



BREVET DE INVENȚIE

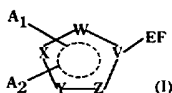
(12)

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată
în termen de 6 luni de la data publicării

(21) Nr. cerere: 93 - 01075	(61) Perfecționare la brevet: Nr.
(22) Data de depozit: 29.07.93	(62) Divizată din cererea: Nr.
(30) Prioritate: -	(86) Cerere internațională PCT: Nr.
(41) Data publicării cererii: BOPI nr.	(87) Publicare internațională: Nr.
(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 30.05.96 BOPI nr. 5/96	(56) Documente din stadiul tehnicii: EP 0313397 A ₁ ; EP 0651749 A ₁
(45) Data eliberării și eliberării și publicării brevetului: BOPI nr.	
(71) Solicitant: Merck Sharp & Dohme Limited, Hoddesdon, Hertfordshire, GB	
(73) Titular: (71)	
(72) Inventatori: Baker Raymond, Matassa Victor G., Street Leslie J., GB	
Mandatar: S.C.Rominvent S.A., București RO	

(54) Derivați de imidazol, triazol și tetrazol, procedee pentru prepararea acestora, compoziții farmaceutice și metodă pentru tratamentul migrenelor și afecțiunilor asociate

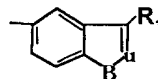
(57) Rezumat: Invenția se referă la noi derivați de imidazol, triazol și tetrazol cu formula generală :



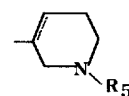
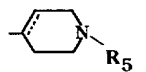
sau o sare sau un produs medicamentos, al unor astfel de compuși, în care : cercul reprezintă duble legături neadiacente în orice poziție a ciclului de

5 atomi ; doi, trei sau patru dintre V,W,X,Y și Z reprezintă azot, iar restul reprezintă carbon, atomii de azot nu se află în poziții adiacente în ciclul de cinci atomi; A¹ reprezintă hidrogen, hidrocarbură, o grupă heterociclică, halogen, cian, trifluorometil, -OR^x, -SR^x, -NR^xCOR^y, -NR^xCO₂R^y, -NR^xSO₂R^y sau -NR^xCTNR^xR^y ; A² reprezintă o pereche de electroni nelegați, dacă patru dintre V, W, X, Y și Z reprezintă azot și restul reprezintă carbon; sau dacă doi sau trei dintre V, W, X, Y și Z reprezintă atomi de azot și restul reprezintă atomi de carbon, atunci A² reprezintă hidrogen, hidrocarbură, o grupă heterociclică, halogen, cian, trifluorometil, -OR^x, -SR^x, -NR^xR^y, -NR^xCOR^y, -NR^xCO₂R^y, -NR^xSO₂R^y, sau -NR^xCTNR^xR^y ; E reprezintă o legătură sau

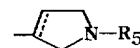
o catenă alchilen, liniară sau ramificată, având de la 1 la 4 atomi de carbon ; F reprezintă o grupă cu formula :



U reprezintă azot sau C-R²; B reprezintă oxigen, sulf, N-R³; R¹ reprezintă -CH₂CHR⁴.NR⁶R⁷ sau o grupă cu formula :



Sau



în care linia punctată reprezintă o legătură chimică cu poziție opțională.

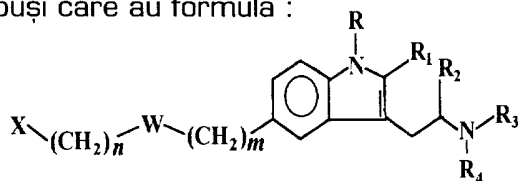
Invenția se referă și la procedee pentru prepararea acestor compuși precum și la compoziții farmaceutice și la o metodă pentru tratamentul migrenelor și afecțiunilor asociate

Revendicări: 27



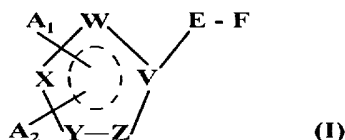
Prezenta invenție se referă la o serie de derivați substituiți de imidazol, triazol și tetrazol care acționează pe receptorii 5-hidroxi-triamina (5-HT), care sunt agonisti selectivi ai receptorilor așa numiți "5-HT₁-like", compuși care sunt utili în tratamentul manifestărilor clinice pentru care este indicat un agonist selectiv al acestor receptori.

Se cunosc derivați de triptamină, substituiți cu un inel heterociclic, compuși care au formula :



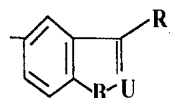
în care R, R₁ și R₂ sunt hidrogen sau alchil R₃ și R₄ sunt hidrogen, alchil, cicloalchil sau aril eventual substituit, m este 0...2, n este 0...3 și W este un heterociclu cu 5 membri (**EP 0313397**) Acești compuși se consideră a fi specifici pentru un tip particular de receptor "5-HT₁-like" și astfel să fie agenți terapeutic activi pentru tratamentul manifestărilor clinice, în particular migrenele.

Invenția se referă la derivați de imidazol, triazol și tetrazol, cu formula generală:

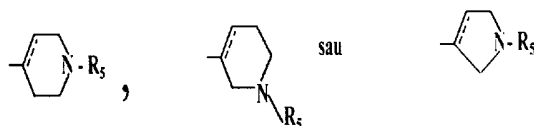


sau o sare sau un produs medicamentos al unui astfel de compus, în care cercul reprezintă duble legături neadiacente, în orice poziție a ciclului de 5 atomi în care doi, trei sau patru dintre V, W, X, Y și Z reprezintă azot, iar restul reprezintă carbon, cu condiția ca atunci când doi dintre V, W, X, Y și Z reprezintă azot și restul reprezintă carbon, atomii de azot să nu fie în poziții adiacente în ciclu de cinci atomi; A₁ este un atom de hidrogen sau halogen, un radical de hidrocarbură, un radical heterociclic, cian, trifluorometil, -OR_x, -SR_x, -NR_xR_y, -NR_xCOR_y, -NR_xCO₂R_y, -NR_xSO₂R_y sau -NR₂CTNR_xR_y; A₂ reprezintă o pereche de electroni nelegați dacă patru dintre V, W, X, Y și Z reprezintă azot și restul reprezintă un

atom de carbon; sau dacă doi sau trei dintre V, W, X, Y și Z reprezintă atomi de azot și restul reprezintă atomi de carbon atunci A₂ reprezintă un atom de hidrogen sau halogen, un radical hidrocarbură, un radical heterociclic, cian, trifluorometil, -OR_x, -SR_x, -NR_xR_y, -NR_xCOR_y, -NR_xSO₂T_y sau -NR₂CTNR_xR_y; E reprezintă o legătură sau o catenă alchilen, liniară sau ramificată, având de la 1 la 4 atomi de carbon; F reprezintă o grupă cu formula:

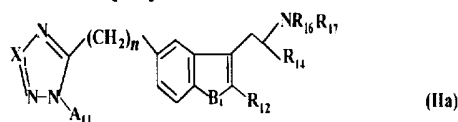


în care U reprezintă azot sau C-R₂, B reprezintă oxigen, sulf sau N-R₃; R₁ reprezintă -CH₂.CHR₄.NR₆R₇ sau o grupa cu formula:



în care linia punctată reprezintă o legătură chimică cu poziție opțională; R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ și R₇ reprezintă independent hidrogen sau alchil cu 1...4 atomi de carbon; R_x și R_y reprezintă independent hidrogen, un radical de hidrocarbură sau un radical heterociclic sau R_x și R_y reprezintă împreună o grupă alchilen cu 2...6 atomi de carbon; R₂ reprezintă un atom de hidrogen, un radical de hidrocarbură sau un radical heterociclic; T reprezintă oxigen, sulf sau o grupă cu formula =N.G.; în care G reprezintă un radical de hidrocarbură, un radical heterociclic sau o grupare care atrage electroni.

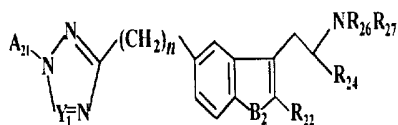
Compuși preferați sunt cei cu formula (IIa) :



sau săruri sau produse medicamentoase a unor astfel de compuși în care X₁ reprezintă azot sau A₁₂-C; n este 0, 1 sau 3; B₁ reprezintă oxigen, sulf sau N-R₁₃; A₁₁ și A₁₂ reprezintă independent alchil cu 1...6 atomi de carbon, alchil cu 2...6 atomi de carbon, alchil cu

2...6 atomi de carbon, cicloalchil cu 3...7 atomi de carbon, aril, arilalchil cu 1...6 atomi de carbon în radical alchil, heterocicloalchil cu 3...7 atomi de carbon, heteroaril sau heteroarilalchil cu 1...6 atomi de carbon în radicalul alchil, fiecare din aceste grupe putând fi eventual substituită; sau reprezintă atomi de hidrogen sau halogen, sau o grupă cian, trifluormetil, alcoxi cu 1...6 atomi de carbon, alchitio cu 1...6 atomi de carbon sau $-NR_xR_y$; R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{16} sau R_{17} reprezintă independent hidrogen sau alchil cu 1...6 atomi de carbon și R_x și R_y reprezintă independent un atom de hidrogen, un radical de hidrocarbură sau un radical hetero-ciclic, sau R_x și R_y împreună reprezintă o grupă alchilen cu 2...4 atomi de carbon.

