

(11) Patento numeris: **3264**

(51) Int.Cl.⁵: **C07D 413/06,
A61K 31/40,
C07D 413/14,
C07D 403/06,
C07D 401/14**

(21) Paraiškos numeris: **IP419**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 03 15**

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

(45) Patento paskelbimo data: **1995 05 25**

(60) SU duomenys: **PCT/GB 91/00908, 1991 06 06**

(31,32,33) Prioritetas: **9012672, 1990 06 07, GB
9102182, 1991 02 01, GB**

(72) Išradėjas:

**Alan Duncan Robertson, GB
Alan Peter Hill, GB
Robert Charles Glen, GB
Graeme Richard Martin, GB**

(73) Patento savininkas:

**THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, Unicorn House, 160 Euston Road, London
NW1 2BP, GB**

(74) Patentinis patikėtinis:

**Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2-12, 2001
Vilnius, LT**

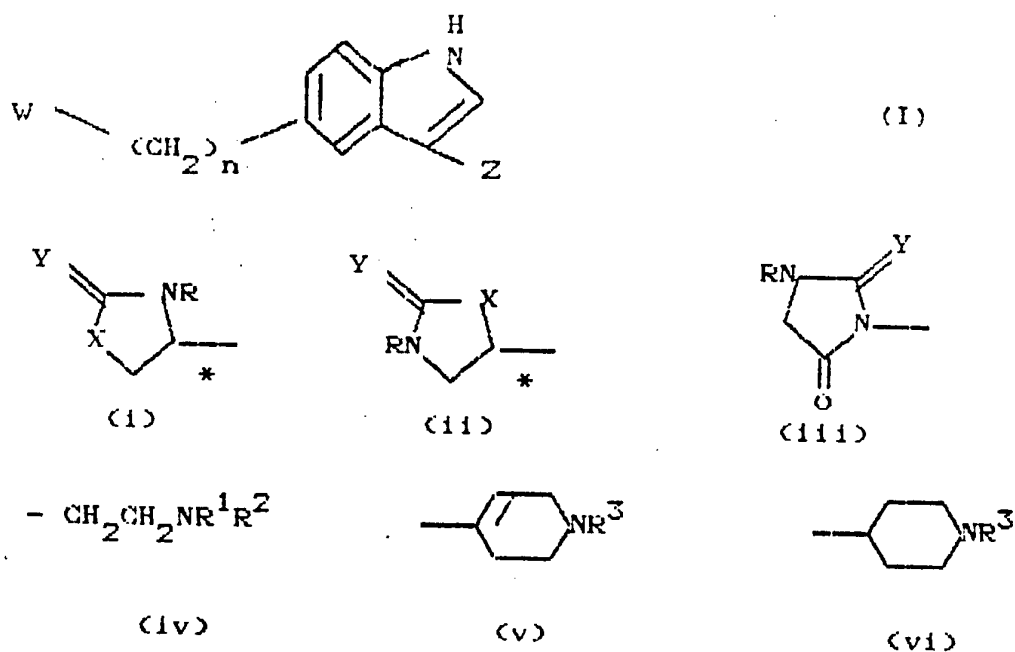
(54) Pavadinimas:

Terapiniai heterocikliniai junginiai

(57) Referatas:

Šis išradimas yra skirtas (I) formulės junginiams, kurioje n yra sveikas skaičius tarp 0 ir 3; W yra formulės (i), (ii) ir (iii) grupė, kur R yra vandenilis arba C₁₋₄ alkilas, X yra -O-, -S-, -NH- arba -CH₂, Y yra deguonis arba siera ir chiralinis centras (*) formulėje (i) arba (ii) yra (S) arba (R) formos arba yra jų mišinys bet kokiomis proporcijomis; ir Z yra formulės (iv), (v) arba (vi) grupė, kur R₁ ir R₂ yra nepriklausomai parinkti iš vandenilio ir C₁₋₄ alkilo ir R₃ yra

vandenilis arba C₁₋₄ alkilas; ir jų druskos, solvatai bei fiziologiškai funkcionalūs jų dariniai su jų gavimo būdais, su medikamentais, sudarytais iš tų junginių, skirtų naudoti migrenos profilaktikai ir gydymui.



Šis išradimas skirtas naujiems cheminiams junginiams, jų gavimui, farmacinėms kompozicijoms, sudarytoms iš šių junginių, ir jų panaudojimui medicinoje, ypač migrenos gydymui ir profilaktikai.

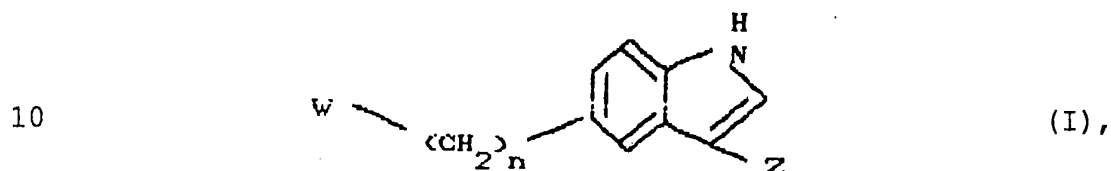
5

Receptoriai, kurie tarpininkauja 5-hidroksitriptamino (5-HT) veiksmuose, buvo nustatyti žinduoliuose tiek periferijoje, tiek ir smegenyse. Pagal klasifikaciją ir terminologiją, pasiūlytą nesename straipsnyje (Bradley ir kt., Neuropharmac., 25, 563 (1986), šie receptoriai gali būti suklasifikuoti į tris pagrindinius tipus, viz. "panašūs į 5-HT₁", 5-HT₂ ir 5-HT₃. Įvairios junginių klasės buvo pasiūlytos kaip 5-HT agonistai arba antagonistai terapiniam panaudojimui, bet jos ne visada buvo būdingos konkrečiam 5-HT receptorių tipui. Europos patente Nr. 0313397 aprašoma klasė 5-HT agonistų, kurie yra specifiniai "panašių į 5-HT₁" tipo receptoriui ir yra veiksmingi terapiniai agentai klinikinės būklės, kurioje specifinis šio tipo receptoriui agentas yra nurodytas, gydymui. Pvz., receptorius, kuris yra svarstomas, tarpininkauja vazokonstrikcijoje kūno dalyje, aprūpinamoje miego arterija, ir todėl ten keičia kraujo tekėjimą. Todėl junginiai, aprašyti Europos patente yra naudingi profilaktikoje ir gydyme būklės, kur nurodoma kūno dalies, aprūpinamos miego arterija, vazokonstrikcija, pvz., migrenos, būklės, susijusios su perdėtu karotidinių kraujagyslių išplėtimu, atveju. Tačiau ankstesnės paraiškos srityje yra tai, kad taikinio audiniu gali būti bet kuris audinys, kur veikimas tarpininkaujamas aukščiau minėto "panašus į 5-HT₁" tipo receptorių.

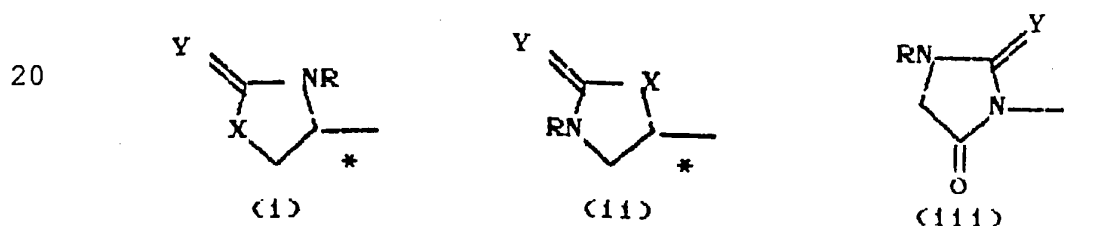
Mes dabar suradome kitą junginių klasę, turinčią išskirtinį "panašus į 5-HT₁" tipo receptoriaus agonizmą ir puikią absorbciją po dozavimo per burną. Šios savybės daro junginius ypatingai naudingus tam tikriems taikymams, ypač migrenos, sukaupito galvos skausmo ir

galvos skausmo, susijusio su kraujagyslių sutrikimais, čia toliau vadinamiems vienu žodžiu "migrena", profilaktikai ir gydymui.

5 Pagal šio išradimo pirmą aspektą yra pateikiamas junginys pagal (I)-ą formulę

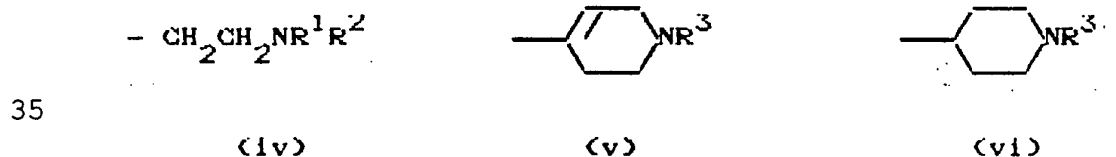


15 kurioje n yra sveikas skaičius tarp 0 ir 3, W yra formulės (i), (ii) arba (iii) grupė:



25 kurioje R yra vandenilis arba C₁₋₄ alkilas, X yra -O-, -S-, -NH- arba -CH₂-, Y yra deguonis arba siera ir chiralinis centras * formulėje (i) arba (ii) yra (S) arba (R) formos arba jų mišinys bet kokiomis proporcijomis; ir Z yra grupė pagal formulę (iv), (v) arba (vi):

30



kurioje R^1 ir R^2 yra nepriklausomai parenkami iš vandenilio ir C_{1-4} alkilo ir R^3 yra vandenilis arba C_{1-4} alkilas;

5

druskos, solvatai ir fiziologiškai funkcionalūs jų dariniai.

10

(I) formulės junginiai, turintys ypač reikalingas savybes migrenos gydymui ir profilaktikai, apima tuos junginius, kur n yra 1, W yra grupė pagal formulę (i) ir Z yra grupė pagal formulę (iv) arba (vi). Iš šių junginių tiems (I) formulės junginiams, kur n yra 1, W yra grupė pagal formulę (i), kur R yra vandenilis, X yra -O- ir Y yra deguonis ir Z yra grupė pagal formulę (iv) arba (vi), kur $R^1=R^2$ =vandeniliui arba metilui, reikia ypač teikti pirmenybę.

15

Du (I) formulės junginiai, turintys išskirtines savybes migrenos gydymui ir profilaktikai, yra N,N-dimetil-2-[5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-il-metil)-1H-indol-3-il] etilaminas ir 3-(1-metil-4-piperidil)-5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-il-metil)-1H-indolas arba jų (S) arba (R) formas, arba jų mišinys bet kokiais proporcijomis. Šių junginių druskoms ir solvatams, pvz., maleatų hidratams, ypač teikėtų teikti pirmenybę.

20

25

Fiziologiškai priimtinos druskos yra ypač tinkamos medicininiam taikymams dėl jų didesnio tirpumo vandenyje, lyginant su giminingais, t. y. baziniais junginiais. Tokios druskos aiškiai turi turėti fiziologiškai priimtina anijoną. Tinkamos fiziologiškai priimtinos šio išradimo junginių druskos apima druskas, gautas iš acto, druskos, hidrobromo, fosforo, obuolių, maleino, fumaro, citrinos, sieros, pieno arba vyno rūgšties. Gintarinės rūgšties arba chlorido druskoms reikia teikti ypatingą pirmenybę, naudojant medici-

30

35

niniams tikslams. Druskos, turinčios ne fiziologiškai priimtina anijoną, yra šio išradimo rėmuose kaip naudingi tarpininkai fiziologiškai priimtinių druskų gavimui ir/arba naudojimui ne terapinėse, pvz., *in vitro* situacijose.

Pagal antrą šio išradimo aspektą čia pateikiamas (I) formulės junginys arba fiziologiškai priimtina druska, solvatas, arba fiziologiškai funkcionalus jų darinys naudoti kaip terapinį agentą, konkrečiai, kaip "panašus į 5-HT₁" tipo receptoriaus agonistą, pvz., kaip karotidinį vazokonstriktorių migrenos profilaktikoje ir gydyme. Tačiau, kaip pažymėta, organai, kitokie negu karotidinis kraujagyslių tinklas, kuriems taikomi šie junginiai, įeina į šio išradimo sritį.

(I) formulės junginio arba jo druskos ar solvato kiekiai, kurie turi pasiekti reikalingą biologinį poveikį, priklausys nuo daugelio faktorių, tokių kaip konkretus junginys, tikslas, kuriam tas junginys skirtas, paskyrimo būdas, receptinto. Tipiška dienos dozė migrenos gydymui turėtų būti 0.01-5 mg/kūno svorio kilogramui. Vienetinės dozės gali turėti 1-100 mg (I) formulės junginio, pvz., ampulės injekcijoms gali būti 1-10 mg, ir vienetinės dozės priemonės paskyrimui per burną, tokios kaip tabletės arba kapsulės, gali būti 1-100 mg. Tokios vienetinės dozės gali būti paskirtos vieną arba daugiau kartų per dieną, atskirai arba sudėtinu pavidalu. Dozė į raumenis turėtų būti 0.01-0.15 mg/kg ir turėtų tipiška būti paskirta kaip užpilas 0.0003-0.15 mg/kg/min. Užpilo tirpalai, tinkami šiam tikslui, gali turėti 0.01-10 mg/ml.

Kai aktyvus junginys yra (I) junginio druska arba solvatas, dozė yra paremta katijonu (druskoms) arba nesolvatuotu junginiu. Čia toliau bus suprantama, kad

"(I) formulės junginys(iai)" apima fiziologiškai priimtinas druskas ir jų solvatus.

5 Pagal trečią išradimo aspektą yra pateikiami farmaci-
niai mišiniai, turintys savy kaip aktyvią komponentę
mažiausiai vieną (I) formulės junginį ir/arba farmako-
logiškai priimtina druską ar jos solvatą kartu su
mažiausiai vienu farmaciniu nešikliu. Tie farmaciniai
nešikliai gali būti panaudoti klinikinės būklės ,
10 kuriai nurodomas "panašus į 5-HT₁" tipo receptoriaus
agonistas, pvz., migrenos profilaktikoje ir gydyme.
Nešiklis turi būti priimtinas recipientui ir turi būti
suderinamas, t. y. neturėti žalingo poveikio kitoms
mišinio komponentėms. Nešiklis gali būti kietas arba
15 skystas ir yra gaminamas su mažiausiai vienu (I)
formulės junginiu kaip vienos dozės priemonė, pvz.,
tabletė, kurioje gali būti 0.05-95% aktyvios kompo-
nentės. Jei reikia, kitos fiziologiškai aktyvios
komponentės taip pat gali būti įtrauktos į išradimo
20 farmacinius mišinius.

Galimos priemonės apima priemones, tinkamas paskyrimui
per burną, po liežuvio, į burnos ertmę, parenteraliam
(poodiniam, į raumenis, į veną), per tiesiąją žarną,
25 išoriškai arba per nosį. Labiausiai tinkamas paskyrimo
būdas konkrečiam pacientui priklausys nuo būklės, kuri
gydoma, prigimties ir laipsnio, o taip pat nuo aktyvaus
junginio prigimties, bet, kur galima reikėtų teikti
pirmenybę įvedimui per burną.

30 Priemonės, tinkančios paskyrimui per burną, gali būti
pateiktos kaip diskretiniai vienetai, tokie kaip table-
tės, kapsulės, oblatės, kiekviena turinti iš anksto
nustatytą aktyvaus junginio kiekį; milteliai ir
35 granulės; tirpalai ir suspensijos vandeniniame arba
nevandeniniame skysčiuose; arba emulsijos (aliejus
vandenyje arba vanduo aliejuje).

Priemonės, tinkamos paskyrimui po liežuviu arba į burno ertmę, apima tabletes, turinčias aktyvią komponentę ir, kas būdinga aromatizuotą pagrindą, toki kaip cukrus ir akacija arba tragakantas, pastilės, turinčios aktyvią komponentę ir inertinį pagrindą, toki kaip želatinas ir glicerinas arba sacharozė ir akacija.

Priemonės, tinkančios parenteraliam paskyrimui, tipiš-
kai turi sterilius vandens tirpalus, turinčius iš anksto nustatytas aktyvaus junginio koncentracijas; geriau, kai tirpalas yra izotoninis su numatomo recipiento krauju. Nors tokie tirpalai yra paskiriami intraveniškai, jie taip pat gali būti paskiriami poodinėms injekcijoms arba injekcijoms į raumenis.

Priemonės, tinkamos paskyrimams į tiesiąją žarną, geriausiai pateikiamos kaip vienetinės dozės žvakutės, turinčios aktyvią komponentę ir vieną arba daugiau kietų nešiklių, sudarančių žvakutės pagrindą, pvz., kakavos sviestą.

Priemonės, tinkančios vietiniam taikymui arba įvedimui per nosį, apima tepalus, kremus, pavilgus, pastas, drebučius, dulkiklius, aerozolius ir aliejus. Tinkami nešikliai tokioms priemonėms yra vazelinas, lanolinas, polietilenglikoliai, alkoholiai ir jų mišiniai. Aktyvios komponentės tipiška koncentracija tokiose priemonėse yra 0.1-15 svorio %.

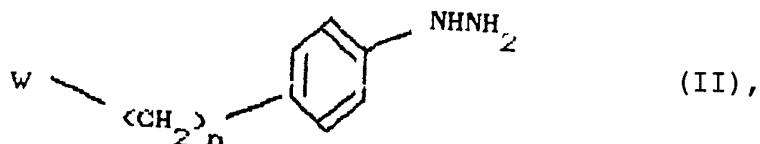
Šio išradimo vaistinės formos gali būti paruoštos bet koku tinkamu būdu, įprastai tolygiai sumaišant aktyvius junginius su skysčiais arba pagaliau smulkintais kietais nešikliais, arba ir abiem, reikalingomis proporcijomis, ir tada, jei būtina, suteikiant galutiniam mišiniui reikiamą vaistinę formą.

Pvz., tabletė gali būti paruošta, suspaudžiant vienalytį mišinį, turintį aktyvios komponentės miltelius arba granules, ir vieną ar daugiau optimalių komponentų, tokių kaip rišamoji medžiaga, tepalas, inertinis skiediklis, arba paviršiaus aktyvią dispersinę medžiagą arba suformuojant sutrintą aktyvios komponentės ir inertinio skysto skiediklio vienalytį mišinį.

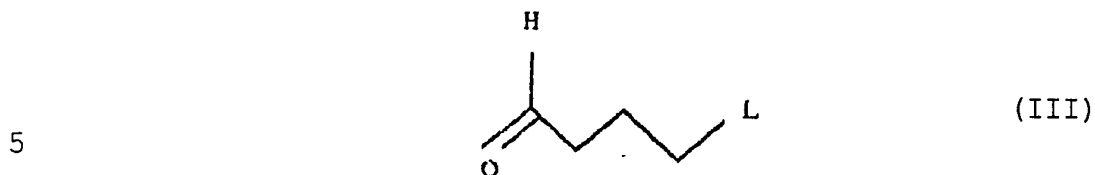
Vandens tirpalai parenteraliam naudojimui įprastai paruošiami, ištirpinant aktyvų junginį pakankamame kiekyje vandens, kad gautume reikalingą koncentraciją, ir tada padarant galutinį tirpalą steriliu ir izotoniniu.

