

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3594**

(51) Int.Cl.⁵: **C07D 403/06**

(21) Paraiškos numeris: **IP822**

C07D 403/04

C07D 409/04

C07D 401/14

C07D 403/14

A61K 31/41

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 07 29**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 02 27**

(45) Patent paskelbimo data: **1995 12 27**

(72) Išradėjas:

Raymond Baker, GB

Victor G. Matassa, GB

Leslie J. Street, GB

(73) Patent savininkas:

MERCK SHARP & DOHME LIMITED, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9NU, GB

(74) Patentinis patikėtinis:

Liudmila Gerasimovič, 9, J. Basanavičiaus g. 16/5-41, 2009 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Imidazolo, triazolo ir tetrazolo dariniai

(57) Referatas:

Pakeistų imidazolo, triazolo ir tetrazolo darinių klasė yra selektyvūs agonistai panašiems į 5-HT₁ receptoriams ir todėl yra naudingi, gydant kliniškes būsenas, ypač migreną ir ją lydinčius sutrikimus, kuriems yra taikytinas tokių receptorių selektyvus agonistas.

Šis išradimas aprašo klasę pakeistų imidazolo, triazolo ir tetrazolo darinių, kurie veikia 5-hidroksitriptamino (5-HT) receptorius, būdami taip vadinamų "panašių į 5-HT₁" receptorių selektyvūs agonistai. Tokiu būdu jie yra naudingi gydant kliniškes būkles, kada indikuotini šių receptorių selektyvūs agonistai.

Panašių į 5-HT₁ receptorių agonistai, turintys selektyvų vazokonstrikcinių poveikį, kaip neseniai buvo aprašyta, yra vartojami gydant migreną (žr., pavyzdžiui, A. Doenicke et al., The Lancet, 1988, Vol. 1, 1309-11). Aprašomo išradimo junginiai, būdami selektyvūs panašių į 5-HT₁ receptorių agonistai, yra dėl to ypač vartojami gydant migreną ir panašias būsenas, pvz., mišrų galvos skausmą, lėtinę paroksizminę migreną, galvos skausmą, susijusį su kraujagyslių sutrikimais, įtampos galvos skausmą ir vaikų migreną.

EP Nr. A-0313397 aprašo klasę pakeistų penkianariu heteroalifatiniu žiedu triptamino darinių, kurie yra laikomi specifiniais "panašių į 5-HT₁" ypatingo tipo receptoriams ir tokiu būdu yra laikomi efektyviais terapiniais veiksniais, gydant kliniškes būsenas, kurioms reikalingas toks poveikis, ypač migreną. Tačiau EP Nr. A-0313397 nei aprašo, nei pasiūlo imidazolo, triazolo ir tetrazolo darinių, pateiktų šiame išradime.

Aprašomas išradimas pateikia formulės I junginį arba jo druską ar pirminę vaisto formą:



(I)

kurioje punktyrinis žiedas reiškia dvi negretimas dvi-
gubas jungtis bet kurioje penkiarango žiedo padėtyje;

5 du, trys ar keturi iš V, W, X, Y ir Z yra azotas ir
likusieji yra anglis su sąlyga, kai du iš V, W, X, Y ir Z
yra azotas ir likusieji yra anglis, tada minėti azoto
atomai nėra gretimose padėtyse penkianariame žiede;

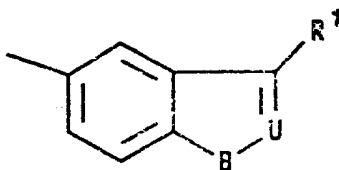
10 A^1 yra vandenilis, angliavandenilis, heterociklinė gru-
pė, halogenas, cianas, trifluormetilas, $-OR^x$, $-SR^x$,
 $-NR^xR^y$, $-NR^xCOR^y$, $-NR^xCO_2R^y$, $-NR^xSO_2R^y$ ar $-NR^zCTNR^xR^y$;

15 A^2 yra nesurišta elektronų pora, kai keturi iš V, W, X,
Y ir Z yra azotas ir likęs yra anglis; arba kai du ar
trys iš V, W, X, Y ir Z yra azotas ir likęs yra anglis,
 A^2 yra vandenilis, angliavandenilis, heterociklinė gru-
pė, halogenas, cianas, trifluormetilas, $-OR^x$, $-SR^x$,
 $-NR^xR^y$, $-NR^xCOR^y$, $-NR^xCO_2R^y$, $-NR^xSO_2R^y$ ar $-NR^zCTNR^xR^y$;

20 E yra jungtis ar linijinė arba šakota alkileno gran-
dinė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų;

F yra grupė, kurios formulė

25



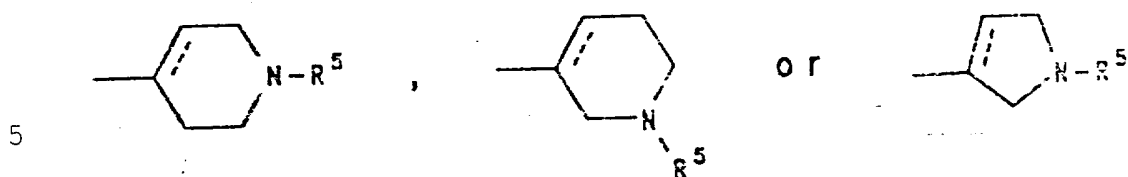
30

U yra azotas arba $C-R^2$;

B yra deguonis, sieros arba $N-R^3$;

R^1 yra $-CH_2.CHR^4.NR^5R^6$ arba grupė, kurios formulė

35



kurioje punktyrinė linija yra nebūtinai cheminė jungtis;

10 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 ir R^7 nepriklausomai reiškia vandenilį arba C_{1-6} alkilą;

15 R^x ir R^y nepriklausomai reiškia vandenilį, angliavandenilį ar heterociklinę grupę arba R^x ir R^y kartu reiškia C_{2-6} alkileno grupę;

R^z yra vandenilis, angliavandenilis arba heterociklinė grupė;

20 T yra deguonis, siera arba grupė, kurios formulė $=N.G$; ir

25 G yra angliavandenilis, heterociklinė grupė arba elektronus atitraukianti grupė.

Aprašomas išradimas taip pat pateikia junginius, kurių formulė I minėta anksčiau, kai trys arba keturi iš V, W, X, Y ir Z yra azotas ir likę yra anglis;

30 A^2 yra nesurišta elektronų pora, kai keturi iš V, W, X, Y ir Z yra azotas ir likę yra anglis; arba kai trys iš V, W, X, Y ir Z yra azotas ir likusieji yra anglis, A^2 yra vandenilis, angliavandenilis, heterociklinė grupė, halogenas cianas, trifluormetilas, $-OR^x$, $-SR^x$, $-NR^xR^y$,
35 $-NR^xCOR^y$, $-NR^xCO_2R^y$, $-NR^xSO_2R^y$ ar $NR^zCTNR^xR^y$; ir

A^1 , E, F, R^x , R^y , R^z ir T yra apibrėžti anksčiau.

Vartojant medicinoje junginių, kurių formulė I, druskos bus netoksiškos, farmakologiškai priimtinos druskos.

5 Tačiau kitos druskos gali būti naudingos, gaunant šiame išradime aprašomus junginius arba jų netoksiškas, farmakologiškai priimtinas druskas. Šio išradimo junginių tinkamos farmakologiškai priimtinos druskos aprėpia druskas, kurios, pavyzdžiui, gali būti gautos, su-

10 maišant išradime aprašyto junginio tirpalą su tirpalu farmakologiškai priimtinos netoksiškos rūgšties, būtent druskos rūgšties, fumaro rūgšties, maleino rūgšties, gintaro rūgšties, acto rūgšties, benzoinės rūgšties, oksalo rūgšties, citrinų rūgšties, vyno rūgšties, ang-

15 lies rūgšties arba fosforo rūgšties. Juolab, kai išradime aprašyti junginiai turi rūgštinę dalelę, jų tinkamos farmakologiškai priimtinos druskos gali aprėpti šarminių metalų druskas, pvz. natrio ar kalio druskas; žemės šarminių metalų druskas, pvz. kalcio ar

20 magnio druskas; ir druskas, sudarytas su tinkamais organiniais ligandais, pvz. ketvirtines amonio druskas.

Čia vartojamas terminas "angliavandenilis" aprėpia linijinės grandinės, šakotas ar žiedines grupes, turinčias iki 18 anglies atomų, tinkamesnės iki 15 anglies atomų ir tinkamiausios iki 12 anglies atomų. Tinkamos angliavandenilio grupės apima C_{1-6} alkilą, C_{2-6} alkenilą, C_{2-6} alkinilą, C_{3-7} cikloalkilą, C_{3-7} cikloalkil(C_{1-6})alkilą, arilą ir aril(C_{1-6})alkilą.

30

Čia vartojama sąvoka "heterociklinė grupė" apima ciklines grupes, turinčias iki 18 anglies atomų ir bent vieną heteroatomą, pirmenybė teikiama pasirinktam iš deguonies, azoto ir sieros. Tinkamesnė heterociklinė grupė turi iki 15 anglies atomų ir tinkamiausia iki 12 anglies atomų, ir teikiama pirmenybė sujungtai per anglį. Tinkamų heterociklinių grupių pavyzdžiai yra C_{3-7}

35

heterocikloalkilo, C_{3-7} heterocikloalkil(C_{1-6})alkilo, heteroarilo ir heteroaril(C_{1-6})alkilo grupės.

5 Tinkamos alkilo grupės yra linijinės grandinės ir šakotos alkilo grupės, turinčios nuo 1 iki 6 anglies atomų. Tipiški pavyzdžiai yra metilo ir etilo grupės bei linijinės grandinės ar šakotos propilo ir butilo grupės. Ypatingos alkilo grupės yra metilas, etilas ir t-butilas.

10

Tinkamos alkenilo grupės yra linijinės grandinės ir šakotos alkenilo grupės, turinčios nuo 2 iki 6 anglies atomų. Tipiški pavyzdžiai yra vinilo ir alilo grupės.

15

Tinkamos alkinilo grupės yra linijinės grandinės ir šakotos alkinilo grupės, turinčios nuo 2 iki 6 anglies atomų. Tipiški pavyzdžiai yra etinilo ir propargilo grupės.

20

Tinkamos cikloalkilo grupės yra grupės, turinčios nuo 3 iki 7 anglies atomų. Ypatingos cikloalkilo grupės yra ciklopropilas bei cikloheksilas.

Ypatinga arilo grupė yra fenilas.

25

Ypatingos aril(C_{1-6})alkilo grupės yra benzilas, fenetilas ir fenilpropilas.

30

Tinkamos heterocikloalkilo grupės yra azetidino, piroolidino, piperidino, piperazino ir morfolino grupės.

35

Tinkamos heteroarilo grupės yra piridino, chinolino, izochinolino, piridazino, pirimidino, pirazino, pirano, furano, benzofurano, dibenzofurano, tienino, benztienino, imidazolino, oksadiazolino ir tiadiazolino grupės.

Ypatingos heteroaril(C_{1-6}) alkilo grupės yra pirdilmetilas ir pirazinilmetilas.

5 Angliavandenilio ir heterociklinė grupės savo ruožtu gali būti nebūtinai pakeistos viena arba daugiau grupių, pasirinktų iš C_{1-6} alkilo, adamantilo, fenilo, halogeno, C_{1-6} halogenalkilo, C_{1-6} aminoalkilo, trifluor-
 10 metilo, hidroksilo, C_{1-6} alkoksilo, ariloksilo, keto, C_{1-3} alkilendioksilo, nitro, ciano, karboksilo, C_{2-6} alkoksikarbonilo, C_{2-6} alkoksikarbonil(C_{1-6})alkilo, C_{2-6} alkilkarboniloksilo, arilkarboniloksilo, C_{2-6} alkilkarbonilo, arilkarbonilo, C_{1-6} alkiltio, C_{1-6} alkilsulfinilo, C_{1-6} alkilsulfonilo, arilsulfonilo, $NR^V R^W$, $NR^V COR^W$, $-NR^V CO_2 R^W$, $-NR^V SO_2 R^W$, $CH_2 NR^V SO_2 R^W$, $-NHCONR^V R^W$, $-CONR^V R^W$, $-SO_2 NR^V R^W$ ir $-CH_2 SO_2 NR^V R^W$, kuriose R^V ir R^W nepriklausomai reiškia vandenilį, C_{1-6} alkilą, arilą arba aril(C_{1-6})alkilą ar R^V bei R^W kartu reiškia C_{2-6} alkileno grupę.

20 Kai R^X ir R^Y arba R^V bei R^W kartu reiškia C_{2-6} alkileno grupę, ši grupė gali būti etileno, butileno, propileno, pentametileno arba heksametileno grupė, pirmenybę teikiant butileniui ar pentametileniui.

25 Kai grupė G yra elektronus atitraukianti grupė, tinkama grupė yra ciano, nitro, $-COR^X$, $-CO_2 R^X$ arba $-SO_2 R^X$, kur R^X yra apibrėžta anksčiau.

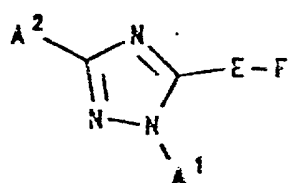
30 Čia vartojamas terminas "halogenas" aprėpia fluorą, chlorą, bromą ir jodą, ypač fluorą.

I aprašomo išradimo sritį įeina anksčiau minėtos I formulės junginių pirminės vaistų formos. Apskritai tokios pirminės vaistų formos bus junginių, kurių formulė I, funkciniai dariniai, kurie greitai pereina in vivo į reikalingą junginį, kurio formulė I. Įprastiniai būdai, pasirinkti ir gauti tinkamus pirminių vaistų formų da-

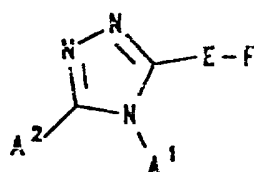
rinius, yra aprašyti, pavyzdžiui, "Design of Prodrugs", red. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

5 Kai išradime aprašyti junginiai turi bent vieną asimetrinį centrą, jie atitinkamai gali egzistuoti kaip enantiomerai. Kai išradime aprašyti junginiai turi du ar daugiau asimetrinių centrų, jie gali papildomai egzistuoti kaip diastereoizomerai. Turi būti suprantama, kad į aprašomo išradimo sritį įeina visi
10 tokie izomerai ir jų mišiniai.

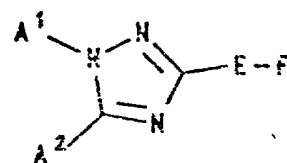
Suprantama, kad imidazolo, triazolo ir tetrazolo žiedai, kurių formulė I, gali egzistuoti kaip eilė įprastinių formų. Jas tinkamai gali išreikšti sekančios
15 formulės nuo IA iki IT:



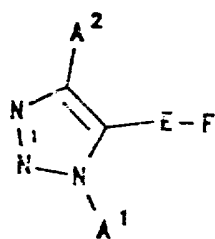
(IA)



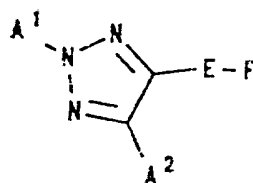
(IB)



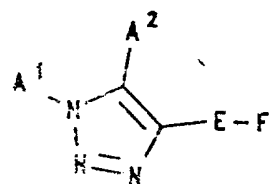
(IC)



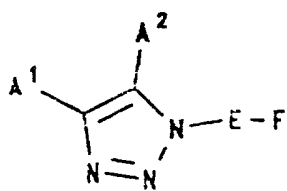
(ID)



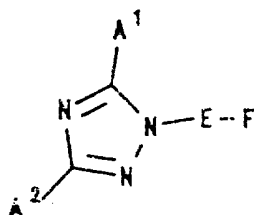
(IE)



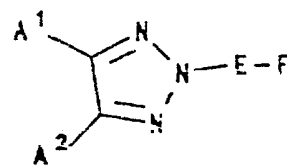
(IF)



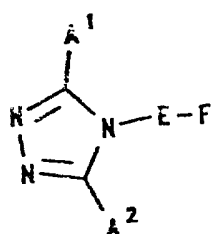
(IG)



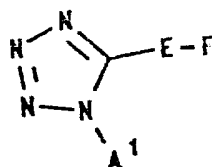
(IH)



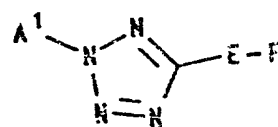
(IJ)



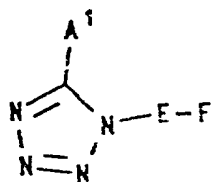
(IK)



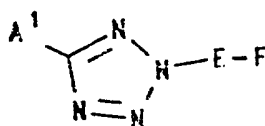
(IL)



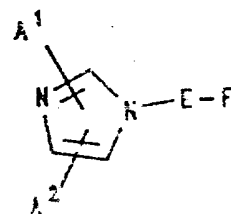
(IM)



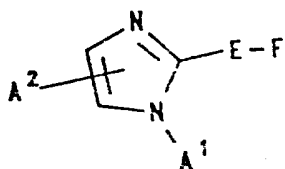
(IN)



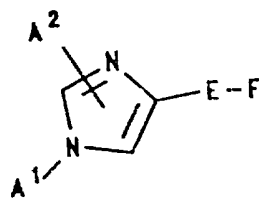
(IP)



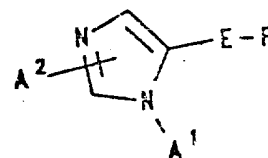
(IQ)



(IR)



(IS)



(IT)

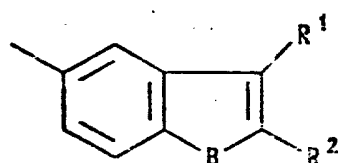
kuriose A¹, A², E ir F yra anksčiau apibrėžtos. Formules I tinkamesni imidazolo, triazolo ir tetrazolo žiedai yra

žiedai, kuriuos išreiškia formulės IA, IC, IG, IH, IL, IM, IN, IP ir IQ, paminėtos anksčiau, ypač IH.

Alkileno grandinė E gali būti, pavyzdžiui, metilenas, etilenas, 1-metiletilenas, propilenas ar 2-metilpropilenas. Alternatyviai, grupė E gali reikšti tokią viengubą jungtį, kad grupė F formulėje I yra prijungta tiesiogiai prie penkianario heteroaromatinio žiedo.

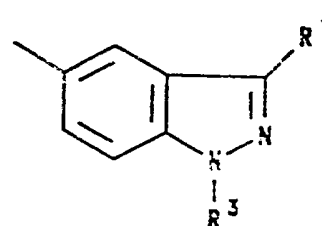
Tinkama grupė F yra indolo, benzofurano arba ben-zotiofeno dalelė formulėje FA ar indazolo dalelė formulėje FB:

15



20

(FA)

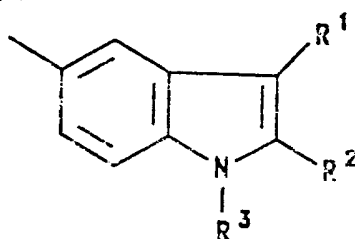


(FB)

kurioje B, R¹, R² ir R³ yra apibrėžtos anksčiau.

geriau, kai grupė F yra indolo dalelė struktūroje FC:

30



35

(FC)

kurioje R^1 , R^2 ir R^3 yra apibrėžtos anksčiau, ypač kur R^2 ir R^3 abu yra vandenilis.

Suprantama, kai keturios iš V, W, X, Y ir Z yra azotas
 5 ir likęs yra anglis, pvz., kai žiedas, kurio formulė I, yra tetrazolo žiedas, tada grupė A^2 bus nesurišta elektronų pora. Priešingu atveju, A^1 ir A^2 nepriklausomai reiškia vandenilį, angliavandenilį, heterociklinę grupę, halogeną, cianą, trifluormetilą, $-OR^x$,
 10 $-SR^x$, $-NR^xR^y$, $-NR^xCOR^y$, $-NR^xCO_2R^y$, $-NR^xSO_2R^y$ ar $-NR^xCTNR^yR^z$.

Tinkamos reikšmės grupėms A^1 ir/arba A^2 yra C_{1-6} alkilas, C_{3-7} cikloalkilas, arilas, aril(C_{1-6})alkilas, C_{3-7} heterocikloalkilas, heteroarilas arba heteroaril(C_{1-6})alkilas, bet kuri iš šių grupių gali būti nebūtinai pakeista; taip pat vandenilis, halogenas, cianas, trifluormetilas, C_{1-6} alkoksi, C_{1-6} alkiltio ar $-NR^xR^y$, kur R^x ir R^y yra apibrėžtos anksčiau. Grupių A^1 ir/arba A^2 tinkami nebūtinų pakaitų pavyzdžiai yra trifluormetilas, C_{1-6} alkoksi, C_{2-6} alkoksikarbonilas, C_{2-6} alkilkarbonilas, C_{1-6} alkilsulfonilas, arilsulfonilas, amino, mono- ar di(C_{1-6})alkilamino, C_{2-6} alkilkarbonilamino, arilkarbonilamino, C_{2-6} alkoksikarbonilamino, C_{1-6} alkilsulfonilamino, arilsulfonilamino, C_{1-6} alkilsulfonilaminometilas, aminokarbonilamino, mono- ar di(C_{1-6}) alkilaminokarbonilamino, mono- ar diarilaminokarbonilamino, pirolidilkarbonilamino, aminokarbonilas, mono- ar di(C_{1-6})alkilaminokarbonilas, C_{1-6} alkilaminosulfonilas, aminosulfonilmetilas bei mono- ar di(C_{1-6})alkilaminosulfonilmetilas.
 30

Ypatingos A^1 ir/arba A^2 reikšmės yra vandenilis, metilas, metoksimetilas, aminometilas, dimetilaminometilas, acetilaminometilas, benzoilaminometilas, t-butoksikarbonilaminometilas, metilsulfonilaminometilas, fenilsulfonilaminometilas, aminokarbonilmetilas, etilas, aminoetilas, acetilaminoetilas, benzoilaminoeti-

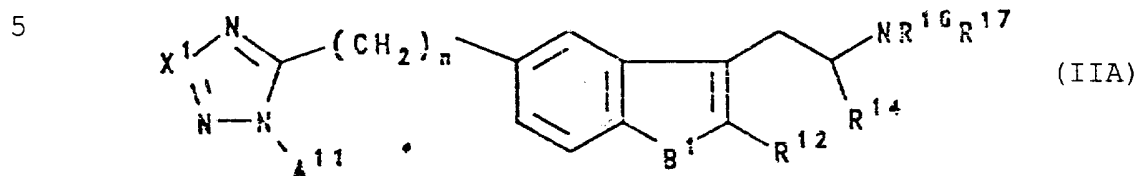
las, metoksikarbonilaminoetilas, etoksikarbonilamino-
 etilas, t-butoksikarbonilaminoetilas, metilsulfonilami-
 noetilas, aminokarbonilaminoetilas, metilaminokarbonil-
 aminoetilas, t-butilaminokarbonilaminoetilas, fenilami-
 5 nokarbonilaminoetilas, pirolidilkarbonilaminoetilas,
 ciklopropilas, fenilas, metilsulfonilaminofenilas, ami-
 nokarbonilfenilas, metilaminokarbonilfenilas, metilsul-
 fonilaminometilfenilas, aminosulfonilmetilfenilas, me-
 tilaminosulfonilmetilfenilas, dimetilaminosulfonilme-
 10 tilfenilas, benzilas, trifluormetilbenzilas, metok-
 sibenzilas, acetilaminobenzilas, metilsulfonilamino-
 benzilas, aminokarbonilaminobenzilas, aminokarbonil-
 benzilas, metilaminokarbonilbenzilas, metilsulfonil-
 benzilas, metilaminosulfonilbenzilas, piridilmetilas,
 15 metoksipiridilmetilas, amino, metilamino, benzilamino,
 dimetilamino, t-butoksikarbonilaminoetilamino ir metil-
 sulfonilaminoetilamino.

Pirmenybė teikiama, kai A^1 ir/arba A^2 reikšmės yra
 20 vandenilis, metilas, etilas, benzilas ir aminos.

Būdingos R^1 reikšmės yra aminoetilas, N-metilami-
 noetilas, N,N-dimetilaminoetilas, 4-piperidilas, 1-me-
 til-4-piperidilas, 3-pirolidinilas ir 1-metil-3-piro-
 25 lidinilas.

Pirmenybė teikiama, kai grupių nuo R^2 iki R^7 reikšmės
 yra vandenilis ir metilas.

30 Šio išradimo junginių ypatingą poklasį aprašo jun-
 giniai, kurių formulė IIA, bei jų druskos ir pirminės
 vaistų formos:



10

kurioje

X^1 yra azotas ar $A^{12}-C$;

n yra nulis, 1, 2 ar 3;

15 B^1 yra deguonis, siera ar $N-R^{13}$;

A^{11} ir A^{12} nepriklausomai reiškia C_{1-6} alkilą, C_{2-6} alkenilą, C_{2-6} alkinilą, C_{3-7} cikloalkilą, arilą, aril(C_{1-6})alkilą, C_{3-7} heterocikloalkilą, heteroarilą arba heteroaril(C_{1-6})alkilą, bet kuri iš šių grupių gali būti nebūtinai pakeista; vandenilį, halogeną, cianą, trifluormetilą, C_{1-6} alkoksilą, C_{1-6} alkiltio arba $-NR^xR^y$;

20

R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{16} ir R^{17} nepriklausomai reiškia vandenilį ar C_{1-6} alkilą; ir

25

R^x ir R^y nepriklausomai reiškia vandenilį, angliavandenilį ar heterociklinę grupę arba R^x bei R^y kartu reiškia C_{2-6} alkileno grupę.

30

Tinkami grupių A^{11} ir A^{12} nebūtinų pakaitų pavyzdžiai yra trifluormetilas, C_{1-6} alkoksi, C_{2-6} alkoksikarbonilas, C_{2-6} alkilkarbonilas, C_{1-6} alkilsulfonilas, arilsulfonilas, amino, mono- ar di(C_{1-6})alkilamino, C_{2-6} alkilkarbonilamino, arilkarbonilamino, C_{2-6} alkoksikarbonilamino, C_{1-6} alkilsulfonilamino, arilsulfonil-

35

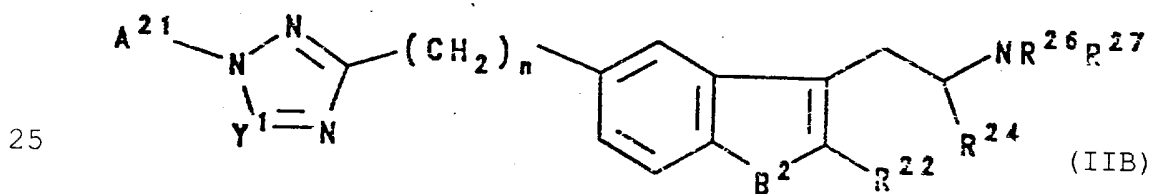
amino, C_{1-6} alkilsulfonilaminometilas, aminokarbonilamino, mono- ar $di(C_{1-6})$ alkilaminokarbonilamino, mono- ar diarilaminokarbonilamino, pirolidilkarbonilamino, aminokarbonilas, mono- ar $di(C_{1-6})$ alkilaminokarbonilas, C_{1-6} alkilaminosulfonilas, aminosulfonilmetilas ir mono- ar $di(C_{1-6})$ alkilaminosulfonilmetilas.