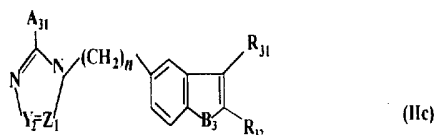
Alți compuși conform invenției au formula generală (IIb):



sau săruri sau produse medicamentoase a unor astfel de compuși; în care Y_1 reprezintă azot sau $A_{22}-C$; n este 0, 1 sau 3; B_2 reprezintă oxigen, sulf sau $N-R_{23}$; A_{21} și A_{22} reprezintă independent alchil cu 1...6 atomi de carbon, alchenil cu 2...6 atomi de carbon, alchinil cu 2...6 atomi de carbon, cicloalchil cu 3...7 atomi de carbon, aril, arilalchil cu 1...6 atomi de carbon în radical alchil, heterocicloalchil cu 3...7 atomi de carbon, heteroaril sau heteroarilalchil cu 1...6 atomi de carbon în radicalul alchil, fiecare din aceste grupe putând fi eventual substituită; sau reprezintă atomi de hidrogen sau halogen, sau radicali cian, trifluormetil, alcoxi cu 1...6 atomi de carbon, alchitio cu 1...6 atomi de carbon sau $-NR_xR_y$; R_{22} , R_{23} , R_{24} , R_{25} , R_{26} sau R_{27} reprezintă independent hidrogen sau alchil cu 1...6 atomi de carbon și R_x și R_y reprezintă independent un atom de hidrogen, un radical de hidrocarbură sau un radical hetero-ciclic, sau R_x și R_y împreună

reprezintă o grupă alchilen cu 2...6 atomi de carbon.

Invenția se referă și la compuși cu formula generală (IIc):

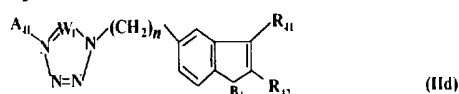


sau săruri sau produse medicamentoase al unui astfel de compus; în care Y_2 reprezintă azot sau $A_{32}-C$; Z_1 reprezintă azot sau CH; n este 0, 1 sau 3; B_3 reprezintă oxigen, sulf sau $N-R_{33}$; A_{31} și A_{32} reprezintă independent alchil cu 1...6 atomi de carbon, alchenil cu 2...6 atomi de carbon, alchinil cu 2...6 atomi de carbon, cicloalchil cu 3...7 atomi de carbon, aril, arilalchil cu 1...6 atomi de carbon în radicalul alchil, heterocicloalchil cu 3...7 atomi de carbon, heteroaril sau heteroarilalchil cu 1...6 atomi de carbon în radicalul alchil, fiecare din aceste grupe putând fi eventual substituită; sau reprezintă atomi de hidrogen sau halogen, sau un radical cian, trifluormetil, alcoxi cu 1...6 atomi de carbon, alchitio cu 1...6 atomi de carbon sau $-NR_xR_y$; R_{31} reprezintă $-CH_2-CHR_{34}-NR_{36}R_{37}$ sau o grupă având formula:



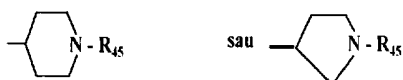
R_{32} , R_{33} , R_{34} , R_{35} , R_{36} sau R_{37} reprezintă independent hidrogen sau alchil cu 1...6 atomi de carbon și R^x și R^y reprezintă independent un atom de hidrogen, un radical de hidrocarbură sau un radical hetero-ciclic, sau R^x și R^y împreună reprezintă o grupă alchilen cu 2...6 atomi de carbon.

Alți compuși au formula generală (IIId):



sau săruri sau produse medicamentoase a unor astfel de compuși; în care W_1 reprezintă azot sau $C-A^{42}$; n este 0, 1, 2 sau 3; B_4 reprezintă oxigen, sulf sau $N-R_{43}$; A_{41} și A_{42} reprezintă independent

alchil cu 1...6 atomi de carbon, alchenil cu 2...6 atomi de carbon, alchil cu 2...6 atomi de carbon, cicloalchil cu 3...7 atomi de carbon, aril, arilalchil cu 1...6 atomi de carbon în radicalul alchil, heterocicloalchil cu 3...7 atomi de carbon, heteroaril sau heteroarilalchil cu 1...6 atomi de carbon în radicalul alchil, fiecare din aceste grupe putând fi eventual substituită; sau reprezintă un atom de hidrogen sau halogen, sau un radical cian, trifluormetil, alcoxi cu 1...6 atomi de carbon, alchitio cu 1...6 atomi de carbon sau $-NR_xR_y$; R_{41} reprezintă $-CH_2-CHR_{44}-NR_{46}R_{47}$ sau o grupă având formula:



reprezintă independent hidrogen sau alchil cu 1...6 atomi de carbon și R^x și R^y reprezintă independent atomi de hidrogen, un radical de hidrocarbură sau un radical heterociclic, sau R^x și R^y împreună reprezintă o grupă alchilen cu 2...6 atomi de carbon.

Compușii preferați conform invenției sunt aleși dintre:

2-/5-(2-benziltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilamina;

2-/5-(1-benziltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilamina;

N,N-dimetil-2-/5-(1-metiltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilamina;

N,N-dimetil-2-/5-(2-metiltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilamina;

N,N-dimetil-2-/5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilamina;

N,N-dimetil-2-/5-(tetrazol-2-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilamina;

N,N-dimetil-2-/5-(tetrazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilamina;

N,N-dimetil-2-/5-(1-metil-1,2,4-triazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilamina;

N,N-dimetil-2-/5-(1-metil-1,2,4-triazol-3-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilamina;

N,N-dimetil-2-/5-(1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilamina;

3-(2-aminoetil)-5-(1-metiltetrazol-5-il)-benzo/b/tiofen;

3-(2-aminoetil)-5-(2-metil-tetrazol-5-il)-be

nzo/b/tiofen;

3-/2-(N,N-dimetilamino)etil/-5-(2-metiltetrazol-5-il)-benzo/b/tiofen

5 N,N-dimetil-2-/5-(2-metilimidazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilamina

N,N-dimetil-2-/5-(imidazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilamina;

,N-dimetil-2-/5-(2-metilimidazol-1-il)-1H-indol-3-il/etilamina;

10 N,N-dimetil-2-/5-(2-etiltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilamina;

N,N-dimetil-2-/5-(1-etiltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilamina

15 N,N-dimetil-2-/5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilamina

1-metil-4-/5-(2-metilimidazol-1-il)-1H-indol-3-il/piperidina;

1-metil-4-/5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il/piperidina;

20 4-/5-(2-metilimidazol-1-il)-1H-indol-3-il/piperidina;

4-/5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il/piperidina;

25 3-/5-(2-metilimidazol-1-il)-1H-indol-3-il/piperidina;

1-metil-3-/5-(2-metilimidazol-1-il)-1H-indol-3-il/piperidina;

30 4-/5-(2-imidazol-1-il)-1H-indol-3-il/piperidina;

4-/5-(1,2,3-triazol-1-il)-1H-indol-3-il/piperidina;

1-metil-4-/5-(imidazol-1-il)-1H-indol-3-il/piperidina;

35 1-metil-4-/5-(1,2,3-triazol-1-il)-1H-indol-3-il/piperidina;

1-metil-3-/5-(1,2,3-triazol-1-il)-1H-indol-3-il/pirolidina;

40 1-metil-3-/5-(2-metilimidazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il/pirolidina;

1-metil-3-/5-(imidazol-1-il)-1H-indol-3-il/pirolidina;

1-metil-3-/5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il/pirolidina;

45 1-metil-3-/5-(imidazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il/pirolidina;

N,N-dimetil-2-/5-(2-aminoimidazol-1-il)-1H-indol-3-il/etilamina;

N,N-dimetil-2-/5-(2-aminoimidazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilamina

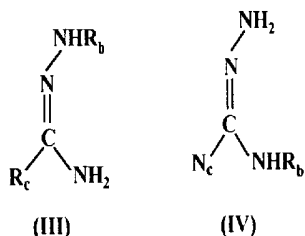
50 N-metil-2-/5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilamina;

precum și sărurile și produsele medicamentoase ale acestor compuși.

Un compus preferat este N,N-dimetil-2-/5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilamina sau o sare a acestuia.