Ir taip pagal ketvirtą šio išradimo aspektą yra pateikiamas (I) formulės junginio panaudojimas medikamento, skirto profilaktikai ar gydyti klinikinę būklę, kurioje nurodomas "panašus į 5-HT₁" tipo receptoriaus agonistas, pvz., gydyti migreną, gavimui.

Pagal šeštą šio išradimo aspektą (I) formulės junginiai, kurioje Z yra formulės (iv) grupė, gali būti gauti, paveikiant (II) formulės junginį (izoliuotą arba *in situ - infra*)



kurioje n ir W yra tokie, kaip čia apibrėžta anksčiau, (III) formulės junginiu



arba jo karbonilo apsaugota forma, tokia kaip dimetilo
arba dietilo acetalas, kurioje L yra tinkama nueinanti
10 grupė, tokia kaip chlorinas, arba apsaugota amino
grupė, arba tokia, kuri gali būti pakeista *in situ* į
amino grupę, arba yra $-NR^1R^2$, kur R^1 ir R^2 yra tokie,
kaip apibrėžta anksčiau. Reakcija tipiškai atliekama,
deflegmuojant junginius poliarinio tirpiklio sistemoje,
15 pvz., etanolyje/vandenyje, atskiestoje acto rūgštyje
arba vandenyje, dalyvaujant rūgštinio jono pakeitimo
dervai, pvz., 'Amberlyst 15'.

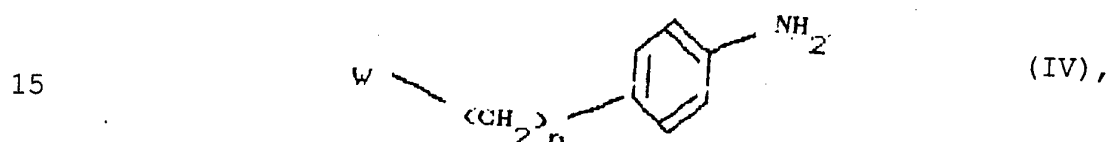
Standartiniai N-alkilavimo metodai gali būti panaudoti
20 paversti (I) formulės junginius, kur Z yra formulės
(iv) grupė ir R^1 ir/arba R^2 yra vandenilis, į
atitinkamus junginius, kur R^1 ir/arba R^2 yra C_{1-4}
alkilas.

25 (I) formulės junginiai, kurioje $Z=(iv)$ ir $R^1=R^2=C_{1-4}$
alkilui, gali būti gauti iš atitinkamo junginio,
kuriame $R^1=R^2=H$, N,N-dialkilavimo metodais, gerai
žinomais įgudusiems šioje srityje, pvz., paveikiant
tinkamu aldehidu, esant redukuojančiai sistemai, pvz.,
30 natrio cianoborohidridui/acto rūgščiai, poliariniame
tirpiklyje, tokiame kaip metanolis.

(I) formulės junginiai, kurioje $Z=(iv)$, o R^1 arba $R^2=C_{1-4}$
alkilas, gali būti gauti iš atitinkamo junginio,
35 kuriame $R^1=R^2=H$ N-benzilavimo metodu, panaudojant
benzaldehydą ir atitinkamą redukuojantį agentą, pvz.,
natrio borohidridą poliariniame tirpiklyje, tokiame

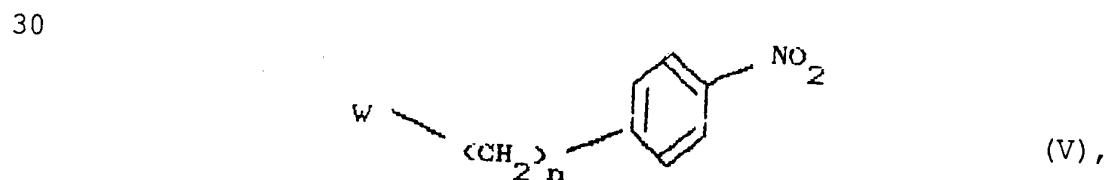
kaip etanolis, po to einančiu N-alkiliniu, naudojant tinkamą agentą, toki kaip tinkamas dialkilo sulafatas, tipišškai dalyvaujant bazei, pvz., bev.kalio karbonatui poliariniame aprotoniniame tirpiklyje, tokiam kaip DMF, ir pagaliau, N-debenzilinimu, įprastai katalitiniu hidrinimu, panaudojant, pvz., Pd/C poliariniame tirpiklyje, tokiam kaip etanolis.

(II) formulės hidrazinai gali būti gauti iš atitinkamo (IV) formulės anilino



kurioje n ir W yra tokie, kaip apibrėžta anksčiau, diazotiniu, ir po to einančia redukcija. Diazotinimas tipišškai vykdomas, naudojant natrio nitritą/konc.HCl ir gaunamą diazo produktą redukuoja *in situ*, panaudojant, pvz., alavo (II) chloridą/konc.HCl. Gautas hidrazinas gali būti izoliuotas arba paverstas (I) formulės junginiu *in situ*.

(IV) formulės anilinai gali būti gauti, redukuojant atitinkamą (IV) formulės p-nitro (V) formulės junginį

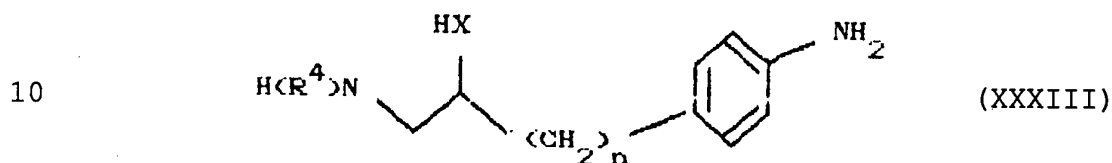


35

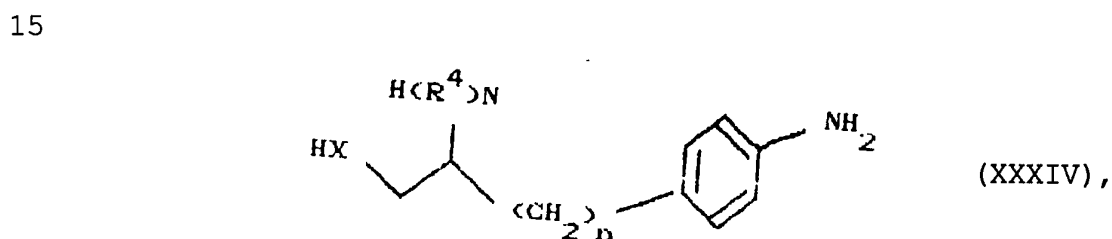
kurioje n ir W yra kaip apibrėžta anksčiau, tipišškai katalitiniu hidrinimu, panaudojant, pvz., Pd/C poliari-

niame tirpiklyje sistemą, tokią kaip parūgštintas etanolio, vandens ir etilo acetato mišinys.

(IV) formulės anilinai, kur W yra formulės (i) arba
5 (ii) grupė, gali taip pat būti gauti, ciklinant (XXXIII) formulės junginį



arba (XXXIV)



kurioje n ir X yra kaip apibrėžta anksčiau, R^4 yra $-CO_2R^5$, kurioje R^5 yra C_{1-4} alkilas, dažniausiai šildant, dalyvaujant bazei, tokiai kaip natrio metoksidas.

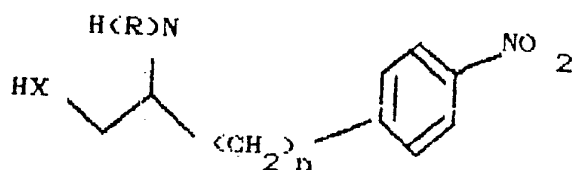
25 (XXXIII) formulės junginiai, kurioje X yra deguonis, gali būti gauti, redukuojant atitinkamą C_{1-4} alkilo esterį, panaudojant, pvz., natrio borohidridą, poliarinio tirpiklio sistemoje, tokioje kaip etanolis/
30 vanduo, esant $0^\circ C$. Esteris gali būti gautas esterinant atitinkamą karboksilo rūgštį, panaudojant, pvz., tinkamą alkoholi ir HCl, arba redukuojant atitinkamą p-nitro junginį, pvz., katalitiniu hidrinimu. Tiek ši rūgštis, tiek p-nitro junginys gali būti gauti iš
35 atitinkamos p-nitroamino rūgšties, rūgštis - N-alkoksikarbonilinio keliu, panaudojant, pvz., $R^5OCOC l$, kur R^5 yra toks, kaip apibrėžta anksčiau, po to nitro

grupės redukcija, pvz., katalitiniu hidrinimu, arba nitro grupės redukcija, po to N-alkoksikarboniliniu, ir p-nitro junginys - N-alkoksikarboniliniu (kaip rūgščiai), po to esteriniu, panaudojant, pvz., tinkamą alkoholi ir HCl, arba esteriniu, po to N-alkoksikarboniliniu. p-Nitro amino rūgštis gali būti gauta komerciškai arba paruošta iš turimų pradinių medžiagų žinomais įgudusiems šioje srityje metodais, kuriuos galima rasti cheminėje literatūroje, pvz., atitinkamos aminorūgšties p-nitriniu, panaudojant, pvz., konc. H_2SO_4 /konc. HNO_3 , esant $0^\circ C$.

(XXXIV) formulės junginiai, kurioje X yra deguonis, gali būti gauti redukuojant atitinkamą dinitro junginį, tipiškai katalitiniu hidrinimu, panaudojant, pvz., Pd/C poliariniame tirpiklyje, tokiam kaip etanolis. Dinitro junginys gali būti gautas, paveikiant atitinkamą aldehydą nitrometanu, tipiškai dalyvaujant bazei, pvz., natrio metoksidui poliariniame tirpiklyje, tokiam kaip metanolis, po to p-nitriniu, panaudojant, pvz., konc. H_2SO_4 /konc. HNO_3 , arba tinkamo aldehydo p-nitriniu, po to reakcija su nitrometanu. Aldehydas gali būti gautas komerciškai arba paruoštas iš jau turimų pradinių medžiagų žinomais įgudusiems šioje srityje metodais, kuriuos galima rasti cheminėje literatūroje.

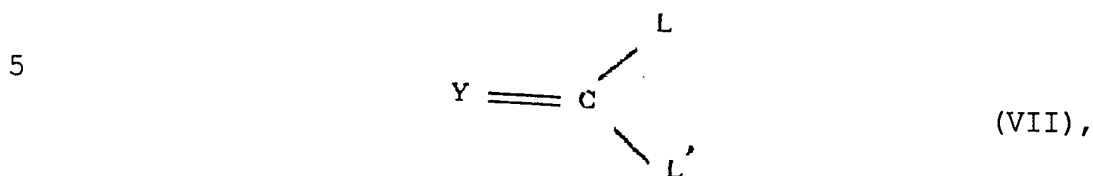
(V) formulės p-nitro junginiai gali būti gauti:

a) tuo atveju, kai W yra (i) formulės grupė, kurioje Y yra deguonis ar siera, paveikiant (VI) formulės junginį



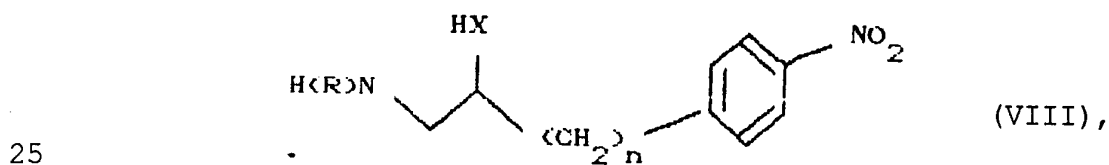
(VI),

kurioje n, R ir X yra tokie, kaip apibrėžta anksčiau, (VII) formulės junginiu



10 kurioje Y yra toks, kaip apibrėžta anksčiau, L ir L', kurie gali būti vienodi arba skirtingi, yra tinkamos nueinančios grupės, pvz., chloras, etoksi, trichlorometilas, trichlorometoksi, arba imidazoilas, pvz., tuo atveju, kai L=L'=chloras, nepoliariniam tirpiklyje, 15 tokiam kaip toluenas, dalyvaujant bazei, pvz., kalio hidroksidui;

b) tuo atveju, kai W yra (ii) formulės grupė, kurioje Y yra deguonis arba sierą, paveikiant (VIII) formulės 20 junginį



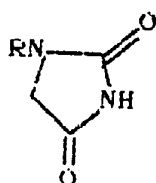
kurioje n, R ir X yra tokie, kaip apibrėžti anksčiau, su (VII) formulės junginiu, kur Y, L ir L' yra tokie, 30 kaip apibrėžta anksčiau, tipiškai panaudojant reakcijos sąlygas, aprašytas a) atveju;

c) tuo atveju, kai W yra (iii) formulės grupė, paveikiant (IX) formulės junginį



(IX),

kurioje n yra toks, kaip apibrėžta anksčiau, (X) formulės junginiu



(X),

kurioje R yra toks, kaip apibrėžta anksčiau, tipiškai nepoliariniame aprotoniniame tirpiklyje, tokiam kaip DMF, dalyvaujant DEAD/Ph₃P.

(VI) formulės junginiai gali būti gauti (V) formulės junginio, kur n yra toks, kaip apibrėžta anksčiau, W yra (i) formulės grupė, kurioje R, X ir Y yra tokie, kaip apibrėžta anksčiau, žiedo atidarymu, pvz., deflegmuojant 2N vand. KOH.

(VI) formulės junginiai, kurioje X yra deguonis, gali būti gauti esterinant atitinkamą karboksilo rūgštį, tipiškai paveikiant tionilo chloridu ir tinkamu alkoholiu, esant -10°C, po to esterio redukcija, panaudojant, pvz., natrio borohidridą poliarinio tirpiklio sistemoje, tokioje kaip etanolis/vanduo, esant 0°C. Rūgštis gali būti gauta komerciškai arba paruošta iš jau turimų pradinių medžiagų žinomais įgudusiems šioje srityje metodais, kuriuos galima rasti cheminėje literatūroje, pvz., atitinkamos amino

rūgštis p-nitrinimu, panaudojant, pvz., konc. H_2SO_4 /konc. HNO_3 , esant $0^\circ C$.

(VIII) formulės junginiai gali būti gauti, atidarant
5 (V) formulės junginio, kur n yra toks, koks apibrėžtas
anksčiau, W yra (ii) formulės grupė, kurioje R, X ir Y
yra tokie, kaip apibrėžta anksčiau, žiedą, pvz.,
deflegmuojant 2N vand. KOH.

10 (III), (VII), (IX) ir (X) formulių junginiai gali būti
gauti komerciškai arba paruošti iš jau turimų pradinių
medžiagų žinomais įgudusiems šioje srityje metodais,
kuriuos galima rasti cheminėje literatūroje.

15 (V) formulės p-nitro junginiai, kurioje W yra (i) arba
(ii) formulės grupė, taip pat gali būti (XXXVI)
formulės junginio p-nitrinimu

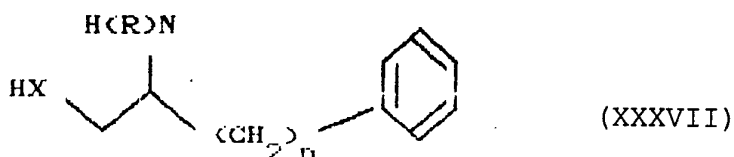
20



25 kurioje n ir W yra tokie, kaip apibrėžta anksčiau,
panaudojant, pvz., konc. H_2SO_4 /konc. HNO_3 , esant $0^\circ C$.

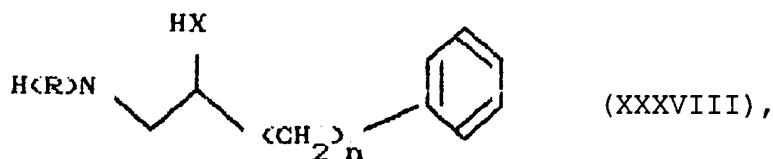
(XXXVI) formulės junginiai gali būti gauti, paveikiant
(XXXVII) formulės junginį

30



35

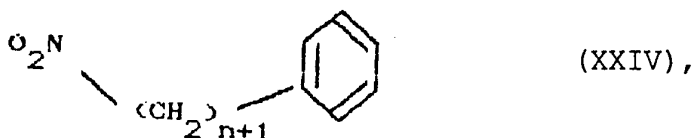
arba (XXXVIII)



kurioje n , R ir X yra tokie, kaip apibrėžta anksčiau,
 (VII) formulės junginiu, kurioje Y , L ir L' yra tokie,
 10 kaip apibrėžta anksčiau, tipiškai dalyvaujant bazei,
 pvz., kalio hidroksidui nepoliariniame tirpiklyje,
 tokiam kaip toluenas.

(XXXVII) ir (XXXVIII) formulių junginiai gali būti
 15 gauti redukuojant atitinkamus nitro junginius, būdingai
 katalitiniu hidrinimu, panaudojant, pvz., Pd/C
 poliariniame tirpiklyje, tokiam kaip etanolis. Nitro
 junginys, atitinkantis (XXXVII) formulės junginį, gali
 būti gautas, paveikiant (XXIV) formulės junginį

20



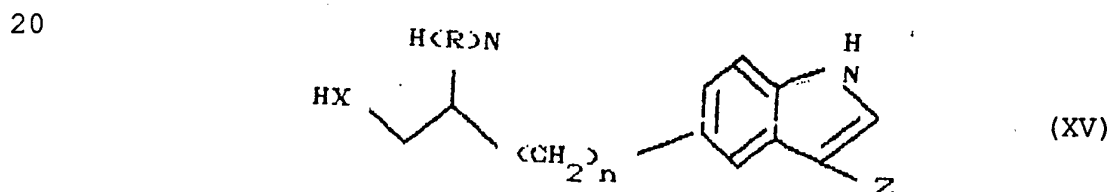
25

kurioje n yra toks, kaip apibrėžtas anksčiau,
 paraformaldehydu poliariniame aprotoniniame tirpiklyje,
 tokiam kaip DMF, dalyvaujant bazei, pvz., natrio
 30 metoksidui, esant $0^{\circ}C$, arba esterifikuojant atitinkamą
 karboksilo rūgštį, tipiškai paveikiant tionilo chloridu
 ir atitinkamu alkoholiu, esant $-10^{\circ}C$, o po to esterio
 grupės redukcija, panaudojant, pvz., natrio borohidridą
 poliarinio tirpiklio sistemoje, tokioje kaip etanolis/
 35 vanduo, esant $0^{\circ}C$. Nitro junginys, atitinkantis
 (XXXVIII) formulės junginį, gali būti gautas,
 paveikiant tinkamą aldehydą nitrometanu, tipiškai

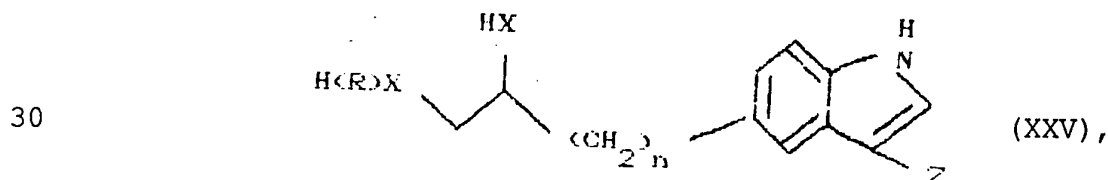
dalyvaujant bazei, pvz., natrio metoksidui poliariniame tirpiklyje, tokiame kaip metanolis. (XXIV) formulės junginys, rūgštis ir aldehidas gali būti gauti komerciškai arba paruošti iš jau turimų pradinių medžiagų žinomais įgudusiems šioje srityje metodais, kuriuos galima rasti cheminėje literatūroje.