A^{11} ir A^{12} ypatingos reikšmės formulėje IIA yra vandenilis, metilas, etilas, benzilas ir aminos. Kai X_1 yra $A^{12}-C$, tai geriau, kai grupė A^{11} yra vandenilis arba metilas.

Geriau, kai R^{12} , R^{13} ir R^{14} kiekviena reiškia vandenilį. Geriau, kai R^{16} ir R^{17} reikšmės formulėje IIA yra vandenilis ar metilas.

Šio išradimo junginių kitas poklasis yra junginiai, kurių formulė IIB, jų druskos bei pirminės vaistų formos:

20



30

kurioje

Y^1 yra azotas ar $A^{22}-C$;

n yra nulis, 1, 2 ar 3;

35 B^2 yra deguonis, siera arba $N-R^{23}$;

5 A^{21} ir A^{22} nepriklausomai reiškia C_{1-6} alkilą, C_{2-6} alkenilą, C_{2-6} alkinilą, C_{3-7} cikloalkilą, arilą, aril(C_{1-6}) alkilą, C_{3-7} heterocikloalkilą, heteroarilą ar heteroaril(C_{1-6}) alkilą, bet kuri iš šių grupių gali būti nebūtinai pakeista; arba vandenilį, halogeną, cianą, trifluormetilą, C_{1-6} alkoksilą, C_{1-6} alkiltio ar $-NR^xR^y$;

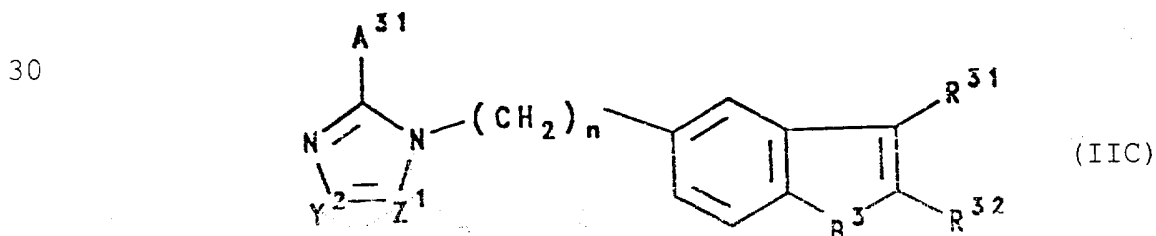
10 R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{26} ir R^{27} nepriklausomai reiškia vandenilį arba C_{1-6} alkilą; ir

R^x ir R^y nepriklausomai reiškia vandenilį, angliavandenilį ar heterociklinę grupę arba R^x bei R^y kartu reiškia C_{2-6} alkileno grupę.

15 Nebūtinų pakaitų pavyzdžiai grupėms A^{21} ir A^{22} atitinka tuos, kurie nurodyti grupėms A^{11} ir A^{12} anksčiau minėtoje formulėje IIA. Ypatingos reikšmės A^{21} ir A^{22} formulėje IIB yra vandenilis, metilas, etilas ir benzilas.

20 Geriau, kai R^{22} , R^{23} ir R^{24} kiekvienas reiškia vandenilį. Teikiama pirmenybė, kai R^{26} ir R^{27} reikšmės formulėje IIB yra vandenilis ir metilas.

25 Dar vieną išradime aprašomų junginių poklasį sudaro junginiai, kurių formulė IIC, jų druskos bei pirminės vaistų formos:



kurioje

Y^2 yra azotas arba $A^{32}-C$;

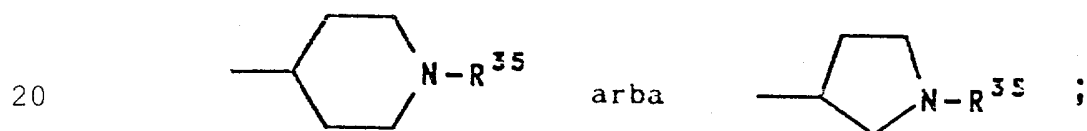
Z^1 yra azotas ar CH ;

5 n yra nulis, 1, 2 ar 3;

B^3 yra deguonis, siera ar $N-R^{33}$;

A^{31} ir A^{32} nepriklausomai reiškia C_{1-6} alkilą, C_{2-6} alkenilą, C_{2-6} alkinilą, C_{3-7} cikloalkilą, arilą, aril(C_{1-6}) alkilą, C_{3-7} heterocikloalkilą, heteroarilą arba heteroaril(C_{1-6}) alkilą, bet kuri iš šių grupių gali būti nebūtinai pakeista; arba vandenilį, halogeną, cianą, trifluormetilą, C_{1-6} alkoksilą, C_{1-6} alkiltio ar $-NR^xR^y$;

15 R^{31} yra $-CH_2CHR^{34}NR^{36}R^{37}$ arba grupė, kurios formulė



25 R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} , R^{36} ir R^{37} nepriklausomai reiškia vandenilį arba C_{1-6} alkilą; ir

R^x ir R^y nepriklausomai reiškia vandenilį, angliavandenilį arba heterociklinę grupę ar R^x bei R^y abu reiškia C_{2-6} alkileno grupę.

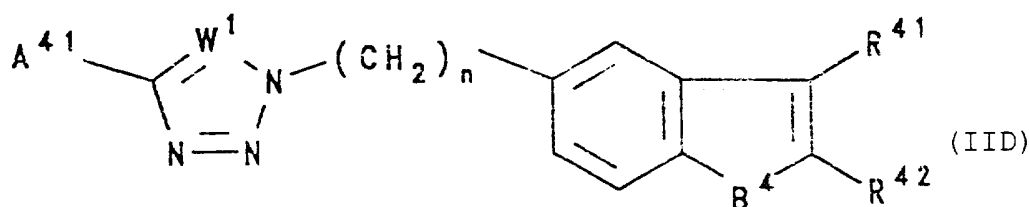
Nebūtinų pakaitų pavyzdžiai grupėms A^{31} ir A^{32} atitinka tuos, kurie nurodyti grupėms A^{11} ir A^{12} anksčiau minėtoje formulėje IIA. Ypatingos reikšmės A^{31} ir A^{32} formulėje IIC yra vandenilis, metilas ir aminas.

Geriau, kai R^{32} , R^{33} ir R^{34} kiekvienas reiškia vandenilį. Pirmenybė teikiama reikšmėms, kai R^{35} , R^{36} ir R^{37} yra vandenilis ir metilas.

- 5 Dar kitą išradime aprašomų junginių poklasį sudaro junginiai, kurių formulė IID, jų druskos bei pirminės vaistų formos:

10

15



20

kai

W^1 yra azotas ar $C-A^{42}$;

n yra nulis, 1, 2 ar 3;

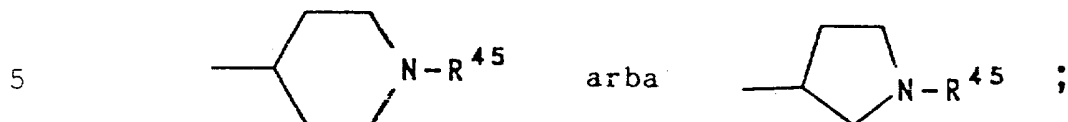
B^4 yra deguonis, siera ar $N-R^{43}$;

25

A^{41} ir A^{42} nepriklausomai reiškia C_{1-6} alkilą, C_{2-6} alkenilą, C_{2-6} alkinilą, C_{3-7} cikloalkilą, arilą, aril(C_{1-6}) alkilą, C_{3-7} heterocikloalkilą, heteroarilą arba heteroaril(C_{1-6})alkilą, bet kuri iš šių grupių gali būti nebūtinai pakeista; arba vandenilį, halogeną, cianą, trifluormetilą, C_{1-6} alkoksilą, C_{1-6} alkiltio ar $-NR^xR^y$;

30

R^{41} yra $-CH_2$, CHR^{44} , $NR^{46}R^{47}$ arba grupė, kurios formulė



10 R^{42} , R^{43} , R^{44} , R^{45} , R^{46} ir R^{47} nepriklausomai reiškia vandenilį ar C_{1-6} alkilą; ir

R^x ir R^y nepriklausomai reiškia vandenilį, angliavandenilį ar heterociklinę grupę arba R^x bei R^y abu reiškia C_{2-6} alkileno grupę.

15 Nebūtinių pakaitų pavyzdžiai grupėms A^{41} ir A^{42} atitinka pakaitus, nurodytus grupėms A^{11} ir A^{12} anksčiau minėtoje formulėje IIA. Ypatingos reikšmės A^{41} ir A^{42} formulėje IID yra vandenilis ir metilas.

20 Geriau, kai R^{42} ir R^{43} ir R^{44} kiekviena yra vandenilis. Teikiama pirmenybė, kai R^{45} , R^{46} ir R^{47} yra vandenilis ir metilas.

25 Specifiniai šiame išradime aprėpiami junginiai yra:

2-[5-(2-benziltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il]etilaminas; 2-[5-(1-benziltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il]etilaminas; N,N-dimetil-2-[5-(1-metiltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il]etilaminas;

N,N-dimetil-2-[5-(2-metiltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il]etilaminas;

35 N,N-dimetil-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il]etilaminas;

N,N-dimetil-2-[5-(tetrazol-2-ilmetil)-1H-indol-3-il]
etilaminas;

5 N,N-dimetil-2-[5-(tetrazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il]
etilaminas;

N,N-dimetil-2-[5-(1-metil-1,2,4-triazol-5-ilmetil)-1H-
indol-3-il] etilaminas;

10 N,N-dimetil-2-[5-(1-metil-1,2,4-triazol-3-ilmetil)-1H-
indol-3-il] etilaminas;

N,N-dimetil-2-[5-(1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-
il] etilaminas;

15 3-(2-aminoetil)-5-(1-metiltetrazol-5-il)-benzo[b] tio-
fenas;

20 3-(2-aminoetil)-5-(2-metiltetrazol-5-il)-benzo[b] tio-
fenas;

3-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-5-(2-metiltetrazol-5-il)-
benzo[b] tiofenas;

25 N,N-dimetil-2-[5-(2-metilimidazol-1-ilmetil)-1H-indol-
3-il] etilaminas;

N,N-dimetil-2-[5-(imidazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il]
etilaminas;

30 N,N-dimetil-2-[5-(2-metilimidazol-1-il)-1H-indol-3-il]
etilaminas;

35 N,N-dimetil-2-[5-(2-etiltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-
il] etilaminas;

N,N-dimetil-2-[5-(1-etiltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il] etilaminas;

5 N,N-dimetil-2-[5-(1,2,4-triazol-1-il)-1H-indol-3-il] etilaminas;

1-metil-4-[5-(2-metilimidazol-1-il)-1H-indol-3-il] piperidinas;

10 1-metil-4-[5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il] piperidinas;

4-[5-(2-metilimidazol-1-il)-1H-indol-3-il] piperidinas;

15 4-[5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-14 indol-3-il] piperidinas

3-[5-(2-metilimidazol-1-il)-1H-indol-3-il] pirolidinas;

20 1-metil-3-[5-(2-metilimidazol-1-il)-1H-indol-3-il] pirolidinas;

4-[5-(imidazol-1-il)-1H-indol-3-il] piperidinas;

25 4-[5-(1,2,3-triazol-1-il)-1H-indol-3-il] piperidinas;

1-metil-4-[5-(imidazol-1-il)-1H-indol-3-il] piperidinas;

30 1-metil-4-[5-(1,2,3-triazol-1-il)-1H-indol-3-il] piperidinas;

1-metil-3-[5-(1,2,3-triazol-1-il)-1H-indol-3-il] pirolidinas;

35 1-metil-3-[5-(2-metilimidazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il] pirolidinas;

1-metil-3-[5-(imidazol-1-il)-1H-indol-3-il]pirolidinas;

1-metil-3-[5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il]pirolidinas;

5

1-metil-3-[5-(imidazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il]pirolidinas;

10

N,N-dimetil-2-[5-(2-aminoimidazol-1-il)-1H-indol-3-il]etilaminas;

N,N-dimetil-2-[5-(2-aminoimidazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il]etilaminas;

15

N-metil-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il]etilaminas;

ir jų druskos bei pirminės vaistų formos.

20

Išradimas taip pat pateikia farmakologines kompozicijas, turinčias vieną ar daugiau šio išradimo junginių kartu su farmakologiškai priimtiniu nešikliu. Geriau, kai šios kompozicijos būna vienetinio dozavimo formos, būtent tabletės, piliulės, kapsulės, milteliai, granulės, sterilūs parenteraliniai tirpalai ar suspensijos, dozuoti aerozoliai ar pulverizuojami skysčiai, lašai, ampulės, autoinjekcinės priemonės ar supozitorijos; skiriama oraliniam, parenteraliniam, intranazaliniam, sublingvaliniam ar rektaliniam vartojimui arba vartoti inhaliuojant bei įpučiant. Paruošiant kietas kompozicijas, būtent tabletes, pagrindinis aktyvus ingredientas yra sumaišomas su farmakologiniu nešikliu, t.y. įprastiniais tablečių ingredientais, būtent kukurūzų krakmolu, laktoze, sacharoze, sorbitoliu, talku, 25 stearinine rūgštimi, magnio stearatu, dikalcio fosfatu ar dervomis bei kitais farmakologiniais skiedikliais, t.y. vandeniu, kad susiformuotų kieta tabletinė 35

(preformulation) kompozicija, turinti aprašomo išradimo junginio ar jo netoksiškos farmakologiškai priimtinos druskos homogeninį mišinį. Kai kalbama apie šias tabletes (preformulation) kompozicijas kaip homogenines, turima omenyje, kad aktyvus ingradientas yra pasiskirstęs taip vienodai po kompoziciją, kad kompozicija gali būti lengvai padalinama į lygias veiklias vienetines dozavimo formas, būtent tabletes, piliules ir kapsules. Ši kieta tabletinė (preformulation) kompozicija tada yra padalinama į vienetines dozavimo formas to tipo, kaip aprašyta anksčiau, turinčias nuo 0,1 iki maždaug 500 mg aktyvaus ingrediento, aprašyto išradime. Naujos kompozicijos tabletės arba piliulės gali būti padengtos arba kitaip apdorotos, norint turėti dozavimo formą, užtikrinančią prailginto veikimo privalumą. Pavyzdžiui, tabletėje arba piliulėje gali būti vidinės ir išorinės dozės komponentas, kai pastarasis yra apvalkalo formoje ant ankstesniojo. Du komponentai gali būti atskirti enteriniu sluoksniu, kuris įgalina pasipriešinti desintegracijai skrandyje ir leidžia vidiniam komponentui patekti nepaliestam į dvylikapirštę žarną arba vėliau atsipalaiduoti. Įvairios medžiagos gali būti naudojamos tokiems enteriniams sluoksniams arba apdangalams, tokios medžiagos aprėpia eilę polimerinių rūgščių ir polimerinių rūgščių mišinių su tokiomis medžiagomis kaip šelakas, cetilo alkoholis ir celiuliozės acetatas.

Skystos formos, į kurias gali būti įdėtos naujos aprašomo išradimo kompozicijos, skirtos išgerti ar injekuoti, yra vandeniniai tirpalai, tinkami aromatiniai sirupai, vandeninės ar aliejinės suspensijos bei aromatinės emulsijos su valgomais aliejais, būtent medvilnės aliejumi, sezamo aliejumi, kokoso aliejumi arba žemės riešutų aliejumi, taip pat eliksyras ir kitos farmacinės priemonės. Tinkami disperguojantys ar suspenduojantys agentai vandeninėms suspensijoms yra

sintetinės bei natūralios dervos, būtent tragakanto, akacijos, alginato, dekstrano, natrio karboksimetilceliuliozės, metilceliuliozės, polivinilpirolidono ar želatinos.

5

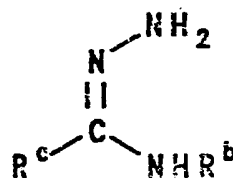
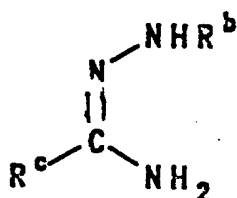
Gydant migreną tinkamas dozavimo lygis yra apie 0,01 iki 250 mg/kg per parą, geriau apie 0,05 iki 100 mg/kg per parą, o ypatingas - apie 0,05 iki 5 mg/kg per parą. Junginiai gali būti vartojami nuo 1 iki 4 kartų per

10

dieną. Šio išradimo 1,2,4-triazolo junginiai gali būti gauti būdu, kai reaguoja aktyvus karboksi rūgšties darinys, kurio formulė $R^a\text{-CO}_2\text{H}$ su junginiu, kurio formulė III arba formulė IV, arba jų druska:

15

20



25

(III)

(IV)

kuriose vienas iš R^a , R^b ir R^c yra grupė, kurios formulė A^1 , kitas yra grupė, kurios formulė A^2 ir trečias yra grupė, kurios formulė -E-F , kaip anksčiau apibūdinta aprašyme prie formulės I.

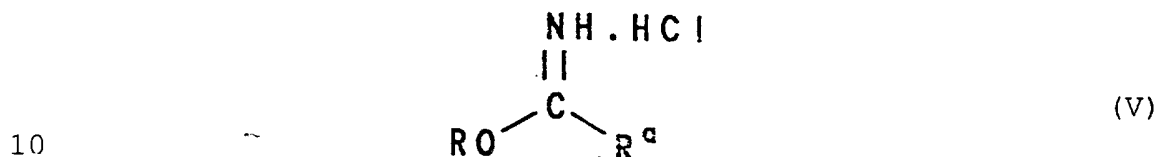
30

Tinkami aktyvūs rūgšties $R^a\text{-CO}_2\text{H}$ dariniai yra esteriai, pavyzdžiui C_{1-4} alkilo esteriai; tioesteriai, pavyzdžiui piridiltioesteriai; rūgščių anhidridai, pavyzdžiui $(R^a\text{-CO})_2\text{O}$; rūgščių halogenidai, pavyzdžiui rūgščių

35

chloridai; ortoesteriai; ir pirminiai, antriniai ir tretiniai aminai.

5 Turintis pirmenybę aktyvus rūgšties R^a -CO₂H darinys yra imino eterio darinys, kurio formulė V:



kurioje R yra C₁₋₄ alkilas.

15 Reagentas, kurio formulė III, gali būti pagamintas in situ reakcijos mišinyje. Pavyzdžiui, reakcija gali būti vykdoma veikiant aukščiau nurodytą V formulės junginį alkilhidrazinu, pavyzdžiui, metilhidrazinu, po to tinkama karboksi rūgštimi, tokia kaip skruzdžių rūgštis.

20

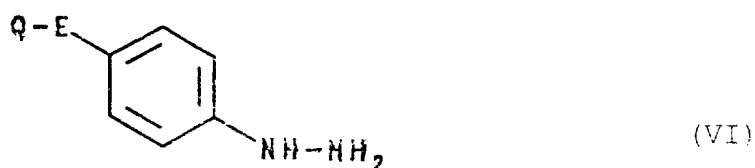
Reakcija paprastai atliekama kaitinant reagentus kartu, nebūtinai tirpiklyje, pavyzdžiui tetrahidrofurane, dimetilformamide arba žemesniajame alkoholyje, tokiame kaip etanolis, propanolis arba izopropanolis, apytikriai nuo 20°C iki 100°C apytikriai nuo 1 iki 6 valandų.

25

Kai R^a yra grupė, kurios formulė -E-F, ir grupė F yra anksčiau nurodyta indolo dalelė struktūroje FC, reaktyvus karboksilinės rūgšties darinys, kurio formulė

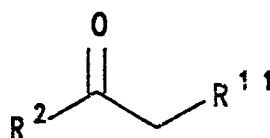
30 HO₂C-E-F, gali būti gautas reaguojant junginiui, kurio formulė VI:

35



kurioje Q reiškia reaktyvią karboksilato dalelę ir E yra aukščiau nurodyta; su junginiu, kurio formulė VIII arba jo forma, kur apsaugotas karbonilas:

5



(VII)

10

kurioje R^2 yra aukščiau apibrėžta ir R^{11} atitinka anksčiau nurodytą grupę R^1 arba reiškia grupę, kurios formulė $-\text{CH}_2 \cdot \text{CHR}^4\text{D}^1$, kur R^4 yra kaip nurodyta anksčiau ir D^1 reiškia lengvai pakeičiamą grupę; po to seka, jeigu reikalinga, N-alkilinimas standartiniais meto-

15

dais, norint įvesti dalelę R^3 .

Tinkamos junginių, kurių formulė VII, formos su apsaugotu karbonilu apima dimetilacetalių arba ketalio darinius.

20

Lengvai pakeičiama grupė D^1 VII formulės junginiuose atitinkamai reiškia halogeno atomą, geriau chlorą. Kai dalelė R^{11} VII formulės junginiuose yra grupė, kurios formulė $-\text{CH}_2 \cdot \text{CHR}^4\text{D}^1$, pakaitas D^1 pakeičiamas in situ vyraujant reakcijos sąlygoms susidarymui produkto, kurio formulė I, kur R^1 reiškia grupę, kurios formulė $-\text{CH}_2 \cdot \text{CHR}^4 \cdot \text{NH}_2$. Galinė aminogrupė gali vėliau, jeigu reikalinga, toliau būti apdorota naudojant žinomus bū-

25

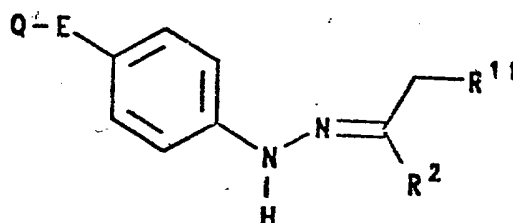
30

dus pagaminti junginiui, kurio formulė I, kur R^1 yra reikiama grupė, kurios formulė $-\text{CH}_2 \cdot \text{CHR}^4 \cdot \text{NR}^6\text{R}^7$.

Reakcija tarp junginių VI ir VII gali būti įvykdyta per vieną stadiją (Fišerio indolo sintezė) arba per pradinę ne ciklizacijos stadiją žemoje temperatūroje susidarant junginiui, kurio formulė VIII:

35

5



(VIII)

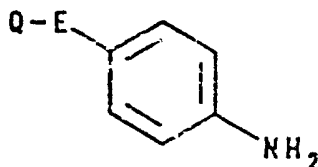
10

kurioje Q, E, R² ir R¹¹ yra kaip apibrėžta anksčiau; toliau seka ciklizacija naudojant tinkamą reagentą, būtent fosfato esterį, susidarymui junginio, kurio formulė Q-E-F.

15

Hidrazinai, kurių formulė VI, gali būti gauti iš atitinkamų anilinių, kurių formulė IX:

20



(IX)

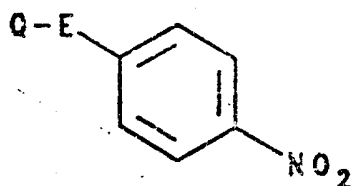
25

30

kurioje Q ir E yra apibrėžta anksčiau; diazotinant ir po to redukuojant. Diazotinimas paprastai atliekamas naudojant natrio nitritą/konc. HCL, o susidaręs diazoproduktas redukuojamas in situ, naudojant, pavyzdžiui, alavo (II) chloridą/konc. HCL arba natrio sulfitą/konc. HCL.

35

Anilinai, kurių formulė IX, gali būti gauti redukuojant atitinkamus nitro junginius, kurių formulė X:



(X)

5

kurioje Q ir E yra apibrėžti anksčiau; paprastai katalitinio hidrinimo būdu, naudojant alavo (II) chloridą.

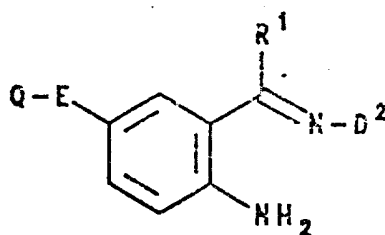
10

Jei jie negaunami komerciškai, X formulės nitro junginiai gali būti susintetinti žinomais standartiniais metodais.

15

Kur R^a yra grupė, kurios formulė -E-F, ir grupė F yra, kaip anksčiau nuradyta, struktūros FB indazolo dalelė, reaktyvus darinys karboksirūgštis, kurios formulė HO_2C-E-F , gali būti gautas ciklizuojant junginį, kurio formulė XI:

20



(XI)

25

30

kurioje Q, E ir R^1 apibrėžti anksčiau; ir D^2 reiškia lengvai pakeičiamą grupę; toliau, jeigu reikalinga, seka N-alkilinimas standartiniais metodais siekiant įvesti dalelę R^3 .

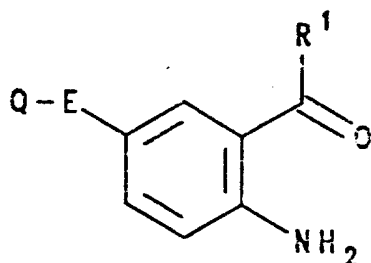
35

XI junginio ciklizacija paprastai įvykdoma tinkamame organiniame tirpiklyje padidintoje temperatūroje, pavyzdžiui m-ksileno ir 2,6-lutidino mišinyje, temperatūrai esant netoli 140°C.

5

Lengvai pakeičiama grupė D^2 XI formulės junginiuose atitinkamai reiškia C_{1-4} alkanoiloksilo grupę, geriau acetoksilą. Kai D^2 reikiamame XI formulės junginyje reiškia acetoksilą, toks junginys paprastai gali būti pagamintas veikiant karbonilo junginį, kurio formulė XII:

10



15

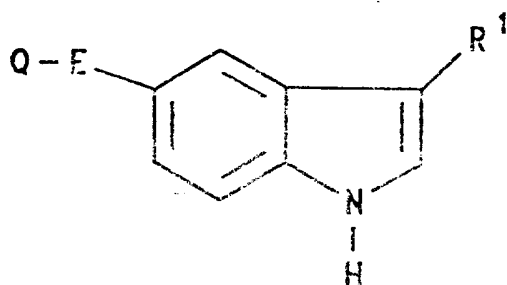
(XII)

kurioje R^1 , E ir Q yra apibrėžti anksčiau: arba jo apsaugotą darinį; su hidroksilamino hidrochloridu, naudingiau piridine, tirpiklio virimo temperatūroje; po to seka acetilinimas su acto rūgšties anhidridu, naudingiau esant katalitiniam 4-dimetilamino piridino kiekiui, dichlormetane kambario temperatūroje.