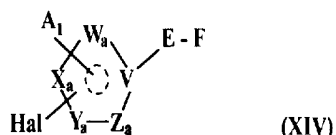
Un alt compus preferat este benzoatul de N,N-dimetil-2-/5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilamina.

Un alt obiect al invenției se constituie un procedeu pentru prepararea unui compus cu formula generală (I), prin tratarea unui derivat reactiv al unui acid carboxilic, cu formula generală $R_a - CO_2H$, cu un compus cu formula generală (III) sau (IV), sau cu o sare a acestora:



în care unul dintre R_a , R_b și R_c este o grupă cu formula A_1 , altul este o grupă A_2 , iar al treilea este o grupă $-E-F$, semnificațiile A_1 , A_2 , E și F având semnificațiile de mai sus, urmată, dacă se dorește de transformarea compusului astfel obținut într-un alt compus cu formula generală (I), prin reacții cunoscute și eventual într-o sare sau un produs medicamentos.

Alt procedeu pentru prepararea compuşilor cu formula generală (I) constă în tratarea unui compus cu formula generală (XIV):



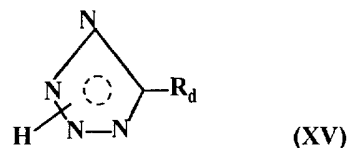
în care A_1 , E și F au semnificațiile de mai sus și Hal reprezintă halogen, iar doi dintre substituenții V_a , W_a , X_a , Y_a și Z_a , de care este legat halogenul, reprezintă carbon, iar restul reprezintă azot, cu un reactiv care pune în libertate un ion A_2 , A_2 având semnificațiile de mai sus, urmată, dacă se dorește, de transformarea compusului obținut într-un alt compus cu formula (I) prin reacții

cunoscute, și eventual într-o sare sau un produs medicamentos.

Un alt procedeu de preparare a compuşilor cu formula generală (I) constă în ciclizarea unei alchine cu formula generală $R_a - C \equiv C - R_b$ cu o azidă cu formula $R_c - N_3$, unde R_a , R_b și R_c sunt definiți ca în revendicarea 1, urmată, dacă se dorește de transformarea compusului astfel obținut într-un alt compus cu formula (I) prin reacții cunoscute, și eventual într-o sare sau produs medicamentos.

Alt procedeu de preparare a compuşilor cu formula generală (I) constă în cicloaditia dintre un nitril cu formula $N = C - R_d$ cu o azida cu formula $R_e - N_3$, în care unul dintre R_d și R_e reprezintă o grupă cu formula A_1 iar celalalt o grupă cu formula $-E - F$, A_1 , E și F având semnificațiile de mai sus, urmată, dacă se dorește, de transformarea compusului astfel obținut într-un alt compus cu formula generală (I), prin reacții cunoscute și eventual într-o sare sau un produs medicamentos.

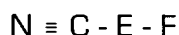
Un alt procedeu de preparare a compusului cu formula generală (I) constă în tratarea unui compus cu formula $R_e - L$ cu un derivat de triazol cu formula (XV):



în care unul dintre R_d și R_f reprezintă o grupă cu formula A_1 iar celălalt este o grupă cu formula $-E-F$, așa cum sunt definite în revendicarea 1, iar L reprezintă o grupă care se desprinde, reacția având loc, în prezența unei baze; urmată, dacă se dorește, de transformarea compusului astfel obținut într-un alt compus cu formula generală (I), prin reacții cunoscute, și eventual într-o sare sau un produs medicamentos.

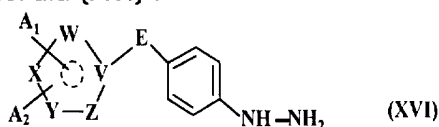
Un alt procedeu de prepararea compusului cu formula generală (II) constă în cicloaditia unui nitril cu formula

generală:

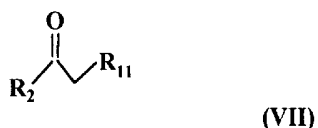


în care E și F au semnificațiile de mai sus, cu o azidă de sodiu, urmată de o acidulare cu un acid mineral; și urmată, dacă se dorește, de transformarea compusului astfel obținut într-un alt compus cu formula (I), prin reacții cunoscute, și eventual într-o sare sau un produs medicamentos .

Alt procedeu de preparare constă în tratarea unui compus cu formula generală (XVI) :

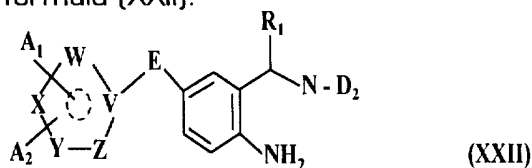


în care V, W, X, Y, Z, A₁, A₂ și E sunt definiți ca mai sus, cu un compus cu formula (VII) sau un derivat al acestuia protejat la grupa carbonil :



în care R₂ este definit ca mai sus, iar R₁₁ corespunde unei grupe R₁ așa cum aceasta este definită mai sus sau reprezintă o grupă cu formula -CH₂.CHR₄D₁ în care R₄ este definit ca mai sus, iar D₁ reprezintă o grupă ușor scindabilă; urmată, dacă se dorește, de transformarea compusului astfel obținut într-un alt compus cu formula generală (I), prin reacții cunoscute, și eventual într-o sare sau produs medicamentos .

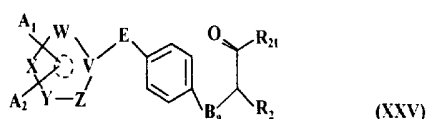
Un alt procedeu de preparare a compușilor cu formula generală (I), constă în ciclizarea unui compus cu formula (XXII):



în care V, W, X, Y, Z, A₁, A₂, E și R₁ au semnificațiile de mai sus, iar D₂ reprezintă o grupă ușor scindabilă, urmată, dacă se dorește, de alchilarea la azot, prin procedee cunoscute, pentru a introduce o grupă R₃; și în continuare,

dacă se dorește, urmată de transformarea compusului astfel obținut într-un alt compus cu formula generală (I), prin reacții cunoscute și eventual apoi într-o sare sau un produs medicamentos .

Alt procedeu de preparare a compusului cu formula generală (I), constă în ciclizarea unui compus cu formula (XXV):



în care V, W, X, Y, Z, A₁, A₂, E și R₂ au semnificațiile mai sus, B_a reprezintă oxigen sau sulf, iar R₂₁ corespunde grupei R₁ așa cum aceasta este definită mai sus sau reprezintă o grupă precursor a acestuia, urmată, dacă se dorește, de transformarea grupei R₂₁ în grupa R₁ dorită; și în continuare, dacă se dorește, urmată de transformarea compusului astfel obținut într-un alt compus cu formula generală (I), prin reacții cunoscute și eventual apoi într-o sare sau un produs medicamentos .

Un alt obiect al invenției îl constituie o compoziție farmaceutică care conține cel puțin un compus cu formula generală (I), de preferință într-o proporție de 1...33 % greutate, împreună cu un diluant sau un suport acceptabil din punct de vedere farmaceutic .

O astfel de compoziție poate conține N,N-dimetil-2-/5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1 H-indol-3-il/etilamina sau o sare a acesteia acceptabilă din punct de vedere farmaceutic, împreună cu un diluant sau un suport acceptabil din punct de vedere farmaceutic sau poate conține benzoat de N,N-dimetil-2-/5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il-/etilamina împreună cu un diluant sau un suport acceptabil din punct de vedere farmaceutic .

În această compoziție, sarea acceptabilă din punct de vedere farmaceutic este selectată din grupul de

săruri format din: oxalat, succinat și clorhidrat .

Un alt obiect al invenției îl constituie metoda pentru tratamentul migrenelor și a afecțiunilor asociate, care cuprinde administrarea directă, la pacientul care necesită, a unui compus cu formula generală (I) sau a unor săruri a acestuia, într-o doză zilnică de 0,01 până la 250 mg/kg corp, de preferință între 0,5 și 100 mg/kg corp, administrarea realizându-se prin metode cunoscute .

Această metodă cuprinde administrarea, la pacientul care necesită un astfel de tratament, a unei cantități eficiente de N,N-dimetil-2-/5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil) -1H-indol-3-il/etilamina sau o sare a acestuia acceptabilă din punct de vedere farmaceutic. Sarea acceptabilă din punct de vedere farmaceutic este aleasă din grupul de săruri format din oxalat, succinat, benzoat și clorhidrat .

Această metodă cuprinde administrarea, la pacientul care necesită un astfel de tratament, a unei cantități eficiente de benzoat de N,N-dimetil-2-/5-(1,2,4-triazol -1-ilmetil) -1H- indol-3-il/etilamina .

Invenția prezintă avantaje prin aceea ca realizează compuși noi care sunt agonisti selectivi ai receptorului "5-HT₁-like", și pot fi utilizați în particular în tratamentul migrenei și în afecțiuni asociate, adică durerea de cap, hemi-crania cronică paroxistică, dure-rea de cap asociată cu tulburări vasculare, durere de cap de la tensiune și migrene pediatrice.