(V) formulės p-nitro junginiai, kurioje W yra (i), (ii) arba (iii) formulės grupė, kurioje R yra C_{1-4} alkilas, gali būti gauti iš atitinkamo (V) formulės junginio, kurioje R yra vandenilis, N-alkiliniu, panaudojant tinkamą agentą, toki, kaip tinkamas dialkilo sulfatas, tipiška dalyvaujant bazei, pvz., natrio hidridui, nepoliariniame tirpiklyje, tokiame kaip THF.

(I) formulės junginiai, kurioje W yra (i) arba (ii) formulės grupė, taip pat gali būti gauti, paveikiant (XV) formulės junginį



arba (XXV)

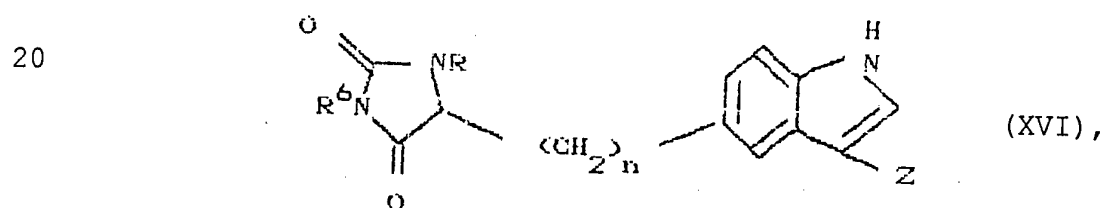


kurioje n, R, X ir Z yra tokie, kaip apibrėžta anksčiau, (VII) formulės junginiu, kur Y, L ir L' yra tokie, kaip apibrėžta anksčiau, pvz., tuo atveju, kai

L=L'=etoksi, šildant, dalyvaujant bazei, pvz., kalio karbonatui.

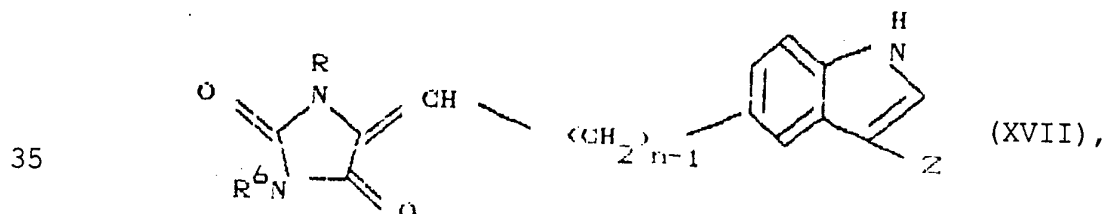
5 (XV) formulės junginiai gali būti gauti, atidarant (I) formulės junginio žiedą, kur n ir Z yra tokie, kaip apibrėžta anksčiau, W yra (i) formulės grupė, kurioje R, X ir Y yra tokie, kaip apibrėžta anksčiau, pvz., deflegmuojant 2N vand.KOH.

10 (XV) formulės junginiai, kurioje X yra deguonis, gali būti gauti, esterizuojant atitinkamą karboksilo rūgštį, tipiškai paveikiant tionilo chloridu ir atitinkamu alkoholiu, esant -10°C , po to redukuojant esterį, panaudojant, pvz., natrio borohidridą poliarinio
15 tirpiklio sistemoje, tokioje kaip etanolis/vanduo, esant 0°C . Rūgštis gali būti gauta, atidarant (XVI) formulės junginio žiedą



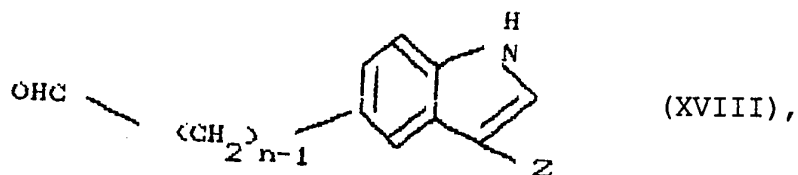
25 kurioje n, R ir Z yra tokie, kaip apibrėžta anksčiau, R^6 yra vandenilis arba benzilas, tipiškai deflegmuojant vandenyje, dalyvaujant bazei, pvz., bario hidroksidui.

30 (XVI) formulės junginiai, kur $n=0$, gali būti gauti redukuojant (XVII) formulės junginį



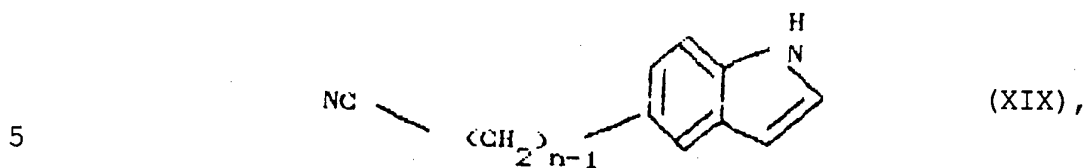
kurioje n , R , R^6 ir Z yra tokie, kaip apibrėžta anksčiau, tipiškai katalitiniu hidrinimu, panaudojant, pvz., Pd/C poliarinio tirpiklio sistemoje, tokioje kaip etanolis/vanduo. Alternatyviai enantioselektyvus redukuojantis agentas, toks kaip $Rh(cod)(dipamp)^+BF_4^-$ (JCS. Chem. Comm. 275 (1991)), gali būti panaudotas redukuoti dvigubą jungtį ir tuo būdu įvesti chiralinį centrą 4-toje dioksoimidazolo žiedo pozicijoje. Redukcijos stadija gali būti panaudota paversti (XVII) formulės junginį, kurioje Z yra (v) formulės grupė, į (XVI) formulės junginį, kurioje Z yra (vi) formulės grupė.

(XVII) formulės junginiai gali būti gauti, paveikiant (XVIII) formulės junginį

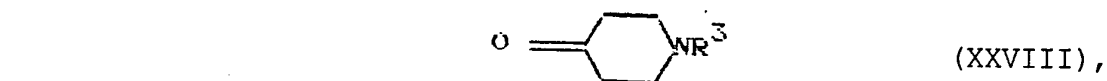


kurioje n ir Z yra tokie, kaip apibrėžta anksčiau, tuo atveju, kai R^6 turi būti vandenilis, (X) formulės junginiu, kur R yra toks, kaip apibrėžta anksčiau, tipiškai šildant led. acto rūgštyje, dalyvaujant amonio acetatui.

(XVIII) formulės junginiai gali būti gauti atitinkamo nitrilo redukcija/hidrolize, tipiškai panaudojant skelietinį nikelio hidrinimo katalizatorių arba natrio hipofosfitą vandens, acto rūgšties ir piridino mišinyje. Nitrilas gali būti gautas, paveikiant (XIX) formulės junginį



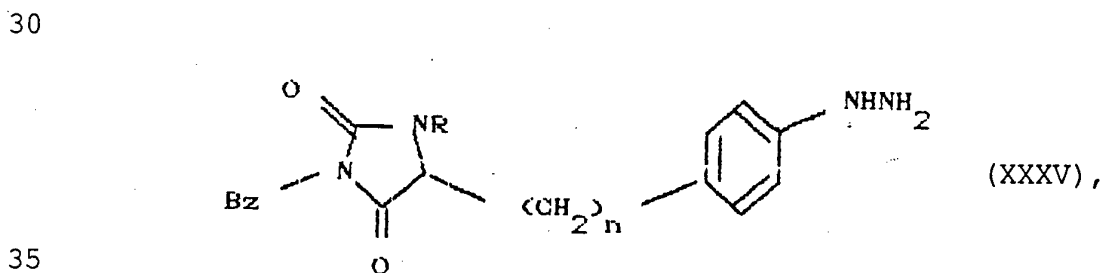
kurioje n yra toks, koks apibrėžtas anksčiau, tuo
 atveju, kai Z turėtų būti (v) arba (vi) formulės grupė,
 10 atitinkamu (XXVIII) formulės junginiu



15 kurioje R³ yra toks, kaip apibrėžta anksčiau, tipiškai
 deflegmuojant poliariniame tirpiklyje, tokiame kaip
 metanolis, dalyvaujant bazei, pvz., kalio hidroksidui.

20 (XIX) ir (XXVIII) formulės junginiai gali būti gauti
 komerciškai arba paruošti iš jau turimų pradinių
 medžiagų žinomais įgudusiems šioje srityje metodais,
 kuriuos galima rasti cheminėje literatūroje. (XVI)
 formulės junginiai, kai n=0, gali būti gauti tuo pačiu
 25 būdu.

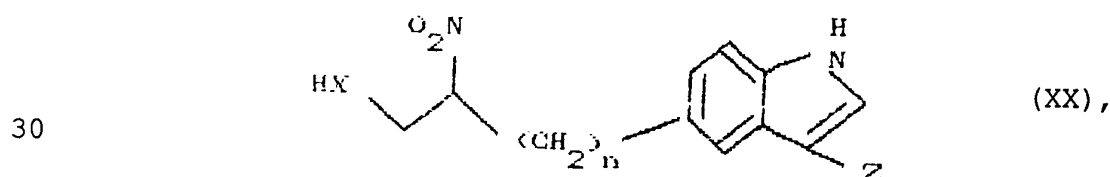
(XVI) formulės junginiai, kurioje R⁶ yra benzilas ir Z
 yra (iv) formulės grupė, gali būti gauti, paveikiant
 (XXXV) formulės junginį



kurioje n ir R yra tokie, kaip apibrėžta anksčiau, (III) formulės junginiu, kurioje L yra toks, kaip apibrėžta anksčiau, tipiškai panaudojant reakcijos sąlygas, aprašytas aukščiau (II) ir (III) junginių reakcijai.

(XXXV) formulės hidrazinai gali būti gauti iš atitinkamo anilino, tipiškai panaudojant reakcijos sąlygas, aprašytas aukščiau, pakeičiant (IV) junginį (II) junginiu. Anilinas gali būti gautas redukuojant atitinkamą p-nitrojunginį, tipiškai panaudojant reakcijos sąlygas, aprašytas aukščiau (V) junginio pakeitimui (IV) junginiu. p-Nitrojunginys gali būti gautas, paveikiant atitinkamą p-nitroaminorūgštį benzilo izocianatu, dalyvaujant bazei, pvz., kalio hidrochloridui poliariniame tirpiklyje, tokiaime kaip vanduo. p-Nitroaminorūgštis gali būti gauta komerciškai arba paruošta iš jau turimų pradinių medžiagų žinomais įgudusiems šioje srityje metodais, kuriuos galima rasti cheminėje literatūroje, pvz., atitinkamos aminorūgšties p-nitrinimu, panaudojant, pvz., konc. H_2SO_4 /konc. HNO_3 , esant $0^\circ C$.

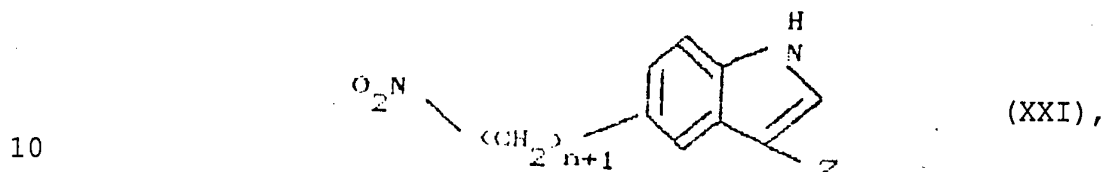
(XV) formulės junginiai, kurioje R yra vandenilis, gali būti gauti, redukuojant (XX) formulės junginį



kurioje n, X ir Z yra tokie, kaip apibrėžta anksčiau, tipiškai katalitiniu hidrinimu, pvz., Pd/C poliariniame tirpiklyje, tokiaime kaip etanolis. Tas pats žingsnis gali būti panaudotas paversti (XX) formulės junginį,

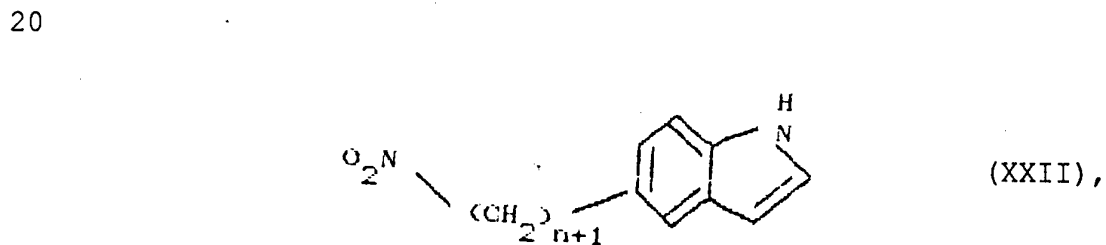
kur Z yra (v) formulės grupė, (XV) formulės junginiu, kurioje Z yra (vi) formulės grupė.

(XX) formulės junginiai, kurioje X yra deguonis, gali būti gauti, paveikiant (XXI) formulės junginį



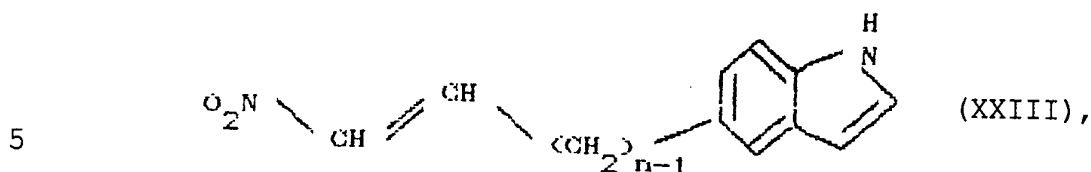
kurioje n ir Z yra tokie, kaip apibrėžta anksčiau, paraformaldehidu poliariniame tirpiklyje, tokiame kaip DMF, dalyvaujant bazei, pvz., natrio metoksidui, esant 0°C.

(XXI) formulės junginiai gali būti gauti, paveikiant (XXII) formulės junginį



kurioje n yra toks, kaip apibrėžtas anksčiau, tuo atveju, kai Z turėtų būti (v) arba (vi) formulės grupė, tinkamu (XXVIII) formulės junginiu, kur R³ yra toks, kaip apibrėžta anksčiau, tipiškai šildant led. acto rūgštyje.

(XXII) formulės junginiai, kurioje n=0, gali būti gauti redukuojant (XXIII) formulės junginį

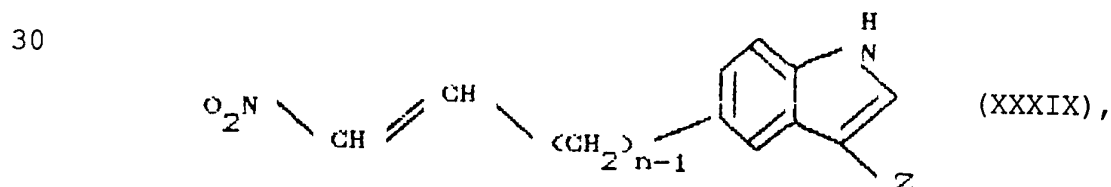


kurioje n yra toks, kaip apibrėžta anksčiau, panaudojant, pvz., natrio borohidridą ir 40 sv./tūr. % vand. NaOH poliariniame tirpiklyje, tokiaime kaip acetonitrilas, esant 0°C .

(XXIII) formulės junginiai gali būti gauti, šildant tinkamą aldehydą su nitrometanu, dalyvaujant amonio acetatui. Aldehydas gali būti gautas iš (XIX) formulės junginio, kur n yra toks, kaip apibrėžta anksčiau, panaudojant reakcijos sąlygas, aprašytas anksčiau formulės (XVIII) junginio paruošimui iš atitinkamo nitrilo.

(XXII) formulės junginiai, kurioje $n=0$, gali būti gauti komerciškai arba paruošti iš jau turimų pradinių medžiagų žinomais įgudusiems šioje srityje metodais, kuriuos galima rasti cheminėje literatūroje.

(XXI) formulės junginiai, kurioje $n=0$, taip pat gali būti gauti iš (XXXIX) formulės junginio



35 kurioje n ir Z yra tokie, kaip apibrėžta anksčiau, panaudojant reakcijos sąlygas, analogiškas toms, kurias naudojamos, paverčiant (XXIII) junginį (XXII) junginiu.

(XXXIX) formulės junginiai gali būti gauti iš (XVIII) formulės junginio, kurioje n ir Z yra tokie, kaip apibrėžta anksčiau, panaudojant reakcijos sąlygas, analogiškas toms, kurios naudotos paruošti (XXIII) iš tinkamo aldehido ir nitrometano.

(XX) formulės junginiai, kurioje X yra ne deguonis, gali būti gauti komerciškai arba paruošti iš jau turimų pradinių medžiagų žinomais įgudusiems šioje srityje metodais, kuriuos galima rasti cheminėje literatūroje.

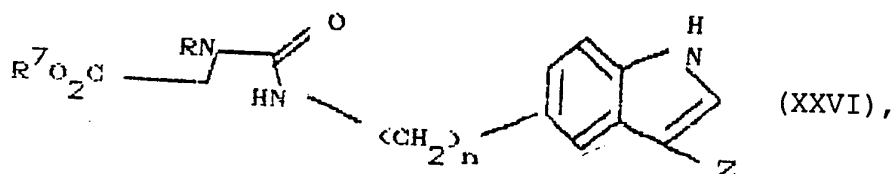
(XXV) formulės junginiai gali būti gauti, atidarant (I) formulės junginio žiedą, kur n ir Z yra tokie, kaip apibrėžti anksčiau, W yra (ii) formulės grupė, kurioje R, X ir Y yra tokie, kaip apibrėžta anksčiau, pvz., deflegmuojant 2N vand. KOH.

(I) formulės junginiai, kurioje W yra (i) formulės grupė, kurioje Y yra siera, gali būti gauti, deflegmuojant (XV) formulės junginį, kurioje n, R ir X yra tokie, kaip apibrėžta anksčiau, (VII) formulės junginiu, kur Y yra siera ir L bei L' yra tokie, kaip apibrėžta anksčiau, pvz., N,N'-tiokarbonilimidazolas, tipiškai aprotoniniame tirpiklyje, tokiaime kaip THF.

