1</sub>	R <sub>6</sub>	Профилактика стимулирован- ного отека, % ингибирован- ния*
1	CH <sub>3</sub>	H	30
15	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	47
16	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	40
26	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	8-CH <sub>3</sub>	44
25	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	40
24	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	30
32	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	5-CH <sub>3</sub>	44

\* Доза 100 мг/кг.

Составитель И. Дьяченко

Редактор А. Козориз

Техред М. Ходанич

Корректор М. Марош

Заказ 7969/58

Тираж 352

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР  
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул. Гагарина, 101