Pentru o mai bună lămurire a invenției, arătăm următoarele:

Termenul hidrocarbură, după cum este folosit în prezenta invenție, include grupe cu catenă lineară, ramificată și ciclică, conținând până la 18 atomi de carbon, de preferință până la 15 atomi de carbon și cel mai de preferat până la 12 atomi de carbon. Hidrocarburi potrivite pot fi alchil cu 1...6 atomi de carbon, alchenil cu 2...6 atomi de carbon, alchinil cu 2...6 atomi de carbon, cicloalchil cu 3...7 atomi de carbon, alchil cu 1...6 atomi de carbon,

aril și arilalchil cu 1...6 atomi de carbon.

Expresia radical heterociclic, după cum este utilizată în prezenta invenție, include grupări ciclice conținând până la 18 atomi de carbon și cel puțin un heteroatom selectat de preferință dintre oxigen, azot și sulf . Grupări heterociclice adecvate conțin până la 15 atomi de carbon, iar de preferat până la 12 atomi de carbon, fiind de preferință legată prin carbon. Exemple de grupări heterociclice potrivite includ heterocicloalchil cu 3...7 atomi de carbon, alchil cu 1...6 atomi de carbon, heteroaril și heteroarilalchil cu 1...6 atomi de carbon .

Grupele alchil potrivite includ grupări alchil cu catenă liniară și ramificată conținând de la 1 la 6 atomi de carbon. Exemplele tipice includ grupări metil și etil și propil cu catenă liniară și catenă ramificată și grupări butil. Grupările alchil preferate sunt metil, etil și *t*-butil .

Grupări alchenil potrivite includ grupări alchenil cu catenă liniară și catenă ramificată conținând de la 2 la 6 atomi de carbon . Exemplele tipice includ grupări etinil și propargil .

Grupări cicloalchil adecvate includ grupări conținând de la 3 la 7 atomi de carbon. Grupări cicloalchil preferate sunt ciclopropil și ciclohexil .

O grupare aril preferată este fenil.

Grupări preferate arilalchil cu 1...6 atomi de carbon în radicalul alchil includ benzil, fenetil, fenil și fenilpropil.

Grupări heterocicloalchil adecvate includ azetidil, pirolidin, piperidinil, piperazinil și grupări morfolinil.

Grupări heteroaril adecvate includ piridinil, chinolil, izochinolil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, piranil, furil, benzo-furil, dibenzofuril, tienil, benzotienil, imidazolil, oxadiazolil și tiadiazolil.

Grupările heteroarilalchil cu 1...6 atomi de carbon includ piridilmetil și pirazinilmetil.

Radicalii de hidrocarbură și radi-

calii heterociclici pot fi eventual substituiți cu una sau mai multe grupări alese dintre alchil cu 1...6 atomi de carbon, adamantil, fenil, halogen, haloalchil cu 1...6 atomi de carbon, aminoalchil cu 1...6 atomi de carbon, trifluormetil, hidroxi, alcoxi cu 1...6 atomi de carbon, ariloxi, alchilendioxi cu 1...3 atomi de carbon, nitro, ciano, carboxi, alcoxi-carbonil cu 2...6 atomi de carbon, alcoxycarbonilalchil cu 2...6 atomi de carbon în radicalul alcoxi și cu 1...6 atomi de carbon în radicalul alchil, alchilcarboniloxi cu 2...6 atomi de carbon, arilcarboniloxi, alchilcarbonil cu 2...6 atomi de carbon, arilcarbonil, alchiltio cu 1...6 atomi de carbon, alchilsulfonil cu 1...6 atomi de carbon, alchil-sulfonil cu 1...6 atomi de carbon, arilsulfonil, NR_vR_w , $\text{-NR}_v\text{COR}_w$, $\text{-NR}_v\text{CO}_2\text{R}_w$, $\text{-NR}_v\text{SO}_2\text{R}_w$, $\text{CH}_2\text{NR}_v\text{SO}_2\text{R}_w$, $\text{-NHCONR}_v\text{R}_w$, $\text{-CONR}_v\text{R}_w$, $\text{-SO}_2\text{NR}_v\text{R}_w$ și $\text{-CH}_2\text{SO}_2\text{NR}_v\text{R}_w$, în care R_v și R_w reprezintă independenți hidrogen, alchil cu 1...6 atomi de carbon, aril sau arilalchil cu 1...6 atomi de carbon în radicalul alchil sau R_v și R_w împreună reprezintă o grupare alchilen cu 2...6 atomi de carbon.

Când R_x și R_y , sau R_v și R_w reprezintă împreună o grupare alchilen cu 2...6 atomi de carbon, această grupare poate fi etilen, propilen, butilen, pentametilen sau hexametilen, de preferat butilen sau pentametilen.

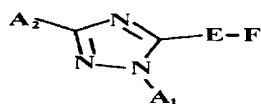
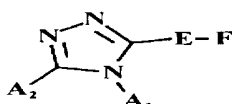
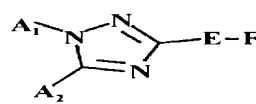
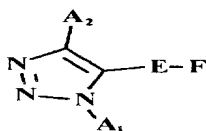
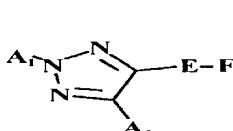
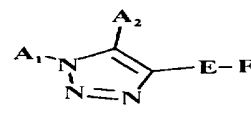
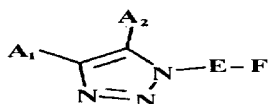
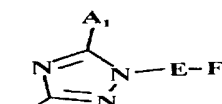
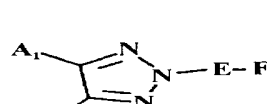
Când gruparea G reprezintă o grupare de atracție electronică, această grupare este de preferință ciano, nitro, -COR_x , $\text{-CO}_2\text{R}_x$ sau $\text{-SO}_2\text{R}_x$, în care R_x este definit ca mai sus.

Termenul halogen după cum este utilizat în prezenta invenție include fluor, clor, brom și iod, în special fluor.

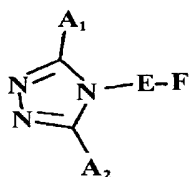
Prezenta invenție include în scopurile sale produse medicamentoase ale compusului cu formula (I) de mai sus. În general, astfel de produse sunt derivați funcționali ai compușilor cu formula (I) care sunt convertibili ușor *in vivo* în compusul dorit cu formula (I). Procedeele potrivite sunt descrise de exemplu în *Desing of Prodnugs*, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

În cazul în care compușii conform invenției au cel puțin un centru asimetric, ei pot în mod corespunzător exista ca enantiomeri. Atunci când compușii conform invenției posedă doi sau mai mulți centri asimetrici, ei pot suplimentar exista ca diastereoizomeri. Este de înțeles că toți acești izomeri și amestecurile lor sunt incluși în scopul prezentei invenții.

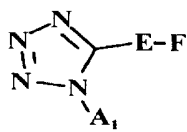
Este de apreciat că inelele de imidazoli, triazoli și tetrazoli din formula (I) pot exista într-o varietate de forme canonice. Aceasta poate fi ilustrat în mod adecvat prin formulele (I_A) la (I_J) după cum urmează:

(I_A)(I_B)(I_C)(I_D)(I_E)(I_F)(I_G)(I_H)(I_I)

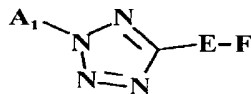
15



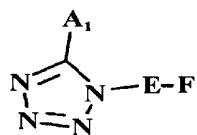
(I_K)



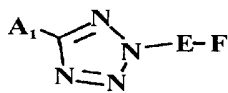
(I_L)



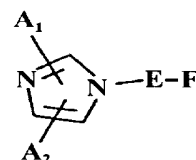
(I_M)



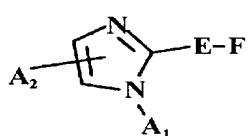
(I_N)



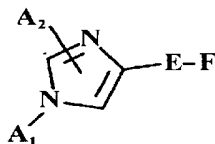
(I_P)



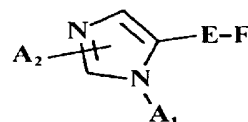
(I_Q)



(I_R)



(I_S)

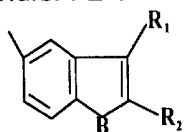


(I_T)

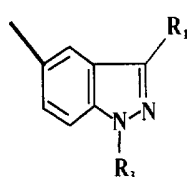
în care A₁, A₂, E și T sunt definite ca mai sus. Inelele preferate de imidazoli, triazoli și tetrazoli din formula (I) includ inele reprezentate cu formulele I_A, I_C, I_G, I_H, I_L, I_M, I_N, I_P și I_Q de mai sus, în special I_H.