(I) formulės junginiai, kurioje W yra (ii) formulės grupė, kurioje Y yra siera, gali būti gauti, deflegmuojant (XXV) formulės junginį, kurioje n, R ir X yra tokie, kaip apibrėžta anksčiau, (VII) formulės junginiu, kurioje Y yra siera ir L bei L' yra tokie, kaip apibrėžta anksčiau, pvz., N,N'-tiokarbonilimidazolas, tipiškai aprotoniniame tirpiklyje, tokiaime kaip THF.

(I) formulės junginiai, kur W yra (iii) formulės grupė ir Z yra (v) arba (vi) formulės grupė, taip pat gali būti gauti (XXVI) formulės junginio ciklinimu

5



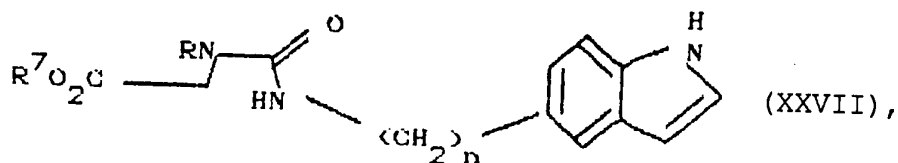
10

kurioje n ir R yra tokie, kaip apibrėžta anksčiau, Z yra formulės (v) arba (vi) grupė ir R^7 yra C_{1-4} alkilas, tipiškai šildant vandeninėje rūgštyje, pvz., 2N HCl.

15

(XXVI) formulės junginiai, kurioje Z yra (v) formulės grupė, gali būti gauti, paveikiant (XXVII) formulės junginį

20



25

kurioje n, R ir R^7 yra tokie, kaip apibrėžta anksčiau, (XXVIII) formulės junginiu, kurioje R^3 yra toks, kaip apibrėžta anksčiau,, tipiškai šildant nevand. rūgštyje, pvz., led. acto rūgštyje.

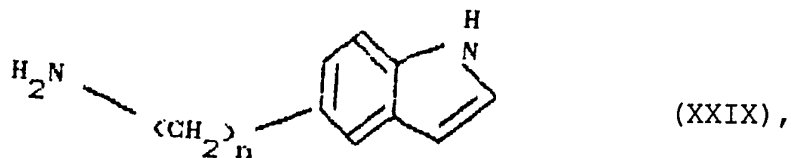
30

(XXVI) formulės junginiai, kurioje Z yra formulės (vi) grupė, gali būti gauti, redukuojant (XXVI) formulės junginį, kurioje Z yra (v) formulės grupė, tipiškai katalitiniu hidrinimu, panaudojant, pvz., Pd/C poliarinio tirpiklio sistemoje, tokioje kaip parūgštintas metanolis/vanduo.

35

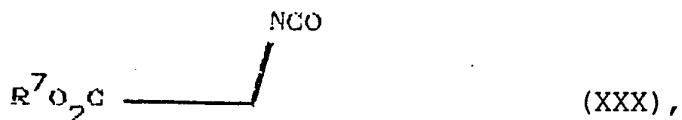
(XXVII) formulės junginiai gali būti gauti, paveikiant (XXIX) formulės junginį

5



10 kurioje n yra toks, kaip apibrėžta anksčiau, (XXX) formulės junginiu

15

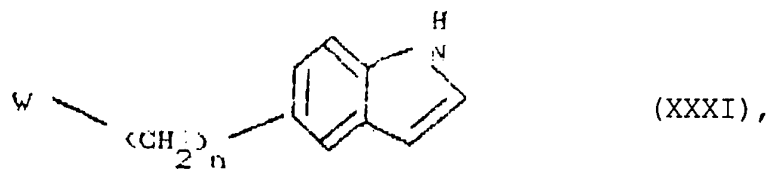


kurioje R^7 yra kaip apibrėžta anksčiau, tipiškai aprotoniniame tirpiklyje, tokiaime kaip dichlormetanas.

20 (XXIX) ir (XXX) formulės junginiai gali būti gauti komerciškai arba paruošti iš jau turimų pradinių medžiagų žinomais įgudusiems šioje srityje metodais, kuriuos galima rasti cheminėje literatūroje.

25 (I) formulės junginiai, kurioje Z yra (iv) formulės grupė, taip pat gali būti paruošti iš (XXXI) formulės junginio

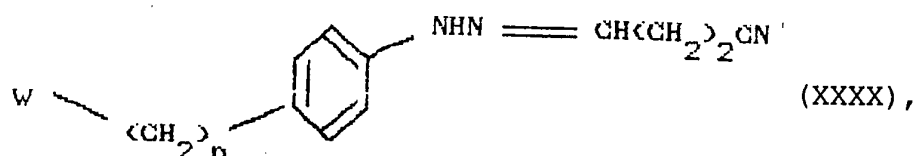
30



35 kurioje n ir W yra tokie, kaip apibrėžta anksčiau, žinomais įgudusiems šioje srityje metodais, kuriuos galima rasti cheminėje literatūroje, pvz., paveikiant

(COL)₂, kurioje L yra tinkama nueinanti grupė, pvz., chloras, kad gautų atitinkamą 3-COCOL junginį, kuris tada gali būti paveikiamas HNR¹R², kur R¹ ir R² yra tokie, kaip apibrėžta anksčiau, ir redukuojamas, panaudojant, pvz., ličio aliuminio hidridą. Alternatyviai (XXXI) formulės junginiai gali būti paveikti CH₂O/KCN, kad gautų atitinkamą 3-cianometilo junginį, kuris po to gali būti katalitiniu būdu hidrinamas skeletiniu nikelio katalizatoriumi, dalyvaujant HNR¹R², kaip apibrėžta anksčiau.

Minėtas 3-cianometilo junginys gali būti taip pat gautas, ciklinant (XXXX) formulės junginį

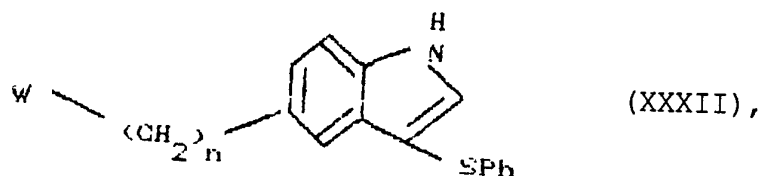


kurioje n ir W yra tokie, kaip apibrėžta anksčiau, tipiškai deflegmuojant aprotoniniame tirpiklyje, tokiaime kaip chloroformas, dalyvaujant polifosfato esterui.

(XXXX) formulės junginiai gali būti gauti, paveikiant (II) formulės junginį, kurioje n ir W yra tokie, kaip apibrėžta anksčiau, su 3-cianopropanoliu arba jo karbonilo apsaugota forma, tokia kaip dietiloacetalis, tipiškai vandeninėje rūgštyje, pvz., atskiestoje HCl.

(I) formulės junginiai, kurioje Z yra (v) formulės grupė, taip pat gali būti gauti, paveikiant (XXXI) formulės junginį, kurioje n ir W yra tokie, kaip apibrėžta anksčiau, (XXVIII) formulės junginiu, kurioje R³ yra toks, kaip apibrėžta anksčiau, tipiškai šildant led. acto rūgštyje.

(XXXI) formulės junginiai gali būti gauti, redukuojant (XXXII) formulės junginį



10 kurioje n ir W yra tokie, kaip apibrėžta anksčiau, tipiškai šildant su skeletiniu hidrinimo katalizatoriumi poliariniame tirpiklyje, tokiame kaip izopropilo spiritas.

15 (XXXII) formulės junginiai gali būti gauti, paveikiant (II) formulės hidraziną, kurioje n ir W yra tokie, kaip apibrėžta anksčiau, feniltioacetaldehidu arba jo karbonylo apsaugota forma, pvz., dietilacetaliu poliariniame tirpiklyje, tokiame kaip parūgštintas etanolis.

25 (I) formulės junginiai, kurioje Z yra (vi) formulės grupė, taip pat gali būti gauti, redukuojant (I) formulės junginį, kurioje Z yra (v) formulės grupė, tipiškai katalitiniu hidrinimu, panaudojant, pvz., Pd/C poliarinio tirpiklio sistemoje, tokioje kaip parūgštintas metanolis/vanduo.

30 Geresniam išradimo supratimui pateikiami tokie Pavyzdžiai kaip iliustracijos.

SINTEZĖS PAVYZDŽIAI

1 sintezės pavyzdys

35 (S)-2-[5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indol-3-il]etilamino gavimas

a) (S)-Metil 4-nitrofenilalanato hidrochloridas

Metanolis (110 ml) paveiktas, įlašinant tionilo
5 chlorido (26.3 g), esant -10°C , ir į gautą tirpalą
pridedant L-4-nitrofenilalanino (Fluka, 21.7 g) kaip
kietos medžiagos. Mišinys maišomas per naktį kambario
temperatūroje, metanolis pašalintas *in vacuo*, gauta
reikalinga blyški kieta medžiaga (21.2 g).

10

b) (S)-2-Amino-3-(4-nitrofenil) propanolis

a) Stadijos produktas (21.2 g) ištirpintas etanolyje/
vandenyje (190 ml, 100/90 tūr./tūr.), ir tirpalas
15 sulašintas, esant 0°C , į maišomą natrio borohidridą
(13.0 g) etanolyje/vandenyje (190 ml, 100/90 tūr./
tūr.). Gautas mišinys deflegmuojamas 2.5 valandos,
atšaldytas ir nuosėdos nufiltruotos. Etanolis iš dalies
buvo pašalintas iš filtrato *in vacuo* ir gautos nuosėdos
20 nufiltruotos bei išdžiovintos, ir gautas reikalingas
produktas kaip blyškiai geltona kieta medžiaga (7.5 g).

c) (S)-4-(4-Nitrobenzil)-1,3-oksazolidinas-2-onas

b) Stadijos produktas (4.9 g) suspenduotas toluene,
suspensija atšaldyta iki 0°C ir į ją pridėtas lašinant
kalio hidroksido (7.0 g) tirpalas vandenyje (56 ml). Į
gautą tirpalą per 30 minučių lašinant pridėtas fosgeno
tirpalas (62.5 ml, 12% sv./tūr. tirpalo toluene), ir
30 maišymas tęsėsi 1 valandą. Mišinys ekstrahuotas etilo
acetatu ir ekstraktai plauti druskos tirpalu,
išdžiovinti ir išgarinti *in vacuo*, ir gautas geltonas
aliejus. Kristalizacija iš etilo acetato davė
reikalingą produktą kaip blyškiai geltonus kristalus
35 (2.3 g).

d) (S)-4-(4-Aminobenzil)-1,3-oksazolidin-2-ono hidrochloridas

5 c) Stadijos produkto (0.79 g) ir 10% Pd/C (0.26) suspensija etanolio (15 ml), vandens (11 ml), etilo acetato (2.0 ml) ir vand. 2N HCl (2.3 ml) mišinyje buvo maišoma, esant 1 atmosf. vandenilio slėgiui, kol reakcija baigėsi. Mišinys nufiltruotas per Hyflo filtrą ir filtratas išgarintas *in vacuo*, gautas reikalingas
10 produktas kaip blyškiai geltona puta (0.79 g).

e) (S)-4-(4-Hidrazinobenzil)-1,3-oksazolidin-2-ono hid-rochloridas

15 d) Stadijos produktas (0.79 g) suspenduotas vandenyje (4.8 ml) ir konc. HCl (8.1 ml) įlašinta. Gautas mišinys atšaldytas iki -5°C ir natrio nitrito (0.24 g) tirpalas vandenyje (2.4 ml) sulašintas į maišomą mišinį per 15 minučių, po to maišomas 30 minučių -5°C temperatūroje.
20 Po to tirpalas sudėtas, esant 0°C , per 15 minučių į maišomą alavo (II) chlorido (3.8 g) tirpalą konc. HCl (6.9 ml), ir dar maišomas kambario temperatūroje 3 valandas. Tirpalas išgarintas *in vacuo*, ir likutis sutrintas su eteriu ir gautas reikalingas produktas
25 kaip blyškiai geltona kieta medžiaga (0.96 g).

f) (S)-2-[5-(2-Okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indol-3-il] etilaminas

30 e) Stadijos produktas (0.84 g) ištirpintas etanolyje/vandenyje (125 ml, 5:1) ir tirpalas paveiktas 4-chlorobutanolio dimetilacetalu (JACS 1365 (1951), 0.52 g). Mišinys deflegmuojamas 2 valandas, tirpiklis pašalintas *in vacuo* ir likutis išplautas per silicio dioksido kolonėlę, panaudojant DCM/EtOH/NH₄OH (30:8:1) kaip eliuantą. Reikalingas produktas buvo gautas kaip
35 bespalvis aliejus (0.21 g).

1 sintezės pavyzdžio druska**Maleatas**

5 Etanolio maleino rūgštis (1.0 ekviv.) ilašinta į laisvą bazę (0.21 g) ir etanolis išgarintas *in vacuo*. Gauta derva išdžiovinta šaldant, ir gauna reikalingą produktą kaip baltą liofolatą (0.22 g), $[\alpha]_D^{21} - 5.92^\circ\text{C}$ ($c=0.3$,
10 MeOH).

^1H BMR (DMSO- d_6 , δ): 2.7-3.5 (6H, m, CH_2), 3.35 (2H, s, NH_2),
4.05 (2H, m, CH_2), 4.25 (1H, m, CH), 6.05 (2H, s, maleino rūgštis), 6.98 (1H, d, Ar), 7.2 (1H, s, Ar), 7.3 (1H, d, Ar),
15 7.4 (1H, s, Ar), 7.75 (1H, s, NH) ir 10.9 (1H, s, NH)

Mikroanalizė, %: C 55.03 (54.96), H 5.54 (5.85), N 10.30 (10.68)

20 2 sintezės pavyzdys

(S)-N,N-dimetil-2-[5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indol-3-il]etilamino 0.9 izopropanolato 0.5 hidrato paruošimas

25 Formaldehido (0.03 g) tirpalas metanolyje (1.8 ml) pridėtas į laisvos bazės iš 1-o sint. pavyzdžio stadijos f) (0.12 g) ir natrio cianoborohidrido (0.04 g) tirpalą metanolio (5.5 ml) ir led. acto rūgšties
30 (0.14 g) mišinyje, ir gautas mišinys maišomas per naktį kambario temperatūroje. pH sureguliuotas iki 8.0, panaudojant vand. K_2CO_3 ir mišinys ekstrahuotas etilo acetatu. Sumaišyti ekstraktai buvo plauti su druskos tirpalu, išdžiovinti ir išgarinti, ir gautas bespalvis
35 aliejus (0.14 g), kuris kristalizavosi iš izopropanolio, gaunant reikalingą produktą kaip baltą kristalinę medžiagą (0.10 g), lyd.t. $139-141^\circ\text{C}$.

^1H BMR (DMSO- d_6 , δ): 2.2 (6H, s, NMe_2) 2.5 (2H, m, CH_2Ar),
2.7-3.0 (4H, m, CH_2), 4.1 (2H, m, CH_2O), 4.3 (1H, m, CH), 6.9
(1H, d, Ar), 7.1 (1H, s, Ar), 7.3 (1H, d, Ar), 7.4 (1H, s, Ar),
5 7.7 (1H, s, NHCO) ir 10.7 (1H, s, NH).

Mikroanalizė, %: C 64.26 (64.11), H 8.28 (8.34), N
12.02 (12.00).

10 $[\alpha]_D^{22} -5.79^\circ\text{C}$ ($c=0.5$. MeOH).

2 sintezės pavyzdžio druskos

Maleatas

15

Maleino rūgšties (0.17 g) tirpalas etanolyje (5 ml)
pridėtas į laisvos bazės (0.5 g) tirpalą etanolyje (5
ml). Mišinys išgarintas *in vacuo* ir gautas aliejus
sutrintas su eteriu bei etanoliu, ir gauta maleato
20 druska kaip balta kieta medžiaga, kuri buvo
perkristalizuota iš etanolio (0.45 g), lyd.t. 151-
152 $^\circ\text{C}$.

Hidrochloridas

25

Eterinė HCl (1.1 ekviv.) pridėta lašinant į maišomą
laisvos bazės (0.35 g) tirpalą metanolyje (1 ml), esant
0 $^\circ\text{C}$. Hidrochlorido druska nusėdo kaip aliejus. Mišinys
išgarintas *in vacuo* ir gauta puta kristalizuota iš
30 propanolio, ir gautas reikalingas produktas kaip balta
kieta medžiaga (0.36 g), lyd.t. 118-120 $^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{23} -9.35$
($c=0.31$, vanduo).

Gintaro rūgšties druska

35

Gintaro rūgšties (0.36 g) tirpalas etanolyje (10 ml)
pridėtas į laisvos bazės (1.0 g) tirpalą etanolyje (10

ml). Mišinys išgarintas *in vacuo* ir gauta puta sutrinta su izopropanoliu, duoda sukcinato druską kaip baltą kietą medžiagą (1.0 g), lyd.t. 122-123°C.

5 **Benzoatas**

Benzoinės rūgšties (0.37 g) tirpalas etanolyje (10 ml) pridėtas į laisvos bazės (1.0 g) tirpalą etanolyje (10 ml). Mišinys išgarintas *in vacuo*, ir gauta puta perkrystalizuota iš etilo acetato, ir gauta benzoato druska kaip balta kietą medžiagą (0.74 g), lyd.t. 90-92°C.

3 sintezės pavyzdys

15

Alternatyvus (S)-N,N-dimetil-2-[5-(2-okso-1,3-oksazolidinilmetil)-1H-indol-03-il] etilamino 0.9 izopropanolato 0.5 hidrato gavimas

20 4-Dimetilaminobutanal dietilacetalis (Croatica Chemica Acta 36, 103 (1964), 3,9 g) pridėtas į 1-o sintezės pavyzdžio e) stadijos produkto (10.4 g) tirpalą acto rūgšties (50 ml) ir vandens (150 ml) mišinyje, ir gautas mišinys deflegmuojamas 4.5 valandos. Mišinys atšaldytas, išgarintas *in vacuo*, ir likutis išplautas per silicio dioksido kolonėlę, panaudojant DCM/EtON/NH₄OH (50:8:1) kaip eliuantą, ir gauna reikalingą produktą kaip blyškiai geltoną aliejų, kuris kristalizavosi iš izopropanolio kaip balta kristalinė kietą medžiaga (3.5 g), lyd.t. 138-140°C. ¹H BMR, mikroanalizė ir [α]_D kaip 2 sintezės pavyzdžiui produkto.