25

N-formil apsaugotas tarpinio produkto, kurio formulė XII, darinys patogiai gali būti gautas ozonolize indolo darinio, kurio formulė XIII:

30



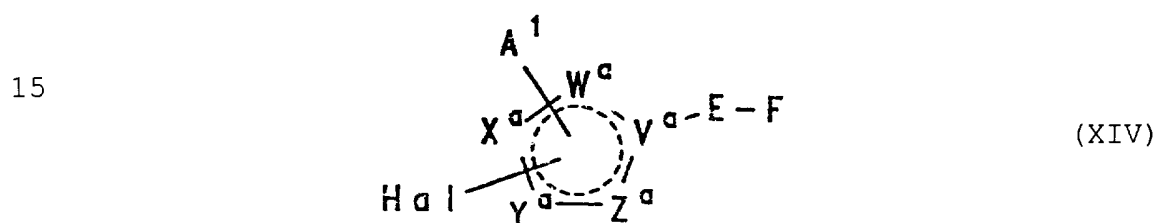
35

(XIII)

kurioje R^1 , E ir Q yra apibrėžti anksčiau; po to seka redukcinis apdorojimas, naudingiau vartojant dimetilsulfidą.

- 5 Indolo darinys, kurio formulė XIII, gali būti pagamintas naudojant būdus, analogiškus aprašytiems toliau sekančiuose pavyzdžiuose arba gerai žinomus būdus.

10 Alternatyviame procese šiame išradime aprašyti triazolo junginiai gali būti gauti naudojant būdą, kur reaguoja junginys, kurio formulė XIV:



20 kurioje A^1 , E ir F yra apibrėžti anksčiau, Hal reiškia halogeną ir du iš V^a , W^a , X^a , Y^a ir Z^a , prie vieno iš kurių prijungta Hal grupė, reiškia anglį ir likęs reiškia azotą; su reagentu, kuris turi anijoną $-A^2$, kur A^2 yra apibrėžtas anksčiau.

25

Reagentai, kurie gali turėti anijoną $-A^2$, yra Grinjaro reagentai A^2MgHal (kur Hal=halogenas); organiniai kuprato reagentai, būtent LiA^2_2Cu ; organiniai ličio reagentai A^2Li ; arba junginiai, kurie stabilizuoja anijoną pagalba greta esančios aktyvuojančios grupės, tokios kaip esteris ar enolizuota ketono funkcinė grupė. Šiuo atveju greta esantis esteris ar ketono funkcinė grupė gali išlikti procesui pasibaigus arba gali būti pašalinta. Pavyzdžiui, esterio dalelė gali būti hidrolizuota arba dekarboksilinta.

30

35

1,2,3-triazolo junginiai, aprašyti šiame išradime, gali būti gaunami, kai vyksta cikloprisijungimo reakcija alkino, kurio formulė $R^a-C-C-R^b$, su azidu, kurio formulė R^c-N_3 , kai R^a , R^b ir R^c yra apibrėžti anksčiau.

5

Cikloprisijungimo reakcija gali gerai vykti tinkamame tirpiklyje, tokiaime kaip tetrahidrofuranas, geriausia kaitinant autoklave 8 valandas.

10 Tetrazolio junginiai, aprašomi išradime, gali būti gaunami, vykstant cikloprisijungimo reakcijai tarp nitrilo, kurio formulė $N-C-R^d$, ir azido, kurio formulė R^e-N_3 , kai vienas iš R^d ar R^e yra grupė, kurios formulė A^1 , o kitas yra grupė, kurios formulė $-E-F$, kaip apibrėžta anksčiau.

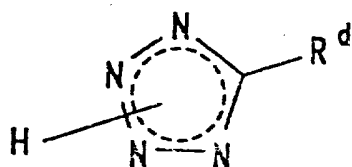
15

Cikloprisijungimo reakcija gerai vyksta kaitinant reagentus kartu, kai yra padidinta temperatūra, t.y. temperatūra apie $150^{\circ}C$, bei tinkamas tirpiklis, būtent
20 N-metilpirolid-2-onas; palankiai veikia, jei yra trietilamino hidrochloridas. Cikloprisijungimo reakcijos metu gautas produktas apskritai bus mišinys izomerų, pakeistų A^1 grupe tetrazolo žiedo 1 ir 2 padėtyse, kurios atitinka struktūras IL ir IM atitinkamai, kaip apibrėžta anksčiau. Šiuos izomerus gali
25 būti patogų atskirti, vartojant įprastinius būdus, būtent chromatografiją.

25

Kitu atveju tetrazolo junginiai, aprašomi išradime,
30 gali būti gaunami vartojant būdą, kai reaguoja junginys, kurio formulė R^e-L , su tetrazolo dariniu, kurio formulė XV:

35



(XV)

kai vienas iš R^d bei R^e yra grupė, kurios formulė A^1 , o kitas yra grupė, kurios formulė $-E-F$, kaip apibrėžta anksčiau, ir L yra tinkama nueinanti grupė; kai yra bazė, būtent trietilaminas.

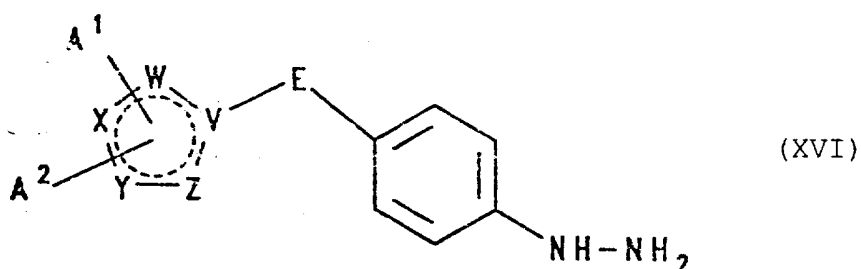
Tinkama nueinanti grupė L yra halogenas, t.y. bromas ar jodas, arba sulfonato darinys, būtent tozilatatas ar metilatatas.

Reakcija gerai vyksta tinkamame organiniame tirpiklyje, t.y. acetonitrile, kai yra kambario temperatūra.

Tetrazolo dariniai, kurių formulė XV, gali būti gaunami vykstant cikloprisijungimo reakcijai tarp nitrilo, kurio formulė $N-C-R^d$, ir natrio azido; palankios sąlygos aprašytos anksčiau, nagrinėjant nitrilo $N\equiv C-R^d$ ir azido R^e-N_3 reakciją; po to parūgštinama su mineraline rūgštimi, būtent druskos rūgštimi.

Toliau, išradime aprašyti junginiai, kur grupė F yra indolo dalelė, kurios struktūra FC apibrėžta anksčiau, gali būti gauti, reaguojant junginiui, kurio formulė XVI:

5



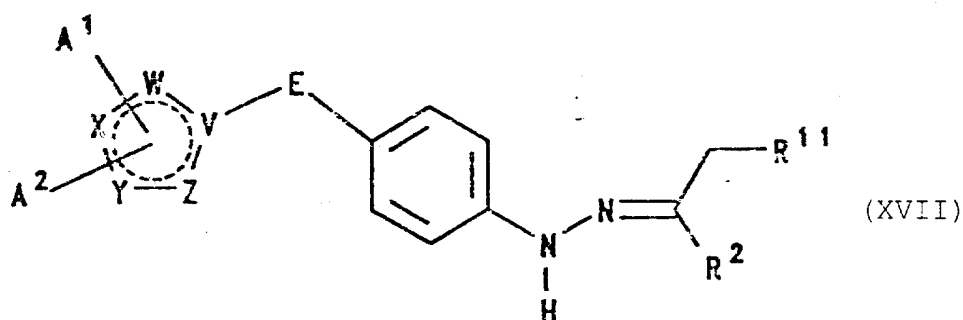
10

kai V, W, X, Y, Z, A¹, A² ir E yra apibrėžti anksčiau; su junginiu, kurio formulė VII, kaip apibrėžta anksčiau, arba karbonil-apsaugota jo forma, t.y. dime-
 15 tilacetaliu ar ketaliu; toliau sekant, jei reikia, N-alkilininimui žinomais būdais, norint įvesti dalelę R³.

20

Kaip ir reakcija tarp VI ir VII junginių, taip ir reakcija tarp XVI ir VII junginių gali būti vykdoma
 20 viena stadija (Fischer indolo sintezė) arba pradine neciklizacijos stadija žemesnėje temperatūroje, susidarant junginiui, kurio formulė XVII:

25

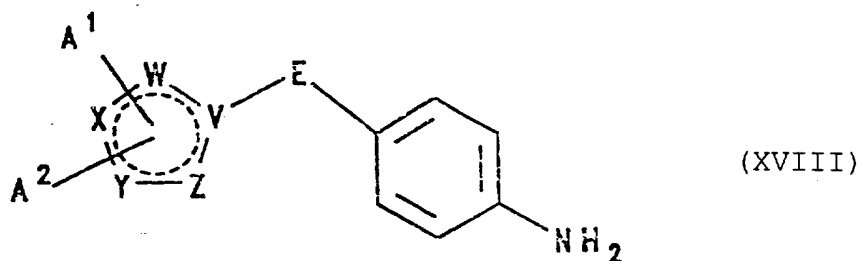


30

35

kurioje V, W, Y, Z, A¹, A², E, R² ir R¹¹ yra apibrėžti anksčiau; toliau sekant ciklizacijai, vartojant tinkamą reagentą, t.y. polifosfato esterį.

Hidrazinai, kurių formulė XVI, gali būti gauti iš atitinkamų anilinų, kurių formulė XVIII:

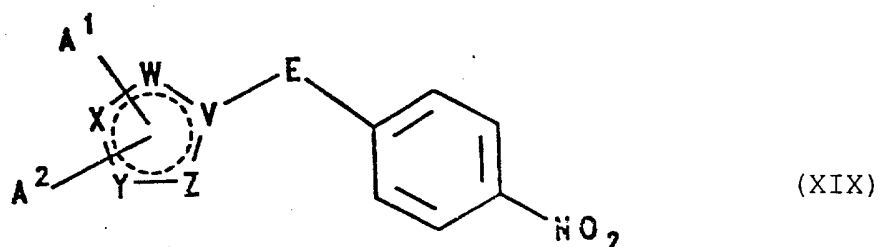


10

kurioje V, W, X, Y, Z, A¹, A² ir E yra apibrėžti anksčiau; analogiškais būdais, kurie aprašyti anksčiau, remiantis junginiais, kurių formulė IX.

15

Anilinai, kurių formulė XVIII, gali būti gauti iš atitinkamų nitro junginių, kurių formulė XIX:



25

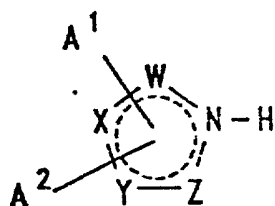
kurioje V, W, X, Y, Z, A¹, A² ir E yra apibrėžti anksčiau; analogiškais būdais, kurie aprašyti anksčiau, remiantis junginiais, kurių formulė X.

30

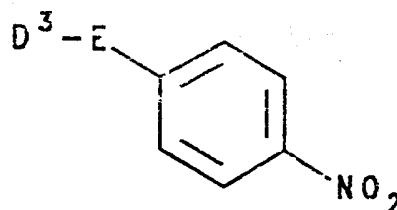
Nitro junginiai, kurių formulė XIX, gali būti gaunami eile būdų, kurie žinomi dirbantiems šioje srityje. Pavyzdžiui, kai V yra azoto atomas, atitinkami junginiai, kurių formulė XIX, gali būti gaunami, reaguojant anijonui junginio, kurio formulė XX, su junginiu, kurio formulė XXI:

35

5



(XX)



(XXI)

- 10 kurioje W, X, Y, Z, A¹, A² ir E yra apibrėžti anksčiau, o D³ yra lengvai pakeičiama grupė.

Kai junginys XX yra triazolo ar tetrazolo darinys, jo anijonas gali būti gautas, vykstant reakcijai bazėje, būtent trietilamine. Kai junginys XX yra imidazolo darinys, jo anijonas gali būti lengvai gaunamas, jei reakcija vyksta natrio hidride, vartojant N,N-dimetilformamidą kaip tirpiklį. Kai druskos junginių, kurių formulė XX, yra gaunamos komerciškai, t.y. 1,2,4-triazolo natrio druska, jos geriau vartojamos N,N-dimetilformamido tirpale vietoje pačių junginių, kurių formulė XX; šiuo atveju nėra būtinumo turėti papildoma bazę reakcijos mišinyje.

- 25 Lengvai pakeičiama grupė D³ junginiuose, kurių formulė XXI, yra atitinkamai halogeno atomas, geriau bromas; išskyrus kai dalelė D³ yra tiesiogiai prijungta prie aromatinio žiedo, t.y. kai E reiškia ryšį, tuo atveju D³ geriau yra fluoras.

30

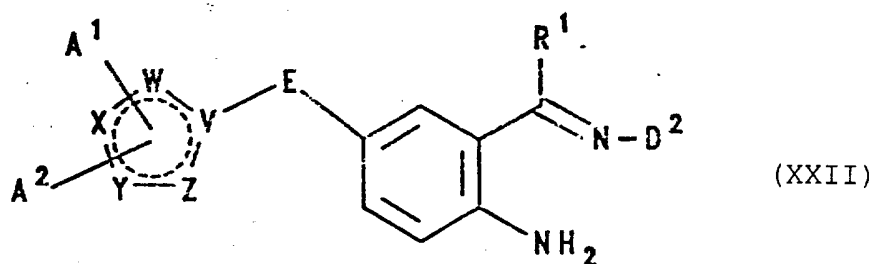
Jei nėra komerciniu keliu gaunami, aukščiau minėti nitro junginiai, kurių formulė XXI, gali būti gauti naudojant būdus, analogiškus aprašytiesiems toliau esančiuose pavyzdžiuose, arba činonais būdais.

35

Žiūrint į 1,2,4-triazolo darinius iš kitos pusės, XIX formulės nitro junginiai gali būti gauti iš anksčiau

aprašytų junginių, kurių formulė X, atitinkamai modifikuojant dalelę Q naudojant, pavyzdžiui, būdus, kurie yra analogiški anksčiau aprašytiems, informuojant apie junginius, kurių formulės III ir IV. Taigi, pavyzdžiui, kai Q junginyje, kurio formulė X, reiškia reaktyvią karboksilato dalelę, junginiai, kurių formulė XIX, gali būti gauti iš jų reaguojant junginiui, kurio formulė $A^2-C(=NNHA^1)NH_2$ arba $A^2(=NNH_2)NHA^1$.

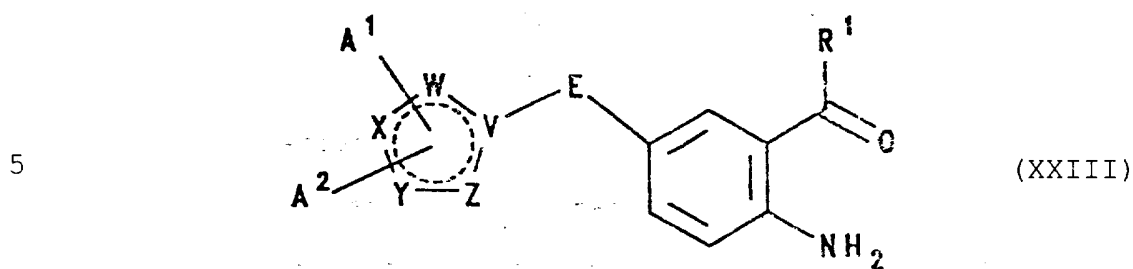
Tolimesniame procese aprašomo išradimo junginiai, kur grupė F yra anksčiau parašytos struktūros FB imidazolo dalelė, gali būti gauti būdu, į kuriį įeina ciklizacija junginio, kurio formulė XXII:



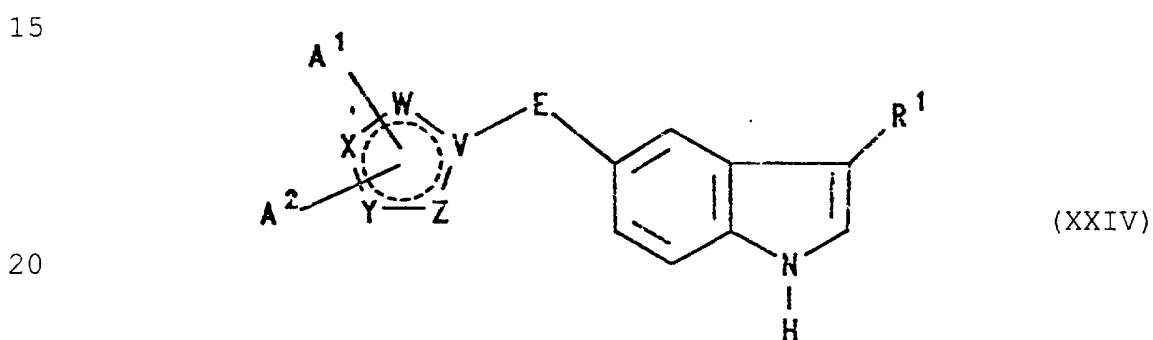
kurioje V, W, X, Y, Z, A^1 , A^2 , E, R^1 ir D^2 yra apibrėžti anksčiau; po to seka, jeigu reikalinga, N-alkilinimas standartiniais metodais, norint įvesti dalelę R^3 .

Nagrinėjant junginio XI ciklizaciją, pastaroji junginiui XXII patogiai įvykdoma tinkamame organiniame tirpiklyje padidintoje temperatūroje, pavyzdžiui, m-ksileno ir 2,4-lutidino mišinyje, esant temperatūrai artimai 140°C .

Junginiai, kurių formulė XXII, pavyzdžiui, gali būti gauti iš atitinkamo junginio, kurio formulė XXIII:



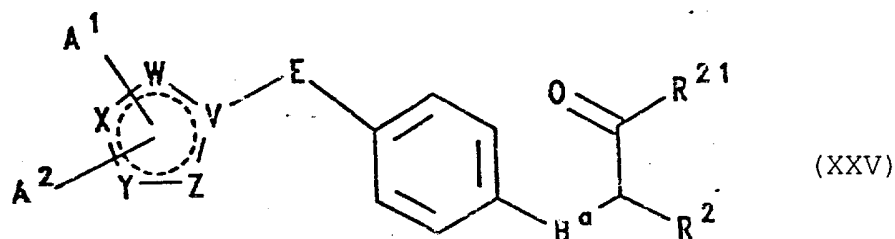
10 kurioje V, W, X, Y, Z, A¹, A², E ir R¹ yra apibrėžti
 anksčiau; arba jų apsaugotas darinys; kuris paeiliui
 gali būti gautas iš atitinkamo junginio, kurio formu-
 lė XXIV:



kurioje V, W, X, Y, Z, A¹, A², E ir R¹ yra apibrėžti
 25 anksčiau; naudojant būdus, analogiškus anksčiau apra-
 šytiesiems informuojant apie junginius, kurių formu-
 lės XII ir XIII. Todėl, pavyzdžiui, jei Q junginiuose,
 kurių formulė XIII, reiškia reaktyvią karboksilato da-
 lelę, XXIV formulės 1,2,4-triazolo dariniai, kurių for-
 30 mulė XXIV, gali būti gauti iš jų reaguojant su jungi-
 niu, kurio formulė A²-C(=NNHA¹)NH₂ arba A²-C(=NNH₂)NHA¹.

Dar toliau šiame procese aprašomo išradimo junginiai,
 kur grupė F yra benzofurano arba benztiofeno dalelė,
 gali būti gauti būdu, kur yra ciklizacija junginio,
 35 kurio formulė XXV:

5



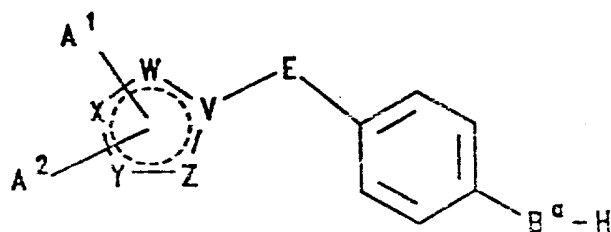
10 kurioje V, W, X, Y, Z, A¹, A², E ir R² yra apibrėžti
 anksčiau, B^a reiškia deguonį arba sierą ir R²¹ atitinka
 grupei R¹, kaip yra nurodyta anksčiau, arba reiškia
 pirmtaką grupės, kaip aptarta toliau; po to, jeigu
 reikalinga, seka pervedimas grupės R²¹ į norimą grupę R¹
 15 tradicinėmis priemonėmis.

Ciklizacija paprastai vykdoma naudojant polifosforo
 rūgštį arba polifosfato esterį, naudingiau padidintoje
 temperatūroje.

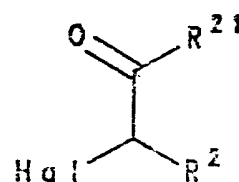
20

Junginiai, kurių formulė XXV, gali būti gauti rea-
 guojant XXVI formulės junginiui su junginiu, kurio for-
 mulė XXVII:

25



(XXVI)



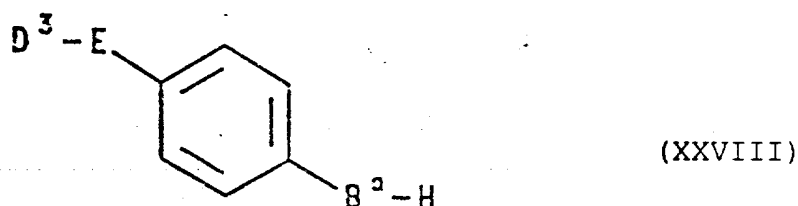
(XXVII)

30

kuriose V, W, X, Y, Z, A¹, A², E, B^a, R² ir R²¹ turi
 35 anksčiau apibrėžtas reikšmes, o Hal reiškia halogeną.

Reakcija paprastai vykdoma esant bazei, būtent natrio hidroksidui.

Hidroksi ir merkaptio dariniai formulės XXVI gali būti gauti įvairiais žinomais būdais. Naudojant vieną iš šių būdų anijonas junginio, kurio formulė XX, kaip apibrėžta anksčiau, sureaguoja su junginiu, kurio formulė XXVIII:



kurioje D^3 , E ir B^a turi anksčiau minėtas reikšmes; norint gauti tarpinį junginį, kurio formulė XXVI ir kur V yra azotas.

Junginiai, kurių formulės XXVII ir XXVIII, jei jie nėra gaunami komerciniu būdu, gali būti pagaminti naudojant standartinius žinomus būdus.

Suprantama, kad bet kuris I formulės junginys pradžioje gautas bet kuriuo aukščiau minėtu būdu, gali, kur tinkama, vėliau būti pervestas į tolimesnį I formulės junginį žinomu būdu. Iš tiesų, kaip suprasta, anksčiau minėtas XV formulės junginys, kur R^d yra grupė, kurios formulė $-E-F$, pats yra I formulės junginys, kur A^1 yra vandenilis, o A^2 reiškia nesurištą elektronų porą. Ypač iš pradžių gautas I formulės junginys, kur R^3 yra vandenilis, gali būti pervestas į I formulės junginį, kur R^3 reiškia C_{1-6} alkilą, C_{2-6} alkenilą arba C_{1-6} alkinilą, standartiniu būdu, būtent alkilinant, pavyzdžiui veikiant alkilo jodidu, pavyzdžiui metilo jodidu, daž-

niausiai esant bazinėms sąlygoms, pavyzdžiui natrio hidridu dimetilformamide ar trietilaminu acetonitrile. Taip pat pradžioje gautas junginys, kurio formulė I ir kur R^1 reiškia grupę, kurios formulė $-CH_2.CHR^4.NH_2$, gali
5 būti pervedtas į I formulės junginį, kur R^1 reiškia grupę, kurios formulė $-CH_2.CHR^4.NR^6R^7$, kurioje R^6 ir R^7 turi anksčiau apibrėžtas reikšmes, išskyrus vandenilį, pavyzdžiui naudojant įprastinę N-alkilavimo arba N-ari-
10 lino techniką, pavyzdžiui veikiant su atitinkamu aldehidu esant redukuojančiam agentui, tokiam kaip natrio ciano borhidridas.

Kai aukščiau minėti šio išradimo junginių pagaminimo būdai sąlygoja susidarymą stereoizomerų mišinių, pastarieji izomerai gali būti atskirti įprastiniais būdais, tokiais kaip preparatyvinė chromatografija.

Nauji junginiai gali būti gauti raceminėje formoje arba individualūs enantiomerai gali būti gauti tiek enantiospecifinės sintezės būdu, tiek atskiriant. Nauji junginiai gali, pavyzdžiui, būti išskirstyti į jų enantiomerinius komponentus standartiniu būdu, tokiu kaip sudarymas diastereomerinių porų sudarant druską su optiškai aktyvia rūgštimi, tokia kaip (-)-di-p-toluil-
20 d-vyno rūgštimi ir/arba (+)-di-p-toluil-l-vyno rūgštimi, po to seka frakcinė kristalizacija ir regeneracija laisvos bazės. Nauji junginiai taip pat gali būti išskirti sudarant diastereomerinius esterius arba amidus, po to seka chromatografinis atskyrimas ir pašalinimas chiralinės pagalbinės dalies.
30

Kiekvienoje aukščiau aprašytoje sintezių sekoje gali būti būtina ir/arba pageidautina apsaugoti jautrias arba reaktyvias grupes kiekvienoje rūpimoje molekulėje.
35 Tai gali būti pasiekta naudojant įprastines apsaugines grupes, būtent aprašytas Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; ir

T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley Sons, 1981. Apsauginės grupės gali būti pašalintos vėlesnėje stadijoje naudojant žinomus metodus.

- 5 Pasirinktinau norimuose produktuose tam tikros funkcinės grupės gali būti laikomos per reakcijos seką kaip grupės-pirmtakai ir po to regeneruotos iš šių grupių-pirmtakų visos sintezės paskutinėje stadijoje. Pavyzdžiui, kur R^1 norimame I formulės junginyje reiškia grupę, kurios formulė $-(CH_2)_2NH_2$, ši grupė gali būti gauta iš ciano grupės pirmtako $-CH_2CN$ redukcijos būdu, naudojant, pavyzdžiui, boraną/tetrahidrofuraną. Šis ciano pirmtakas gali paeiliui būti laikytas iki galo reakcijos eigos kaip metilo grupė $-CH_3$, kuri nesunkiai gali būti pervesta į $-CH_2CN$, veikiant su N-bromosukcinimidu ir benzoilo peroksidu, esant ryškiam šviesos šaltiniui, po to seka susidariusio bromo tarpinio junginio reakcija su natrio cianidu dimetilsulfoksido.
- 10
- 15
- 20 Vėliau pateikti pavyzdžiai iliustruoja šio išradimo junginių pagaminimą.