Catena alchilenică E poate fi de exemplu, metilen, etilen, 1-metiletilen propilen sau 2-metilpropilen. Alternativ, gruparea E poate fi reprezentată de o legătură simplă ca aceea cu care gruparea F din formula (I) este atașată direct la inelul heteroatomic de cinci membri.

Gruparea F este de preferință indol, benzofuran, sau o parte benzotiofen a formulei FA sau o parte indazol a formulei FB :



(F_A)



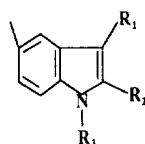
(F_B)

în care B, R₁, R₂ și R₃ sunt definiți mai sus.

De preferință gruparea F

16

25 reprezintă o parte indol a formulei FC:



(F_C)

30 în care R₁, R₂ și R₃ sunt definiți ca mai sus, în particular R₂ și R₃ sunt amândoi hidrogen.

Atunci când patru din V, W, X, Y și Z reprezintă azot, iar ceilalți reprezintă carbon, adică atunci când inelul din formula (I) este un inel tetrazol, atunci gruparea A₂ va fi o pereche de electroni nelegați. In caz contrar, A₁ și A₂ vor fi independent hidrogen, un radical de hidrocarbură, un radical heterociclic, halogen, ciano, trifluorometil, -OR_x, -SR_x, NR_xR_y, -NR_xCOR_y, -NR_xSO₂R_y, -NR_xCO₂R_y sau -NR₂CTNR_xR_y.

45 Grupări potrivite pentru A₁ și/sau A₂ includ alchil cu 1...6 atomi de carbon, cicloalchil cu 3...7 atomi de carbon, aril, arilalchil cu 1...6 atomi de carbon în radicalul alchil, heterocicloalchil cu 3...7 atomi de carbon, heteroaril sau heteroarilalchil cu 1...6 atomi de carbon,

50

hidrogen, halogen, cian, trifluormetil, alcoxi cu 1...6 atomi de carbon, alchilio cu 1...6 atomi de carbon sau $-NR_xR_y$, în care R_x și R_y sunt definiți mai sus. Exemple de substituenți opționali ai grupărilor A_1 și/sau A_2 includ trifluormetil, alcoxi cu 1...6 atomi de carbon, alcoxycarbonil cu 2...6 atomi de carbon, alchilcarbonil cu 2...6 atomi de carbon, alchilsulfonil cu 1...6 atomi de carbon, arilsulfonil, amino, mono- sau dialchilamino cu 1...6 atomi de carbon, alchilcarbonilamino cu 2...6 atomi de carbon, arilcarbonilamino, alcoxycarbonilamino cu 2...6 atomi de carbon, alchilsulfonilamino cu 1...6 atomi de carbon în radicalul alchil, arilsulfonilamino, alchil-sulfonilaminometil cu 1...6 atomi de carbon în radicalul alchil, aminocarbonilamino, *mono-* sau dialchilaminocarbonilamino, *mono-* sau diarilaminocarbonilamino, pirodildicarbonilamino, aminocarbonil, *mono-* sau dialchilaminocarbonil cu 1...6 atomi de carbon, alchil-aminosulfonil cu 1...6 atomi de carbon, aminosulfonilmetil și *mono-* sau dialchilaminosulfonilmetil.

Formele particulare pentru A_1 și/sau A_2 includ hidrogen, metil, metoximetil, aminometil, dimetilaminometil, acetilaminometil, benzoilaminometil, *t*-butoxicarbonilaminometil, metilsulfonilamino-metil, fenilsulfonilaminometil, aminocarbonilmetil, etil, aminoetil, acetilaminometil, benzoilaminoetil, metoxycarbonilaminoetil, etoxycarbonilaminoetil, *t*-butoxicarbonilaminoetil, metilsulfonilaminoetil, aminocarbonilamino etil, metilaminocarbonilaminoetil, *t*-butilaminocarbonilpirolidil-carbonilaminoetil, ciclopropil, fenil, metilsulfonilaminofenil, aminocarbonilfenil, metilaminocarbonilfenil, metilsulfonil-aminometilfenil, aminosulfonilmetilfenil, metilaminosulfonilmetilfenil, dimetilaminosulfonilmetilfenil, benzil, trifluorometilbenzil, metoxibenzil, acetilaminobenzil, metilsulfonilaminobenzil, aminocarbonilamino-benzil, aminocarbonil-benzil, metilaminocarbonilbenzil, metilsulfonilbenzil, metilamino-sulfonilbenzil, piridilmetil, metoxipiridinilmetil, amino, metil-amino, benzil-

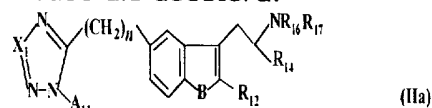
amino, dimetilamino, *t*-butoxicarbonil-amino-etilamino și metilsulfonilamino-etilamino.

Formele particulare pentru A_1 și/sau A_2 includ hidrogen, metil, etil, benzil și amino.

Formulele reprezentative ale lui R_1 includ aminoetil, *N*-metilaminoetil, *N,N*-dimetilaminoetil, 4-piperidil, 1-metil-4-piperidil, 3-pirolidin și 1-metil-3-pirolidinil.

Formele preferate pentru grupările R_2 până la R_7 sunt hidrogen și metil.

O sub clasă particulară de compuși conform invenției este reprezentată de compușii cu formula (IIA) și sărurile acestora, precum și produsele medicamentoase ale acestora:



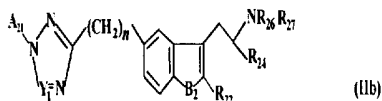
în care X_1 reprezintă azot sau $A_{12}-C$; n este 0, 1, 2 sau 3; B_1 reprezintă oxigen, sulf sau $N-R_{13}$; A_{11} și A_{12} reprezintă independent alchil cu 1...6 atomi de carbon, alchenil cu 2...6 atomi de carbon, alchil cu 2...6 atomi de carbon, cicloalchil cu 3...7 atomi de carbon, aril, alchil cu 1...6 atomi de carbon, heterocicloalchil cu 3...7 atomi de carbon, heteroaril sau heteroarilalchil cu 1...6 atomi de carbon, fiecare din grupări putând fi opțional substituite; sau pot reprezenta hidrogen, halogen, ciano, trifluormetil, alcoxi cu 1...6 atomi de carbon, alchilio cu 1...6 atomi de carbon sau $-NR_xR_y$; R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{16} și R_{17} reprezintă independent hidrogen sau alchil cu 1...6 atomi de carbon; și R_x și R_y reprezintă independent hidrogen, hidrocarbură și o grupare heterociclică sau R_x și R_y amândouă reprezintă o grupare alchilen cu 2...6 atomi de carbon.

Exemple de substituenți potriviți ai grupărilor A_{11} și A_{12} includ trifluormetil, alcoxi cu 1...6 atomi de carbon, alcoxycarbonil cu 2...6 atomi de carbon, alchilcarbonil cu 2...6 atomi de carbon, alchil-sulfonil cu 1...6 atomi de carbon, arilsulfonil, amino, *mono-* sau

dialchilamino cu 1...6 atomi de carbon, alchilcarbonilamino cu 2...6 atomi de carbon, arilcarbonilamino, alcoxicarbonilamino cu 2...6 atomi de carbon, alchilsulfonilamino cu 1...6 atomi de carbon, arilsulfonil-amino, alchilsulfonilaminometil cu 1...6 atomi de carbon, aminocarbonil-amino, *mono*- sau dialchilaminocarbonil cu 1...6 atomi de carbon, *mono*- sau dialchilaminocarbonilamino, pirodildicarbonilamino, aminocarbonil, *mono*- sau dialchilaminocarbonil cu 1...6 atomi de carbon, alchilaminosulfonil cu 1...6 atomi de carbon, aminosulfonilmetil, și *mono*- sau dialchilaminosulfonilmetil cu 1...6 atomi de carbon.

Forme particulare ale lui A_{11} și A_{12} în legatură cu formula (IIa) includ hidrogen, metil, etil, benzil și amino. Când X_1 reprezintă A_{12} -C, grupa A_{11} este de preferință hidrogen sau metil.

O altă sub-clasă de compuși conform invenției este reprezentată de compuși cu formula (IIb) și sărurile, precum și produse medicamentoase ale acestor compuși.