30

4 sintezės pavyzdys

35 **(±)-3-(1-Metil-4-piperidil)-5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-il-metil)-1H-indolo gavimas**

a) 3-(1-Metil-1.2.3.6-tetrahidro-4-piridil)-1H-indol-5-karbonitrilas

5 5-Cianoindolas (Aldrich, 20.0 g) pridėtas į KOH (22.4 g) tirpalą metanolyje (200 ml). Po to N-metil-4-piperidonas (Aldrich, 40.4 g) pridėtas lašinant, ir gautas mišinys deflegmuojamas keturias valandas, po to atšaldytas ir supiltas į vandenį. Gautos nuosėdos nufiltruotos ir išdžiovintos, ir gautas reikalingas
10 produktas kaip blyškiai rožinė kristalinė kieta medžiaga (32.6 g).

b) 3-(1-Metil-1.2.3.6-tetrahidro-4-piridil)-1H-indol-5-karbaldehidas

15 Skeletinis nikelio katalizatorius (ca 10 g) pridėtas į a) stadijos produkto (5.0 g) ir natrio hipofosfito (6.0 g) tirpalą vandens (25 ml), acto rūgšties (25 ml) ir piridino (50 ml) mišinyje, esant 45°C. Gautas mišinys
20 maišomas, esant 45°C vieną valandą, atšaldytas ir šarmitas iki pH 9 su 0.88 NH₄OH. Mišinys filtruojamas per Hyflo filtrą ir filtratas ekstrahuotas chloroformu. Sumaišyti ekstraktai išdžiovinti ir išgarinti *in vacuo*, ir gautas reikalingas produktas, kaip balkšva kieta
25 medžiaga, kuri buvo rekrystalizuota iš etanolio (2.4 g).

c) 5-[3-(1-Metil-1.2.3.6-tetrahidro-4-piridil)-1H-indol-5-ilmetilen]-2.4-imidazolidindionas

30 b) Stadijos produkto (2.4 g), hidantoino (Aldrich, 0.98 g) ir amonio acetato (0.74 g) mišinys led. acto rūgštyje (2.4 ml) šildomas 120°C temperatūroje 4 valandas. Mišinys atšaldytas ir gautos nuosėdos
35 nufiltruotos ir išdžiovintos, duoda reikalingą produktą kaip geltoną kieta medžiagą (2.4 g).

d) ($\pm$)-5-(2.5-Diokso-4-imidazolidinilmetil)-3-(1-metil-4-piperidil)-1H-indolas

5 c) Stadijos produktas (2.4 g) suspenduotas vandens (100 ml) ir etanolio (200 ml) mišinyje ir pridėta 10 % sv./sv. Pd/C (0.25 g). Mišinys maišomas, esant 1 atmosferiniam slėgiui 17 valandų, kol reakcija baigiasi. Mišinys nufiltruotas per Hyflo filtrą ir filtratas išgarintas *in vacuo*, duoda reikalingą
10 produktą kaip bespalvę kietą medžiagą (2.4 g).

e) ($\pm$)-3-[3-(1-Metil-4-piperidil)-1H-indol-5-il] alaninas

15 d) Stadijos produkto (2.4 g) ir bario hidroksido hidrato (8.4 g) tirpalas vandenyje (50 ml) deflegmuojamas 72 valandas, po to atšaldytas ir išgarintas *in vacuo*. Likutis sudėtas į karštą metanolį ir nufiltruotas, kad pašalintume bario druskas.
20 Filtratas išgarintas *in vacuo*, likutis ištirpintas vandenyje ir pridėta sauso ledo nusodinti bario karbonatą. Pastarasis nufiltruotas, ir filtratas išgarintas *in vacuo*, gauna reikalingą produktą kaip geltoną putą (1.3 g).

25

f) ($\pm$)-Metil 3-[3-(1-metil-4-piperidil)-1H-indol-5-il] alanatas

30 e) Stadijos produkto (6.2 g) tirpalas metanolyje (40 ml) sudėtas lašinant į tionilo chlorido (2.9 ml) tirpalą metanolyje (35 ml), esant -10°C . Gautas mišinys maišomas per naktį kambario temperatūroje, tada išgarintas *in vacuo* ir likutis išplautas per silicio dioksido kolonėlę, panaudojant DCM/EtOH/NH₄OH (30:8:1)
35 kaip eliuantą. Eliuatas buvo išgarintas *in vacuo*, ir gautas reikalingas produktas kaip geltona puta (4.8 g).

g) ($\pm$)-3-[3-(1-Metil-4-piperidil)-1H-indol-5-il]-2-amino-1-propanolis

5 f) Stadijos produkto (4.8 g) tirpalas vandenyje (20 ml) ir etanolyje (20 ml) sudėtas lašinant į natrio borohidrido (0.61 g) suspensiją vandens (20 ml) ir etanolio (20 ml) mišinyje, esant 0°C. Gautas mišinys deflegmuojamas 3 valandas, tada išgarintas *in vacuo*, likutis išplautas per silicio dioksido kolonėlę, panaudojant DCM/EtOH/NH₄OH (30:8:1) kaip eliuantą. Eliuatas išgarintas *in vacuo*, duoda reikalingą produktą kaip bespalvę putą (1.6 g).

15 **h) ($\pm$)-3-(1-Metil-4-piperidil)-5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indolas**

20 g) Stadijos produkto (1.6 g) dietilo karbonato (0.73 ml) ir kalio karbonato (0.08 g) mišinys šildomas, esant 130°C 5 valandas. Mišinys atšaldytas, sudėtas į metanolį, ir netirpus kalio karbonatas nufiltruotas. Filtratas išgarintas *in vacuo* ir likutis išplautas per silicio dioksido kolonėlę, panaudojant DCM/EtOH/NH₄OH (30:8:1) kaip eliuantą. Eliuatas išgarintas *in vacuo* ir likutis perkristalizuotas iš izopropanolio/eterio, duoda reikalingą produktą kaip bespalvę kristalinę kietą medžiagą (1.1 g), lyd.t. 191-192°C.

30 ¹H BMR (DMSO-d₆, δ): 1.6-1.8 (2H, 2xCHNMe), 1.8-2.1 (4H, 2xCH₂), 2.2 (3H, s, NMe), 2.6-3.0 (2H, 2xCHNMe; 1H, CH; 2H, CH₂Ar), 3.9-4.1 (2H, m, CH₂O), 4.2-4.4 (1H, m, CHN), 6.9 (1H, d, Ar), 7.1 (1H, d, Ar), 7.3 (1H, d, Ar), 7.4 (1H, s, Ar), 7.8 (1H, s, NHCO) ir 10.7 (1H, s, NH).

4 sintezės pavyzdžio druska

35

Hidrochloridas

Konc. HCl (1.0 ekviv.) pridėta lašinant į maišomą laisvos bazės (1.1 g) tirpalą etanolyje (5 ml), esant 5°C. Eterio pridėjimas į gautą mišinį, nusodino reikalingą produktą kaip baltą kietą medžiagą (1.1 g),
5 lyd.t. 235-236°C (skyla).

5 sintezės pavyzdys

10 **Alternatyvus (±)-3-(1-metil-4-piperidil)-5-(1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indolo gavimas**

a) 1H-Indol-5-karbaldehidas

15 Skeletinis nikelio katalizatorius (6.7 g) pridėtas į 5-ciano-indolo (Aldrich, 10.0 g) ir natrio hipofosfito (20.0 g) tirpalą vandens (73 ml), led. acto rūgšties (73 ml) ir piridino (145 ml) mišinyje, esant 45°C. Gautas mišinys maišomas 45°C temperatūroje 2 valandas, tada atšaldytas ir nufiltruotas per Hyflo filtrą.
20 Filtratas atskiestas vandeniu ir ekstrahuotas etilo acetatu. Maišyti ekstraktai išplauti vandeniu, 10% vand. citrinos rūgštimi, 1N vand. HCl, vandeniu ir druskos tirpalu išdžiovinti ir išgarinti *in vacuo*, ir gauna reikalingą produktą kaip tamsiai geltoną kietą medžiagą,
25 kuri buvo perkristalizuota iš chloroformo (7.5 g).

b) 5-(2-nitroetenil)-1H-indolas

30 a) Stadijos produkto (7.5 g) amonio acetato (1.5 g) ir nitrometano (77 ml) mišinys šildomas, esant 110°C, 2 valandas, tada atšaldytas ir išgarintas *in vacuo*. Likutis sutrintas su vandeniu, ir gautas reikalingas produktas kaip geltona kietą medžiaga, kuri buvo
35 nufiltruota ir išdžiovinta (9.2 g).

c) 5-(2-nitroetil)-1H-indolas

5 Natrio borohidrido (2.0 g) ir 40% sv./tūr. vand. NaOH tirpalas pridėtas lašinant į b) stadijos produkto (1.9 g) tirpalą acetonitrile (55 ml), esant 0°C. pH palaikomas apie 3-6, periodiškai pridedant 2N vand. HCl. Gautas tirpalas maišomas 2 valandas, esant 0°C, tada atskiestas vandeniu ir ekstrahuotas su DCM. Sumaišyti ekstraktai perplauti druskos tirpalu, išdžiovinti ir išgarinti in vacuo ir gautas geltonas aliejus, kuris išplautas per silicio dioksido kolonėlę, panaudojant chloroformą kaip eliuentą, ir gautas reikalingas produktas kaip blyškiai geltonas aliejus (0,78 g).

15

d) 3-(1-Metil-1.2.3.6-tetrahidro-4-piridil)-5-(2-nitroetil)-1H-idolas

20 N-Metil-4-piperidonas (Aldrich.4.2 g) sudėtas į c) stadijos produkto (2,3 g) tirpalą led. acto rūgštyje (35 ml), esant 100°C. Gautas tirpalas šildomas 100°C temperatūroje 1 valandą, atšaldytas ir supiltas į 0.88 NH₄OH (61 ml) ir ledo (61 g) mišinį. Gauta kieta medžiaga nufiltruota, išdžiovinta ir perkristalizuota iš etanolio, ir gauna reikalingą produktą kaip baltą kieta medžiagą (1.6 g).

25

e) (±)-3-[3-(1-Metil-1.2.3.6-tetarhidro-4-piridil)-1H-indol-5-il]-2-amino-1-propanolis

30

35 Natrio metoksidas (0.3 g) pridėtas į d) stadijos produkto (1.5 g) tirpalą DMF (15 ml), esant 0°C. Į gautą tirpalą pridėta lašinant paraformaldehido suspensijos (0.19 g) DMF (20 ml). Gautas mišinys maišomas 0°C temperatūroje 1.5 valandos, tada supiltas į vandenį ir ekstrahuotas etilo acetatu. Sumaišyti ekstraktai perplauti vandeniu ir druskos tirpalu,

išdžiovinti ir išgarinti *in vacuo*, ir gauna geltoną aliejų, kuris buvo išplautas per silicio dioksido kolonėlę, panaudojant DCM/EtOH/NH₄OH (50:8:1) kaip eliuantą, ir gauna reikalingą produktą kaip balkšvą
5 kieta medžiagą (0.85 g) kuri buvo perkristalizuota iš etanolio.

f) (±)-3-[3-(1-Metil-4-piperidil)-1H-indol-5-il]-2-amino-1-propanolis

10

e) stadijos produktas (0.08 g) ištirpintas etanolyje (25 ml) ir pridėta 10% sv./sv. Pd/C (0.23 g). Mišinys maišomas, esant 1 atm. vandenilio slėgiui 7 valandas, kol reakcija baigėsi. Mišinys nufiltruotas per ceolitą,
15 filtratas išgarintas *in vacuo* ir gauna reikalingą produktą kaip bespalvį aliejų, kuris buvo išplautas per silicio dioksido kolonėlę, panaudojant DCM/EtOH/NH₄OH (50:8:1) kaip eliuantą.

20

g) (±)-3-(1-Metil-4-piperidil)-5-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indolas

f) stadijos produkto (1.6 g), dietilo karbonato (0.71 g) ir kalio karbonato (0.08 g) mišinys šildomas, esant
25 130°C 5 valandas. Mišinys atšaldytas, sudėtas į etanolį ir netirpus kalio karbonatas nufiltruotas. Filtratas išgarintas *in vacuo* ir likutis išplautas per silicio dioksido kolonėlę, panaudojant DCM/EtOH/NH₄OH (30:8:1) kaip eliuantą ir gauna bespalvę putą, kuri buvo
30 kristalizuota iš izopropanolio/eterio, ir gauna reikalingą produktą kaip bespalvę kristalinę kieta medžiagą (1.1 g), lyd.t. 191-192°C. ¹H BMR ir mikroanalizė - kaip 4-to sintezės pavyzdžio produkto.

35

6 sintezės pavyzdys

(R)-2-[5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indol-3-il]etilaminas

5

a) (R)-4(4-nitrobenzil)-1,3-oksazolidin-2-onas

D-4-nitrofenilalanino (Fluka, 53 g) tirpalas dimetoksietane (250 ml) pašildytas iki 67°C ir per 1 valandą pridėta BF₃Et₂O (Aldrich, 37 ml). Gautas tirpalas maišomas, esant 67°C 1 valandą, tada pašildytas iki 80°C ir pridėta BH₃Me₂S (Aldrich, 40 ml) per valandą, esant 80-85°C. Gautas tirpalas šildomas, esant 85°C 4 valandas, tada atšaldytas, ir pridėta metanolio (40 ml). Tirpalas pašildytas iki 85°C, tirpikliai pašalinti distiliuojant iki 1/3 pradinio tūrio. 6N vand. NaOH (136 ml) pridėtas į karštą tirpalą, kuris po to buvo šildomas, esant 85°C, pusę valandos, atšaldytas ir į jį pridėta DCM (100 ml). Tirpalas atšaldytas iki -15°- -20°C, ir trichlorometilo chloroformiato (Aldrich, 18.2 ml) DCM (23 ml) tirpalas pridėtas, temperatūrai esant žemiau -10°C. pH buvo palaikomas 9-11, periodiškai pridedant 6N vand. NaOH. Gautas tirpalas maišomas kambario temperatūroje 1 valandą, tada atskiestas vandeniu ir ekstrahuotas DCM. Sumaišyti ekstraktai perplauti vandeniu ir druskos tirpalu, išdžiovinti ir išgarinti *in vacuo*, ir gautas reikalingas produktas kaip blyškiai ruda kieta medžiaga, kuri buvo perkristalizuota iš etilo acetato, ir gauna blyškiai geltoną kieta medžiagą (35 g), lyd.t. 113-115°C, $[\alpha]_D^{21} +46.47^\circ$ (c=0.56, MeOH).

b) (R)-4-(4-Aminobenzil)-1,3-oksazolidin-2-ono hidrochloridas

a) stadijos produktas (10.0 g) suspenduotas vandens (120 ml), etanolio (60 ml) ir 2N vand. HCl (22.5 ml) mišinyje ir pridėta 10% sv./sv. Pd/C (1.0 g). Mišinys

maišomas, esant 1 atmosf. vandenilio slėgiui, 8 valandas, kol reakcija baigėsi. Mišinys nufiltruotas per Hyflo filtrą ir filtratas išgarintas *in vacuo*, ir gautas reikalingas produktas kaip bespalvis stiklas (10.3 g).

c) (R)-4-(4-Hidrazinobenzil)-1,3-oksazolidin-2-ono hidrochloridas

b) stadijos produktas (10.3 g) suspenduotas vandenyje (53 ml) ir pridėta konc. HCl (106 ml) lašinant. Gautas mišinys atšaldytas iki -5°C , ir pridėtas natrio nitrito (3.2 g) tirpalas vandenyje (30 ml), lašinant į maišomą mišinį per 15 minučių, po to 30 minučių maišoma, esant $-5^{\circ}-0^{\circ}\text{C}$. Po to šis tirpalas pridėtas, esant 0°C , per 15 minučių į maišomą alavo(II) chlorido (51 g) tirpalą konc. HCl (91 ml), o po to tirpalas buvo dar 3 valandas maišomas kambario temperatūroje. Tirpalas išgarintas *in vacuo*, ir likutis sutrintas su eteriu, ir gauta reikalinga blyškiai geltona kieta medžiaga (11 g).

d) (R)-2-[5-Oksa-1,3-oksazolidin-4-ilmetil]-1H-indol-3-il] etilaminas

c) stadijos produktas (8.8 g) ištirpintas etanolyje/ vandenyje (500 ml, 5:1 tūr./tūr.), ir tirpalas paveiktas 4-chlorobutanolio dimetilacetaliu (J. Amer. Chem. Soc. 1365 (1951), 5.5 g). Mišinys defleguojamas dvi valandas, tirpiklis pašalintas *in vacuo* ir likutis išplautas per silicio dioksido kolonėlę, naudojant DCM/EtOH/NH₄OH (30:8:1 tūr./tūr./tūr.) kaip eliuantą. Reikalingas produktas buvo gautas kaip blyškus geltonas aliejus (0.60 g).

6 sintezės pavyzdžio druska

Hidrochloridas

Konc. HCl (0.06 ml) pridėta lašinant į maišomą laisvos bazės (0.16 g) tirpalą etanolyje (2 ml), esant 0°C. Hidrochlorido druska nusodinta kaip gelsvai ruda kieta medžiaga, lyd.t. 269-271°C. $[\alpha]_D^{21} + 5.88^\circ\text{C}$ (c=0.27, MeOH).

7 sintezės pavyzdys

(R)-N,N-dimetil-2-[5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-il-metil)-1H-indol-3il] etilamino gavimas

35% sv./tūr. vand. formaldehido (0.3 ml) tirpalas metanolyje (2.0 ml) pridėtas į 6-to sintetinio pvz. d) stadijos produkto (0.44 g) ir natrio cianoborohidrido (0.13 g) tirpalą metanolio (8.5 ml) ir led. acto rūgšties (0.51 g) mišinyje, esant 10°C, ir gautas mišinys maišomas kambario temperatūroje 2.5 valandos. Pridėta 2N vand. NaOH (1.3 ml), tada natrio borohidrido (0.19 g), po to 2N vand. HCl (1.3 ml). Metanolis išgarintas *in vacuo* ir pasilikęs tirpalas atskiestas vandeniu, pH padarytas 7 su kietu kalio karbonatu ir išplautas etilo acetatu. Paskui pridėta kalio karbonato iki pH 11, ir tirpalas ekstrahuotas etilo acetatu. Sumaišyti ekstraktai išgarinti *in vacuo*, ir gautas reikalingas produktas kaip balta puta (0.45 g).

7 sintezės pavyzdžio druska

Hidrochloridas

Konc. HCl (0.16) ml pridėta lašinant į maišomą laisvos bazės (0.45 g) tirpalą etanolyje (4.5 ml), esant 0°C. Mišinys išgarintas *in vacuo*, ir gauta puta sutrinta su etilo acetatu, ir gautas reikalingas produktas kaip balta kieta medžiaga, lyd.t. 130°C, $[\alpha]_D^{21} + 5.15^\circ$ (c=0.77, MeOH).

8 sintezės pavyzdys

(S)-N,N-dimetil-2-[5-(2-tia-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indol-3-il] etilamino hidrochlorido gavimas

5

a) (S)-N,N-Dimetil-2-[5-(2-amino-1-propanol)-1H-indol-3-il] etilaminas

10

Sintezės 2-o pavyzdžio produkto hidrochlorido druskos (0.33 g) tirpalas 2N vand. KOH (10 ml) deflegmuojamas 4 valandas, tada atšaldytas ir ekstrahuotas etilo acetatu. Maišyti ekstraktai išdžiovinti ir išgarinti *in vacuo*, ir gauna reikalingą produktą kaip bespalvį aliejų (0.25 g).