Tiriamųjų junginių sugebėjimas prisijungti prie panašių į 5-HT₁ receptorių buvo matuojamas membranose, gautose iš kiaulytės (pig caudate), vartojant būdą, aprašytą J. Neurosci., 1987, 7, 894. Prisijungimas buvo nustatytas, vartojant 2 nM 5-hidroksitriptamino kreatinino sulfatą ir 5-[1,2-3H(N)] kaip radioligandą. Cianopindolis (100 nM) ir mezulerginas (100nM) buvo vartojami įvertinant atitinkamai 5-HT_{1A} ir 5-HT_{1C} prijungimo vietų blokavimą. Pavyzdžiuose pateikiamų junginių koncentracija, reikalinga perkelti 50% specifinį prijungimą (IC₅₀), kiekvienu atveju yra mažesnė už 1 μM.

- 35 Tiriamų junginių aktyvumas, kaip panašių į 5-HT₁ receptorių agonistų, buvo matuojamas, įvertinant jų sugebėjimą sukelti Naujosios Zelandijos baltiesiems triu-

šiams tuščiosios venos susitraukimą, vartojant būdą aprašytą Arch. Pharm., 1990, 342, 111. Agonistinės savybės buvo skaičiuojamos kaip $-\log_{10}EC_{50}$ (pEC_{50}) reikšmės, iš grafiko procentinės 5-HT (1 m) priklausomybės nuo agonisto koncentracijos. Nustatyta, kad pavyzdžių junginiai turėjo šiame bandyme pEC_{50} reikšmes kiekvienu atveju nemažesnes negu 5,0.

1 PAVYZDYS

2-[5-(2-Benziltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il]-etilaminas. Oksalatas

1. 4-Hidrazinobenzilcianidas. Hidrochloridas

$NaNO_2$ (80g, 1, 16 molio) tirpalas sulašintas į atšaldytą ($-10^{\circ}C$), maišomą 4-aminobenzilcianido (153,5g, 1,16 molio) suspensiją koncentruotoje druskos rūgštyje (1500 ml) tokiu greičiu, kad temperatūra nepakiltų aukščiau $-10^{\circ}C$. Mišinys maišytas prie $-10^{\circ}C$ 0,25h, po to greitai nufiltruotas esant vakuumui į dalijamąjį piltuvą. Tirpalas supiltas porcijomis kas 0,25 h į greitai maišomą mišinį $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (1,05 kg, 4,64 molio) koncentruotoje HCL (800ml), palaikant temperatūrą žemiau $-5^{\circ}C$. Mišiniui leista sušilti iki kambario temperatūros ir maišyta 0,25 h, po to rusvos nuosėdos nufiltruotos vakuume ir praplautos eteriu (5 x 500 ml). Gauta kieta medžiaga išdžiovinta ant P_2O_5 vakuuminėje krosnyje ($80^{\circ}C$) 16 h, gautas pavadinime nurodytas junginys (213 g, 100%), l.t. $181-183^{\circ}C$; 1H BMR δ (360MHz, D_2O) δ 3,90 (2H, s, CH_2); 7,06 (2H, d, $J=8,7Hz$, Ar-H); 7,40 (2H, d, $J=8,7Hz$, Ar-H).

2. 2-(5-Cianometil-1H-indol-3-il)etilaminas.

Hidrochloridas

4-Chlorbutanalio dimetilacetalis (37,07g, 0,24molio) sudėtas į maišomą 4-hidrazinobenzilcianido hidrochlorido (47,0 g, 0,26 molio) tirpalą EtOH/H₂O (5:1; 2l) ir virinta su grįžtamu šaldytuvu 4,5 h. Reakcijos mišinys
5 iki sausumo nugarintas vakuume, supiltas MeOH (150 ml) ir mišinys paliktas 0°C 10 h. Susidarę blankios geltonos nuosėdos nufiltruotos vakuume, praplautos su Et₂O/MeOH (5:1; 2 x 100 ml) ir išdžiovintos. Produktas
10 naudotas be tolesnio valymo (24,1g, 40%), l.t. 239-241°C; R_f 0,4 CH₂Cl₂/EtOH/NH₃ (40:8:1); ¹H BMR (360MHz, D₂O) 3,18 (2H, t, J=7,1Hz, CH₂); 3,36 (2H, t, J=7,1Hz, CH₂); 4,02 (2H, s, CH₂); 7,22 (1H, dd, J=1,5 ir 8,4Hz, Ar-H); 7,36 (1H, s., Ar-H); 7,56 (1H, d, J=8,4Hz, Ar-H); 7,66 (1H, s, Ar-H).

15

3. 2-(5-Tetrazol-5-ilmetil-1H-indol-3-il)etilaminas

Tirpalas 2-(5-cianometil-1H-indol-3-il)etilamino hidrochlorido (2,5 g, 10,6 mmolio), trietilamino hidrochlorido (2,2 g, 16,0 mmolio) ir natrio azido (2,1 g, 32,3 mmolio) 1-metilpirolidin-2-one (30 ml) kaitintas
20 140°C 8 h. Įpilta 5N druskos rūgšties (3 ml) ir tirpikliai pašalinti distiliuojant vakuume. Liekana chromatografuota ant silikagelio, eliuuojant su
25 EtOH/Et₂O/H₂O/NH₃ (20:30:8:1), gautas pavadinime nurodytas tetrazolis (1,76g, 69%); δ(360MHz, CD₃OD) 3,06 (2H, t, J=7,2Hz, CH₂); 3,19 (2H, t, J=7,2Hz, CH₂); 4,29 (2H, s, CH₂); 7,07 (1H, d, J=8,4Hz, Ar-H); 7,13 (1H, s, Ar-H); 7,29 (1H, d, J=8,4Hz, Ar-H); 7,44 (1H, s, Ar-H).

30

4. N-tret-Butiloksikarbonil-2-(5-tetrazol-5-ilmetil-1H-indol-3-il)etilaminas

Į maišomą 2-(5-tetrazol-5-ilmetil-1H-indol-3-il)etilamino
35 amino (1,76 g, 7,27 molio) suspensiją sausame CH₂Cl₂ (40 ml) sudėta trietilaminas (1,5g, 14,9 mmolio) ir (BOC)₂O (1,9g, 7,3 mmolio) ir mišinys maišytas 16h.

Tirpiklis pašalintas vakuume, o liekana chromatografuota ant silikagelio eliuuojant su EtOH/Et₂O/H₂O/NH₃ (20:60:8:1), gautas pavadinime nurodytas produktas (1,6g, 64%); δ (360MHz, CD₃OD) 1,41 (9H, s, 3 iš CH₃); 82,87 (2H, t, J=7,4Hz, CH₂); 3,3 (2H, t, J=7,4Hz, CH₂); 4,32 (2H, s, CH₂); 6,99 (1H, d, J=8,3Hz, Ar-H); 7,04 (1H, s, Ar-H); 7,26 (1H, d, J=8,3Hz, Ar-H); 7,49 (1H, s, Ar-H).

5. N-tret-Butiloksikarbonil-2-[5-(2-benziltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il]etilaminas ir N-tret-butiloksikarbonil-2-[5-(1-benziltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il]-etilaminas.

15 Benzilbromidas (0,31 g, 1,8 mmolio) sudėtas į tirpalą tetrazolio iš 4-os stadijos (0,62g, 1,8 mmolio) ir trietilamino (0,37g, 3,6 mmolio) sausame acetonitrile (20 ml). Mišinys maišytas kambario temperatūroje 2h, kaitintas 70°C 1h ir maišytas kambario temperatūroje 16 h.

20 Tirpiklis pašalintas vakuume, o liekana chromatografuota per silikagelį, eliuuojant su CH₂Cl₂/MeOH (97:3), gauti 2-atskiri benziltetrazolai. Mažiau poliarinis izomeras identifikuotas kaip 2-benziltetrazolas (0,17 g, 22,4%); δ (360MHz, CDCl₃) 1,43 (9H, s, 3 iš CH₃); 2,90 (2H, t, J=6,8Hz, CH₂); 3,41 (2H, pl t, CH₂); 4,32 (2H, s, CH₂); 5,70 (2H, s, CH₂Ph); 7,00 (1H, s, Ar-H); 7,15 (1H, d, J=8,4Hz, Ar-H); 7,28 (1H, d, J=8,4Hz, Ar-H); 7,34 (5H, s, Ar-H); 7,50 (1H, s, Ar-H); 7,96 (1H, pl s, NH).

30 Labiau poliarinis komponentas buvo identifikuotas kaip 1-benziltetrazolas (0,2 g, 26,4%); δ (360MHz, CDCl₃) 1,43 (9H, s, 3 iš CH₃); 2,88 (2H, t, J=7,0Hz, CH₂); 3,40 (1H, pl t, CH₂); 4,26 (2H, s, CH₂); 5,29 (2H, s, CH₂-Ph); 6,92 (1H, d, J=8,4Hz, Ar-H); 7,01-7,05 (3H, m, Ar-H); 7,27-7,30 (5H, m, Ar-H); 8,08 (1H, pl s, NH).

6. 2-[5-(2-Benziltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il]-etil-
aminas. Oksalatas

Trifluoracto rūgštis (1,5 ml) supilta į mažiau polia-
5 rinio komponento, išskirto 5 stadijoje (0,17 g,
0,4 mmolio) tirpalą CH_2Cl_2 (5 ml) ir maišyta kambario
temperatūroje 1 h. Tirpikliai pašalinti vakuume, o lie-
kana chromatografuota per silikagelį, eliuuojant su
 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}/\text{NH}_3$ (40:8:1), gautas pavadinime nurodytas
10 tetrazolas. Buvo pagamintas oksalatas (65 mg); l.t.
169-171°C; (Rasta: C, 59,23; H, 5,07; N, 19,60.
 $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_6 \cdot 1,05 (\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4)$ yra C, 59,36; H, 5,22; N, 19,68%);
 δ (360MHz, D_2O) 3,09 (2H, t, $J=6,9\text{Hz}$, CH_2); 3,29 (2H, t,
 $J=9\text{Hz}$, CH_2); 4,30 (2H, s, CH_2); 5,77 (2H, s, CH_2); 5,77
15 (2H, s, CH_2); 7,11 (1H, dd, $J=1,6$ ir $8,4\text{Hz}$, Ar-H); 7,28
(1H, s, Ar-H); 7,32-7,34 ir 7,39-7,41 (5H, m, Ar-H);
7,43 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$, Ar-H); 7,51 (1H, s, Ar-H).

2 PAVYZDYS

20

2-[5-(1-Benziltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il]-etil-
aminas. Hidrochloridas. Hemihidratas

Pagamintas iš labiau poliarinio komponento, išskirto
25 1 pavyzdžio 5 stadijoje, vartojant būdą, aprašytą 1 pa-
vyzdžio 6 stadijoje. Buvo pagaminta hidrochlorido he-
mihidrato druska; l.t. 210-213°C; (Rasta: C, 60,39;
H, 5,88; N, 22,14. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_6 \cdot \text{HCl} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ yra C, 60,39; H,
5,87; N, 22,24%); δ (250MHz, D_2O) 3,02 (2H, t, $J=6,8\text{Hz}$,
30 CH_2); 3,19 (2H, t, $J=6,8\text{Hz}$, CH_2); 4,44 (2H, s, CH_2); 5,60
(2H, s, CH_2); 6,95-7,02 (3H, m, Ar-H); 7,16-7,25 (4H,
m, Ar-H); 7,28 (1H, s, Ar-H); 7,40 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$, Ar-H).

3 PAVYZDYS

35

N,N-Dimetil-2-[5-(2-metiltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-
3-il]etilaminas. Oksalatas

1. N-tret-Butiloksikarbonil-2-[5-(2-metiltetrazol-5-il-metil)-1H-indol-3-il]etilaminas ir N-tret-butiloksi-karbonil-2-[5-(1-metiltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il]-etilaminas

5

Metiljodidas (0,44 g, 3,1 mmol) buvo sudėtas į maišomą tetrazolo tirpalą (0,95 g, 2,78 mmol), aprašytą 1 pavyzdžio 4 stadijoje, ir trietilaminą (0,56 g, 5,5, mmol) sausame acetonitrile (15 ml). Po 10 h buvo sudėtas kitas ekvivalentinis metiljodido kiekis ir maišyta 16 h. Tirpiklis buvo pašalintas vakuume ir liekana chromatografuota ant silikagelio, eliuuojant su $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (97:3), gautas pavadinime nurodytas 1- ir 2-metiltetrazolų mišinys (0,6 g, 61%); δ (360MHz, CDCl_3) 1,43 (9H, m, 3 iš CH_3); 2,89-2,92 (2H, m, CH_2); 3,38-3,48 (2H, m, CH_2); 3,83 (2H, s, CH_2); 4,28 ir 4,40 (viso 3H, s, CH_3); 6,98 ir 7,17 (viso 1H, d, $J=8,4\text{Hz}$, Ar-H); 7,02 ir 7,06 (viso 1H, s, Ar-H); 7,30 ir 7,31 (viso 1H, d, $J=8,4\text{Hz}$, Ar-H); 7,43 ir 7,54 (viso 1H, s, Ar-H); 8,00 ir 8,10 (viso 1H, pl, s, NH).

20

2. 2-[5-(2-Metiltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il]etilaminas ir 2-[5-(1-metiltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il]-etilaminas

25

Gautas iš minėtų metiltetrazolų, vartojant būdą, aprašytą 1 pavyzdžio 6 stadijoje. Nešvarus produktas chromatografuotas ant silikagelio, eliuojant su $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}/\text{NH}_3$ (40:8:1); gauti 2 atskiri komponentai. Mažiau poliarinis produktas (0,1 g, 24%) identifiкуotas kaip 2-metiltetrazolas; δ (360MHz, CDCl_3) 1,38 (9H, s, 3 iš CH_3); 2,88 (2H, t, $J=6,6\text{Hz}$, CH_2); 3,00 (2H, t, $J=6,6\text{Hz}$, CH_2); 4,28 (3H, s, CH_3); 4,33 (2H, s, CH_2); 7,00 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$, Ar-H); 7,06 (1H, d, $J=2,1\text{Hz}$, Ar-H); 7,17 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$, Ar-H); 7,56 (1H, s, Ar-H); 8,04 (1H, pl, s, NH).

35

Labiau poliarinis produktas (0,13 g, 31%) buvo identifi-
 fikuotas kaip 1-metiltetrazolas; δ (360MHz, CDCl_3) 1,38
 (9H, s, 3 iš CH_3); 2,86 (2H, t, $J=6,6\text{Hz}$, CH_2); 3,00 (2H,
 t, $J=6,6\text{Hz}$, CH_2); 3,82 (3H, s, CH_3); 4,40 (2H, s, CH_2);
 5 6,98 (1H, dd, $J=1,6$ ir $8,3\text{Hz}$, Ar-H); 7,06 (1H, d,
 $J=1,6\text{Hz}$, Ar-H); 7,31 (1H, d, $J=8,3\text{Hz}$, Ar-H); 7,41 (1H, s,
 Ar-H); 8,18 (1H, pl, s, NH).

3. N,N-Dimetil-2-[5-(2-metiltetrazol-5-ilmetil)-1H-in-
 10 dol-3-il]etilaminas. Oksalatas

Formaldehido tirpalas (80 mg 30% tirpalo) metanolyje
 buvo sudėtas į maišomą 2-[5-(2-metiltetrazol-5-ilme-
 til)-1H-indol-3-il]etilamino (0,1 g, 0,4 mmol) tirpalą,
 15 NaCNBH_3 (60 mg) ir ledinės acto rūgšties tirpalą (0,12 g)
 metanolyje (15 ml). Tirpalas maišytas 2 h, pašarminas
 su K_2CO_3 tirpalu ir vakuume pašalintas MeOH. Nešvarus
 produktas gautas po ekstrakcijos etilacetatu ir pa-
 šalinus tirpiklį buvo chromatografuotas per silikagelį,
 20 eliuuojant su $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}/\text{NH}_3$ (40:8:1), gautas norimas
 N,N-dimetiltriptaminas (96 mg, 87%). Buvo gauta oksa-
 latas: l.t.185-187°C (MeOH/ Et_2O); (Rasta: C, 54,42; H,
 5,74; N, 22,53. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_6 \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ yra C, 54,54; H, 5,92; N,
 22,45%); δ (360MHz, D_2O) 2,91 (6H, s, 2 iš CH_3); 3,21
 25 (2H, t, $J=7,4\text{Hz}$, CH_2); 3,47 (2H, t, $J=7,4\text{Hz}$, CH_2); 4,30
 (3H, s, CH_3); 4,34 (2H, s, CH_2); 7,17 (1H, dd, $J=1,5$ ir
 8,4Hz, Ar-H); 7,33 (1H, s, Ar-H); 7,48 (1H, dd,
 $J=8,4\text{Hz}$, Ar-H); 7,59 (1H, s, Ar-H).

30 4 PAVYZDYS

N,N-Dimetil-2-[5-(1-metiltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-
 3-il]etilaminas. Oksalatas

35 Gautas iš 2-[5-(1-metiltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-
 il]etilamino (0,125 g, 0,49 mmol), vartojant būdą, ap-
 rašytą 3 pavyzdžio 3 stadijoje. Gauta laisva bazė (0,11 g,

80%) pervesta į oksalatą ir perkristalinta iš MeOH/Et₂O; l.t. 176-177°C; (Rasta: C, 54,21; H, 5,84; N, 22,36. C₁₅H₂₀N₆·C₂H₂O₄ yra C, 54,54; H, 5,92; N, 22,45%); δ(360MHz, D₂O); 2,91 (6H, s, 2 iš CH₃); 3,21 (2H, t, J=7,4Hz, CH₂); 3,40 (2H, t, J=7,4Hz, CH₂); 4,00 (3H, s, CH₃); 4,43 (2H, s, CH₂); 7,13 (1H, dd, J=1,5 ir 8,4Hz, Ar-H); 7,35 (1H, s, Ar-H); 7,50 (1H, d, J=8,4 Hz, Ar-H); 7,54 (1H, s, Ar-H).

10 5 PAVYZDYS

N,N-Dimetil-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il]etilaminas. Oksalato hemihidratas

15 1. 1-(4-Nitrofenil)metil-1,2,4-triazolas

4-Nitrobenzilbromidas (21,6 g, 0,1 mol) buvo sudėtas į greitai maišomą 1,2,4-triazolo natrio druskos (9,1 g, 0,1 mol) suspensiją bevandeniame DMF (100 ml) ir mišinys maišytas kambario temperatūroje 16h. Buvo sudėtas etilo acetatas (400 ml), vėliau vanduo (250 ml), ir tada sluoksniai buvo atskirti. Organinė fazė buvo praplauta su vandeniu (3 x 250 ml), išdžiovinta (MgSO₄) ir išgarinta. Liekaną chromatografuota ant silikagelio, eliuuojant su etilo acetatu, gautas pavadinime nurodytas produktas (10,6 g, 52%); l.t. 98-100°C. δ(360MHz, CDCl₃) 5,47 (2H, s, CH₂) 7,40 (2H, d, J=9Hz, Ar-H); 8,02 (1H, s, Ar-H), 8,18 (1H, s, Ar-H), 8,23 (2H, d, J=9Hz, Ar-H).

30

2. 1-(4-Aminofenil)metil-1,2,4-triazolas. Hidrochloridas

1-(4-Nitrofenil)metil-1,2,4-triazolo (10,0 g, 49 mmol) tirpalas etanolyje (50 ml), etilacetatas (50ml), 5N HCl (10 ml) ir vanduo (10ml) buvo hidrinta ant 10% Pd/c (1,0 g), kai 40 p.s.i., Parr aparate, kol pasiekta 138 p.s.i. (apytikriai 10 minučių). Katalizatorius

35

pašalintas filtruojant per "hyflo", o tirpiklis išgarintas vakuume. Liekana buvo acetropinta su etanoliu (x2), susidarė pavadinime nurodyto amino hidrochloridas (10,6 g, 100%). δ (360MHz, D₂O), 5,53 (2H, s, CH₂), 7,37-7,48 (4H, m, Ar-H), 8,12 (1H, s, Ar-H), 8,66 (1H, s, Ar-H).

3. 1-(4-Hidrazinofenil)metil-1,2,4-triazolas

10 Natrio nitrito (3,28 g, 48 mmolio) tirpalas vandenyje (20 ml) supiltas į prieš tai minėto amino hidrochlorido (10,0 g, 48 mmolio) tirpalą koncentruotoje HCl (40 ml) tokiu greičiu, kad temperatūra neviršytų -10°C. Baigus pilti tirpalas maišytas 0°C 0,25 h, o po to porcijomis
15 supiltas į greitai maišomą SnC₂2.2H₂O (40 g) tirpalą koncentruotoje HCl (40 ml). Tirpalas pašildytas iki kambario temperatūros ir pašarmintas su 20% vandeniniu NaOH tirpalu. Tirpalas ekstrahuotas su etilo acetatu (3 x 250 ml), o sujungti ekstraktai džiovinti (MgSO₄)
20 ir nufiltruoti per "hyflo". Tirpalas nugarintas iki sausumo ir gautas reikiamas hidrazinas (5,0 g, 56%) l.t.109-112°C. δ (360MHz, D₆-DMSO) 3,93 (2H, br, s, NH₂), 5,20 (2H, s, CH₂), 6,73 (2H, d, J=8Hz, Ar-H), 7,08 (2H, d, J=8Hz, Ar-H), 7,72 (1H, s, Ar-H), 8,57 (1H, s, Ar-H).

25

4. 2-[5-(1,2,4-Triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il]etil-aminas

4-Chlorbutanalio dimetilacetalis (3,22 g, 21,1 mmolis) sudėtas į maišomą prieš tai minėto hidrazino (5,0 g, 26,4 mmolio) tirpalą etanolyje/vandenyje (5:1, 180 ml) ir 5N HCl (4,5 ml) ir tirpalas virintas su grįžtamu šaldytuvu 4 h. Tirpikliai pašalinti vakuume, o liekana chromatografuota ant silikagelio, eliuuojant su
30 CH₂Cl₂/EtOH/NH₃ (30:8:1), gautas reikiamas triptaminas (2,4 g, 38%). δ (360MHz, CDCl₃), 2,90 (2H, t, J=7Hz, CH₂), 2,99 (2H, t, J=7Hz, CH₂), 5,43 (2H, s, CH₂), 7,10

35

(1H, s, Ar-H), 7,11 (1H, d, J=8Hz, Ar-H), 7,39 (1H, d, J=8Hz, Ar-H), 7,57 (1H, s, Ar-H), 7,94 (1H, s, Ar-H), 8,08 (1H, s, Ar-H).

5. N,N-Dimetil-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il]etilaminas. Oksalato hemihidratas

Formaldehido (37% pagal tūrį tirpalas, 0,19 g) tirpalas metanolyje (10 ml) supiltas į mišinį prieš tai minėto triptamino (0,36 g, 1,5 mmolio), NaCNBH₃ (0,225 g, 3,6 mmolio) ir ledinės acto rūgšties (0,45 g) metanolyje (10 ml). Mišinys maišytas kambario temperatūroje 2 h, po to pridėta sotaus K₂CO₃ (50 ml) ir išgarintas metanolis. Liekana ekstrahuota su etilacetatu (3 x100ml), o sujungti ekstraktai plauti rasalu (100ml), išdžiovinti (K₂CO₃) ir nugarinti. Nešvarus produktas chromatografuotas per silikagelį, eliuuojant su CH₂Cl₂/EtOH/NH₃ (20:8:1), gauta laisva pavadinime nurodyto junginio bazė (0,21 g, 52%). Gauta oksalato hemihidrato druska, l.t. 165-167°C (MeOH/Et₂O); (Rasta: C, 55,53; H, 6,04; N, 18,59. C₁₅H₁₉N₅·C₂H₂O₄·0,55H₂O yra C, 55,29; H, 6,03; N, 18,96%); m/e 269 (M⁺); δ(360MHz, D₂O) 2,91 (6H, s, NMe₂), 3,22 (2H, t, J=7Hz, CH₂), 3,47 (2H, t, J=7Hz, CH₂), 5,52 (2H, s, CH₂), 7,21 (1H, dd, J=1,6 ir 8,4Hz, Ar-H), 7,36 (1H, s, Ar-H), 7,52 (1H, d, J=8,4Hz, Ar-H), 7,65 (1H, s, Ar-H), 8,06 (1H, s, Ar-H), 8,56 (1H, s, Ar-H).

6 PAVYZDYS

N,N-Dimetil-2-[5-(1,2,3,4-tetrazol-2-ilmetil)-1H-indol-3-il]etilaminas. Oksalatas.

1. 1-(4-Nitrofenil)metil-1,2,3,4-tetrazolas ir 2-(4-nitrofenil)metil-1,2,3,4-tetrazolas.

4-Nitrobenzilbromidas (15,42 g, 71,3 mmol) buvo sudėtas
i maišomą 1H-tetrazolo (5.0 g, 71,3 mmol) ir trietil-
amino (7,9 g, 78,0 mmol) tirpalą acetonitrile (100 ml).
Mišinys buvo maišomas kambario temperatūroje 16 h, tir-
5 piklis pašalintas vakuume ir liekana chromatografuota
per silikagelį, eliuuojant su dichlormetanu, gauti
2-izomerai. 2-as alkilintas produktas buvo mažiau po-
liarinis produktas (2,47 g, 17%); δ (360MHz, CDCl_3) 5,92
(2H, s, CH_2), 7,53 (2H, d, $J=8,7\text{Hz}$, Ar-H), 8,25 (2H, d,
10 $J=8,7\text{Hz}$, Ar-H), 8,56 (1H, s, Ar-H). Labiau poliarinis
vyraujantis izomeras buvo identifikuotas kaip 1-as al-
kilintas produktas (11,75g, 75%); (360MHz, CDCl_3) 5,73
(2H, s, CH_2), 7,46 (2H, d, $J=8,7\text{Hz}$, Ar-H), 8,64 (1H, s,
Ar-H).

15

2. 2-(4-Aminofenil)metil-1,2,3,4-tetrazolas. Hidrochlo-
ridas

2-(4-Nitrofenil)metil-1,2,3,4-tetrazolas (2,47g, 12,1 mmol)
20 buvo hydrogenizuotas kaip aprašyta 5 pavyzdžio 2 sta-
dijoje. Produktas (2,55 g, 100%) buvo gautas kaip hi-
drochloridas; δ (250MHz, D_2O) 5,86 (2H, s, CH_2), 7,40
(2H, d, $J=8,7\text{Hz}$, Ar-H), 7,36 (2H, d, $J=8,7\text{Hz}$, Ar-H),
8,74 (1H, s, Ar-H).