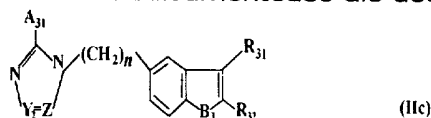
în care Y_1 reprezintă azot sau A_{22} -C; n este 0, 1, 2 sau 3; B_2 reprezintă oxigen, sulf sau NR_{23} ; A_{21} și A_{22} reprezintă fiecare alchil cu 1...6 atomi de carbon, alchenil cu 1...6 atomi de carbon, alchinil cu 2...6 atomi de carbon, cicloalchil cu 3...7 atomi de carbon, aril, arilalchil cu 1...6 atomi de carbon, heterocicloalchil cu 3...7 atomi de carbon, heteroaril sau heteroarilalchil cu 1...6 atomi de carbon, fiecare din grupări putând fi opțional substituie; sau hidrogen, halogen, ciano, trifluormetil, alcoxi cu 1...6 atomi de carbon, alchiltio cu 1...6 atomi sau $-NR_xR_y$; R_{22} , R_{23} , R_{26} și R_{27} reprezintă fiecare hidrogen sau alchil cu 1...6 atomi de carbon și R_x și R_y reprezintă fiecare hidrogen, hidrocarbura sau o grupare heterociclica, sau R_x și R_y amandouă reprezintă o grupare alchilen cu 2...6 atomi de carbon.

Exemple de substituenți opționali ale

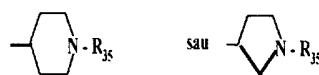
grupelor A_{21} și A_{22} corespunzând celor indicate pentru grupele A_{11} și A_{12} în legatură cu formula (IIb) de mai sus. Forme particulare ale lui A_{21} și A_{22} în legatură cu formula (IIb) includ hidrogen, metil, etil și benzil.

Preferabil, R_{22} , R_{23} și R_{24} reprezintă fiecare hidrogen. Forme preferabile ale lui R_{26} și R_{27} în legatură cu formula (IIb) includ hidrogen și metil.

O altă sub-clasă de compuși conform invenției este reprezentată de compuși cu formula (IIc) și sărurile, precum și produse medicamentoase ale acestora:



în care Y_2 reprezintă azot sau A_{32} -C; Z_1 reprezintă azot sau CH; n este 0, 1, 2 sau 3; B_3 reprezintă oxigen, sulf sau NR_{33} ; A_{31} și A_{32} reprezintă fiecare alchil cu 1...6 atomi de carbon, alchenil cu 2...6 atomi de carbon, alchinil cu 2...6 atomi de carbon, cicloalchil cu 3...7 atomi de carbon, aril, arilalchil cu 1...6 atomi de carbon, heterocicloalchil cu 3...7 atomi de carbon, heteroaril sau heteroarilalchil cu 1...6 atomi de carbon, fiecare din grupări putând fi opțional substituie; sau hidrogen, halogen, ciano, trifluormetil, alcoxi cu 1...6 atomi de carbon, alchiltio cu 1...6 atomi sau $-NR_xR_y$; R_{31} reprezintă $-CH_2 \cdot CHR_{34} \cdot NR_{36}R_{37}$ sau o grupare cu formula:



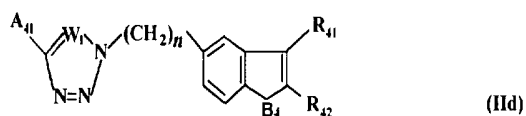
R_{32} , R_{33} , R_{34} , R_{35} , R_{36} și R_{37} reprezintă independent hidrogen sau alchil cu 1...6 atomi de carbon și R_x și R_y reprezintă independent hidrogen, hidrocarbura sau o grupare heterociclică, sau R_x și R_y amandouă reprezintă o grupare alchilen cu 2...6 atomi de carbon

Exemplele de substituenți opționali ale grupelor A_{31} și A_{32} corespund celor indicate pentru grupele A_{11} și A_{12} în legatură cu formula (IIa) de mai sus. Formele particulare ale lui A_{31} și A_{32} în legatură cu formula (IIc) includ hidrogen,

metil și amino.

Preferabil, R_{32} , R_{33} și R_{34} fiecare reprezintă hidrogen. Forme preferate ale lui R_{35} , R_{36} și R_{37} includ hidrogen și metil.

O alta sub-clasă de compuși conform invenției este reprezentată de compuși cu formula (IId) și săruri și produse medicamentoase ale acestor produse:



în care W_1 reprezintă azot sau $A_{42}-C$; n este 0, 1, 2 sau 3; B_1 reprezintă oxigen, sulf sau $N-R_{43}$; A_{41} și A_{42} reprezintă fiecare alchil cu 1...6 atomi de carbon, alchenil cu 2... 6 atomi de carbon, alchilil cu 2...6 atomi de carbon, cicloalchil cu 3...7 atomi de carbon, aril, arilalchil cu 1...6 atomi de carbon, fiecare din grupări putând fi opțional substituite; sau hidrogen, halogen, ciano, alchiltio cu 1-6 atomi sau $-NR_xR_y$; R_{41} reprezintă $-CH_2-CHR_{44}-NR_{46}R_{47}$ sau o grupare cu formula:



R_{42} , R_{43} , R_{44} , R_{45} , R_{46} și R_{47} reprezintă independent hidrogen sau alchil cu 1-6 atomi de carbon și R_x și R_y reprezintă independent hidrogen, hidrocarbura sau o grupare heterociclică, sau R_x și R_y amandouă reprezintă o grupare alchilen cu 2...6 atomi de carbon.

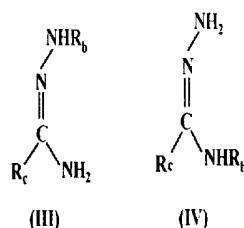
Exemple de substituenți opționali ale grupelor A_{41} și A_{42} corespund celor indicate pentru grupele A_{11} și A_{12} în legătură cu formula (IIa) de mai sus. Formele particulare ale lui A_{41} și A_{42} în legătură cu formula (IId) includ hidrogen și metil.

Preferabil, R_{42} , R_{43} și R_{44} fiecare reprezintă hidrogen. Forme preferate ale lui R_{45} , R_{46} și R_{47} includ hidrogen și metil.

Pentru utilizarea în medicină, sărurile compușilor cu formula (I) vor fi sărurile netoxice acceptabile farmaceutic. Alte săruri pot totuși fi

utilizate în prepararea compușilor conform invenției sau în prepararea sărurilor lor netoxice acceptabile farmaceutic. Săruri acceptabil farmaceutic ale invenției includ săruri acide de aditie care pot de exemplu să fie obținute prin amestecarea unei soluții din compusul conform invenției cu o soluție a unui acid acceptabil farmaceutic și netoxic ca de exemplu acid clorhidric, acid fumaric, acid maleic, acid succinic, acid acetic, acid benzoic, acid axalic, acid citric, acid tartric, acid carbonic sau acid fosforic. În plus, atunci când compușii invenției au o parte acidă, sărurile corespunzătoare acceptabil farmaceutic ale compușilor pot include săruri de metale alcaline de exemplu săruri de sodiu sau potasiu; săruri ale metalelor alcalino-pământoase de exemplu săruri de calciu sau magneziu; și săruri formate cu liganzi organici adecvati ca de exemplu sărurile cuaternare de amoniu.

Compușii 1,2,4-triazol ai prezentei invenției pot fi preparați printr-un proces care cuprinde tratarea derivatului reactiv al acidului carboxilic cu formula R_a-CO_2H cu un compus, fie cu formula (III), fie cu formula (IV) sau cu o sare a acestuia:

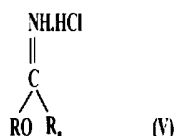


în care unul dintre R_a , R_b și R_c este un grup cu formula A_1 , altul este un grup cu formula A_2 , iar al treilea este un grup cu formula $-E-F$, definită ca mai înainte în formula (I).

Derivați reactivi potriviți ai acidului R_a-CO_2H includ esteri, de exemplu alchil cu 1.. 4 atomi de carbon, tioesteri de exemplu piridiltioesteri; anhidride acide de exemplu $(R_a-CO)_2O$; halogenuri acide, de exemplu cloruri acide; ortoesteri; și amide primare, secundare și terțiare.

Un derivat reactiv preferat al

acidului $R_2\text{-CO}_2\text{H}$ este derivatul de iminoester având formula (V):

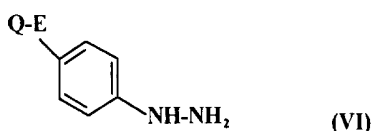


în care R este alchil cu 1...4 atomi de carbon.

Reactantul cu formula (III) poate fi generat, *in situ*, în amestecul de reacție. De exemplu, reacția poate fi efectuată prin tratarea unui compus cu formula (V) de mai sus cu o alchil hidrazina, de exemplu metilhidrazina, iar după aceea cu un acid carbonic potrivit, ca de exemplu acid formic.

Reacția se desfășoară convenabil prin încălzirea reactanților împreună, eventual într-un solvent, de exemplu tetrahidrofuran, dimetilformamida sau un alcohool inferior, ca de exemplu etanol, propanol sau izopropanol la temperatura de 20 °C până la 100 °C, timp de 1 până la 6 h.