15

b) (S)-N,N-Dimetil-2-[5-(2-tia-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indol-3-il] etilamino hidrochloridas

20

N,N'-tiokarbonilimidazolo (Aldrich, 0.21 g) tirpalas THF (4 ml) pridėtas lašinant į maišomą a) stadijos produkto (0.31 g) tirpalą THF (4 ml) ir mišinys deflegmuotas 23 valandas, tada atšaldytas ir išgarintas *in vacuo*. Likutis chromatografuotas per silicio kolonėlę, panaudojant DCM/EtOH/NH₄OH (20:8:1) kaip eliuantą, ir gauna reikalingą produktą kaip bespalvį aliejų.

25

8 sintezės pavyzdžio druska

30

Hidrochloridas

1 M Etanolinio HCl (1.0 ekviv.) pridėta lašinant į laisvą bazę, ir etanolis išgarintas *in vacuo*. Gauta derva išdžiovinta šaldant, kad gautų reikalingą produktą kaip baltą kietą medžiagą (0.17 g), lyd.t. 133-136°C (suminkštėja 128°C), $[\alpha]_D^{25} -29.8^\circ$ (c=0.5, vanduo).

35

9 sintezės pavyzdys

5 **(S)-2-[5-(3-metil-2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indol-3-il] etilamino hidrobromido gavimas**

a) (S)-3-Metil-4-(4-nitrobenzil)-2-oksazolidinonas

10 Natrio hidridas (0.80 g kaip 60% sv./sv. dispersija aliejuje) pridėtas kambario temperatūroje į maišomą 1-o sintezės pavyzdžio c) stadijos produkto (4.4 g) tirpalą sausame THF (150 ml). Mišinys maišomas 1,5 valandos, tada pridėtas dimetilsulfatas (2.1 ml), ir maišymas tęsiasi dar 16 valandų. Pridėta daugiau natrio hidrido
15 (0.4 g), ir maišymas tęsiasi dar dvi valandas. Mišinys išgarintas *in vacuo* ir likutis suspenduotas etilo acetate ir filtruotas. Filtratas išgarintas *in vacuo* ir likutis kristalizuotas iš etilo acetato/heksano, ir gautas reikalingas produktas kaip geltoni kristalai
20 (3.7 g), lyd.t. 146-147°C, $[\alpha]_D^{25} +64.5^\circ$ (c=1.0, MeOH).

b) (S)-3-Metil-4-(4-aminobenzil)-2-oksazolidinono hidrochloridas

25 a) stadijos produkto (4.0 g) ir 10% sv./sv. Pd/C (0.20 g) suspensija etanolio (70 ml) ir atsk.HCl (2N vand. HCl (12 ml)+vanduo)) mišinyje hidrinama, esant 45 psi/val. Mišinys nufiltruotas per Hyflo filtrą, o filtratas išgarintas *in vacuo*, ir gautas produktas kaip
30 puta.

c) (S)-3-Metil-4-(4-hidrazinobenzil)-2-oksazolidinono hidrochloridas

35 b) stadijos produkto (4.1 g) tirpalas vandenyje (24 ml) atšaldytas iki -5°C ir pridėta konc.HCl (40 ml). Tada pridėta natrio nitrito (1.2 g) tirpalas vandenyje (12

ml), ir maišymas tęsėsi 5 valandas. Gautas tirpalas sudėtas lašinant, esant -5°C , į maišomą alavo chlorido dihidrato (18.8 g) tirpalą konc.HCl (34 ml). Gautas mišinys maišomas, esant 0°C 2.5 valandos, tada išgarintas *in vacuo*. Likutis sudėtas į vandenį, pH padarytas 2.5, naudojant 10N vand. NaOH, ir nufiltruotas. Filtratas išgarintas *in vacuo*, ir gautas reikalingas produktas kaip puta.

10 **d) (S)-2-[5-(3-Metil-2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indol-3-il] etilamino hidrobromidas**

4-Chlorbutanalio dimetilacetalas (J. Amer. Chem. Soc. 1365 (1951), 2.3 g) pridėtas į maišomą c) produkto (4.4 g) tirpalą etanolyje/vandenyje (150 ml/30 ml), ir mišinys deflegmuojamas 2 valandas. Atšaldytas mišinys išgarintas *in vacuo* ir likutis išplautas per silicio dioksido kolonėlę, panaudojant DCM/MeOH/NH₄OH (60:8:1) kaip eliuantą, ir gauna rudą aliejų (1.7 g). Jo dalis (0.25 g) buvo sudėta į etanolį ir apdorota HBr pertekliumi acto rūgštyje (ca 45% sv./tūr.). Gautas tirpalas išgarintas *in vacuo* ir likutis sutrintas su eteriu, tada kristalizuotas iš etanolio/heksano, ir gauna reikalingą produktą kaip blyškiai geltonus kristalus (0.14 g), lyd.t. $203-205^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +29.9^{\circ}$ (c=0.5, MeOH). Elementinė analizė ir ¹H BMR patvirtino struktūrą.

10 **10 sintezės pavyzdys**

30

(S)-N,N-dimetil-2-[5-(3-metil-2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indol-3-il] etilamino maleato 0.75 hidrato gavimas

35

Natrio cianoborohidridas (0.14 g), po to led. acto rūgštis (0.54 ml) pridėta kambario temperatūroje į maišomą 9-to sintezės pvz. d) stadijos laisvos bazės

(0.52 g) tirpalą metanolyje (9.0 ml). Kai smarkus dujų išsiskyrimas baigėsi, 37% sv./tūr. vand. formaldehido (0.16 g) tirpalas metanolyje (2.0 ml) pridėtas, ir mišinys maišomas 1 valandą, tada atskiestas vandeniu, sutrintas su kalio karbonatu ir ekstrahuotas etilo acetatu. Maišyti ekstraktai išgarinti *in vacuo* ir likutis išplautas per silicio dioksido kolonėlę, panaudojant DCM/MeOH/NH₄OH (60:8:1) kaip eliuantą, ir gauna reikalingo produkto laisvą bazę kaip bespalvį aliejų (0.25 g). Pastarasis ištirpintas etanolyje (10 ml), paveiktas maleino rūgšties (0.09 g) tirpalu etanolyje (1 ml), ir gautas tirpalas išgarintas *in vacuo*, ir gautas aliejus, kuris sutrintas su eteriu, tada šaldant išdžiovintas, ir gautas reikalingas produktas kaip bespalvis stiklas, $[\alpha]_D^{25} +24.5^{\circ}$ (c=0.5, MeOH). Elementinė analizė, ¹H BMR ir MS patvirtino struktūrą.

11 sintezės pavyzdys

(S)-N-benzil-2-[5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indol-3-il] etilamino maleato 0.75 hidrato gavimas

Benzaldehidas (0.70 g) kambario temperatūroje pridėtas į maišomą 1-o sintezės pavyzdžio junginio (1.7 g) tirpalą etanolyje (20 ml). Tirpalas maišomas 36 valandas, tada pridėta natrio borohidrido (0.25 g), ir maišymas tęsėsi dar 2 valandas. Tirpalas išgarintas *in vacuo* ir likutis parūgštinamas 2N vand.HCl, pašarminas natrio bikarbonatu, prisotintas kalio karbonatu ir ekstrahuotas etilo acetatu. Sumaišyti ekstraktai išgarinti *in vacuo*, ir gauna aliejų, kuris išplautas per silicio dioksido kolonėlę, panaudojant DCM/EtOH/NH₄OH (100:8:1) kaip eliuantą, ir gauna reikalingo produkto laisvą bazę kaip geltoną putą (1.6 g). Šio produkto dalis (0.13 g) ištirpinta etanolyje (10 ml), paveikta maleino rūgšties (43 mg) tirpalu etanolyje (1

ml), ir gautas tirpalas išgarintas *in vacuo*. Likutis išdžiovinamas užšaldant, ir gauna reikalingą produktą kaip blyškiai geltonus miltelius (0.16 g), $[\alpha]_D^{24} + 1.4^0$ ($c=0.5$, MeOH). Elementinė analizė, ^1H BMR ir MS patvirtino struktūrą.

12 sintezės pavyzdys

10 (S)-N-benzil-N-metil-2-[5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-il-metil)-1H-indol-3-il] etilamino maleato hidrato gavimas

Bevand. kalio karbonatas (0.34 g) pridėtas kambario temperatūroje į 11-to sintezės pavyzdžio produkto laisvos bazės (0.45 g) tirpalą DMF (8.0 ml). Suspensija 15 maišoma 0.5 valandos, tada pridėtas dimetilsulfato (0.17 g) tirpalas DMF (2.0 ml), ir maišymas tęsiasi dar tris valandas. Buvo pridėta vandens ir mišinys ekstrahuotas etilo acetatu. Sumaišyti ekstraktai išgarinti *in vacuo*, ir gautas geltonas aliejus, kuris 20 išplautas per silicio dioksido kolonėlę, panaudojant DCM/EtOH/NH₄OH (100:8:1) kaip eliuantą, ir gauna reikalingo produkto laisvą bazę kaip bespalvį aliejų (0.32 g). Jos dalis (73 mg) ištirpinta etanolyje (10 ml), paveikta maleino rūgšties tirpalu etanolyje (1 ml) 25 ir gautas tirpalas išgarintas *in vacuo*. Likutis išdžiovinamas atšaldant, ir gautas reikalingas produktas kaip blyškiai geltoni milteliai, $[\alpha]_D^{24} + 3.1^0$ ($c=0.5$ MeOH). Elementinė analizė, ^1H BMR ir MS patvirtino struktūrą.

30

13 sintezės pavyzdys

35 (S)-N-metil-2-[5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-il-metil)-1H-indol-3-il] etilamino maleato 0.5 hidrato gavimas

12 sintezės pavyzdžio produkto laisvos bazės (0.25 g) ir 10% sv./sv. Pd/C (0.10 g) suspensija etanolyje (25

ml) hidrinama 16 valandų. Mišinys buvo nufiltruotas per Hyflo filtrą ir filtratas išgarintas *in vacuo*. Likutis išplautas per silicio dioksido kolonėlę, panaudojant DCM/EtOH/NH₄OH (30:8:1) kaip eliuantą, ir gauta
5 reikalingo produkto laisva bazė (0.14 g). Pastaroji ištirpinta etanolyje (10 ml), paveikta maleino rūgšties (0.06 g) tirpalu etanolyje (1 ml) ir gautas tirpalas išgarintas *in vacuo*. Likutis išdžiovintas atšaldant, ir gautas reikalingas produktas kaip higroskopiška kieta
10 medžiaga, $[\alpha]_D^{25} - 5.4^0$ (c=0.5 MeOH). Elementinė analizė, ¹H BMR ir MS patvirtino struktūrą.

14 sintezės pavyzdys

15 (S)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indolo 0.33 metanolato 0.75 hidrato gavimas

20 a) (S)-3-Feniltio-5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indolas

Feniltioacetaldehido dietilacetalas (JCS, Chem. Comm. 924 (1978), 9.1 g) pridėtas kambario temperatūroje į maišomą 1 sintezės pavyzdžio e) stadijos produkto (9.8
25 g) tirpalą etanolio (150 ml) ir vandens (100 ml) mišinyje. Buvo pridėta konc.HCl (5 lašai) ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 dienas, tada iš dalies išgarintas *in vacuo*. Gauta vandeninė suspensija ekstrahuota etilo acetatu, ir sumaišyti ekstraktai
30 plauti vandeniu ir išgarinti *in vacuo*, ir gautas rudas aliejus. Pastarasis išplautas per silicio dioksido kolonėlę, panaudojant DCM/EtOH/NH₄OH (150:8:1) kaip eliuantą, ir gautas reikalingas produktas kaip blyškus geltonas aliejus (5.0 g).

35

b) (S)-5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indolas

Skeletinis nikelio katalizatorius (3.0 g) pridėtas į a) stadijos produkto (3.1 g) tirpalą IPA (150 ml), ir suspensija deflegmuojama 1 valandą. Buvo pridėta daugiau skeletinio nikelio katalizatoriaus (2.0 g), ir deflegmavimas tęsėsi dar dvi valandas. Suspensija nufiltruota karšta per Hyflo filtrą ir filtratas išgarintas *in vacuo*, ir gautas aliejus. Pastarasis išplautas per silicio dioksido kolonėlę, panaudojant etilo acetatą kaip eliuantą, ir gautas reikalingas produktas kaip puta (1.3 g). ^1H BMR ir MS patvirtino struktūrą.

c) (S)-3-(1-Metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indolo 0.33 metanolatas 0.75 hidratas

1-Metil-4-piperidonas (0.47 g, Aldrich) pridėtas į maišomą b) stadijos produkto (0.3 g) tirpalą led. acto rūgštyje (20 ml), ir mišinys maišomas, esant 100° dvi valandas. Atšaldytas mišinys supiltas į ledą/ NH_4OH (20 ml) ir gauta kieta medžiaga nufiltruota. Pastaroji išplauta per silicio dioksido kolonėlę, panaudojant DCM/ $\text{EtOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (60:8:1) kaip eliuantą ir kristalizuota iš etilo acetato, ir gautas reikalingas produktas kaip bespalvė kieta medžiaga (0.11 g), lyd.t. $225-227^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{20} \pm 45^\circ$ ($c=0.5$, 1N vand.HCl). Elementinė analizė, ir ^1H BMR patvirtino struktūrą.

15 sintezės pavyzdys

(S)-3-(1-metil-4-piperidil)-5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indolo hidrobromido gavimas

14 sintezės pavyzdžio produkto (0.35 g) ir 10% sv./sv. Pd/C (0.10 g) suspensija metanolio (10 ml), vandens (10 ml) ir 1N vand.HCl mišinyje hidrinama 5 valandas. Mišinys nufiltruotas per Hyflo filtrą ir filtratas

išgarintas in vacuo. Likutis pašarmintas NH_4OH , išgarintas in vacuo ir išplautas per silicio dioksido kolonėlę, panaudojant $\text{DCM}/\text{EtOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (45:8:1) kaip eliuantą, ir gautas aliejus. Pastarasis sudėtas į etanolį (5.0 ml) ir apdorotas HBr pertekliumi acto rūgštyje (ca 45% sv./tūr.), ir gautas reikalingas produktas kaip bespalviai kristalai (0.20 g), lyd.t. $260-261^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{21} - 5.2^\circ$ ($c=0.5$, vanduo). Elementinė analizė ir ^1H BMR patvirtino pasiūlytą struktūrą.

10

16 sintezės pavyzdys

15

(R)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indolo hidrato gavimas

20

a) (R)-4-(4-Hidrazinobenzil)-1,3-oksazolidin-2-ono hidrochloridas

Stadijomis, analogiškoms 6 sintezės pavyzdžio stadijoms a)-c), D-4-nitrofenilalaninas verstas (R)-4-(4-hidrazinobenzil)-2-oksazolidinono hidrochloridu.

25

b) (R)-3-(1-Metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-il)-1H-indolo hidratas

30

Stadijomis, analogiškoms 14 sintezės pavyzdžio stadijoms a)-c), a) žingsnio produktas buvo paverstas (R)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indolo hidratu, lyd.t. $229-231^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{18} + 24.9^\circ$ ($c=0.5$, 1N vand.HCl). Elementinė analizė ir ^1H BMR patvirtino struktūrą.

35

17 sintezės pavyzdys

35

(R)-3-(1-metil-4-piperidil)-5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indolo hidrobromidas

Metodu, analogišku 15 sintezės pavyzdžio metodui, 16 sintezės pavyzdžio produktas buvo paverstas į (R)-3-(1-metil-4-piperidil)-5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indolo hidrobromidą, lyd.t. 260-261°C, $[\alpha]_D^{19} + 4.6^\circ$ (c=0.5, vanduo). Elementinė analizė ir ^1H BMR patvirtino struktūrą.

18 sintezės pavyzdys

10 **(R)-3-(1-benzil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indolo hidratas**

15 1-Benzil-4-piperidonas (Aldrich, 2.8 g) pridėtas į maišomą (R)-5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indolo (1.0 g), tiesioginio 16 sintezės pavyzdžio produkto pirtako, suspensiją led. acto rūgštyje (20 ml), ir maišoma, esant 100°C tris valandas. Atšaldytas mišinys išgarintas *in vacuo* ir likutis perkeltas į metanolį, šarmitas NH_4OH ir išgarintas *in vacuo*, ir
20 gauta tamsi derva. Pastaroji išplauta per silicio dioksido kolonėlę, panaudojant DCM/EtOH/ NH_4OH (100:8:1) kaip eliuantą ir paveikta DCM. Gautos nuosėdos nufiltruotos, ir gautas reikalingas produktas kaip geltoni kristalai (0.25 g), lyd.t. 169-170.5°C.
25 Elementinė analizė ir ^1H BMR patvirtino struktūrą.

19 sintezės pavyzdys

30 **(R)-3-(4-piperidil)-5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indolo hidrobromido gavimas**

18 sintezės pavyzdžio produkto (0.25 g) ir 10% sv./sv. Pd/C (0.10 g) suspensija metanolyje (25 ml) hidrinta, esant 90 psi, 20 valandų, kol reakcija baigėsi. Mišinys
35 filtruotas per Hyflo filtrą ir filtratas išgarintas *in vacuo*. Likutis išplautas per silicio dioksido kolonėlę, panaudojant DCM/EtOH/ NH_4OH (100:8:1) kaip eliuantą, ir

gaunamas aliejus. Pastarasis buvo sudėtas į IPA ir paveiktas HBr pertekliumi acto rūgštyje (ca 45% sv./tūr.), ir gauta higroskopinė kieta medžiaga, kuri išdžiovinta užšaldant, duoda reikalingą produktą kaip blyškius rudus miltelius. Elementinė analizė ir ^1H BMR patvirtino struktūrą.

20 sintezės pavyzdys

10 **(±)-N,N-dimetil-2-[5-(1-tio-2-tia-3-oksazolidin-4-il-metil)-1H-indol-3-il] etilamino acetato gavimas**

Anglies disulfidas (90 μl) pridėtas į maišomą 8 sintezės pavyzdžio a) stadijos produkto (0.31 g) ir kalio hidroksido (0.08 g) tirpalą etanolyje (3.8 ml), ir mišinys deflegmuojamas, tada išgarintas *in vacuo*. Likutis ekstrahuotas eteriu, parūgštintas ir chromatografuotas, panaudojant silicio dioksido atvirkščios fazės HPLC kolonėlę ir išplautas 10-90% tūr./tūr. vandeniū/acetanitrilu su 0.1 M vand. amonio acetato buferiu, esant pH 4.0, per 20 minučių, ir gautas reikalingas produktas (0.01 g) ir, paveikus HCl - 8 sintetinio pavyzdžio produktas (0.11 g). Abu buvo išdžiovinti užšaldant ir davė ^1H BMR bei MS, kurie patvirtino struktūras.