25

3. N,N-Dimetil-2-[5-(1,2,3,4-tetrazol-2-ilmetil)-1H-in-
dol-3-il]metilaminas. Oksalatas.

Minėtas aminos buvo pervestas i pavadinime nurodyta
30 junginį, vartojant įprastinius būdus, aprašytus 5 pa-
vyzdžio 3-5 stadijose. Buvo gautas oksalatas ir
perkristalintas iš $\text{MeOH/Et}_2\text{O}$; l.t. 198-199°C; (Rasta: C,
53,38; H, 5,55; N, 22,63. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_6 \cdot \text{CH}_2\text{O}_4 \cdot 0,2 (\text{EtOH})$ yra
C, 53,30; H, 5,78; N, 22,74%); δ (360MHz, D_2O) 2,91 (6H, s,
35 NMe_2), 3,23 (2H, t, $J=7,4\text{Hz}$, CH_2), 3,48 (2H, t, $J=7,4\text{Hz}$,
 CH_2), 6,01 (2H, s, CH_2), 7,30 (1H, dd, $J=1,6$ ir $8,4\text{Hz}$,

Ar-H), 7,37 (1H, s, Ar-H), 7,53 (1H, d, J=8,4Hz, Ar-H), 7,76 (1H, s, Ar-H), 8,74 (1H, s, Ar-H).

7 PAVYZDYS

5

N,N,-Dimetil-2-[5-(1,2,3,4-tetrazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il]metilaminas. Sukcinatas

10 1-(4-Nitrofenil)metil-1,2,3,4-tetrazolas buvo pervestas
i pavadinime nurodyta jungini, vartojant būdus, ap-
rašytus 5 pavyzdyje. Buvo gautas sukcinatas, l.t. 55-
56°C (izopropilo alkoholis); (Rasta C: 57,08; H, 6,14;
N, 23,34. C₁₄H₁₈N₆. 0,75 (C₄H₆O₄) yra C, 56,89; H, 6,32;
N, 23,42%); δ(360MHz, D₂O) 2,93 (6H, s, NMe₂), 3,23 (2H, t,
15 J=7,5Hz, CH₂), 3,48 (2H, t, J=7,5Hz, CH₂), 5,81 (2H, s,
CH₂), 7,28 (1H, dd, J=1,7 ir 8,4Hz, Ar-H) 7,39 (1H, s,
Ar-H), 7,56 (1H, d, J=8,4Hz, Ar-H), 7,75 (1H, s, Ar-H),
9,20 (1H, s, Ar-H).

20 8 PAVYZDYS

N,N-Dimetil-2-[5-(1-metil-1,2,3,4-triazol-5-ilmetil)-
1H-indol-3-il]etilaminas. Bisoksalatas

25 1. Etil 3-[2-(dimetilamino)etil]-1H-indol-5-metil-kar-
boksimidatas. Hidrochloridas

N,N-dimetil-2-(5-cianometil-1H-indol-3-il)etilamino (5 g,
22,01 mmol) tirpalas etanolyje buvo prisotintas su HCl
30 dujomis ir tirpalas maišytas kambario temperatūroje 16 h.
Tirpiklis pašalintas vakuume, gautas pavadinime nuro-
dytas produktas (6 g, 92%); δ(360MHz, D₆-DMSO) 1,29 (3H,
t, J=7,0Hz, CH₂); 2,83 (6H, s, NMe₂), 3,13 (2H, t,
J=7,5Hz, CH₂), 3,31 (2H, m, CH₂), 4,04 (2H, s, CH₂),
35 4,42 (2H, kv, J=7,0Hz, CH₂), 7,08 (1H, dd, J=1,5 ir
8,4Hz, Ar-H), 7,27 (1H, s, Ar-H), 7,37 (1H, d, J=8,4Hz,
Ar-H), 7,48 (1H, pl, s, NH), 7,71 (1H, s, Ar-H).

2. N,N-Dimetil-2-[5-(1-metil-1,2,3,4-triazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il]etilaminas. Dioksalatas

Minėto imidato-esterio (3 g, 10,15 mmol), metilhidrazino (0,8 ml) ir trietilamino (3,54 ml) mišinys etanolyje (30 ml) buvo maišomas kambario temperatūroje 3 h. Tirpiklis pašalintas vakuume ir gautas produktas ištirpintas skruzdžių rūgštyje (98%, 3,3 ml) ir tirpalas maišytas kambario temperatūroje, virinant su grižtamu šaldytuvu 2 h. Tirpalas buvo atšaldytas iki kambario temperatūros, supiltas į vandeninį K_2CO_3 (75 ml) tirpalą ir ekstrahuotas su etilo acetatu (4x200 ml). Sujungti ekstraktai buvo išdžiovinti ($MgSO_4$) ir išgairinti, liekana chromatografuota per silikagelį, eliuojant su $CH_2Cl_2/EtOH/NH_3$ (40:8:1), gauta 2 komponentai. Mažiau poliarinis izomeras buvo identifikuotas kaip pavadinime nurodytas 1-metil-1,2,3,4-triazolas (360 mg). Buvo gautas dioksalatas; l.t. 135-134°C; (Rasta: C, 50,91; H, 5,38; N, 13,86. $C_{16}H_{21}N_5$. 0,25 (etanolis) yra C, 50,70; H, 5,47; N, 14,08%); δ (360MHz, D_2O) 2,91 (6H, s, NMe_2); 3,23 (2H, t, $J=7,3Hz$, CH_2), 3,48 (2H, t, $J=7,3Hz$, CH_2), 3,95 (3H, s, Me), 4,48 (2H, s, CH_2), 7,13 (1H, dd, $J=1,5$ ir $8,4Hz$, Ar-H), 7,37 (1H, s, Ar-H), 7,53 (1H, d, $J=8,4Hz$, Ar-H), 7,57 (1H, s, Ar-H), 8,32 (1H, s, Ar-H).

9 PAVYZDYS

N,N-Dimetil-2-[5-(1-metil-1,2,3,4-triazol-3-ilmetil)-1H-indol-3-il]etilaminas. Trihidrochloridas

30

Labiau poliarinis izomeras iš 8 pavyzdžio 2 stadijos buvo identifikuotas kaip pavadinime nurodytas triazolas (180 g). Buvo gautas trihidrochloridas, l.t. < 40°C (higroskopinis); Rasta: C, 49,80; H, 6,56; N, 16,69. $C_{16}H_{21}N_5 \cdot 3HCl$. 0,35 (Et_2O) yra C, 49,91; H, 6,62; N, 16,73%; δ (360MHz, D_2O) 2,91 (6H, s, NMe_2); 3,23 (2H, t, $J=7,4Hz$, CH_2), 3,49 (2H, t, $J=7,4Hz$, CH_2), 3,95 (3H, s,

35

Me), 4,27 (2H, s, CH₂), 7,17 (1H, dd, J=1,5 ir 8,5Hz, Ar-H), 7,34 (1H, s, Ar-H), 7,50 (1H, d, J=8,5Hz, Ar-H), 7,60 (1H, s, Ar-H), 8,88 (1H, s, Ar-H).

5 10 PAVYZDYS

N,N-Dimetil-2-[5-(1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il]etilaminas. Oksalatas

10 1. 1-(4-Nitrofenil)metil-1,2,3-triazolas

4-Nitrobenzilbromidas (25,4 g, 0,12 mol) buvo sudėtas į 1H-1,2,3-triazolo (8,12 g, 0,12mol) ir trietilamino (11,88 g, 0,12 mol) tirpalą bevandeniame acetonitrile.

15 Mišinys buvo virintas su grįžtamu šaldytuvu 1 h, atvėsintas iki kambario temperatūros ir nusodintas NEt₃.HBr. Tirpiklis buvo pašalintas vakuume ir liekana chromatografuota per silikagelį, eliuuojant su CH₂Cl₂ (100) ir CH₂Cl₂/MeOH (95,5), gauti 2 produktai.

20

Labiau poliarinis produktas buvo identifikuotas kaip pavadinime nurodytas 1-izomeras (13g, 54%); l.t. 114-116°C δ(250MHz, CDCl₃) 5,72 (2H, s, CH₂), 7,38 (2H, d, J=9Hz, Ar-H), 7,64 (1H, s, Ar-H), 7,78 (1H, s, Ar-H),
25 8,12 (2H, d, J=9Hz, Ar-H). Mažiau poliarinis produktas minorinis izomeras buvo identifikuotas kaip 2 alki-
lintas produktas (2,25 g, 9%), l.t. 112-113°C. (250MHz, CDCl₃), 5,72 (2H, s, CH₂), 7,40 (2H, d, J=9Hz, Ar-H), 7,66 (2H, s, Ar-H), 8,18 (2H, d, J=9Hz, Ar-H).

30

2. N,N-Dimetil-2-[5-(1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il]etilaminas. Oksalatas

35

1-(4-Nitrofenil)metil-1,2,3-triazolas buvo pervestas į pavadinime nurodytą indolą, vartojant žinomus būdus, aprašytus 5 pavyzdyje. Buvo gautas oksalatas, l.t. 210-212°C, (Rasta: C, 55,88; H, 5,75; N, 18,69. C₁₅H₁₃N₃).

1,1(C₂H₂O₄) 0,15H₂O; yra C, 55,67; H, 5,84, N, 18,87%),
 δ(360MHz, D₂O). 2,90 (6H, s, NMe₂), 3,22 (2H, t,
 J=7,4Hz, CH₂), 3,46 (2H, t, J=7,4Hz, CH₂), 5,72 (2H, dd,
 J=1,6 ir 8,4Hz, Ar-H), 7,24 (1H, dd, J=1,6 ir 8,4Hz,
 5 Ar-H), 7,36 (1H, s, Ar-H), 7,52 (1H, d, J=8,4Hz, Ar-H),
 7,66 (1H, s, Ar-H), 7,79 (1H, s, Ar-H), 8,00 (1H, d,
 J=1Hz, Ar-H).

11 PAVYZDYS

10

3-(2-Aminoetil)-5-(2-metil-tetrazol-5-il)benzo[b]-tio-
 fenas. Oksalatas.

1 stadija

15

4-Bromfenilmerkaptopropanonas

I maišomą 4-bromtiofenolio (5,09g, 26,9 mmol) tirpalą
 NaOH (1,08 g, 26,9 mmol) ir vandenyje (32 ml) buvo
 20 sudėtas chloracetonas ir tada mišinys buvo maišomas
 azoto atmosferoje 45 min., po to ekstrahuota su eteriu,
 praplauta su vandeniu, išdžiovinta (Na₂SO₄) ir išgarinta
 vakuume, liko 6,89 g (100%) baltos kietos medžiagos
 pavidalo pavadinime nurodytas junginys. δ(CDCl₃) 2,27
 25 (3H, s), 3,65 (2H, s), 7,20 (2H, d, J=8,5Hz), 7,41 (2H, d,
 J=8,5Hz).

2 stadija

30

5-Brom-3-metilbenzo[b] tiofenas

I švelniai virinamą su grįžtamu šaldytuvu polifosforo
 rūgštį (4,47g) bei chlorbenzeną (100 ml) buvo sudėtas
 porcijomis bromfenilmerkaptopropanonas (2,24 g, 9,14 mmol)
 35 per 1 h ir tada mišinys buvo virinamas su grįžtamu šal-
 dytuvu 8 dienas. Atšaldžius organinė fazė buvo de-
 kantuota ir liekana buvo padalinta su H₂O (~100ml),

ekstrahuota su CH_2Cl_2 (2x75 ml), išdžiovinta (MgSO_4) ir sujungta su dekantauta organine faze. Išgarinta vakuume, gauta 2,096 g rudos alyvos. Distilijuojant Kugelrohr aparatu gautas 1,83 g (88%) blyškiai gelsvo skysčio pavidalo pavadinime nurodytas junginys, v.t. 100-110°C/0,35 mbar. $\delta(\text{CDCl}_3)$ 2,41 (3H, s), 7,10 (1H, dd, $J=8,5$ ir 1,9Hz), 7,69 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,64 (1H, d, $J=1,9\text{Hz}$).

10 3 stadija

5-Ciano-3-metilbenzo[b] tiofenas

Į vario (I) cianidą (0,569 g, 6,35 mmol) buvo sudėtas 15 5-brom-3-metilbenzo[b] tiofenas (1,179 g, 5,19 mmol) N-metilpirolidone (10 ml) ir tada mišinys buvo maišomas, esant 180-190°C 17 h. Mišinys frakcionuotas su eteriu (75 ml) ir amoniako tirpalu (75 ml). Eterio sluoksnis buvo atskirtas, praplautas su didesniu kiekiu amoniako tirpalo (2x50 ml), išdžiovintas (Na_2SO_4) ir išgarintas vakuume, gauta 0,81 g balsvos kietos medžiagos. Valyta naudojant impulsinę (flash) chromatografiją su silicio dioksidu, eliuuojant su 10% etilo acetatu/petrolio eteriu, gautas 0,76 g (85%) baltos 20 kietos medžiagos pavidalo pavadinime nurodytas junginys. $\delta(\text{CDCl}_3)$ 2,47 (3H, s), 7,23 (1H, s), 7,55 (1H, dd, $J=8,3$ ir 1,5Hz), 7,93 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 8,03 (1H, d, $J=1,4\text{Hz}$).

30 4 stadija

3-Metil-5-(tetrazol-5-il)-benzo[b] tiofenas

Į 5-ciano-3-metilbenzo[b] tiofeno (0,194 g, 1,12 mmol) 35 tirpalą N-metilpirolidone (5 ml) azoto atmosferoje buvo sudėtas trietilamino hidrochloridas (0,231 g, 1,68 mmol), paskui natrio azidas (0,234 g, 3,59 mmol) ir mišinys

buvo ekstrahuotas su eteriu (4x50 ml). Sujungti eteriniai ekstraktai buvo išdžiovinti (MgSO_4) ir išgarinti vakuumė, gauta 0,78g kietos baltos medžiagos. Pastaroji valyta naudojant impulsinę (flash) chromatografiją su silicio dioksidu, eliuuojant su $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ (aq) (40:8:1 ir 30:8:1), gautas 0,246 g (100%) kietos baltos medžiagos pavidalo pavadinime nurodytas produktas. $\delta(\text{DMSO})$ 2,46 (3H, s), 7,41 (1H, s), 7,98 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 8.03 (1H, dd, $J=8,4$ ir $1,5\text{Hz}$), 8,36 (1H, d, $J=0,9\text{Hz}$). m/z (CI^- , NH_3) 215 (M_H) $^-$, 160.

5 stadija

3-Metil-5-(2-metiltetrazol-5-il)benzo[b] tiofenas ir 3-metil-5-(1-metiltetrazol-5-il)benzo[b] tiofenas

I 3-metil-5-(tetrazol-5-il)benzo[b] tiofeno (0,241 g, 1,12 mmol) mišinį acetonitrile (5 ml) buvo sudėtas trietilaminas (0,28 ml, 2,01 mmol), tada jodmetanas (0,486 ml, 7,81 mmol), vėliau DMF (3ml), kol tirpalas tapo skaidrus. Tirpalas buvo maišomas per naktį azoto atmosferoje, po to išgarinta vakuumė ir liekana frakcionuota tarp vandens (50 ml) ir eterio (25 ml). Vandeninis sluoksnis buvo atskirtas ir ekstrahuotas su didesniu kiekiu eterio (2x25 ml), sujungti eteriniai ekstraktai išdžiovinti (MgSO_4) ir išgarinti vakuumė, gauta 0,24 g geltonos kietos medžiagos. Valyta naudojant impulsinę (flash) chromatografiją su silicio dioksidu, eliuojant su 25-40% etilo acetatu/petrolio eteriu, gautas 0,168 g (65%) kietos baltos medžiagos pavidalo pavadinime nurodyto produkto 2-izomeras ir 0,063 g (24%) baltos kietos medžiagos pavidalo pavadinime nurodyto produkto 1-izomeras. 2-izomeras $\delta(\text{CDCl}_3)$ 2,52 (3H, s), 4,42 (3H, s), 7,14 (1H, s), 7,94 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 8,10 (1H, dd, $J=8,4$ ir $1,5\text{Hz}$), 8,51 (1H, s). m/z (CI^+ , NH_3) 231 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 1-izomeras (CDCl_3) 2,50 (3H, s), 4,22 (3H, s), 7,23 (1H, s), 7,64 (1H, dd, $J=8,3$ ir $1,5\text{Hz}$), 8,03 (1H, d,

$J=8,4\text{Hz}$), 8,12 (1H, d, $J=1,6\text{Hz}$). m/z (CI^+ , NH_3), 231 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 202, 172.

6 stadija

5

3-Cianometil-5-(2-metiltetrazol-5-il)benzo[b] tiofenas

Į virinamą su grįžtamu šaldytuvu 3-metil-5-(2-metiltetrazol-5-il)benzo[b] tiofeno (0,162 g, 0,703 mmol) ir benzoilperoksido (10,6 mg) mišinį anglies tetrachloride (10 ml), apšviečiant su dviem stalinėmis lempomis (2x60 W) mažomis porcijomis buvo sudėtas N-bromsukcinimidas (0,126 g, 0,707 mmol). Kai viskas buvo sudėta, mišinys buvo virinamas su grįžtamuoju šaldytuvu dar 90 min, tada nufiltruotas ir filtratas išgarintas vakuumė, gautas alyvos/kietos medžiagos mišinys. Valyta naudojant impulsinę (flash) chromatografiją su silicio dioksidu, eliuuojant su dichlormetanu, gautas bespalvės alyvos pavidalo nešvarus 3-brommetil-5-(2-metiltetrazol-5-il)benzo[b] tiofenas.

Nevalytas 3-brommetil-5-(3-metil-tetrazol-5-il)benzo[b] tiofenas (0,145g) DMSO (0,3 ml) buvo sudėtas į natrio cianido (29,9 mg, 0,61 mmol) mišinį DMSO (0,2 ml) ir mišinys buvo maišomas, 100°C, 2h. Atvėsinus mišinys buvo supiltas į vandenį (10 ml) ir buvo nufiltruota ruda kieta medžiaga, praplauta su vandeniu ir išdžiovinta vakuuminiame pistolete, gauta 73,5 mg. Filtratas ekstrahuotas su dichlormetanu (3x30 ml) ir sujungti ekstraktai išdžiovinti (Na_2SO_4), išgarinti vakuumė, gauta 44,7 mg. Tai sujungta su pradine kieta medžiaga ir valyta naudojant impulsinę (flash) chromatografiją su silicio dioksidu, eliuuojant su 20-50% etilo acetatu/petrolinio eterio, gauta 61,5 mg (38%) baltos kietos medžiagos pavidalo pavadinime nurodytas produktas. $\delta(\text{CDCl}_3)$ 3,99 (2H, s), 4,43 (3H, s), 7,59 (1H, s), 8,00

(1H, d, J=8,5Hz), 8,19 (1H, dd, J=8,5 ir 1,5Hz), 8,47 (1H, s).

7 stadija

5

3-(2-Aminoetil)-5-(2-metil-tetrazol-5-il)benzo[b]-3 tio-
fenas. Oksalatas

10 Į 3-cianometil-5-(2-metil-tetrazol-5-il)benzo[b] tiofeno
(0,434 g, 1,70mmol) tirpalą THF (16 ml) azoto atmo-
sferoje lašais buvo sudėtas 1,0 M borano-tetrahidro-
furano kompleksas THF-e (5,10 ml, 5,10 mmol) ir tada
mišinys virintas su grižtamuoju šaldytuvu 6h. Atvėsinus
15 ledo vonioje mišinys buvo "užgesintas" su 2N HCl (22 ml)
ir virintas su grižtamuoju šaldytuvu 1h. Tada THF buvo
pašalintas vakuume ir liekana pašarminta su 50% natrio
hidroksido tirpalu (4 ml), po to ekstrahuota su
dichlormetanu (3x75 ml). Sujungti ekstraktai buvo iš-
džiovinti (K_2CO_3) ir išgarinti vakuume, gauta 0,45 g.
20 Valyta naudojant pulsuojančią (flash) chromatografiją
su silicio dioksidu, eliuuojant su $CH_2Cl_2/MeOH/NH_3$ (aq)
(60:8:1), gautas 0,383 g (87%) baltos kietos medžiagos
pavidalo pavadinime nurodytas produktas. Oksalatas pa-
gamintas naudojant oksalo rūgštį metanolyje/eteryje,
25 gautas baltos kietos medžiagos pavidalo pavadinime
nurodyto produkto oksalatas, l.t. 204-209°C. Ana-
lizuojant rasta: C, 47,75; H, 4,28; N, 19,28%.
 $C_{12}H_{13}N_5S \cdot 1,1C_2H_2O_4$; yra : C, 47,59; H, 4,28; N, 19,54.
δ(DMSO) 3,17-3,21 (4H, m), 4,46 (3H, s), 7,72 (1H, s),
30 8,06 (1H, dd, J=8,4 ir 1,4Hz), 8,52 (1H, s), m/z (Cl^+ ,
 NH_3) 260 (M+N)⁺, 230.

12 PAVYZDYS

35

3-(2-Aminoetil)-5-(1-metiltetrazol-5-il)benzo[b]-tiofe-
nas. Oksalatas

1 stadija

3-Cianometil-5-(1-metiltetrazol-5-il)benzo[b] tiofenas

5 Pagal 11 pavyzdžio 6 stadijos aprašymą 0,666 g (2,89 mmol) 3-metil-5-(1-metiltetrazol-5-il)benzo[b] tiofenas reagavo su 0,515g, (2,89 mmol) N-bromsukcinimido ir 38,1 mg benzoilperoksido 30-yje ml anglies tetrachlorido. Reakcijos mišinys buvo išgarintas ir valytas naudojant
10 impulsinę (flash) chromatografiją su silicio dioksidu, eliuuojant su 0-3% metanolio/dichlormetanu, gauta 0,532 g nešvaraus 3-brom-5-(1-metiltetrazol-5-il)benzo[b] tiofeno.

15 Nevalytas 3-brom-5-(1-metiltetrazol-5-il)benzo[b] tiofenas (0,504 g) reagavo su 97,7 mg (1,99 mmol) natrio cianido 1,5 ml DMSO, 100°C 2h. Atvėsinus reakcijos mišinys buvo supiltas į vandenį (25 ml) ir ekstrahuotas su dichlormetanu (6x50 ml). Sujungti ekstraktai buvo
20 išdžiovinti (Na₂SO₄) ir išgarinti vakuume, gauta 0,37 g. Valyta naudojant pulsuojančią (flash) chromatografiją su silicio dioksidu, eliuuojant su 30-60% etilacetatu/petrolinio eterio, gauta 28,0 mg (4%) pavadinime nurodyto produkto. δ(CDCl₃), 4,00 (2H, s), 4,23 (3H, s),
25 7,63 (1H, s), 7,73 (1H, dd), 8,08 (1H, d), 8,15 (1H, d).

2 stadija

30 3-(2-Aminoetil)-5-(1-metiltetrazol-5-il)benzo[b] -tiofenas. Oksalatas

Pagal būdą, aprašytą 11 pavyzdžio 7 stadijoje, 26,1 mg (0,102 mmol) 3-cianometil-5-(1-metiltetrazol-5-il)benzo[b] -tiofenas 2ml THF reagavo su 0,36 ml (0,36 mmol)
35 1,0 M boranotetrahidrofuranio kompleksu THF. Valyta naudojant impulsinę (flash) chromatografiją su silicio dioksidu, eliuuojant su CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ (aq) (60:8:1),

gautas 17,7 mg (67%) bespalvės alyvos pavidalo pavadinime nurodytas produktas. Oksalatas pagamintas, vartojant oksalo rūgštį metanolyje/eteriulyje, gautas baltos kietos medžiagos pavidalo pavadinime nurodytas produktas. l.t. 206-212°C. Analizuojant rasta: C, 47,55; H, 4,05; N, 19,65%. $C_{12}H_{13}N_5S \cdot 1,1 C_2H_2O_4$; yra: C, 47,59; H, 4,28; N, 19,5%. $\delta(D_2O)$ 3,32-3,35 (2H, m), 3,40-3,44 (2H, m), 4,22 (3H, s), 7,64 (1H, s), 7,73 (1H, d, $J=8,4Hz$), 8,19 (1H, s), 8,22 (1H, d, 8,5Hz).

13 PAVYZDYS

3-[2-N,N-Dimetilamino)etil]-5-(2-metiltetrazol-5-il)benzo[b]tiofenas. Oksalatas

15

I - (2-aminoetil)-5-(2-metiltetrazol-5-il)benzo[b]-tiofeno (0,372 g, 1,43 mmol) ir natrio cianoborhidrido (0,136 g, 2,15 mmol) mišinį metanolyje (3 ml) bei acto rūgštį (0,247 ml, 4,30 mmol), atšaldytą ledo vonioje, buvo sudėtas 38% (svoris/tūris) formaldehido tirpalas (0,453 ml, 5,74 mmol) metanolyje (3 ml) lašais per 5 min. ir mišinys buvo maišomas kambario temperatūroje 3 h. Praėjus šiam laikui, sudėtas prisotintas kalio karbonato tirpalas (30 ml) ir mišinys ekstrahuotas su etilacetatu (3x50 ml). Sujungti ekstraktai išgarinti vakuumu, liko 0,53 g. Valyta naudojant impulsinę (flash) chromatografiją su silicio dioksidu, eliuuojant su 10-30% metanoliu/dichlormetanu, gautas 0,335g (81%) bespalvės alyvos pavidalo pavadinime nurodytas produktas. Oksalatas pagamintas, vartojant oksalo rūgštį metanolyje/eteriulyje, gautas baltos kietos medžiagos pavidalo pavadinime nurodyto produkto oksalatas, l.t. 214-218°C. Analizuojant rasta: C, 50,58; H, 4,80; N, 18,28%. $C_{14}H_{17}N_5S \cdot C_2H_2O_4$ yra: C, 50,92; H, 5,07; N, 18,56%. $\delta(DMSO)$ 2,84 (6H, s), 3,30-3,42 (4H, m), 4,46 (3H, s), 7,69 (1H, s), 8,06 (1H, dd, $J=8,4$ ir 1,4Hz), 8,20 (1H, d, $J=8,4Hz$), 8,56 (1H, s). m/z (CI^+ , NH_3) 288 ($M+H$)⁺.