În cazul în care R_2 este o grupare cu formula -E-F, iar grupul F este o parte indol a structurii FC, definiți mai înainte, derivatul reactiv al acidului carbonic cu formula $\text{HO}_2\text{C-E-F}$ poate fi preparat prin tratarea unui compus cu formula (VI):



în care Q reprezintă o parte reactivă de carboxilat și E este definit ca mai sus; cu un compus cu formula (VII) sau o formă protejată carbonilică a acestuia:



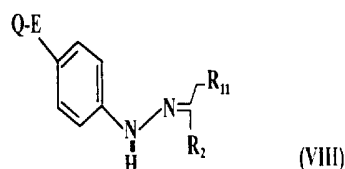
în care R_2 este definit ca mai înainte și R_{11} corespunde grupării R_1 definite mai sus, sau reprezintă o grupare cu formula $-\text{CH}_2\text{-CHR}_4\text{D}_1$, în care R_4 este definit ca mai înainte și D_1 reprezintă o grupare dispersabilă în mod rapid; reacția fiind urmată atunci când este nevoie de o N-alchilare prin metode standard în

vederea introducerii unei parti R_3 .

Forme potrivite protejate cu carbonil ale compușilor cu formula (VII) includ dimetil acetat sau derivați metal.

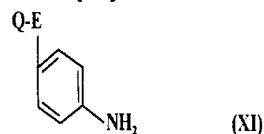
Grupul D_1 înlocuit cu ușurință în compușii cu formula (VII), poate fi un atom de halogen, de preferință clor. În cazul în care partea R_{11} din compusul cu formula (VII) este un grup cu formula $-\text{CH}_2\text{-CHR}_4\text{D}_1$, substituentul D_1 este înlocuit, *in situ*, în condiții de reacție care să permită a se obține un produs final cu formula (I), în care R_1 reprezintă un grup cu formula $-\text{CH}_2\text{-CHR}_4\text{-NH}_2$. Grupul terminal amino poate fi ulterior, dacă se dorește, să fie în continuare elaborat, utilizând tehnici cunoscute în domeniu pentru a da un compus cu formula (I), în care R_1 reprezintă grupul dorit cu formula $-\text{CH}_2\text{-CHR}_4\text{-NR}_6\text{R}_7$.

Reacția compușilor (VI) și (VII) se poate desfășura într-o singură etapă, sinteza Fischer a indolilor, sau printr-o etapă inițială de non-ciclizare la o temperatura scăzută pentru a da un compus cu formula (VIII):



în care Q, E, R_2 și R_{11} sunt definiți ca mai înainte, urmată de ciclizare, utilizându-se un reactiv, ca de exemplu ester polifosfat pentru a da un compus cu formula Q-E-F.

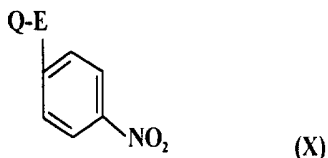
Hidrazinele cu formula (VI) pot fi preparate din aniline corespunzătoare cu formula (IX):



în care Q și E sunt definite ca mai sus prin diazotare urmată de reducere. Diazotarea se desfășoară tipic, utilizând nitrat de sodiu/acid clorhidric concentrat, iar produsul diazo rezultat este redus, *in situ*, utilizând de exemplu clorura de staniu, (II)/HCl concentrat sau sulfat de sodiu/acid clorhidric

concentrat.

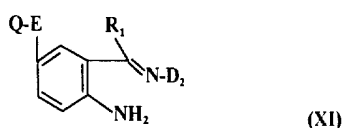
Anilinele cu formula (IX) pot fi preparate prin reducerea compușilor nitro corespunzători cu formula (X):



în care Q și E sunt definite ca mai sus; 10
tipic prin hidrogenare catalitică sau utilizând clorura de staniu (II).

În cazul în care nu sunt acceptabili comercial, compușii nitro cu formula (X) pot fi sintetizați prin metode standard bine cunoscute specialiștilor în domeniu. 15

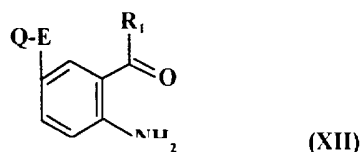
În cazul în care R_a este o grupare cu formula -E-F, iar gruparea F este o parte indol a structurii FB definite ca mai înainte, derivatul reactiv a unui acid 20
carboxilic cu formula HO_2C-E-F poate fi preparat prin ciclizarea unui compus cu formula (XI):



în care Q, E și R_1 sunt definite ca mai sus; și D_2 reprezintă o grupare înlocuibilă cu ușurință; urmată atunci când se solicită de N-alkilare prin metode standard pentru a introduce o parte R_3 . 30

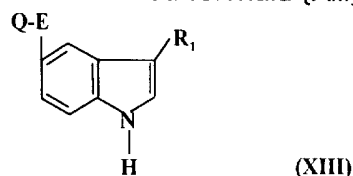
Ciclizarea compusului (XI) este realizată convenabil într-un solvent organic potrivit la o temperatură ridicată, de exemplu într-un amestec de m-xilen și 2,6-butadiena la o temperatură în domeniul 140 °C.

Gruparea D_2 înlocuibilă cu ușurință în compușii cu formula (XI) poate fi o grupare alcanoiloxi cu 1...4 atomi de carbon, de preferat acetoxi. Atunci când D_2 în compusul dorit cu formula (XI) reprezintă acetoxi, acest compus poate fi preparat convenabil prin tratarea unui compus carbonil cu formula (XII): 40



5
în care R_1 , E și Q sunt definite ca mai sus; sau un derivat protejat al acestora, cu clorhidrat de hidroxilamina în piridină, la temperatura de reflux a solventului, urmată de acetilarea cu anhidrida acetică, de preferat în prezență de 4-dimetilaminopiridina în cantitate catalitică, în diclormetan, la temperatura camerei.

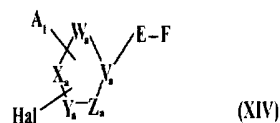
Derivatul N-formil protejat al intermediarului cu formula (XII) poate fi preparat convenabil prin ozonolizarea unui derivat indol cu formula (XIII): 15



în care R_1 , E și Q sunt definite ca mai sus, urmată de o prelucrare reductivă, utilizând preferabil dimetilsulfura. 20

Derivatul de indol cu formula (XIII) poate fi preparat prin metode analoge descrise în exemplele ce însoțesc descrierea sau prin procedee bine cunoscute în domeniu. 30

Într-un proces alternativ, compușii triazol conform invenției pot fi preparați prin metode ce cuprind relația unui compus cu formula (XIV): 35



40
45
în care A_1 , E și F sunt definite ca mai sus, Hal reprezintă halogen și doi din V_a , W_a , X_a , Y_a și Z_a , la unul dintre ele fiind atașat grupului Hal, reprezintă carbon, iar restul reprezintă azot, cu un reactiv care furnizează un anion A_2 , unde A_2 este definit ca mai înainte.

Reactivii care pot furniza anionul A_2 includ reactivi Grignard A_2MgHal , în care Hal este halogen; reactivi organo cuprați ca de exemplu LiA_2Cu ; organolitiu A_2Li ; sau compuși care stabilizează anionul prin intermediul unei grupe adiacente de activare, ca de exemplu o funcțiune esterică sau o funcțiune cetonică. În acest caz, funcțiunea esterică, adiacentă sau cea cetonică, poate fi reținută după ce procesul este complet sau poate fi îndepărtată. De exemplu, o parte esterică poate fi hidrolizată și decarboxilată.

Compușii 1,2,3-triazol conform prezentei invenții pot fi preparați printr-un procedeu ce cuprinde cicloadiția cu o alchină cu formula $R_a-C\equiv C-R_b$ și cu o azidă cu formula R_c-N_3 , în care R_a , R_b și R_c sunt definite ca mai sus.

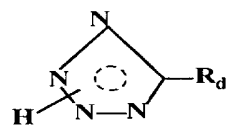
Reacția de cicloadiție poate fi realizată convenabil într-un solvent potrivit, ca de exemplu tetrahidrofuran, preferabil prin încălzire într-o autoclavă timp de 8 h.

Compușii tetrazol în conformitate cu invenția pot fi preparați printr-un procedeu ce cuprinde cicloadiția unui nitril cu formula $N=C-R_d$ cu o azidă cu formula $-E-F$ definite ca mai înainte.

Reacția de cicloadiție este realizată convenabil prin încălzirea reactanților împreună la o temperatură ridicată, de exemplu o temperatură în domeniul $150^\circ C$, într-un solvent potrivit, ca de exemplu N-metilpirolid-2-ona, preferabil în prezența de clorhidrat de trietilamină. Produsul obținut din reacția de cicloadiție poate fi în general un amestec de izomeri substituiți de gruparea A_1 la pozițiile 1 și 2 ale inelului tetrazol, corespunzând structurilor IL și respectiv IM definite mai înainte.