21 sintetinis pavyzdys

30 **(±)-N,N-dimetil-2-[5-(2-okso-2,3-oksazolidin-5-ilmetil)-1H-indol-3-il] etilamino hidrochlorido gavimas**

a) (±)-1-Nitrometil-2-feniletanolis

35 Natrio metoksidas (1.1 g) pridėtas į maišomą nitrometano (Aldrich, 12.2 g) tirpalą metanolyje (100 ml), esant 0°C, ir mišinys maišomas 10 minučių. Fenilacetaldehido (Aldrich, 24.0 g) tirpalas metanolyje

(50 ml) per 15 minučių pridėtas lašinant, ir mišinys maišomas 45 minutes, esant 0°C , tada per valandą pašildytas iki kambario temperatūros ir maišomas per naktį. Mišinys išgarintas *in vacuo* ir likutis sudėtas į vandenį bei ekstrahuotas eteriu. Sumaišyti ekstraktai plauti vandeniu ir druskos tirpalu ir išgarinti *in vacuo*, ir duoda reikalingą produktą kaip geltoną aliejų (29.0 g).

10 **b) ($\pm$)-1-Aminometil-2-feniletanolio hidrochloridas**

a) stadijos produkto (10.0 g) ir 10% sv./sv. Pd/C (1.0 g) suspensija etanolyje (250 ml) hidrinta, kol reakcija pasibaigė. Mišinys filtruotas per Hyflo filtrą ir filtratas išgarintas *in vacuo*. Likutis sudėtas į etilo acetatą ir ekstrahuotas 2N vand. HCl. Sumaišyti ekstraktai plauti etilo acetatu, tada išgarinti *in vacuo*, ir duoda reikalingą produktą kaip rausvai baltą kietą medžiagą (6.8 g).

20

c) ($\pm$)-5-Benzil-1,3-oksazolidin-2-onas

KOH (9.4 g) tirpalas vandenyje pridėtas į maišomą b) žingsnio produkto (5.1 g) tirpalą toluene (150 ml), esant 0°C . Fosgeno (9.8 g) tirpalas toluene (78.4 ml=12.5% sv./tūr.) pridėtas lašinant per 15 minučių, ir mišinys pašildytas iki kambario temperatūros, tada maišomas per naktį. Vandens fazė buvo atskirta ir ekstrahuota etilo acetatu. Maišyti ekstraktai išgarinti *in vacuo*, duoda reikalingą produktą kaip baltą kietą medžiagą (2.2 g), lyd.t. $106-108^{\circ}\text{C}$. Elementinė analizė patvirtino pasiūlytą struktūrą.

30

d) ($\pm$)-5-(4-Nitrobenzil)-1,3-oksazolidin-2-onas

35

Konc. H_2SO_4 (1.6 ml) pridėta į c) stadijos produktą, esant 0°C , po to buvo pridėta konc. HNO_3 (0.33 ml, ca

0.05 ml/5 min.), taip pat esant 0°C. Mišinys maišomas 0.5 valandos, esant 0°C, ir tada 0.5 valandos kambario temperatūroje. Buvo pridėta vandens/ledo (100 ml) ir mišinys ekstrahuotas etilo acetatu. Sumaišyti ekstraktai išgarinti *in vacuo*, duoda geltoną aliejų, kuris buvo kristalizuotas iš etilo acetato, duoda reikalingą produktą kaip baltus miltelius (0.4 g), lyd.t. 143-146°C.

10 **e) (±)-5-(4-Aminobenzil)-1,3-oksazolidin-2-ono hidrochloridas**

d) Stadijos produkto (1.4 g) ir 10% sv./sv. Pd/C (0.14 g) suspensija vandens (21 ml), etanolio (28 ml) ir 2N vand. HCl (3.2 ml) mišinyje hidrinama 2 valandas, kol reakcija baigėsi. Mišinys filtruotas per Hyflo filtrą ir filtratas išgarintas *in vacuo*, duoda reikalingą produktą kaip blyškiai geltoną putą (1.4 g).

20 **f) (±)-N,N-Dimetil-2-[5-(2-okso-1,3-oksazolidin-5-ilmetil)-1H-indol-3-il] etilamino hidrochloridas**

Konc. HCl (14.5 ml) pridėta į maišomą e) stadijos produkto (1.4 g) tirpalą vandenyje (8.5 ml), esant 0°C. Natrio nitrito (0.43 g) tirpalas vandenyje (4.3 ml) buvo pridėtas lašinant per 15 minučių, esant 0°C, ir mišinys maišomas 0.5 valandos, esant 0°C. Tada mišinys sulašintas į maišomą alavo (II) chlorido (6.8 g) tirpalą konc. HCl (12.4 ml), esant 0°C, per 15 minučių. Mišinys pašildytas iki kambario temperatūros per 1 valandą, tada išgarintas *in vacuo*. Likutis sudėtas į vandenį (30 ml), pH padarytas 2.5, panaudojant 10N vand. NaOH, ir nusėdusi druska nufiltruota. 4-Dimetilaminobutanolio dietilacetalas (Croatica Chemica Acta 36, 103 (1964), 1.1 g), po to 'Amberlyst 15' jonų mainų derva ('Aldrich, 3.0 g) pridėta į filtratą, ir mišinys šildytas 3 valandas, esant 100°C, filtruotas, o

filtratas išgarintas *in vacuo*. Likutis paveiktas karštu etanolio, filtruotas, ir filtratas išgarintas *in vacuo*. Likutis sutrintas su etilo acetatu, filtruotas ir filtratas išgarintas *in vacuo*. Likutis perkristalizuotas iš etanolio, duoda reikalingą produktą kaip blyškia geltoną kietą medžiagą (0.75 g), lyd.t. 280-281°C. ¹H BMR ir MS patvirtino struktūrą.

22 sintetinis pavyzdys

(S)-N,N-dimetil-2-[5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indol-3-il] etilamino gavimas

a) (S)-5-(4-Nitrobenzil)-1,3-imidazolin-2,4-dionas

Benzilo izocianatas (Aldrich, 3.2 g) pridėtas į L-4-nitrofenilalanino (Aldrich, 4.2 g) ir kalio hidroksido (1.3 g) tirpalą vandenyje (40 ml), esant 0°C. Mišinys šildomas 60-70°C 2 valandas, filtruotas ir filtratas parūgštintas konc.HCl duoda balkšvą kietą medžiagą, kuri nufiltruota, suspenduota 2N vand. HCl (20 ml) ir deflegmuota 2 valandas. Atšaldytas mišinys atskiestas vandeniu ir filtruotas, duoda reikalingą produktą kaip baltą kietą medžiagą (5.6 g).

b) (S)-N,N-Dimetil-2-[5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indol-3-il] etilaminas

Žingsniais, identiškais 1 arba 2 sintezės pavyzdžių stadijoms d)-f) arba 1 ir 3 sintezės pavyzdžių stadijoms d) ir e), arba 4 sintezės pavyzdžio stadijoms e)-h), a) stadijos produktas buvo paverstas (S)-N,N-dimetil-2-[5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indol-3-il] etilaminu.

23 sintetinis pavyzdys

(S)-N,N-dimetil-2-[5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indol-3-il] etilamino gavimas

5

a) (S)-4-(4-Hidrazinobenzil)-1,3-oksazolidin-2-ono hidrochloridas

Žingsniais, analogiškais 6 sintezės pavyzdžio stadijoms a)-c), L-4-nitrofenilalaninas buvo paverstas (S)-4-(4-hidrazinobenzil)-1,3-oksazolidin-2-ono hidrochloridu.

b) (S)-4-{4-[2-(3-cianopropilidenas) hidrazino] benzil}-1,3-oksazolidin-2-onas

15

1M vand. HCl (4.0 ml) pridėta į a) stadijos produkto (2.4 g) tirpalą vandenyje (35 ml). Taip pat buvo pridėtas 3-cianopropanolio dietilacetalis (Aldrich, 1.7 g) kambario temperatūroje, ir mišinys maišomas 2 valandas. Vėliau pridėta dar acetolio (0.2 g) ir mišinys maišomas dar 20 minučių. Vandens fazė dekantuota nuo gautos dervos ir ekstrahuota etilo acetatu. Ekstraktai sumaišyti su derva ir išgarinti *in vacuo*, duoda reikalingą produktą (2.5 g).

25

c) (S)-3-cianometil-5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indolas

b) Stadijos produkto (2.5 g) ir polifosfato esterio (20.0 g) tirpalas chlorofome (40 ml) deflegmuojamas 20 minučių. Į atšaldytą mišinį pridėta ledo, ir chloroformas išgarintas *in vacuo*. Vandens fazė ekstrahuota etilo acetatu, ir sumaišyti ekstraktai išgarinti *in vacuo*, duoda reikalingą produktą kaip blyškiai geltoną aliejų (1.8 g).

35

d) (S)-N,N-dimetil-2-[5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indol-3-il] etilaminas

5 c) Stadijos produkto (1.3 g) ir 10% sv./sv. Pd/C (1.0 g) suspensija 30% sv./sv. etanolio dimetilamine (25 ml) hidrinama 24 valandas ir filtruota per Hyflo filtra. Į filtratą pridėta šviežio Pd/C (0.7 g) ir etanolio dimetilamino (5 ml), hidrinimas tęsėsi 16 valandų. Mišinys filtruotas per silicio dioksido kolonėlę, panaudojant DCM/EtOH/NH₄OH (40:8:1) kaip eliuantą, kad duotų reikalingą produktą kaip bespalvę putą (0.3 g).

24-31 sintezės pavyzdžiai

- 15 Metodais, analogiškais tiems, kurie aprašyti 1-23 sintezės pavyzdžiuose, buvo gauti tokie (I) formulės junginiai. BMR ir mikroanalizė kiekvienam junginiui patvirtino pasiūlytą struktūrą.
- 20 24) 2-[5-(3-metil-2-oksoimidazolidin-4-ilmetil)-1H-indol-3-il] etilamino maleato 0.75 hidratas, lyd.t. 94-98°C;
- 25 25) 2-[5-(3-metil-2-oksoimidazolidin-4-ilmetil)-1H-indol-3-il] N,N-dimetiletilamino maleato 0.95 hidratas (baltas liofolatas);
- 30 26) 2-(5-[2-(2,5-Dioksoimidazolidinil)etil]-1H-indol-3-il) etilamino hidrochlorido hidratas, lyd.t. 83-85°C;
- 27) 2-(5-[2-(2,5-Dioksoimidazolidinil)etil]-1H-indol-3-il) N,N-dimetiletilamino maleato hidratas (blyškiai geltonas liofolatas);
- 35 28) 5-[2-(2,5-Dioksoimidazolidinil)etil]-3-(1-metil-4-piperidinil)-1H-indolo hidrochloridas, lyd.t. 320-322°C (skyla);

29) 2-[5-(5-Metil-oksoimidazolidin-4-iletį)-1H-indol-3-il] etilamino maleato hidratas, lyd.t. 99°C (minkštėja 88°C);

5

30) 5-[3-(4-Piperidil)-1H-indol-5-ilmetil]-2,4-imidazolidindiono acetato 1,4 hidratas, lyd.t. 92-93°C;

10

31) 2-[5-(1-Metil-2-okso-4-imidazolidinilmetil)-1H-indol-3-il] etilamino diacetato 2.75 hidratas, (blyškiai geltonas liofilatas).

FARMACINIŲ RECEPTŲ PAVYZDŽIAI

15

Toliau pateikiamuose pavyzdžiuose "aktyvia komponente" gali būti bet kuris (I) formulės junginys ir/arba fiziologiškai priimta druska, solvatas arba fiziologiškai funkcionalus jų darinys.

20

(1) Tabletės

(i) Į burną

	Mg/tabletei		
	A	B	C
Aktyvi komponentė	25	25	25
Avicel	13	-	7
Laktozė	78	47	-
Kraskmolas (kukurūzų)	-	9	-
Kraskmolas (iš anksto želatinuotas, NF15)	-	-	32
Natrio kraskmolo glikoliatas	5	-	-
Povidonas	3	3	-
Magnio stearatas	1	1	1
	125	85	65

(ii) Po liežuviu

	Mg/tabletei	
	D	E
Aktyvi komponentė	25	25
Avicel	10	-
Laktozė	-	36
Manitolis	51	57
Sacharozė	-	3
Akacija	-	3
Povidonas	3	-
Magnio stearatas	1	1
	90	125

5 Priemonės A - E gali būti paruoštos pirmų šešių komponentių šlapia granuliacija su povidonu, po to pridedant magnio stearato ir suspaudžiant.

(iii) Transbukaliniis

	Mg/tabletei
Aktyvi komponentė	25
Hidroksipropilmetilceliuliozė (HPMC)	25
Polikarbofilas	39
Magnio stearatas	1
	90

10

Priemonė gali būti paruošta tiesiog suspaudžiant sumaišytas komponentes.

(2) Kapsulių receptūros

(i) Milteliai

	Mg/kapsulei	
	F	G
Aktyvi komponentė	25	25
Avicel	45	-
Laktozė	153	-
Kraskmolas (1500 NF)	-	117
Natrio kraskmolo glikonatas	-	6
Magnio stearatas	2	2
	225	150

5

Priemonės F ir G gali būti paruoštos, sumaišant komponentes ir pripildant dviejų dalių kieto želatino kapsules gautu mišiniu.

10

(ii) Skystas užpildas

	Mg/kapsulei	
	H	I
Aktyvi komponentė	25	25
Makrogolis 4000 BP	200	-
Lecitinas	-	100
Arachisų aliejus	-	100
	225	225

15

Priemonė H gali būti paruošta, išlydant Makrogolį 4000 BP, disperguojant aktyvią komponentę lydinyje ir užpildant dviejų dalių kieto želatino kapsules tuo turiniu. Priemonė I gali būti paruošta, disperguojant aktyvią komponentę lecitine ir arachisų aliejuje ir

užpildant minkšto elastinio želatino kapsules gautu turiniu.

(iii) Kontroliuojamas išskyrimas

5

	Mg/kapsulei
Aktyvi komponentė	25
Avicel	123
Laktozė	62
Trietilcitratas	3
Etilo celiuliozė	12
	225

10 Priemonė gali būti paruošta, sumaišant bei suspaudžiant pirmas keturias komponentes, padarant rutuliuką ir jį išdžiovinant. Išdžiovintos piliulės yra apvelkamos etilceliulioze kaip išskyrimą kontroliuojančia membrana ir tuo užpildomos dviejų dalių kieto želatino kapsulės.

(3) Injekcijų į veną priemonės

	% pagal svorį
Aktyvi komponentė	2%
Druskos rūgštis)	iki pH 7
Citrato buferis)	
Vanduo injekcijoms	iki 100%

15

20 Aktyvi komponentė yra įdedama į citrato buferį ir pridedama pakankamai druskos rūgšties, kad tirpalo pH būtų 7. Gautas mišinys padaromas reikalingo tūrio ir filtruojamas per mikroporinį filtrą į sterilias stiklines ampules, kurios yra dvigubai uždaromos.

(4) Priemonė į nosį

	<u>% pagal svorį</u>
Aktyvi komponentė	0.5%
Druskos rūgštis)	iki pH 7
Citrato buferis)	
Metilo hidroksibenzoatas	0.2%
Propilo hidroksibenzoatas	0.02%
Vanduo injekcijoms	iki 100%

5 Aktyvi komponentė sudedama į hidroksibenzoatų bei citrato buferio mišinį ir pridedama pakankamai druskos rūgšties, kad tirpalo pH būtų 7. Padaromas reikalingas gauto tirpalo tūris ir filtruojama per mikroporinį filtrą į sterilias stiklines ampules, kurios yra dvigubai uždaromos.

10

(5) Injekcijų į raumenis priemonės

Aktyvi komponentė	0.05 g
Benzilo alkoholis	0.10 g
Glikofurolis 75	1.45 g
Vanduo injekcijoms	iki 3.00 ml

15 Aktyvi komponentė ištirpinama glikofurolyje. Pridedamas ir ištirpinamas benzilo alkoholis, tada pridedama vandens iki 3 ml. Mišinys filtruojamas per mikroporinį filtrą į sterilias stiklines ampules, kurios dvigubai uždaromos.

20

(6) Sirupas

Aktyvi komponentė	0.05 g
Sorbito tirpalas	1.50 g
Glicerinas	1.00 g

Natrio benzoatas	0.005 g
Aromatinė medžiaga	0.0125 ml

5 Natrio benzoatas ištirpinamas išvalytame vandenyje ir pridedama sorbito tirpalo. Tada yra pridedama aktyvi komponentė. Gautas tirpalas yra sumaišomas su glicerinu ir atskiedžiamas iki reikiamo tūrio su išvalytu vandeniu.

(7) Žvakutės

	Mg/žvakutei
Aktyvi komponentė (63 μ m)*	50
Kieti taukai, BP (Witepsol H15-Dynamit Nobel)	1950
	2000

10

* Aktyvi komponentė naudojama kaip milteliai, kuriuose mažiausiai 90% dalelių yra 63 μ m arba mažesnio skersmens.

15 1/5 Witepsol H15 yra sulydoma garais šildomame reaktoriuje, esant ne daugiau 45°C. Aktyvi komponentė persijojama per 200 μ m sietelį ir sumaišoma su lydyta baze, panaudojant Silverson mikserį, įrengtą su aštria galvute, kol pasiekiamas lygus išskaidymas. Palaikant
20 45°C temperatūrą, likęs Witepsol H15 sudedamas į suspensiją, kuri yra maišoma, kad būtų užtikrintas mišinio homogeniškumas. Visa suspensija tada yra praleidžiama per 250 μ m nerūdijančio plieno tinklelį ir, nuolat maišant, atšaldoma iki 40°C. Esant 38-40°C,
25 2.0 g mišinio alikvotų yra pripilama į tinkamas plastines formas, ir žvakutėms leidžiama atšalti iki kambario temperatūros.

(8) Pesarai

	Mg/pesarui
Aktyvi komponentė (63 μ m)	50
Bevandenė dekstrozė	470
Bulvių krakmolai	473
Magnio stearatas	473
	1000

5 Aukščiau surašytos komponentės yra tiesiog sumaišomos ir pesarai paruošiami, suspaudžiant gautą mišinį.

BIOLOGINIAI BANDYMAI

10 Kiekvieno iš (I) formulės junginių, gautų 1-17 sintezės pavyzdžiuose, aktyvumas kaip agonistų "panašus į 5-HT₁" tipo receptoriui, tarpininkaujančių lygiam raumenų susitraukimui, buvo tirtas tokiais metodais. Dešinio-

15 sios ir kairiosios šoninės paodinės kojų venos buvo gautos iš vyr. giminės Naujosios Zelandijos Baltųjų triušių (2.4-2.7 kg), kurie buvo užmušti pentobarbitono natrio (60 mg/kg) injekcijomis į veną. Žiediniai segmentai (3-5 mm pločio), paruošti iš kiekvieno indo, buvo suspenduoti tarp dviejų vielinių kabliukų ir panardinti į 20 ml organo vonias, turinčias Krebs' tirpalą (pH 7.4), kurio sudėtis tokia (mM): Na Cl 118.41, NaHCO₃ 25.00, KCl 4.75, KH₂PO₄ 1.19, MgSO₄ 1.19, gliukozė 1.11 ir CaCl₂ 2.50. Krebs' tirpale visą eksperimento laiką buvo kokaino (30 μ m), kad būtų išvengta amino paėmimo simpatiniais neuronais. Krebs' tirpalo temperatūra buvo palaikoma apie 37°C ir buvo nuolat leidžiamos dujos: 95% deguonies/5% anglies dioksido. Audinio izometrinės jėgos padidėjimas buvo matuojamas, naudojant Gross FTO₃C jėgos perkėlimo daviklius, ir registruojamas Gould BD-212 savirašiu.