14 PAVYZDYS

N,N-Dimetil-2-[5-(2-metilimidazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il]etilaminas. Trioksalatas

5

1. 1-(4-Nitrofenil)metil-2-metilimidazolas

10 Natrio hidratas (2,45g, 61,0 mmol, 60% dispersija alyvoje) buvo sudėtas į 2-metilimidazolo (5,0 g, 0,9 mmol) tirpalą DMF (100 ml). Mišinys buvo maišomas kambario temperatūroje 0,25 h, po to sudėtas 4-nitrobenzilbromidas (13,2 g, 61,0 mmol) ir kaitinta 110°C 2 h, vėliau maišyta kambario temperatūroje 16 h. Sudėta vanduo (200 ml) ir etilo acetatas (500 ml), vandeninis
15 sluoksnis atskirtas ir ekstrahuotas su etilo acetatu (2x500 ml). Sujungti ekstraktai buvo praplauti su vandeniu (3x250 ml), išdžiovinti (MgSO₄) ir išgarinti. Nešvarus produktas chromatografuotas ant silikagelio, eliuuojant su CH₂Cl₂/MeOH (4%), gautas pavadinime nurodytas produktas (1,58g, 10,5%); δ(360MHz, CDCl₃) 2,34 (3H, s, Me), 5,16 (2H, s, CH₂); 6,67 (1H, d, J=1,3Hz, Ar-H); 7,03 (1H, d, J=1,3Hz, Ar-H), 7,19 (2H, d, J=9,5Hz, Ar-H); 8,22 (2H, d, J=9,5Hz, Ar-H).

25 2. N,N-Dimetil-2-[5-(2-metilimidazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il]etilaminas. Trioksalatas

30 Gautas iš minėto 4-nitrobenzilimidazolo, vartojant įprastinį būdą, aprašytą 5 pavyzdyje. Pagamintas trioksalatas, l.t. 160-163°C (MeOH/Et₂O); Rasta: C, 50,57; H, 5,25; N, 10,60. C₁₇H₂₂N₄. 2,8(C₂H₂O₄) yra C, 50,79; H, 5,21; N, 10,48%; m/e 282 (M⁺); δ(360MHz, D₂O) 2,65 (3H, s, Me); 2,92 (6H, s, NMe₂); 3,25 (2H, t, J=7,3Hz, CH₂); 3,50 (2H, t, J=7,3Hz, CH₂); 5,42 (2H, s, CH₂); 7,18 (1H, d, J=8,4Hz, Ar-H); 7,31-7,40 (2H, m, Ar-H); 7,40 (1H, s, Ar-H); 7,56 (1H, d, J=8,4Hz, Ar-H); 7,66 (1H, s, Ar-H).

35

15 PAVYZDYS

N,N-Dimetil-2-[5-imidazol-1-ilmetil-1H-indol-3-il]-etilaminas. Dioksalatas

5

Gautas iš imidazolo ir 4-nitrobenzilbromido, vartojant būdą, aprašytą 5 pavyzdyje. Pagamintas dioksalatas, 165-166°C MeOH/Et₂O); Rasta: C, 53,30; H, 5,34; N, 12,18. C₁₆H₂₀N₄. 2,05 (C₂H₂O₄) yra C, 53,30; H, 5,36; N, 12,37%); δ(360MHz, -D₂O) 2,92 (6H, s, NMe₂); 3,24 (2H, t, J=7,7Hz, CH₂); 3,48 (2H, t, J=7,7Hz, CH₂); 5,50 (2H, s, CH₂); 7,27 (1H, dd, J=1,5 ir 8,4 Hz, Ar-H); 7,37 (1H, s, Ar-H); 7,45 (1H, s, Ar-H); 7,49 (1H, s, Ar-H); 7,56 (1H, d, J=8,4Hz, Ar-H); 7,75 (1H, s, Ar-H); 8,78 (1H, s, Ar-H).

15

16 PAVYZDYS

N,N-Dimetil-2-[5-(2-metilimidazol-1-il)-1H-indol-3-il]etilaminas. Seskvioksalatas

20

1. 1-(4-Nitrofenil)-2-metilimidazolas

25

Natrio hidridas (4,87 g, 122,0 mmol, 60% dispersija alyvoje) buvo sudėtas į 2-metilimidazolą (10 g, 122,0 mmol) DMF (100 ml) ir maišytas kambario temperatūroje 0,25 h. 1-Fluoro-4-nitrobenzolas (17,18 g, 122,0 mmol) buvo sudėtas į reakcijos mišinį ir maišyta kambario temperatūroje 16 h. Supiltas vanduo (150 ml) ir etilo acetatas (250 ml), vandeninis sluoksnis atskirtas ir ekstrahuotas su etilo acetatu (3x150 ml). Sujungti ekstraktai praplauti su vandeniu (3x150 ml), išdžiovinti (Na₂SO₄) ir išgarinti, gautas norimas produktas (11,5 g, 47%); δ(360MHz, CDCl₃) 2,24 (3H, s, Me); 7,06 (1H, d, J=1,5Hz, Ar-H); 7,10 (1H, d, J=1,5Hz, Ar-H); 7,50 (2H, d, J=9,5Hz, Ar-H); 8,38 (2H, d, J=9,5Hz, Ar-H).

30

35

2. N,N,-Dimetil-2-[5-(2-metilimidazol-1-il)-1H-indol-3-il]etilaminas. Seskvioksalatas

Gautas iš minėto 4-nitrofenilimidazolo, vartojant būdą, aprašytą 5 pavyzdyje. Pagamintas seskvioksalatas. l.t. 185-186°C (iPA/MeOH); (Rasta: C, 56,17; H, 5,99; N, 13,46. C₁₆H₂₀N₄. 1,55 (C₂H₂O₄). 0,1EtOH yra C, 56,19; H, 5,79; N, 13,58%); δ (360MHz, D₂O) 2,55 (3H, s, Me); 2,93 (6H, s, NMe₂); 3,26 (2H, t, J=7,4Hz, CH₂); 3,51 (2H, t, J=7,4Hz, CH₂); 7,30 (1H, dd, J=2,0 ir 8,7Hz, Ar-H); 7,48 (1H, d, J=2,1Hz, Ar-H); 7,51-7,53 (2H, m, Ar-H); 7,70 (1H, d, J=8,7Hz, Ar-H); 7,79 (1H, d, J=2,0Hz, Ar-H).

15 17 PAVYZDYS

N,N-Dimetil-2-[5-(1,2,4-triazol-1ilmetil)-1H-indol-3-il]etilaminas. Sukcinatas. B būdas

Tirpalas 1-(4-hidrazinofenil)metil-1,2,4-triazolo dihidrochlorido (2 g, 7,6 mmol, 5 pavyzdžio 3 stadija) ir 4-N,N-dimetilaminobutanaldimetilacetalio (1,8 g, 11,2 mmol) 4% vandeninėje sieros rūgštyje (70 ml) buvo virintas su grižtamuoju šaldytuvu 2h. Paskui reakcijos mišinys buvo atvėsintas iki kambario temperatūros, sudėtas etilo acetatas (200 ml) ir vandeninis sluoksnis pašarintas su K₂CO₃. Vandeninis sluoksnis buvo atskirtas ir toliau ekstrahuotas su etilacetatu (2x150 ml). Sujungtos organinės fazės buvo išdžiovintos (Na₂SO₄) bei išgarintos, o liekana chromatografuota su silikageliu, eliuuojant su CH₂Cl₂/EtOH/NH₃ (30:8:1), gautas pavadinime nurodytas triazolas (610 mg, 30%). Sukcinatas pagamintas sudedant gintaro rūgštis (0,27g, 2,3 mmol) tirpalą metanolyje (3 ml) į triazolo (0,61g, 2,3 mmol) tirpalą metanolyje (5 ml).

Tirpiklis pašalintas vakuume ir gautas produktas perkristalintas iš izopropilo alkoholio, l.t. 118-120°C; (Rasta: C, 58,76; H, 6,27; N, 17,79. $C_{15}H_{19}N_3$. $C_4H_6O_4$ yra C, 58,90; H, 6,50; N, 18,08%).

5

18 PAVYZDYS

N,N-Dimetil-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il]etilaminas. Benzoatas

10

N,N-dimetil-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il]etilamino benzoatas gautas, sudedant benzoinės rūgšties tirpalą dietilo eteryje į laisvos bazės tirpalą etanolyje/dietilo eteryje (1:4). Iškritusi druska buvo perkristalinta iš etanolio, l.t. 178-180°C; (Rasta: C, 67,28; H, 6,55; N, 17,66. $C_{15}H_{19}N_3$. $C_6H_5CO_2H$ yra C, 67,50; H, 6,44; N, 17,89%); 1H NMR (360MHz, D_2O) δ 2,92 (6H, s, NMe_2); 3,22 (2H, t, $J=7,3Hz$, CH_2); 3,46 (2H, t, $J=7,3Hz$, CH_2); 5,52 (2H, s, CH_2); 7,22 (1H, dd, $J=1,6$ ir 8,4 Hz, Ar-H); 7,36 (1H, s, Ar-H); 7,44-7,58 (4H, m, Ar-H); 7,65 (1H, s, Ar-H); 7,87-7,91 (2H, m, Ar-H); 8,06 (1H, s, Ar-H); 8,54 (1H, s, Ar-H).

20

19 PAVYZDYS

25

N,N-Dimetil-2-[5-(2-etiltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il]etilaminas. Oksalatas

Gautas kaip aprašyta 3 pavyzdyje, vartojant etilo jodidą. Pagamintas oksalatas, l.t. 140-142°C; (Rasta: C, 55,71; H, 6,26; N, 21,35. $C_{16}H_{22}N_6$. $C_2H_2O_4$ yra C, 55,66; H, 6,23 N, 21,64%); 1H NMR (360MHz, D_2O) δ 1,54 (3H, t, $J=7,4Hz$, CH_3); 2,91 (6H, s, NMe_2); 3,21 (2H, t, $J=7,4Hz$, CH_2); 3,47 (2H, t, $J=7,4Hz$, CH_2); 4,34 (2H, s, CH_2); 4,64 (2H, q, $J=7,4Hz$, CH_2CH_3); 7,17 (1H, dd, $J=1,5$ ir 8,4Hz, Ar-H); 7,33 (1H, s, Ar-H); 7,48 (1H, d, $J=8,4Hz$, Ar-H); 7,59 (1H, s, Ar-H).

30

35

20 PAVYZDYS

N,N-Dimetil-2-[5-(1-etiltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il]etilaminas. Oksalatas

5

Gautas būdu, aprašytu 4 pavyzdyje, naudojant etilo jodidą. Pagaminto oksalato l.t. 179°C (MeOH/Et₂O); (Rasta: C, 55,59; H, 6,23; N, 21,49. C₁₆H₂₂N₆·C₂H₂O₄ yra C, 55,66; H, 6,23; N, 21,64%); ¹H NMR (360MHz, D₂O) δ 1,32 (3H, t, J=7,4Hz, CH₃); 2,90 (6H, s, NMe₂); 3,21 (2H, t, J=7,4Hz, CH₂); 3,46 (2H, t, J=7,4Hz, CH₂); 4,38 (2H, kv, J=7,4Hz, CH₂); 4,47 (2H, s, CH₂); 7,14 (1H, dd, J=1,5 ir 8,4Hz, Ar-H); 7,35 (1H, s, Ar-H); 7,50 (1H, d, J=8,4Hz, Ar-H); 7,53 (1H, s, Ar-H).

15

21 PAVYZDYS

N,N-Dimetil-2-[5-(1,2,4-triazol-1-il)-1H-indol-3-il]etilaminas. Dioksalatas

20

Gautas kaip aprašyta 16 pavyzdyje iš 1,2,4-triazolo natrio darinio ir 1-fluoro -4-nitrobenzolo. Pagaminto dioksalato l.t. 210°C (MeOH/Et₂O); (Rasta: C, 50,11; H, 4,78; N, 16,35. C₁₄H₁₇N₅·1,9(C₂H₂O₄) yra C, 50,14; H, 4,92; N, 16,43%); ¹H NMR (360MHz, D₂O) δ 2,92 (6H, s, NMe₂); 3,25 (2H, t, J=7,4Hz, CH₂); 3,50 (2H, t, J=7,4Hz, CH₂); 7,44 (1H, s, Ar-H); 7,47 (1H, dd, J=2,0 ir 8,7Hz, Ar-H); 7,63 (1H, d, J=8,7Hz, Ar-H); 7,88 (1H, d, J=2,0Hz, Ar-H); 8,36 (1H, s, Ar-H); 9,05 (1H, s, Ar-H).

30

22 PAVYZDYS

4-[5-(2-Metilimidazol-1-il)-1H-indol-3-il]-N-metil-piperidinas. Dioksalato seskvihidratas

35

N-metil-4-(formilmetil)piperidino (0,25 g, 1,8 mmol) ir 4-(2-metilimidazolil)fenilhidrazino hidrochlorido (0,48 g,

2,1 mmol) tirpalas 4% H_2SO_4 (25 ml) buvo virinamas su grižtamuoju šaldytuvu 16h. Mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros, pašarminias su K_2CO_3 tirpalu ir ekstrahuotas su CH_2Cl_2 (3x75 ml). Sujungti ekstraktai
5 išdžiovinti (Na_2SO_4) ir išgarinti, liekana išvalyta chromatografiškai su silikageliu, eliuuojant su $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}/\text{NH}_3$ (60:8:1), gautas pavadinime nurodytas junginys (0,12 g). Pagamintas dioksalato seskvihidratas, l.t. 65–70°C (higroskopinis); (Rasta: C, 52,97; H, 5,51; N, 11,07. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4 \cdot 2(\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4) \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ yra C, 52,69; H, 5,83; N, 11,17%); ^1H NMR (360MHz, D_2O) δ 1,96–2,08 (2H, m, CH_2); 2,31–2,40 (2H, m, CH_2); 2,56 (3H, s, CH_3); 2,95 (3H, s, CH_3); 3,20–3,27 (3H, m, CH ir CH_2); 3,64–3,68 (2H, m, CH_2); 7,28 (1H, dd, $J=2$ ir 8,7Hz, Ar-H);
10 7,44 (1H, s, Ar-H); 7,48 (1H, d, $J=2\text{Hz}$, Ar-H); 7,53 (1H, d, $J=2\text{Hz}$, Ar-H); 7,69 (1H, d, $J=8,7\text{ Hz}$, Ar-H); 7,81 (1H, d, $J=2\text{Hz}$, Ar-H).

23 PAVYZDYS

20

4-[5-(1,2,4-Triazol-1-ilmetil)-1H-indol--3-il]-N-metil-piperidinas. Oksalatas

N-metil-4-(formiletil)piperidino (0,1 g, 0,71 mmol) ir
25 4-(1,2,4-triazolilmetil)fenilhidrazino dihidrochlorido (0,185 g, 0,71 mmol) tirpalas 4% H_2SO_4 buvo virinamas su grižtamuoju šaldytuvu 2 h. Mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros, pašarminias su K_2CO_3 tirpalu ir ekstrahuotas su CH_2Cl_2 (2x100 ml). Nešvarus produktas
30 chromatografuotas per silikagelį su $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}/\text{NH}_3$ (40:8:1), gautas pavadinime nurodytas junginys (60 mg). Gauto oksalato l.t. 218–220°C; (Rasta: C, 58,61; H, 6,03; N, 17,94, $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_5 \cdot 1,02(\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4)$ yra C, 58,96; H, 6,38; N, 17,56%); ^1H NMR (360MHz, D_2O) δ 1,88–2,02 (2H, m, CH_2); 2,20–2,34 (2H, m, CH_2); 2,92 (3H, s, CH_3); 3,10–3,24 (3H, m, CH ir CH_2); 3,60–3,64 (2H, m, CH_2); 5,51 (2H, s, CH_2); 7,21 (1H, dd, $J=1,5$ ir 8,4Hz, Ar-H); 7,26

35

(1H, s, Ar-H); 7,51 (1H, d, J=8,4Hz, Ar-H); 7,69 (1H, s, Ar-H); 8,05 (1H, s, Ar-H); 8,55 (1H, s, Ar-H).

24 PAVYZDYS

5

1H-4-[5-(2-Metilimidazol-1-il)-1H-indol-3-il] -piperidinas. Dioksalato dihidratas

10

1. 4-[5-(2-Metilimidazol-1-il)-1H-indol-3-il] -N-benzil-piperidinas

15

Gautas iš N-benzil-4-(formilmetil)piperidino, naudojant būdą, aprašytą 22 pavyzdyje; ^1H NMR (360MHz, CDCl_3) δ 1,80-1,94 (2H, m, CH_2); 1,98-2,06 (2H, m, CH_2); 2,14-2,24 (2H, m, CH_2); 2,33 (3H, s, CH_3); 2,76-2,85 (1H, m, CH); 3,02-3,08 (2H, m, CH_2); 3,60 (2H, s, CH_2); 7,03-7,10 (4H, m, Ar-H); 7,26-7,38 (5H, m, Ar-H); 7,41 (1H, d, J=8,5Hz, Ar-H); 7,52 (1H, d, J=1,8Hz, Ar-H); 8,30 (1H, pl, s, NH).

20

2. 1H-4-[5-(2-Metilimidazol-1-il)-indol-3-il]piperidinas. Dioksalato dihidratas

25

I amonio formiato (0,32 g, 5,07 mmol) ir 4-[5-(2-metilimidazol-1-il)-1H-indol-3-il] -N-benzilpiperidino (0,4 g, 1,08 mmol) tirpalą metanolyje (40 ml) buvo sudėta Pd/C (10%; 0,4 g) ir mišinys maišytas 60°C 3 h. Katalizatorius atskirtas filtruojant per celitą, tirpiklis pašalintas vakuume. Liekana sudėta į H_2O (30 ml), pašarinta su NH_3 tirpalu ir ekstrahuota su etilacetatu (3x100 ml). Sujungti ekstraktai išdžiovinti (Na_2SO_4) ir išgarinti, o liekana chromatografuota per silikagelį, eliuuojant su $\text{CH}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ (30:8:1), gautas norimas piperidinas (0,2 g). Pagaminto dioksalato dihidrato l.t. 80°C (higroskopinis); (Rasta: C, 50,53; H, 5,54; N, 10,87. $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_4 \cdot 2(\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4) \cdot 2,2\text{H}_2\text{O}$ yra C, 50,43; H, 5,72; N, 11,20%); ^1H NMR (360MHz, D_2O) δ 1,91-2,03 (2H, m,

35

CH₂); 2,30-2,34 (2H, m, CH₂); 2,55 (3H, s, CH₃); 3,19-3,36 (3H, m, CH ir CH₂); 3,55-3,62 (2H, m, CH₂); 7,28 (1H, dd, J=1,2 ir 8,6Hz, Ar-H); 7,44 (1H, s, Ar-H); 7,47 (1H, d, J=2,0Hz, Ar-H); 7,52 (1H, d, J=2,0Hz, Ar-H);
5 7,69 (1H, d, J=8,6Hz, Ar-H); 7,82 (1H, d, J=1,2Hz, Ar-H).

25 PAVYZDYS

1H-4-[5-(1,2,4-Triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il]-piperidinas. Oksalatas

Gautas iš N-benzil-4-(formilmetil)piperidino ir 4-(1,2,4-triazolilmetil)fenilhidrazino dichlorido, vartojant būdus, aprašytus 23 ir 24 pavyzdyje. Pagaminto oksalato l.t. 272°C; (Rasta: C, 58,27; H, 5,56; N, 18,79. C₁₆H₁₉N₅·C₂H₂O₄ yra C, 58,21; H, 5,70; N, 18,86%);
15 ¹H NMR (360MHz, D₂O) δ 1,86-1,98 (2H, m, CH₂); 2,24-2,28 (2H, m, CH₂); 3,15-3,36 (3H, m, CH ir CH₂); 3,52-3,56 (2H, m, CH₂); 5,51 (2H, s, CH₂); 7,21 (1H, dd, J=1,6 ir
20 8,5Hz, Ar-H); 7,27 (1H, s, Ar-H); 7,52 (1H, d, J=8,5Hz, Ar-H); 7,70 (1H, d, J=1,6Hz, Ar-H); 8,09 (1H, s, Ar-H); 8,60 (1H, s, Ar-H).

26 PAVYZDYS

25

1H-3-[5-(2-Metilimidazol-1-il)-1H-indol-3-il]-pirolidinas. Dioksalatas

1. 3-[5-(2-Metilimidazol-1-il)-1H-indol-3-il]-N-benzilpirolidinas

30

Gautas iš N-benzil-3-(formilmetil)pirolidino ir 4-(2-metilimidazolil)fenilhidrazino hidrochlorido, kaip aprašyta 22 pavyzdyje; ¹H NMR (360MHz, CDCl₃) δ 1,98-2,06
35 (1H, m, CH iš CH₂); 2,34 (3H, s, CH₃); 2,34-2,44 (2H, m, 2 iš CH iš CH₂); 2,71 (1H, t, J=7,4Hz, CH iš CH₂); 2,80 (1H, t, J=6,9Hz, CH iš CH₂); 3,05 (1H, t, J=8,7Hz, CH

LT 3594 B

68

iš CH₂) 3,61-3,73 (1H, m, CH); 3,72 (2H, AB kv, J=13Hz, CH₂); 6,95-7,14 (4H, m, Ar-H); 7,22-7,41 (5H, m, Ar-H); 7,40 (1H, d, J=8,5Hz, Ar-H); 7,66 (1H, s, Ar-H); 8,30 (1H, pl, s, NH).

5

2. 1H-3-[5-(2-Metilimidazol-1-il)-1H-indol-3-il]-pirolidinas. Dioksalatas

Gautas iš minėto N-benzilpirolidino, naudojant būdą, aprašytą 24 pavyzdyje. Pagaminto dioksalato l.t. 210-213°C (metanolis/eteris); (Rasta: C, 53,93; H, 5,22; N, 12,50. C₁₆H₁₈N₄·2(C₂H₂O₄) yra C, 53,81; H, 4,97; N, 12,55%); ¹H NMR (360MHz, D₂O) δ 2,91-2,30 (1H, m, CH iš CH₂); 2,55 (3H, s, CH₃); 2,55-2,60 (1H, m, CH iš CH₂); 3,35-3,64 (3H, m, CH ir CH₂); 3,80-3,90 (2H, m, CH₂); 7,30 (1H, dd, J=2 ir 8,6Hz, Ar-H); 7,47 (1H, d, J=2Hz, Ar-H); 7,50 (1H, s, Ar-H); 7,53 (1H, d, J=2Hz, Ar-H); 7,70 (1H, d, J=8,6Hz, Ar-H); 7,80 (1H, d, J=2Hz, Ar-H).

20 27 PAVYZDYS

N-Metil-3-[5-(2-metilimidazol-1-il)-1H-indol-3-il]-pirolidinas. Dioksalatas

I atvėsintą (0°C) maišomą mišinį 1H-3-[5-(2-metilimidazol-1-il)-1H-indol-3-il]pirolidino (0,12 g, 0,45 mmol), acto rūgšties (0,136 g, 2,3 mmol) ir NaCNBN₃ (71 mg, 1,1 mmol) metanolyje (15 ml) sulašintas formaldehido (89 mg iš 38% tūris/tūris tirpalo H₂O, 1,1 mmol) tirpalas metanolyje (10 ml). Mišinys buvo maišomas 0°C 0,1 h, po to pašildytas iki kambario temperatūros ir maišytas 1,5 h. Sudėtas prisotintas K₂CO₃ tirpalas (10ml) ir tirpiklis pašalintas vakuume. Liekana ekstrahuota su etilo acetatu (3x100ml) ir sujungti ekstraktai išdžiovinti (Na₂SO₄) bei išgarinti. Nešvarus produktas chromatografuotas per silikagelį, eliuuojant su CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ (60:8:1), gautas pavadinime nurodytas produktas (0,1 g).

Pagaminto dioksalato l.t. 191-194°C (MeOH/Et₂O); (Rasta: C, 54,39; H, 5,30; N, 11,87. C₁₇H₂₀N₄.2(C₂H₂O₄).0,2H₂O yra C, 54,36; H, 5,30; N, 12,07%); ¹H NMR (360MHz, D₂O) δ 2,26-2,45 (1H, m, CH iš CH₂); 2,55 (3H, s, Me); 2,62-2,75 (1H, m, CH iš CH₂); 3,02 ir 3,03 (viso 3H, s, Me); 3,23-3,45 (2H, m, CH₂); 3,60-3,68, 3,77-4,1 ir 4,12-4,15 (viso 3H, kiekvienas m, CH ir CH₂); 7,30 (1H, d, J=8,9Hz, Ar-H); 7,48 (1H, d, J=2,2Hz, Ar-H); 7,52 (1H, s, Ar-H); 7,53 (1H, d, J=2,2Hz, Ar-H); 7,70 (1H, d, J=8,9Hz, Ar-H); 7,78 (1H, s, Ar-H).

28 PAVYZDYS

1H-4-[5-Imidazol-1-il-1H-indol-3-il]piperidinas. Dioksalatas

Gautas iš N-benzil-4-(formilmetil)piperidino ir 4-(imidazolil)fenilhidrazino hidrochlorido, vartojant būdą, aprašytą 22 ir 24 pavyzdyje. Pagaminto dioksalato l.t. 155-157°C: (Rasta: C, 54,32 H, 5,50; N, 11,66. C₁₆H₁₈N₄.2(C₂H₂O₄).0,3(Et₂O) yra C, 54,33; H, 5,38; N, 11,96%); ¹H NMR (360MHz, D₂O) δ 1.90-2,04 (2H, m, CH₂); 2,32 (2H, pl, d, J=13Hz, CH₂); 3,20-3,32 (3H, m, CH ir CH₂); 3,55-3,60 (2H, m, CH₂); 7,41-7,44 (2H, m, Ar-H); 7,64 (1H, s, Ar-H); 7,68 (1H, d, J=8,7Hz, Ar-H); 7,85 (1H, s, Ar-H); 7,92 (1H, d, J=2Hz, Ar-H); 9,06 (1H, s, Ar-H).

29 PAVYZDYS

30

1H-4-[5-(1.2.3-Triazol-1-il)-1H-indol-3-il]piperidinas. Hemioksalatas

Gautas iš N-benzil-4-(formilmetil)piperidino ir 4-(1,2,3-triazol)fenilhidrazino hidrochlorido, vartojant būdus, aprašytus 22 ir 24 pavyzdyje. Pagaminto hemioksalato l.t. 278°C (MeOH/Et₂O); (Rasta: C, 61,84; H,

6,10; N, 22,21. $C_{15}H_{17}N_5 \cdot 0,5(C_2H_2O_4)$ yra C, 61,53; H, 5,81; N, 22,42%); 1H NMR (360MHz, D_6 -DMSO) δ 1,66-1,82 (2H, m, CH_2); 1,98-2,06 (2H, m, CH_2); 2,83-2,89 (2H, m, CH_2); 2,98-3,08 (1H, m, CH); 3,21 (2H, pl, d, $J=12,5Hz$, CH_2); 7,28 (1H, s, Ar-H); 7,51-7,56 (2H, m, Ar-H); 7,93 (1H, s, Ar-H); 8,05 (1H, s, Ar-H); 8,73 (1H, s, Ar-H).

30 PAVYZDYS

10 N-Metil-4-[5-imidazol-1-il-1H-indol-3-il]piperidinas.
Seskvioksalatas

Gautas iš N-metil-4-(formilmetil)piperidino ir 4-(imidazolil)fenilhidrazino hidrochlorido, kaip aprašyta 22 pavyzdyje. Pagaminto seskvioksalato l.t. $217^\circ C$; (Rasta: C, 57,41; H, 5,83; N, 13,30. $C_{17}H_{20}N_4 \cdot 1,5(C_2H_2O_4) \cdot 0,14(CH_3OH)$ yra C, 57,61; H, 5,66; N, 13,34%); 1H NMR (360MHz, D_2O) δ 1,94-2,06 (2H, m, CH_2); 2,34-2,38 (2H, m, CH_2); 2,94 (3H, s, CH_3); 3,20-3,27 (3H, m, CH ir CH_2); 3,63-3,67 (2H, m, CH_2); 7,40-7,43 (2H, m, Ar-H); 7,64 (1H, s, Ar-H); 7,68 (1H, d, $J=8,7Hz$, Ar-H); 7,84-(1H, s, Ar-H); 7,90 (1H, d, $J=1,3Hz$, Ar-H); 9,07 (1H, s, Ar-H).

31 PAVYZDYS

25 N-Metil-4-[5-1,2,3-triazol-1-il)-1H-indol-3-il]piperidinas. Hemioksalatas

Gautas iš N-metil-4-(formilmetil)piperidino ir 4-(1,2,3-triazolil)fenilhidrazino hidrochlorido, kaip aprašyta 22 pavyzdyje. Pagaminto hemioksalato l.t. $251-254^\circ C$ (MeOH/ Et_2O); (Rasta: C, 62,21; H, 6,49; N, 21,21. $C_{15}H_{19}N_5 \cdot 0,5(C_2H_2O_4) \cdot 0,1H_2O$ yra C, 62,22; H, 6,20; N, 21,34%); 1H NMR (360MHz, D_2O) δ 1,69-2,01 (2H, m, CH_2); 2,25-2,31 (2H, m, CH_2); 2,94 (3H, s, CH_3); 3,04-3,20 (3H, m, CH ir CH_2); 3,61-3,65 (2H, m, CH_2); 7,32 (1H, s, Ar-H); 7,44 (1H, dd, $J=1,9$ ir $8,7Hz$, Ar-H); 7,58 (1H,

d, $J=8,7\text{Hz}$, Ar-H); 7,86 $J=8,7\text{Hz}$ (1H, d, $J=1,8\text{Hz}$, Ar-H); 7,94 (1H, s, Ar-H); 8,29 (1H, s, Ar-H).

32 PAVYZDYS

5

N-Metil-3-[5-(1,2,3-triazol-1-il)-1H-indol-3-il]-pirolidinas, Oksalatas

10 Gautas iš N-benzil-3-(formilmetil)pirolidino ir 4-(1,2,3-triazolil)fenilhidrazino hidrochlorido, kaip aprašyta 26 ir 27 pavyzdyje. Pagaminto oksalato l.t. 154-156°C (MeOH/Et₂O): (Rasta: C, 57,06; H, 5,39; N, 19,43. Cl₅H₁₇N₅·C₂H₂O₄ yra C, 57,14; H, 5,36; N, 19,60%): ¹H NMR δ(360MHz, D₂O) 2,23-2,38 (1H, m, CH iš CH₂); 2,55-2,69
15 (1H, m, CH iš CH₂): 3,01 (3H, s, Me); 3,13-3,42 ir 3,55-3,60 (viso 2H. kiekvienas m, CH₂): 3,70-4,09 (3H, m, CH ir CH₂): 7,39 (1H, d, $J=8,7\text{Hz}$, Ar-H); 7,42-7,46 (1H, m, Ar-H); 7,58 (1H, d, $J=8,7\text{Hz}$, Ar-H); 7,62 (1H, s, Ar-H); 7,93 (1H, s, Ar-H); 8,30 (1H, s, Ar-H).

20

33 PAVYZDYS

N-Metil-3-[5-(2-metilimidazol-1-il)-1H-indol-3-il]-pirolidinas. Dioksalatas

25

25 Gautas iš N-benzil-3-(formilmetil)pirolidino ir 4-(2-metil)imidazol-1-ilmetil)fenilhidrazino hidrochlorido, kaip aprašyta 26 ir 27 pavyzdyje. Pagaminto dioksalato l.t. 152-153°C; (Rasta: C, 55,41; H, 5,51; N, 11,61, C₁₈H₂₂N₄·2(C₂H₂O₄) yra C, 55,69; H, 5,52; N, 11,81%); ¹H NMR (360MHz, D₂O) δ 2,22-2,46 (1H, m, CH iš CH₂); 2,58-2,76 (1H, m, CH iš CH₂); 2,65 (3H, s, Me); 3,02 ir 3,03 (viso 3H, s, Me); 3,21-3,44, 3,60-3,67, 3,75-3,95 ir 4,09-4,14 (viso 5H, kiekvienas m, CH ir 2
35 iš CH₂); 5,42 (2H, s, CH₂); 7,17-7,19 (1H, m, Ar-H); 7,32 (2H, s, Ar-H); 7,39 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$, Ar-H); 7,56 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$, Ar-H); 7,67 (1H, s, Ar-H).

34 PAVYZDYS

N-Metil-3-[5-imidazol-1-il-1H-indol-3-il]pirolidinas.
Dioksalatas

5

Gautas iš N-benzil-3-(formilmetil)pirolidino ir 4-(imidazolil)fenilhidrazino hidrochlorido, naudojant būdus, aprašytus 26 ir 27 pavyzdyje. Pagaminto dioksalato l.t. 173-175°C (MeOH/Et₂O); (Rasta: C, 53,94; H, 5,07; N, 12,51. C₁₆H₁₈N₄.24(C₂H₂O₄) yra C, 53,81; H, 4,97; N, 12,55%); ¹H NMR (360MHz, D₂O) δ 2,26-2,45 ir 2,60-2,78 (kiekvienas 1H, kiekvienas m, CH₂); 3,02-3,03 (viso 3H, kiekvienas s, Me); 3,23-3,45, 3,61-3,66, 3,78-3,95 ir 4,11-4,16 (viso 5H, kiekvienas m, 2 iš CH₂ ir CH); 7,42-7,45 (viso 1H, kiekvienas s, Ar-H); 7,49 (1H, d, J=9,2Hz, Ar-H); 7,65 (1H, s, Ar-H); 7,69 (1H, d, J=9,2Hz, Ar-H); 7,86-7,89 (2H, m, Ar-H); 9,09 (1H, s, Ar-H).

20

35 PAVYZDYS

N-Metil-3-[5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il]-pirolidinas. Seskvioksalatas. Hemihidratas

25

Gautas iš N-benzil-3-(formilmetil)pirolidino ir 4-(1,2,4-triazolilmetil)fenilhidrazino dihidrochlorido, kaip aprašyta 26 ir 27 pavyzdyje. Pagaminto seskvioksalato hemihidrato l.t. 59-61°C (izopropilo alkoholis/Et₂O); (Rasta: C, 55,10; H, 5,79; N, 16,99. C₁₆H₁₉N₅.1,3(C₂H₂O₄). 0,4H₂O yra C, 55,08; H, 5,57; N, 17,27%); ¹H NMR (360MHz, D₂O): δ 2,20-2,42 ir 2,54-2,72 (kiekvienas 1H, kiekvienas m, CH₂); 3,0 ir 3,02 (viso 3H, kiekvienas, Me); 3,16-3,42, 3,56-3,62, 3,72-3,76, 3,82-3,94 ir 3,98-4,10 (viso 5H, kiekvienas m, 2 iš CH₂ ir CH), 5,52 (2H, s, CH₂), 7,22 ir 7,24 (viso 1H, kiekvienas s, Ar-H). 7,34 (1H, d, J=8,6Hz, Ar-H), 7,52

30

35

(1H, d, J=8,6Hz, Ar-H), 7,66 (1H, s, Ar-H), 8,06 (1H, s, Ar-H), 8,58 (1H, s, Ar-H).

36 PAVYZDYS

5

N-Metil-3-[5-imidazol-1-ilmetil-1H-indol-3-il]-pirolidinas. Oksalatas. Hemihidratas

Gautas iš N-benzil-3-(formilmetil)pirolidino ir 4-(imidazol-1-ilmetil)fenilhidrazino hidrochlorido, kaip aprašyta 26 ir 27 pavyzdyje. Oksalato hemihidrato l.t. 101-104°C (izopropilo alkoholis/Et₂O); (Rasta: C, 59,51; H, 6,35; N, 14,54, C₁₇H₂₀N₄, C₂H₂O₄, 0,6H₂O, 0,1(iPrOH) yra C, 59,86; H, 6,25; N, 14,47%); ¹H NMR (360MHz, D₂O) δ 2,26-2,42 (1H, m, CH iš CH₂), 2,60-2,74 (1H, m, CH iš CH₂), 3,03 (3H, s, Me), 3,16-4,12 (5H, pl, m, 2 iš CH₂ ir CH), 5,45 (3H, s, Me), 7,27 (1H, dd, J=1,6 ir 8,5Hz, Ar-H), 7,31 (1H, s, Ar-H), 7,38-7,40 (2H, m, Ar-H), 7,58 (1H, d, J=8,5Hz, Ar-H), 7,70 (1H, s, Ar-H), 8,39 (1H, s, Ar-H).

37 PAVYZDYS

25 N,N-Dimetil-2-[5-(2-aminoimidazol-1-il)-1H-indol-3-il]-etilaminas. Dioksalatas

Gautas iš 2-aminoimidazolo ir 4-fluornitrobenzolo, kaip aprašyta 16 pavyzdyje. Kad nevyktų aminoimidazolo reakcija su natrio nitritu diazotavimo sąlygomis, amino grupė buvo apsaugota kaip acetamidas su Ac₂O/AcOH prieš hidrinimą ir hidrazino susidarymą. Vykstant Fischer reakcijai 4-[2-(metilkarbonilamino)imidazol-1-il]fenilhidrazino su N,N-dimetilaminobutanaldimetilacetaliu, gautas pavadinime nurodytas produktas. Susidariusio dioksalato l.t. 199-200°C (MeOH/Et₂O): (Rasta: C, 50,35; H, 5,06; N, 15,05, C₁₅H₁₉N₅, 2,1 (C₂H₂O₄) yra C, 50,31 H, 5,10; N, 15,28%); ¹H NMR (360MHz, D₂O); δ 2,91 (6H, s,

$N(Me)_2$), 3,27 (2H, t, $J=7,4\text{Hz}$, CH_2), 3,50 (2H, t, $J=7,4\text{Hz}$, CH_2), 6,97 (2H, s, Ar-H), 7,29 (1H, dd, $J=1,8$ ir $8,7\text{Hz}$, Ar-H), 7,48 (1H, s, Ar-H), 7,67 (1H, d, $J=8,7\text{Hz}$, Ar-H), 7,78 (1H, d, $J=1,8\text{Hz}$, Ar-H).

5

38 PAVYZDYS

N,N-Dimetil-2-[5-(2-aminoimidazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il]etilaminas. Seskvioksalatas

10

1. 4-Cianofenilhidrazinas. Hidrochloridas

I atšaldytą (-15°C) ir maišomą 4-aminobenzonitrilo (50 g, 423 mmol) suspensiją koncentruotoje druskos rūgštyje (550 ml) lašais buvo sudėtas natrio nitrilo (31,5 g, 457 mmol) tirpalas vandenyje (200 ml) tokiu greičiu, kad temperatūra būtų žemiau -10°C . Sudėtas reakcijos mišinys buvo greitai nufiltruotas, kad būtų pašalintos kietos medžiagos, o filtratas buvo sudėtas dalimis į atšaldytą (-20°C) ir maišomą alavo (II) chlorido dihidrato (477 g, 2,1 mol) tirpalą koncentruotoje druskos rūgštyje (370 ml) tokiu greičiu, kad temperatūra būtų žemiau -10°C . Per 15 minučių pasikeitus nuo -10 iki 0°C . Filtruojant buvo surinktos baltos nuosėdos, praplautos su dietilo eteriu (4x250 ml) ir išdžiovintos, gauta 56 g (78%) pavadinime nurodyto junginio; l.t. $235-237^{\circ}\text{C}$ (etanolis/vanduo 1:1); ^1H NMR (250MHz, DMSO- d_6) δ 10,50 (3H, pl, s, $-N+H_3$), 9,10 (1H, pl, s, $-NH-$), 7,71 (2H, d, $J=8,8\text{Hz}$, Ar-H), 7,03 (2H, d, $J=8,8\text{Hz}$, Ar-H); m/z (Cl) 132 (M^+-1).

30

2. 2-[5-Ciano-1H-indol-3-il]etilaminas. Hidrochloridas

I maišomą 4-cianofenilhidrazino (50 g) suspensiją etanolio ir vandens (5:1; 2l) mišinyje buvo sudėtas 4-chlorbutanaldimetilacetalis (45 g) ir gautas mišinys virintas su grįžtamuoju šaldytuvu 18 h. Tirpikliai pa-

35

šalinti vakuume ir liekana acetropinta su toluenu, gauta ruda kieta medžiaga. Šią nešvarią medžiagą iškristalinant metanolyje (150 ml) gautas 23 g (35%) geltonos kietos medžiagos pavidalo pavadinime nurodytas junginys: l.t. 270-274°C: ^1H NMR (250MHz, DMSO- d_6) δ 11,60 (1H, pl, s, indolo N-H), 8,17 (1H, d, $J=1,1\text{Hz}$, Ar-H), 7,97 (3H, pl, s, $-\text{N}^+\text{H}_3$), 7,54 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$, Ar-H), 7,46 (1H, s, Ar-H), 7,44 (1H, dd, $J=8,5$ ir $1,1\text{Hz}$, Ar-H), 3,05 (4H, pl, s, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$); m/z (Cl) 184 (M^+-1).

10

3. N-tret-Butiloksikarbonil-2-[5-ciano-1H-indol-3-il]-etilaminas

Gautas baltos medžiagos pavidalo pavadinime nurodytas junginys su 58% išeiga iš minėto triptamino, esant sąlygoms, aprašytoms 1 pavyzdyje (4 stadija); l.t. 132-134°C (heksanas-etilo acetatas); ^1H NMR (250MHz, CDCl_3) δ 8,42 (1H, br, s, indolo N-H), 7,93 (1H, s, Ar-H), 7,41 (2H, s, Ar-H), 7,12 (1H, d, $J=2,2\text{Hz}$, Ar-H), 4,71 (1H, br, s, $-\text{NH}-$), 3,44 (2H, q, $J=6,9\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$), 2,94 (2H, t, $J=6,9\text{Hz}$, Ar- CH_2-), 1,45 (9H, s, t-Bu); m/z (Cl) 286 (M^++1).

20

4. N-tret-Butiloksikarbonil-2-[5-aminometil-1H-indol-3-il]etilaminas

25

Ankstesnės stadijos produkto tirpalas (11,3 g) absoliutaus etanolio (750 ml) ir chloroformo (22 ml) mišinyje buvo hidrogenizuotas esant 50 psi ant platinos (IV) oksido (1 g) 28 valandas. Katalizatorius nufiltruotas, o tirpikliai pašalinti vakuume. Liekana valyta naudojant impulsinę (flash) chromatografiją (silikagelis, dichlormetanas-metanolis-amoniakas 90:10:1), gautas 9,5g (82%) baltos kietos medžiagos pavidalo pavadinime nurodytas junginys l.t. 147-149°C; ^1H NMR (360MHz, CDCl_3) δ 8,04 (1H, br, s, indolo N-H), 7,52 (1H, s, Ar-H), 7,33 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$, Ar-H), 7,16 (1H,

35

d, $J=8,4\text{Hz}$, Ar-H), 7,03 (1H, s, Ar-H), 4,61 (1H, pl, s, -NHBOC), 3,96 (2H, s, Ar-CH₂NH₂), 3,45 (2H, pl, kv, -CH₂NHBOC), 2,95 (2H, t, $J=6,8\text{Hz}$, Ar-CH₂-), 1,49 (9H, s, t-Bu); m/z (Cl) 288 (M^+-1).

5

5. N-tret-Butiloksikarbonil-2-[5-dimetilaminometil-1H-indol-3-il]etilaminas

Gautas bespalvės tirštos alyvos pavidalo pavadinime nurodytas junginys su 71% išeiga, iš ankstesnės stadijos produkto, esant sąlygoms, aprašytoms 3 pavyzdyje (3 stadija); ¹H NMR (250MHz, CDCl₃) δ 8,07 (1H, pl, s, indolo N-H), 7,50 (1H, s, Ar-H), 7,31 (1H, d, $J=8,3\text{Hz}$, Ar-H), 7,16 (1H, d, $J=8,3\text{Hz}$, Ar-H), 7,02 (1H, s, Ar-H), 4,61 (1H, pl, s, -NH-), 3,54 (2H, s, Ar-CH₂N-), 3,45 (2H, kv, $J=6,2\text{Hz}$, -CH₂NH-), 2,94 (2H, t, $J=6,2\text{Hz}$, Ar-CH₂-), 2,27 (6H, s, -NMe₂), 1,43 (9H, s, t-Bu).

15

20

6. N-tret-Butiloksikarbonil-2-[5-trimetilamonimetil-1H-indol-3-il]etilaminas. Jodidas

25

30

35

5 stadijoje pagaminto produkto (2,9 g) tirpalas bevan-
denio dietilo eterio (170 ml) ir jodmetano (36 ml) mi-
šinyje buvo paliktas stovėti kambario temperatūroje 16 h
tamsoje. Balta kieta medžiaga buvo nufiltruota, pra-
plauta su dietilo eteriu ir išdžiovinta ant fosforo
pentoksido 50°C vakuume, gauta 4,2 g (100%) pavadinime
nurodyto junginio; l.t. 199-202°C (skyla): ¹H NMR
(360MHz, DMSO-d₆) δ 11,09 (1H, br, s, indolo N-H), 7,69
(1H, s, Ar-H), 7,44 (1H, d, $J=8,3\text{Hz}$, Ar-H), 7,26 (1H,
s, Ar-H), 7,19 (1H, d, $J=8,3\text{Hz}$, Ar-H), 6,89 (1H, pl, t,
-NH-), 4,57 (2H, s, Ar-CH₂N-), 3,23 (2H, kv, $J=7,6\text{Hz}$,
-CH₂NH-), 3,01 (9H, s, -N⁺Me₃) 2,83 (2H, t, $J=7,6\text{Hz}$, Ar-
CH₂-), 1,37 (9H, s, t-Bu); m/z (FAB) 332. (Rasta:
49,30; H, 6,55; N, 8,79, C₁₉H₃₀IN₃O₂ yra: C, 49,68; H,
6,58; N, 9,15%).

7. N-tret-Butiloksikarbonil-2-[5-2-nitroimidazol-1-il-metil)-1H-indol-3-il] etilaminas

5 Natrio hidridas (0,6 g 60% dispersijos alyvoje) buvo sudėtas į maišomą 2-nitroimidazolo (1,6 g, 14,2 mmol) tirpalą DMF (65 ml) kambario temperatūroje. Po pusės valandos buvo sudėtas minėto metiljodido (3,26g, 7,1 mmol) tirpalas DMF (40 ml) ir mišinys virintas su grįžtamuoju šaldytuvu 2 h, po to maišytas kambario temperatūroje 18 h.

10 Po apdorojimo vandeniu nešvarus produktas valytas impulsine (flash) chromatografija, gautas pavadinime nurodytas junginys (2,6 g); ¹H NMR (360MHz, CDCl₃) δ 1,43 (9H, s, t-Bu), 2,94 (2H, t, J=7,0Hz, CH₂), 3,40-3,48 (2H, m, CH₂), 5,69 (2H, s, CH₂), 7,01 (1H, s, Ar-H),

15 7,09 (1H, d, J=8,4Hz, Ar-H), 7,10 (2H, s, Ar-H), 7,37 (1H, d, J=8,4Hz, Ar-H), 7,54 (1H, s, Ar-H), 8,12 (1H, s, indolo-NH).

8. 2-[5-(2-Nitroimidazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il] -etil-aminas

20

Minėto imidazolo (2,6 g, 6,7 mmol) tirpalas 90% HCO₂H (150 ml) buvo maišomas kambario temperatūroje 1,25 h. Reakcija buvo nutraukta, pridėdant MeOH ir tirpikliai pašalinti vakuume. Nešvarus produktas valytas impulsine

25 "flash" chromatografija per silikagelį, eliuuojant su CH₂Cl₂/EtOH/NH₃ (30:8:1). Gautas geltonas alyvos pavidalo produktas: ¹H NMR (360MHz, d₄-MeOH) δ 2,87-2.94 (4H, m, 2 iš CH₂), 5,71 (2H, s, CH₂), 7,05 (1H, d, J=8,4Hz, Ar-H), 7,11 (1H, s, Ar-H), 7,12 (1H, s, Ar-H),

30 7,35 (1H, d, J=8,4Hz, Ar-H), 7,39 (1H, s, Ar-H), 7,55 (1H, s, Ar-H).

9. N,N-Dimetil-2-[5-(2-nitroimidazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il] etilaminas

35

Gautas iš minėto triptamino, esant 3 pavyzdyje (3 stadija) aprašytoms sąlygoms; ^1H NMR (250MHz, CDCl_3) δ 2,33 (6H, s, $\text{N}(\text{Me})_2$), 2,62 (2H, t, $J=7,4\text{Hz}$, CH_2), 2,92 (2H, t, $J=7,4\text{Hz}$, CH_2), 5,68 (2H, s, CH_2), 7,00 (1H, d, $J=1,0\text{Hz}$, Ar-H), 7,07 (1H, dd, J 1,0 ir 8,2Hz, Ar-H), 7,09 (1H, d, $J=2,4\text{Hz}$, Ar-H), 7,10 (1H, d, $J=2,4\text{Hz}$, Ar-H), 7,35 (1H, d, $J=8,2\text{Hz}$, Ar-H), 7,53 (1H, s, Ar-H), 8,19 (1H, pl, s, indolo-NH).

10. 10. N,N-Dimetil-2-[5-(2-aminoimidazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il]etilaminas. Seskvioksalatas

Pavadinime nurodytas junginys gautas iš 9 stadijoje pagaminto produkto, esant 5 pavyzdyje nurodytoms sąlygoms (2 stadija). Gauta seskvioksalato druska, l.t. 211-212°C ($\text{MeOH}/\text{Et}_2\text{O}$); (Rasta: C, 54,46; H, 6,08; N, 16,53, $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_5 \cdot 1,5(\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4)$, 0,06(MeOH) yra C, 54,46; H, 5,81; N, 16,66%), ^1H NMR (360MHz, D_2O) δ 2,91 (6H, s, $\text{N}(\text{Me})_2$), 3,25 (2H, t, $J=7,4\text{Hz}$, CH_2), 3,49 (2H, t, $J=7,4\text{Hz}$, CH_2), 5,16 (2H, s, CH_2), 6,77 (1H, d, $J=2,3\text{Hz}$, Ar-H), 6,83 (1H, d, $J=2,3\text{Hz}$, Ar-H), 7,19 (1H, dd, $J=1,5$ ir 8,5Hz, Ar-H), 7,39 (1H, s, Ar-H), 7,56 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$, Ar-H), 7,61 (1H, s, Ar-H).

- 25 39 PAVYZDYS

N-Metil-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il]etilaminas. Oksalatas

- 30 1. N-Benzil-2[5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il]etilaminas

I 2-[5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il]etilamino (1,5 g, 6,2 mmol) tirpalą EtOH (30 ml) buvo sudėtas šviežiai nudistiliuotas benzaldehidas (0,66 g, 6,2 mmol) ir tirpalas maišytas kambario temperatūroje 21h. NaBH_4 (0,24 g, 6,3 mmol) buvo sudėtas dalimis per 10 min,

kambario temperatūroje ir gautas mišinys maišytas 0,5 h, po to tirpiklis pašalintas vakuume. Gauta liekana sudėta į vandenį (10 ml) ir parūgštinta su 1N HCl (15 ml). Po to mišinys pašarminas su 2N NaOH ir ekstrahuotas su EtOAc (4x50 ml). Sujungtos organinės fazės praplautos NaCl tirpalu (30 ml), išdžiovintos ir sukonzentruotos. Liekana chromatografuota ant silikagelio, eliuuojant su CH₂Cl₂/MeOH (85:15), gautas pavadinime nurodytas produktas (1,38g, 67%); ¹H NMR (360MHz, CDCl₃) δ 2,94 (4H, s, 2 iš CH₂), 3,80 (2H, s, CH₂), 5,38 (2H, s, CH₂), 7,04 (1H, d, J=2Hz, Ar-H), 7,08 (1H, dd, J=1,5 ir 8,4Hz, Ar-H), 7,18-7,30 (5H, m, Ar-H), 7,32 (1H, d, J=8,4Hz, Ar-H), 7,54 (1H, s, Ar-H), 7,94 (1H, d, J=2Hz, Ar-H), 8,17 (1H, pl, s, indolo-NH).

15

2. N-Benzil-N-metil-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il]etilaminas

Į maišomą minėto amino (1,14 g, 3,4 mmol) tirpalą bevandeniame DMF (45 ml) buvo sudėtas K₂CO₃ (0,89 g, 6,4 mmol) ir dimetilsulfatas (0,46g, 3,7 mmol). Mišinys maišytas kambario temperatūroje 3,5 h, po to supiltas H₂O (90 ml) ir ekstrahuota su EtOAc (2x100 ml). Sujungti organiniai tirpalai praplauti NaCl tirpalu (40 ml), išdžiovinti ir sukonzentruoti. Liekana chromatografuota ant silikagelio, eliuuojant su CH₂Cl₂/MeOH (90:10), gautas reikalingas produktas (0,69g); ¹H NMR (360MHz, CDCl₃) δ 2,34 (3H, s, CH₃), 2,70-2,76 (2H, m, CH₂), 2,94-3,00 (2H, m, CH₂), 3,60 (2H, s, CH₂), 5,38 (2H, s, CH₂), 7,04 (1H, d, J=2Hz, Ar-H), 7,08 (1H, dd, J=2 ir 8,4Hz, Ar-H), 7,20-7,36 (6H, m, Ar-H), 7,44 (1H, s, Ar-H), 7,94 (1H, s, Ar-H), 7,96 (1H, s, Ar-H), 8,18 (1H, pl, s, indolo-NH).