1.0 g jėga buvo taikoma kiekvienam preparatui ir buvo dukart atstatyta per nuoseklų 30 minučių laikotarpį. Per šį laikotarpį buvo eksponuoti į pargiliną (500 μM) negrižtamai slopinimo monoamino oksidazei ir fenoksi-benzaminui (0.1 μM) padaryti neaktyviais α_1 -adreno-
 5 ceptorius. Baigiantis 30-iai minučių, inhibitoriai buvo pašalinti keliais organo vonios Krabs' pakeitimais.

Agonistinis aktyvumas buvo įvertintas kumuliatyviu
 10 testinio junginio pridėjimu, jo koncentraciją didinant 0.5 $\log_{10}$ vienetų, kol tolesnis pridėjimas nebesukėlė audinio jėgos pasikeitimų. Kiekviename eksperimente testinio junginio aktyvumas buvo lyginamas su 5-HT
 15 aktyvumu. Aktyvumas buvo išreikštas $p[A_{50}]$ ($-\log_{10}[M]$ terminais, kur M yra molinė agonisto koncentracija, reikalinga sukelti pusę maksimalaus poveikio). Rezultatai, gauti sintetinių pavyzdžių 2/3 ir 4/5 junginiams, pateikti 1-oje lentelėje.

20 1-a lentelė

Pavyzdys	Aktyvumas
	$p[A_{50}]$
2/3	7.0
4/5	6.3

TOKSIŠKUMO DUOMENYS

25 2/3 sintezės pavyzdžių junginio hidrochloridas buvo paskirta vartojimui per burną, įvedant Wistar žiurkėms per skrandžio zondą kaip tirpalą distiliuotame vandenyje 25, 100 ir 200 mg/kg bazės dozėmis ir Beagle
 30 šunims 0,25, 0,50, 1,0 ir 2,0 mg/kg bazės dozėmis kartą per dieną 14 dienų. Atskiro šuns tyrinėjime 30 dienų laisvos bazės dozės buvo padidintos nuo 2 mg/kg 1-ą dieną iki 100 mg/kg 30-tą dieną. Laisva bazė buvo taip

pat paskirta vartojimui per burną cynomolgus
bezdžionėms 50 mg/kg dozėmis kartą per dieną 15 dienų.

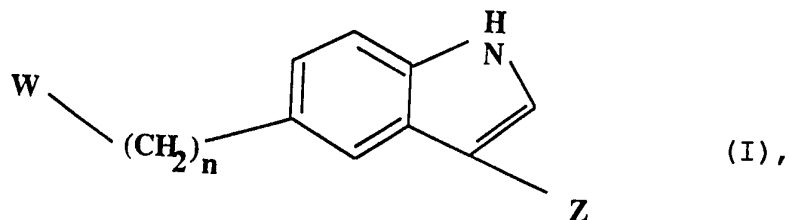
5 Nė viename aukščiau paminėtame tyrime prie jokių
naudotų dozių nebuvo pastebėtas akivaizdus toksiškumas.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys formulės (I)

5

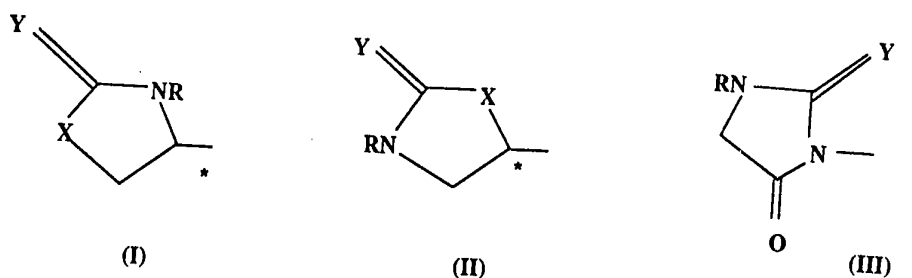
10



kurioje n yra sveikas skaičius tarp 0 ir 3; W yra formulių (i), (ii) arba (iii) grupė

15

20

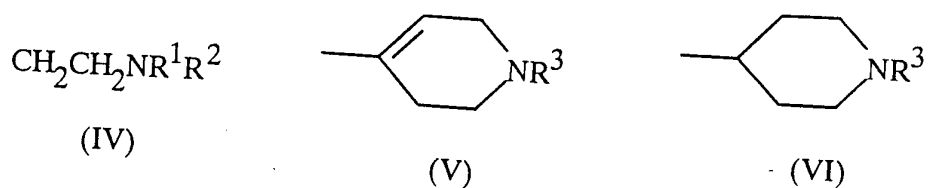


kuriose R yra vandenilis arba C_{1-4} alkilas, X yra $-O-$, $-S-$, $-NH-$ arba $-CH_2-$, Y yra deguonis arba siera ir chiralinis centras $*$ formulėse (i) arba (ii) yra (S) arba (R) formos arba jų mišinys bet kokiomis proporcijomis, ir

25

Z yra formulių (iv), (v) arba (vi) grupė

30



35

kuriose R^1 ir R^2 yra nepriklausomai parinkti iš vandenilio ir C_{1-4} alkilo, o R^3 yra vandenilis arba C_{1-4} alkilas,

5 ir jo druskos, solvatai bei fiziologiškai funkcionalūs dariniai.

2. Junginys formulės (I) pagal 1 punktą, b e s i s -
k i r i a n t i s tuo, kad
10 joje n yra 1, arba

W yra (i) formulės grupė, arba

Z yra (iv) ar (vi) formulės grupė,
15

ir jo fiziologiškai priimtinos druskos, solvatai ir fiziologiškai funkcionalūs dariniai.

3. Junginys formulės (I) pagal 1 punktą, b e s i s -
20 k i r i a n t i s tuo, kad

n yra 1,

W yra (i) formulės grupė, kurioje R yra vandenilis, X
25 yra -O- ir Y yra deguonis, ir

Z yra grupė formulės (iv) arba (vi), kuriose $R^1=R^2$ ir yra vandenilis arba metilas,

30 ir jo fiziologiškai priimtinos druskos, solvatai ir fiziologiškai funkcionalūs dariniai.

4. Junginys formulės (I) pagal 1 punktą, b e s i s -
k i r i a n t i s tuo, kad jis yra:
35

N,N-dimetil-2-[5-(2-okso-1,3-oksazolin-4-ilmetil)-1H-indol-3-il]etilaminas arba

3-(1-metil-4-piperidil)-5-(2-okso-1,3-oksozolidin-4-ilmetil)-1H-indolas

5 bet kurioje (S) arba (R) formoje, arba jų mišinys bet kokiomis proporcijomis,

arba jų fiziologiškai priimtina druska, solvatas arba fiziologiškai funkcionalūs dariniai.

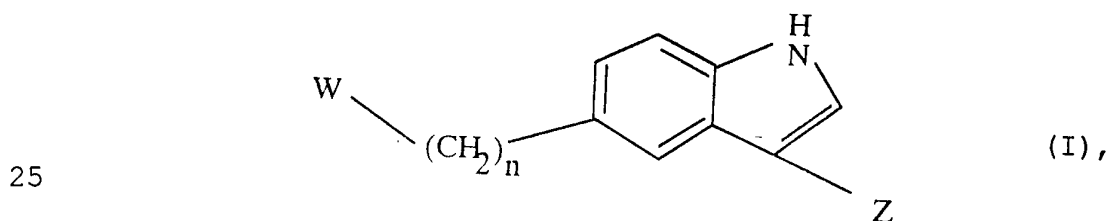
10

5. Junginys formulės (I) pagal 4 punktą, b e s i s - k i r i a n t i s tuo, kad jis yra:

15 (S)-N,N-dimetil-2-[5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indol-3-il]etilaminas arba jo fiziologiškai priimtina druska, solvatas arba fiziologiškai funkcionalus darinys.

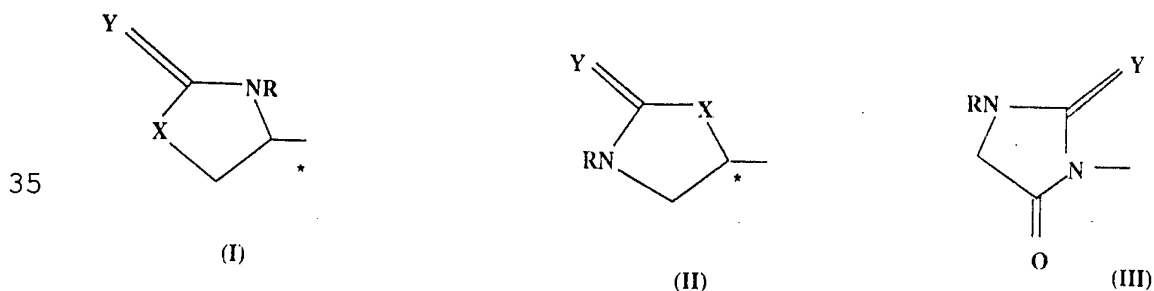
6. Junginio formulės (I) gavimo būdas

20



kurioje n yra sveikas skaičius tarp 0 ir 3; W yra formulės (i), (ii) arba (iii) grupė

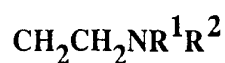
30



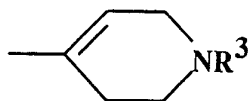
kur R yra vandenilis arba C_{1-4} alkilas, X yra -O-, -S-,
-NH- arba $-CH_2$, y yra deguonis arba siera ir chiralinis
centras * formulėje (i) arba(ii) yra (S) arba(R) formos
5 arba yra jų mišinys bet kokiomis proporcijomis; ir

Z yra formulės (iv), (v) arba (vi) grupė

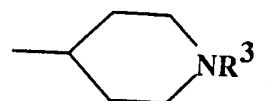
10



(IV)



(V)



(VI)

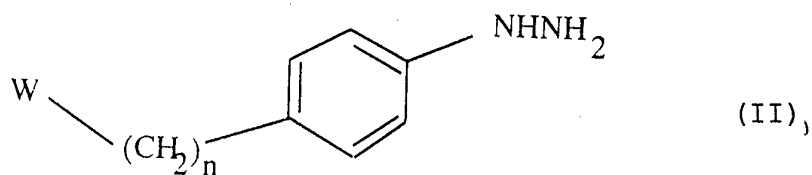
15

kuriose R^1 ir R^2 yra nepriklausomai parinkti iš
vandenilio ir C_{1-4} alkilo ir R^3 yra vandenilis arba C_{1-4}
alkilas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis
susideda iš:

20

(a) tuo atveju, kai Z yra formulės (iv) grupė, (II)
formulės junginys

25



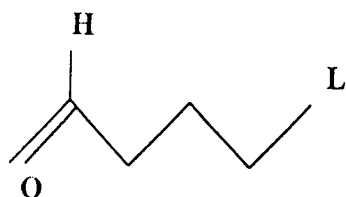
(II),

30

kurioje n ir W yra tokie, kaip apibrėžta anksčiau,
reaguoja su (III) formulės junginiu

35

5



(III)

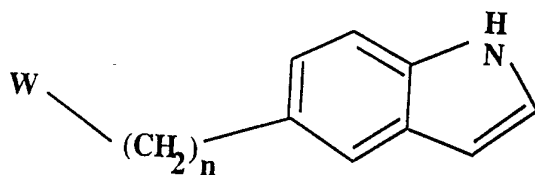
10

arba su jė karbonilo apsaugota forma, kurioje L yra tinkama pasilieianti grupė arba apsaugota amino grupė, kuri gali būti pakeista *in situ* į amino grupę, arba yra NR^1R^2 , kur R^1 ir R^2 yra tokie, kaip apibrėžti anksčiau;

15

(b) tuo atveju, kai Z yra (v) formulės grupė, (XXXI) formulės junginys

20

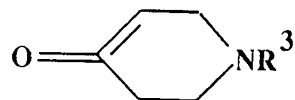


(XXXI),

25

kurioje n ir W yra tokie, kaip apibrėžta anksčiau, reaguoja su (XXVIII) formulės junginiu

30



(XXVIII)

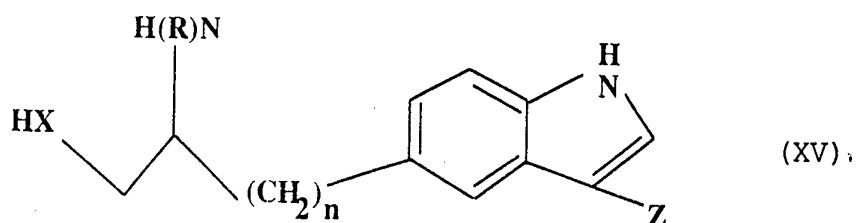
35

kurioje R^3 yra tokie, kaip apibrėžta anksčiau, ir

(c) tuo atveju, kai Z yra formulės (vi) grupė, redukuoja (I) formulės junginį, kurioje n ir W yra

tokie, kaip apibrėžta anksčiau, ir Z yra formulės (v) grupė, arba tuo atveju, kai W yra formulės (i) arba (ii) grupė, (XV) formulės junginys

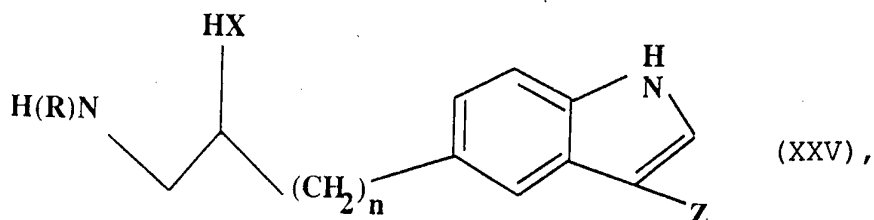
5



10

arba (XXV) formulės junginys

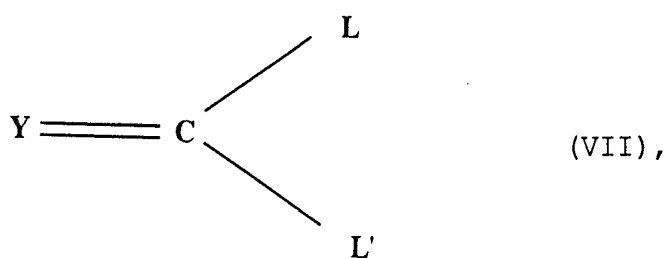
15



20

kuriose n, R ir X yra kaip apibrėžta anksčiau ir Z yra formulės (vi) grupė, reaguoja su (VII) formulės junginiu

25



30

kuriame Y yra toks, kaip apibrėžta anksčiau, o L bei L', kurie gali būti tokie patys arba skirtingi, yra tinkamos pasiliekančios grupės, ir pasirinktinai paverčia taip gautą formulės (I) junginį į atitinkamą druską, solvatą arba fiziologiškai funkcionalų darinį.

35

7. Medikamentas, susidedantis iš aktyvaus agento ir farmaciškai tinkamo nešiklio, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad aktyvus agentas yra (I) formulės
5 junginys pagal bet kurią iš 1-5 punktų arba jo
fiziologiškai priimtina druska, solvatas arba fizio-
logiškai funkcionalus darinys ir gali turėti dar vieną
arba daugiau kitų fiziologiškai aktyvių agentų.
8. Medikamentas pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n -
10 t i s tuo, kad jis yra tabletės arba kapsulės pavidalo.
9. Medikamento, nurodyto 7 ir 8 punktuose, gavimo
būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad
- 15 (a) formulės (I) junginį arba jo fiziologiškai
priimtina druską, solvatą arba fiziologiškai
funkcionalų darinį gauna pagal 6 punktą; ir
- (b) (a) stadijos produktą sumaišo su farmaciškai
20 priimtinu nešikliu ir pasirinktinai vienu arba daugiau
kitų fiziologiškai aktyvių agentų.
10. Būdas pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad turi papildomą stadiją (c), kurioje (b)
25 stadijos mišinį suformuoja į tabletę arba kapsulę.
11. Junginys formulės (I) pagal bet kurią iš 1-5 punktų
arba jo fiziologiškai priimtina druska, solvatas arba
fiziologiškai funkcionalus darinys, skirtas naudoti
30 kaip terapinis agentas.
12. Junginys formulės (I) pagal bet kurią iš 1-5 punktų
arba jo fiziologiškai priimtina druska, solvatas arba
fiziologiškai funkcionalus darinys, skirtas naudoti
35 klinikinės būklės, kuriai nurodomas "5-HT₁-tipo" recep-
toriaus agonistas, profilaktikai ir gydymui.

13. Junginys formulės (I) pagal bet kurią iš 1-5 punktų arba jo fiziologiškai priimtina druska, solvatas arba fiziologiškai funkcionalus darinys, skirtas naudoti migrenos profilaktikai ir gydymui.
5
14. Junginio formulės (I) pagal bet kurią iš 1-5 punktų arba jo fiziologiškai priimtinos druskos, solvato arba fiziologiškai funkcionalaus jų darinio panaudojimas medikamento, skirto klinikinės būklės, kuriai nurodomas "5-HT₁-tipo" receptoriaus agonistas, profilaktikai ir gydymui, gamyboje.
10
15. Junginio formulės (I) pagal bet kurią iš 1-5 punktų arba jo fiziologiškai priimtinos druskos, solvato arba fiziologiškai funkcionalaus darinio panaudojimas medikamento migrenos profilaktikai ir gydymui, gamyboje.
15
16. Junginys formulės (I) pagal 1-5 punktus arba jo fiziologiškai priimtina druska, solvatas arba fiziologiškai funkcionalus darinys, skirtas naudoti terapiškai veiksmingais kiekiais žinduolio klinikinės būklės profilaktikai ir gydymui.
20
17. Junginys pagal 16 punktą, b e s i s k i r i a n - t i s tuo, kad jis skirtas naudoti, kai klinicinei būklei yra nurodytas "5-HT₁-tipo" receptoriaus agonistas.
25
18. Junginys pagal 17 punktą, b e s i s k i r i a n - t i s tuo, kad jis skirtas naudoti migrenos profilaktikai ir gydymui.
30
19. Junginys pagal bet kurią iš 16-18 punktų, b e - s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis skirtas naudoti žmogui.
35