35

3. N-Metil-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il]etilaminas. Oksalatas

Minėto benzilamino (0,69 g, 2,0 mmol) tirpalas etanolyje (100 ml) ir 2N HCl (2 ml) buvo hidrinta, esant 30psi 10% Pd/C (0,6g) 4h. Katalizatorius pašalintas filtruojant per "hyflo", tirpiklis pašalintas vakuume, o liekana chromatografuota ant silikagelio, eliuuojant su CH₂Cl₂/EtOH/NH₃ (40:8:1), gautas pavadinime nurodytas N-metilaminas (0,34 g, 68%). Pagamintas oksalatas perkristalintas iš izopropilo alkoholio; l.t. 149-150°C; (Rasta: C, 55,42; H, 5,72; N, 19,55, C₁₄H₁₇N₅·C₂H₂O₄, 0,15 (iPA) yra C, 55,72; H, 5,75; N, 19,76%); ¹H NMR (360MHz, D₂O) δ 2,44 (3H, s, CH₃), 2,87-2,98 (4H, m, 2 iš CH₂), 5,41 (2H, s, CH₂), 7,05 (1H, s, Ar-H), 7,09 (1H, dd, J=1,6 ir 8,4Hz, Ar-H), 7,31 (1H, d, J=8,4Hz, Ar-H), 7,57 (1H, s, Ar-H), 7,96 (1H, s, Ar-H), 7,99 (1H, s, Ar-H).

40 PAVYZDYS

Tablečių gaminimas

20

Tabletės, turinčios atitinkamai 1,0, 2,0 25.0 26.0 50,0 ir 100,0 mg sekančių junginių, yra gaminamos toliau aprašytu būdu:

25 N,N-Dimetil-2-[5-(2-metiltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il]-etilaminas. Oksalatas.

N,N,-Dimetil-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il]-etilaminas. Benzoatas.

30

N,N-Dimetil-2-[5-(1,2,4-tetrazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il]-etilaminas. Sukcinatas.

35

N-Metil-4-[5-imidazol-1-il-1H-indol-3-il]piperidinas. Seskvioksalatas.

N-Metil-3-[5-1,2,3,-triazol-1-il)-1H-indol-3-il] -
pirolidinas. Oksalatas.

DOZAVIMO LENTELĖ, 1,25 mg AKTYVAUS JUNGINIO

5

	Kiekis-mg		
Aktyvus junginys	1,0	2,0	25,0
Mikrokristalinė celiuliozė	49,25	48,75	37,25
Modifikuotas maistinis kukurūzų krakmolas	49,25	48,75	37,25
Magnio stearatas	0,50	0,50	0,50

DOZAVIMO LENTELĖ, 26-100mg AKTYVAUS JUNGINIO

	Kiekis-mg		
Aktyvus junginys	26,0	50,0	100,0
Mikrokristalinė celiuliozė	52,0	100,0	200,0
Modifikuotas maistinis kukurūzų krakmolas	2,21	4,2	8,5
Magnio stearatas	0,39	0,75	1,5

- 10 Visas aktyvus junginys, celiuliozė ir dalis kukurūzų
krakmolo yra sumaišoma ir granuliuojama į 10% kukurūzų
krakmolo pastą. Gautos granulės nusijojamos, išdžio-
vinamos ir sumaišomos su kukurūzų krakmolo likučiu bei
magnio stearatu. Gautos granulės supresuojamos į tab-
15 letes, turinčias 1,0, 2,0, 25,0, 26,0, 50,0 ir 100 mg
aktyvaus ingrediento tabletėje.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys, kurio formulė I, arba jo druska ar pirminė vaisto forma:



kurioje punktyrinis žiedas reiškia dvi negretimas dvigubas jungtis bet kurioje penkianario žiedo padėtyje;

du, trys ar keturi iš V, W, X, Y ir Z yra azotas ir likusieji yra anglis su sąlyga, kai du iš V, W, X, Y ir Z yra azotas ir likusieji yra anglis ir minėti azoto atomai nėra gretimose padėtyse penkianariame žiede;

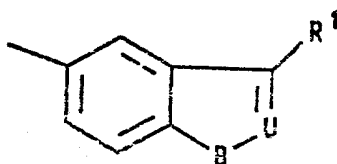
A^1 yra vandenilis, angliavandenilis, heterociklinė grupė, halogenas, cianas, trifluormetilas, $-OR^x$, $-SR^x$, $-NR^xR^y$, $-NR^xCOR^y$, $-NR^xCO_2R^y$, $-NR^xSO_2R^y$ arba $-NR^zCTNR^xR^y$;

A^2 yra nesurišta elektronų pora, kai keturi iš V, W, X, Y ir Z yra azotas ir likęs yra anglis; arba kai du ar trys iš V, W, X, Y ir Z yra azotas ir likęs yra anglis, A^2 yra vandenilis, angliavandenilis, heterociklinė grupė, halogenas, cianas, trifluormetilas, $-OR^x$, $-SR^x$, $-NR^xR^y$, $-NR^xCOR^y$, $-NR^xCO_2R^y$, $-NR^xSO_2R^y$ arba $-NR^zCTNR^xR^y$;

E yra jungtis ar linijinė arba šakota alkileno grandinė, turinti nuo 1 iki 4 anglies atomų;

F yra grupė, kurios formulė

5



;

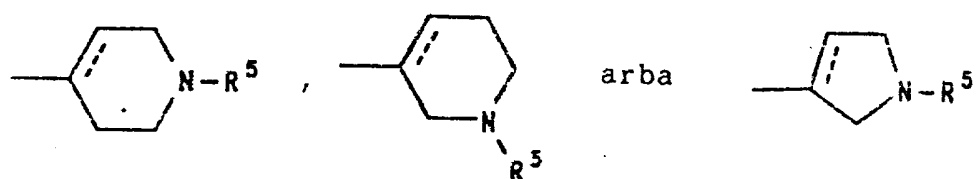
10 kurioje

U yra azotas arba C-R²;

B yra deguonis, siera arba N-R³;

R¹ yra -CH₂.CHR⁴.NR⁶R⁷ arba grupė, kurios formulė

15



20

25

kurioje punktyrinė linija yra nebūtina cheminė jungtis;
R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ ir R⁷ nepriklausomai yra vandenilis
arba C₁₋₆ alkilas;

30

R^x ir R^y nepriklausomai yra vandenilis, angliavandenilis
ar heterociklinė grupė arba R^x ir R^y kartu yra C₂₋₆ al-
kileno grupė;

35

R^z yra vandenilis, angliavandenilis arba heterociklinė
grupė;

T yra deguonis, siera arba grupė, kurios formulė =N.G;

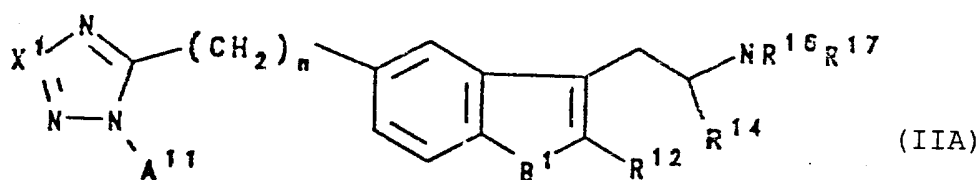
ir

G yra angliavandenilis, heterociklinė grupė arba elektronus atitraukianti grupė.

5

2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jo formulė yra IIA, ir jo druskos bei pirminės vaistų formos:

10



15

20 kurioje

X¹ yra azotas arba A¹²-C;

n yra nulis, 1, 2 arba 3;

B¹ yra deguonis, siera arba N-R¹³;

25

A¹¹ ir A¹² nepriklausomai yra C₁-₆ alkilas, C₂-₆ alkenilas, C₂-₆ alkinilas, C₃-₇ cikloalkilas, arilas aril(C₁-₆) alkilas, C₃-₇ heterocikloalkilas, heteroarilas arba heteroaril(C₁-₆)alkilas, bet kuri iš šių grupių gali būti nebūtinai pakeista; arba vandenilis, halogenas, cianas, trifluormetilas, C₁-₆ alkoksilas, C₁-₆ alkiltio arba -NRˣRʸ;

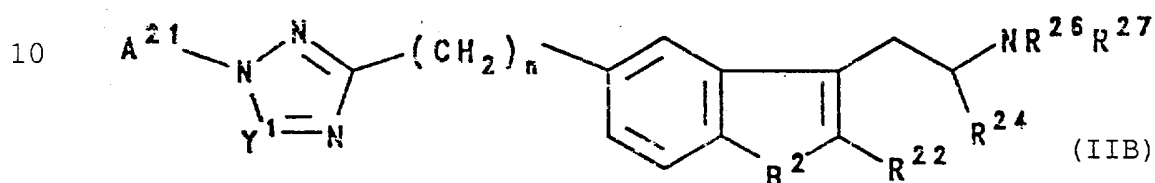
30

R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁶ ir R¹⁷ nepriklausomai yra vandenilis arba C₁-₆ alkilas; ir

35

R^x ir R^y nepriklausomai yra vandenilis, angliavandenilis arba heterociklinė grupė arba R^x bei R^y kartu yra C_{2-6} alkileno grupė.

3. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jo formulė yra IIB, ir jo druskos bei pirminės vaistų formos:



15

kurioje

Y^1 yra azotas arba $A^{22}-C$;

20 n yra nulis, 1, 2 arba 3;

B^2 yra deguonis, siera arba $N-R^{23}$;

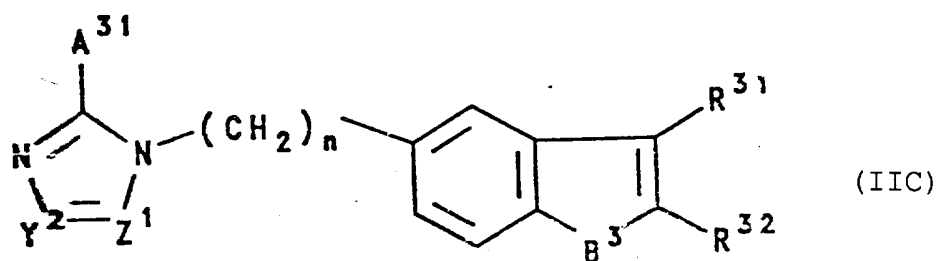
25 A^{21} ir A^{22} nepriklausomai yra C_{1-6} alkilas, C_{2-6} alkenilas, C_{2-6} alkinilas, C_{3-7} cikloalkilas, arilas, aril(C_{1-6}) alkilas, C_{3-7} heterocikloalkilas, heteroarilas arba heteroaril(C_{1-6})alkilas, bet kuri iš šių grupių gali būti nebūtinai pakeista; arba vandenilis, halogenas, cianas, trifluormetilas, C_{1-6} alkoksilas, C_{1-6} alkiltio arba $-NR^xR^y$;

30

R^{22} , R^{23} , R^{24} ir R^{27} nepriklausomai yra vandenilis arba C_{1-6} alkilas; ir

35 R^x ir R^y nepriklausomai yra vandenilis, angliavandenilis arba heterociklinė grupė arba R^x bei R^y kartu yra C_{2-6} alkileno grupė.

4. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jo formulė yra IIC, ir jo druskos bei pirminės vaistų formos:



kurioje

15 Y² yra azotas arba A³²-C;

Z¹ yra azotas arba CH;

n yra nulis, 1, 2 arba 3;

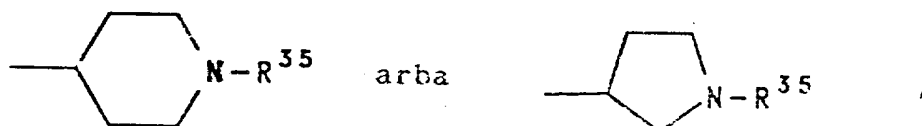
B³ yra deguonis, siera arba N-R³³;

20 A³¹ ir A³² nepriklausomai yra C₁₋₆ alkilas, C₂₋₆ alkenilas, C₂₋₆ alkinilas, C₃₋₇ cikloalkilas, arilas, aril(C₁₋₆) alkilas, C₃₋₇ heterocikloalkilas, heteroarilas arba heteroaril(C₁₋₆)alkilas, bet kuri iš šių grupių gali būti nebūtinai pakeista; arba vandenilis, halogenas, cianas, trifluormetilas, C₁₋₆ alkoksilas, C₁₋₆ alkiltio arba

25 -NR^xR^y;

R³¹ yra -CH₂.CHR³⁴.NR³⁶R³⁷ arba grupė, kurios formulė:

30

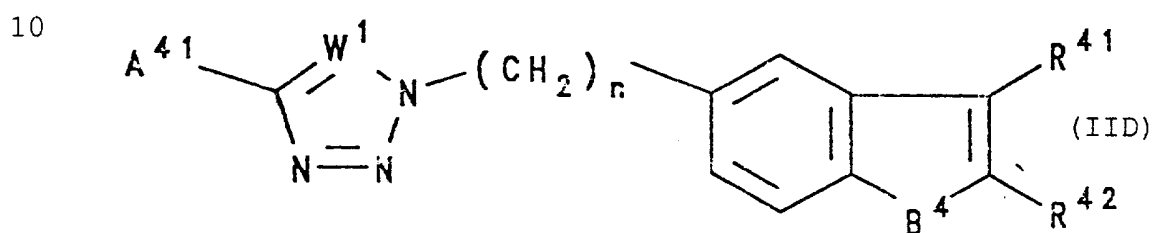


35

R³², R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶ ir R³⁷ nepriklausomai yra vandenilis arba C₁₋₆ alkilas; ir

R^x ir R^y nepriklausomai yra vandenilis, angliavandenilis arba heterociklinė grupė ar R^x bei R^y kartu yra C_{2-6} alkileno grupė.

5. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jo formulė yra IID, ir jo druskos bei pirminės vaistų formos:



15

kurioje

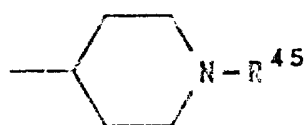
- 20 W^1 yra azotas arba C- A^{42} ;
 n yra nulis, 1, 2 arba 3;
 B^4 yra deguonis, siera arba N- R^{43} ;

- 25 A^{41} ir A^{42} nepriklausomai yra C_{1-6} alkilas, C_{2-6} alkenilas, C_{2-6} alkinilas, C_{3-7} cikloalkilas, arilas, aril(C_{1-6}) alkilas, C_{3-7} heterocikloalkilas, heteroarilas arba heteroaril(C_{1-6})alkilas, bet kuri iš šių grupių gali būti nebūtinai pakeista; arba vandenilis, halogenas, cianas, trifluormetilas, C_{1-6} alkoksilas, C_{1-6} alkiltio ar $-NR^xR^y$;

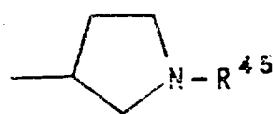
30

R^{41} yra $-CH_2.CHR^{44}.NR^{46}R^{47}$ arba grupė, kurios formulė

35



arba



R^{42} , R^{43} , R^{44} , R^{45} , R^{46} ir R^{47} nepriklausomai yra vandenilis arba C_{1-6} alkilas; ir

5 R^x ir R^y nepriklausomai yra vandenilis, angliavandenilis ar heterociklinė grupė arba R^x bei R^y kartu yra C_{2-6} alkileno grupė.

6. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad yra atrinktas iš šių junginių:

10

2-[5-(2-benziltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il] etilaminas;

15

2-[5-(1-benziltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il] etilaminas;

N,N-dimetil-2-[5-(1-metiltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il] etilaminas;

20

N,N-dimetil-2-[5-(2-metiltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il] etilaminas;

N,N-dimetil-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il] etilaminas;

25

N,N-dimetil-2-[5-(tetrazol-2-ilmetil)-1H-indol-3-il] etilaminas;

30

N,N-dimetil-2-[5-(tetrazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il] etilaminas;

N,N-dimetil-2-[5-(1-metil-1,2,4-triazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il] etilaminas;

35

N,N-dimetil-2-[5-(1-metil-1,2,4-triazol-3-ilmetil)-1H-indol-3-il] etilaminas;

- N,N-dimetil-2-[5-(1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il] etilaminas;
- 5 3-(2-aminoetil)-5-(1-metiltetrazol-5-il)-benzo[b] tiofe-
nas;
- 3-(2-aminoetil)-5-(2-metiltetrazol-5-il)-benzo[b] tiofe-
nas;
- 10 3-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-5-(2-metiltetrazol-5-il)-
benzo[b] tiofenas;
- N,N-dimetil-2-[5-(2-metilimidazol-1-ilmetil)-1H-indol-
3-il] etilaminas;
- 15 N,N-dimetil-2-[5-(imidazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il]
etilaminas;
- N,N-dimetil-2-[5-(2-metilimidazol-1-il)-1H-indol-3-il]
20 etilaminas;
- N,N-dimetil-2-[5-(2-etiltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-
il] etilaminas;
- 25 N,N-dimetil-2-[5-(1-etiltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-
il] etilaminas;
- N,N-dimetil-2-[5-(1,2,4-triazol-1-il)-1H-indol-3-il] etil-
aminas;
- 30 1-metil-4-[5-(2-metilimidazol-1-il)-1H-indol-3-il] pipe-
ridinas;
- 1-metil-4-[5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il] pi-
35 peridinas;
- 4-[5-(2-metilimidazol-1-il)-1H-indol-3-il] piperidinas;

4-[5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il] piperidinas;

3-[5-(2-metilimidazol-1-il)-1H-indol-3-il] pirolidinas;

5

1-metil-3-[5-(2-metilimidazol-1-il)-1H-indol-3-il] pirolidinas;

4-[5-(imidazol-1-il)-1H-indol-3-il] piperidinas;

10

4-[5-(1,2,3-triazol-1-il)-1H-indol-3-il] piperidinas;

1-metil-4-[5-(imidazol-1-il)-1H-indol-3-il] piperidinas;

15

1-metil-4-[5-(1,2,3-triazol-1-il)-1H-indol-3-il] piperidinas;

1-metil-3-[5-(1,2,3-triazol-1-il)-1H-indol-3-il] pirolidinas;

20

1-metil-3-[5-(2-metilimidazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il] pirolidinas;

1-metil-3-[5-(imidazol-1-il)-1H-indol-3-il] pirolidinas;

25

1-metil-3-[5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il] pirolidinas;

1-metil-3-[5-(imidazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il] pirolidinas;

30

N,N-dimetil-2-[5-(2-aminoimidazol-1-il)-1H-indol-3-il] etilaminas;

35

N,N-dimetil-2-[5-(2-aminoimidazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il] etilaminas;

N-metil-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il] etilaminas;

ir jų druskos bei pirminės vaistų formos.

5

7. Farmacinė kompozicija su farmakologiškai priimtinu nešikliu arba inertiniu užpildu, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad turi junginį pagal bet kurią iš prieš tai išvardintų punktų.

10

8. Junginys pagal bet kurią iš 1-6 punktų, skirtas panaudoti terapijoje.

15

9. Panaudojimas junginio pagal bet kurią iš 1-6 punktų pagaminimui medikamento gydyti ir/arba išvengti klininių būsenų, kurioms reikalingas selektyvus panašiu į 5-HT₁ receptorių agonistas.

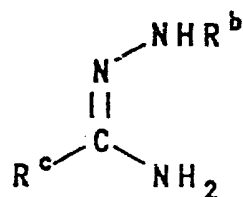
20

10. Junginio pagal bet kurią iš 1-6 punktų gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad:

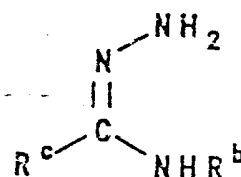
(A) reaguoja aktyvus karboksilinės rūgšties darinys, kurio formulė R^a-CO₂H su junginiu, kurio formulė III ar formulė IV, arba jų druska:

25

30



(III)

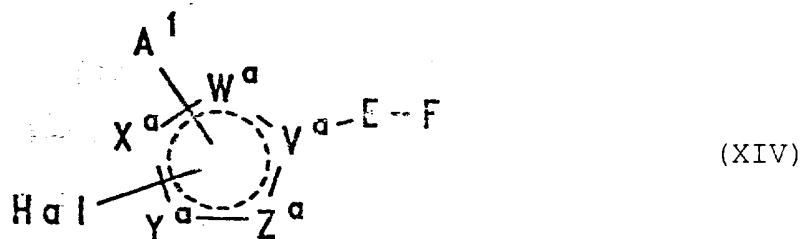


(IV)

35

kur vienas iš R^a, R^b ir R^c yra grupė, kurios formulė A¹, kitas yra grupė, kurios formulė A² ir trečias yra grupė, kurios formulė -E-F, kaip apibrėžta 1 punkte; arba

(B) reaguoja junginys, kurio formulė XIV:



10

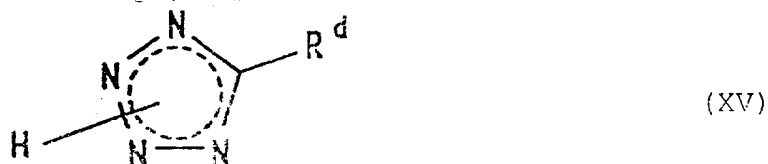
kurioje A^1 , E ir F yra pagal 1 punktą, Hal yra ha-
logenas ir du iš V^a , W^a , X^a , Y^a ir Z^a , prie vieno iš
kurių prijungta Hal grupė, yra anglis ir likęs yra
15 azotas; su reagentu, kuris turi anijoną $-A^2$, kur A^2 yra
apibrėžtas 1 punkte; arba

(C) ciklizacijos būdu prisijungia alkinas, kurio for-
mulė $R^a-C\equiv C-R^b$ prie azido, kurio formulė R^c-N_3 , kur R^a ,
20 R^b ir R^c yra apibrėžti anksčiau; arba

(D) ciklizacijos būdu prisijungia nitrilas, kurio
formulė $N\equiv C-R^d$ prie azido, kurio formulė R^e-N_3 , kur
vienas iš R^d ir R^e yra grupė, kurios formulė A^1 , o kitas
25 yra grupė, kurios formulė $-E-F$ pagal 1 punktą; arba

(E) reaguoja junginys, kurio formulė R^e-L su tetrazolo
junginiu, kurio formulė XV:

30



35

kurioje vienas iš R^d bei R^e yra grupė, kurios formulė A^1 , o kitas yra grupė, kurios formulė $-E-F$ pagal 1 punktą ir L yra tinkama nueinanti grupė; esant bazei; arba

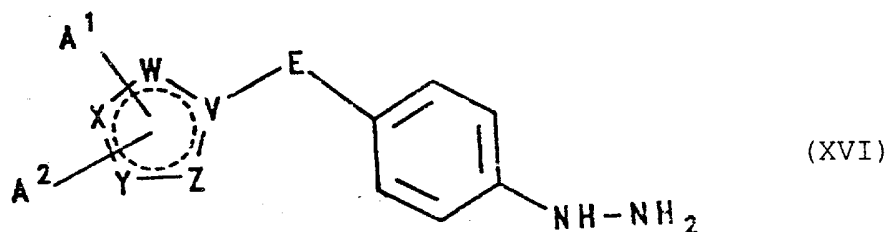
5

(F) ciklizacijos būdu susijungia nitrilas, kurio formulė $N \equiv C-E-F$, kur E ir F yra apibrėžti 1 punkte, su natrio azidu, toliau seka parūgštinimas mineraline rūgštimi; arba

10

(G) reaquoja junginys, kurio formulė XVI:

15



20

kurioje V, W, Y, Z, A^1 , A^2 ir E yra kaip 1 punkte; su junginiu, kurio formulė VII arba jo forma su apsaugotu karbonilu:

25

30

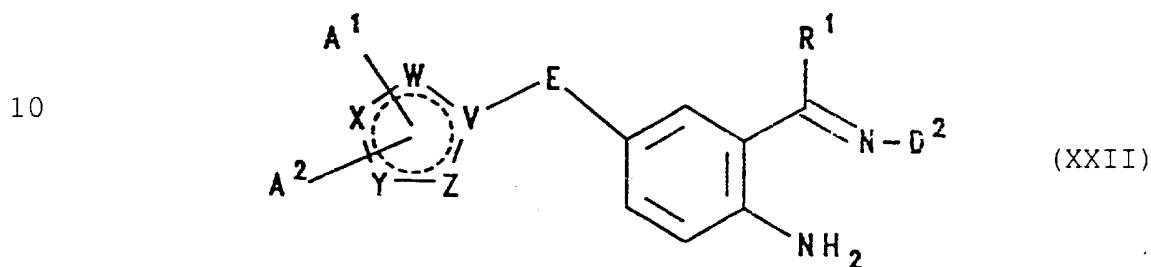


35

kurioje R^2 yra aukščiau apibrėžta ir R^{11} atitinka anksčiau nurodytą grupę R^1 arba yra grupė, kurios formulė $-\text{CH}_2\text{CHR}^1\text{D}^1$, kur R^1 yra pagal 1 punktą ir D^1 yra

lengvai pakeičiama grupė; po to seka, jeigu reikalinga, N-alkilinimas standartiniais būdais, norint įvesti dalelę R^3 ; arba

(H) ciklizacija junginio, kurio formulė XXII:



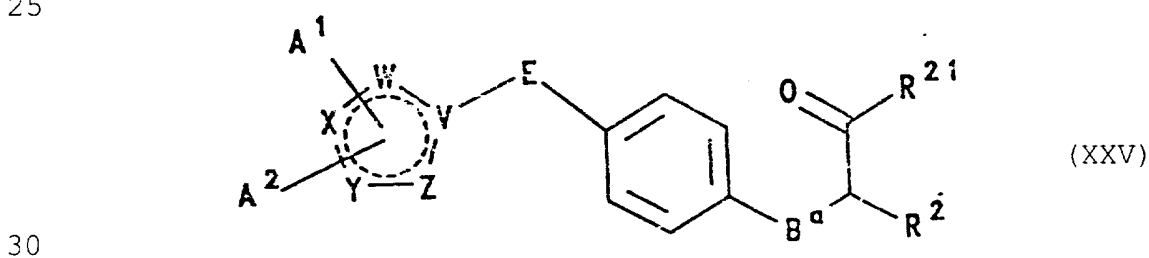
15

kurioje V, W, X, Y, Z, A^1 , A^2 , E ir R^1 yra pagal 1 punktą, ir D^2 yra lengvai pakeičiama grupė; po to seka, jeigu reikalinga, N-alkilinimas standartiniais būdais, norint įvesti dalelę R^3 ; arba

20

(J) ciklizacija junginio, kurio formulė XXV:

25



kurioje V, W, X, Y, Z, A^1 , A^2 , E ir R^2 yra pagal 1 punktą, B^a yra deguonis arba sieras, o R^{21} atitinka grupei R^1 pagal 1 punktą arba yra tos grupės pirmtakas;

35

po to seka, jeigu reikalinga, pervedimas grupės R^{21} į norimą grupę R^1 ; ir

(K) po to, kur tinkama, pradžioje gautas junginys, kurio formulė I, pervedamas į tolesnį I formulės junginį įprastiniais būdais.