Acești izomeri pot fi convenabil separați, utilizând tehnici convenționale, ca de exemplu cromatografia.

Intr-un procedeu alternativ, compușii tetrazol din invenție pot fi preparați printr-o metodă ce cuprinde reacția dintre un compus cu formula R_e-L cu un derivat de tetrazol cu formula (XV):



(XV)

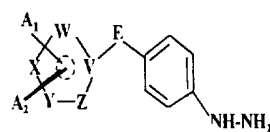
5 în care unul dintre R_d și R_e reprezintă un grup cu formula A_1 , iar celalalt este un grup cu formula $-E-F$, definită ca mai înainte, iar L reprezintă un radical potrivit, în prezența unei baze, ca de exemplu trietilamina.

10 Radicalul L poate fi halogen, de exemplu brom sau iod sau un derivat sulfonat, ca de exemplu tosilat sau mesilat.

15 Reacția se desfășoară convenabil într-un solvent organic, de exemplu acetonitril, la temperatura camerei.

20 Derivații de tetrazol cu formula (XV) pot fi preparați printr-o cicloadiție a unui nitril cu formula $N=C-R_d$ cu azida de sodiu, în mod avantajos în condițiile descrise mai sus la reacția dintre nitril $N=C-R_d$ și azida R_e-N_3 , urmată de acidularea cu un acid mineral ca de exemplu acidul clorhidric.

25 Într-un alt procedeu, compușii conform invenției, în care gruparea F este o parte indol cu structura FC definită ca mai sus, pot fi preparați printr-o metodă ce cuprinde reacția unui compus cu formula (XVI):

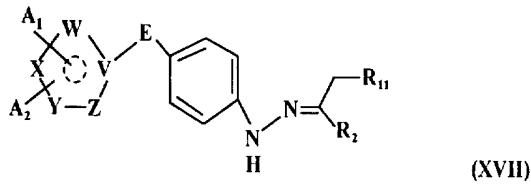


(XVI)

35 în care V, W, X, Y, Z, A_1 , A_2 și E sunt descriși ca mai înainte, cu un compus cu formula (VII) definită ca mai înainte sau o formă carbonil protejată a acestora, de exemplu dimetil acetal sau cetol; urmată, dacă se dorește, de N-alchilare prin metode standard de introducere a părții R_3 .

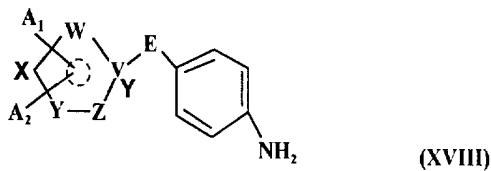
40 Ca și în cazul reacției dintre compușii (VI) și (VII), reacția dintre compușii (XVI) și (VII), se poate desfășura într-o singură etapă prin sinteza Fischer a indolilor, sau printr-o etapă inițială de non-ciclizare la temperatură scăzută pentru a da un compus conform

cuformula (XVII):



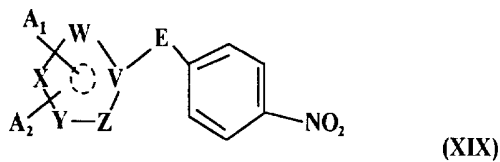
în care V, W, X, Y, Z, A₁, A₂, E R₂ și R₁₁ sunt descriși ca mai înainte, urmată de ciclizare, utilizând un reactiv potrivit, de exemplu un poliester fosfat.

Hidrazinele cu formula (XVI) pot fi preparate din aniline corespunzătoare cu formula (XVIII):



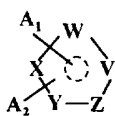
în care V, W, X, Y, Z, A₁, A₂ și E sunt descriși ca mai înainte, prin metode analoge celor descrise mai sus referitoare la compușii cu formula (IX).

Anilinele cu formula (XVIII) pot fi preparate din compuși nitro corespunzători cu formula (XIX):

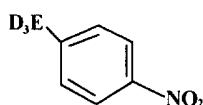


în care V, W, X, Y, Z, A₁, A₂ și E sunt descriși ca mai înainte, prin metode analoge celor descrise mai sus cu referire la compușii cu formula (X).

Compușii cu formula (XIX) pot fi preparați printr-o varietate de metode care pot fi evidente specialiștilor în domeniu. De exemplu, în cazul în care V reprezintă un atom de azot, compușii relevanți cu formula (XIX) pot fi preparați prin tratarea anionului compusului cu formula (XX) cu un compus cu formula (XXI):



(XX)



(XXI)

în care W, X, Y, Z, A₁, A₂ și E sunt descriși ca mai înainte, iar D₃ reprezintă

un grup înlocuibil cu ușurință.

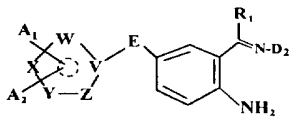
În cazul în care compusul (XX) este un derivat triazol sau tetrazol, anionul lui poate fi generat prin desfășurarea reacției într-o bază, ca de exemplu trietilamina. În cazul în care compusul (XX) este un derivat imidazol, anionul poate fi generat convenabil dacă reacția se desfășoară în hidrura de sodiu, utilizând N,N-dimetil-formamida drept solvent. În cazul în care sărurile compușilor cu formula (XX) sunt acceptabile comercial, de exemplu sarea de sodiu a 1,2,4-triazolului, aceasta sunt utilizate avantajos în soluție de N,N-dimetilformamida în loc de compușii însăși cu formula (XX), fără a mai fi necesară în acest caz prezența unei baze adiționale în amestecul de reacție.

Grupul ușor înlocuibil D₃ din compușii cu formula (XXI) poate fi un atom de halogen, preferabil brom; excepție când partea D₃ este atașată direct la inelul aromatic, de exemplu când E reprezintă o legătură, în care caz D₃ este preferabil fluor.

În cazul în care nu sunt accesibili comercial, compușii nitro cu formula (XXI) de mai sus pot fi preparați prin procedee analoge celor descrise în exemplul ce însoțește descrierea, sau prin metode cunoscute în domeniu.

Într-un caz alternativ, similar cu derivații 1,2,4-triazol, compușii nitro cu formula (XIX) pot fi preparați din cei cu formula (X) de mai sus prin modificarea corespunzătoare a părții Q, utilizând de exemplu metode analoge celor descrise mai înainte cu referire la compușii cu formula (III) și (IV). Astfel, de exemplu, în cazul în care Q din compusul cu formula (X) reprezintă o parte reactivă de carboxilat, compușii cu formula (XIX) pot fi preparați prin reacția cu un compus cu formula A-C(=NNHA₁)NH₂ sau A₂-C(=NNH₂)NHA₁.

Într-un alt procedeu, compușii conform invenției, în care gruparea F este o parte indazol cu structura FB definită ca mai sus, pot fi preparați printr-o metodă ce cuprinde ciclizarea unui compus cu formula (XXII):

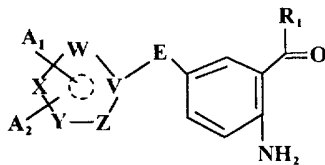


(XXII)

în care V, W, X, Y, Z, A₁, A₂, E, R₁ și D₂ sunt descriși ca mai înainte, urmată, atunci când este necesar de N-alchilare prin metode standard de introducere a părții R₃.

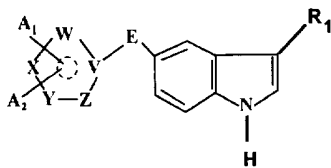
La fel ca în cazul ciclizării compusului (XI) și în cazul compusului (XXII), ciclizarea se realizează în mod convenabil într-un solvent potrivit, la temperatura ridicată, de exemplu un amestec de m-xilen și 2,6-butidina, la o temperatură în domeniul 140 °C.

Compușii cu formula (XXII) pot fi preparați de exemplu din compuși corespunzători cu formula (XXIII):



(XXIII)

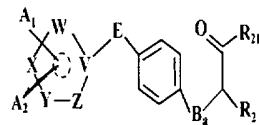
în care V, W, X, Y, Z, A₁, A₂, E și R₁ sunt descriși ca mai înainte, sau un derivat protejat al acestora, care în schimb pot fi preparați dintr-un compus corespunzător cu formula (XXIV):



(XXIV)

în care V, W, X, Y, Z, A₁, A₂, E și R₁ sunt descriși ca mai înainte, utilizând metode analoge celor descrise mai sus, cu referire la compușii cu formula (XII) și (XIII). Astfel de exemplu, în cazul în care Q din compușii cu formula (XIII) reprezintă o parte reactivă de carboxilat, derivații de 1,2,4-triazol cu formula (XXIV) pot fi preparați prin reacția cu un compus cu formula A₂-C(=NNHA₁)NH₂ sau A₂-C(=NNH₂)NHA₁.

Intr-un alt procedeu, compușii conform invenției, în care gruparea F este o parte benzofuran sau benztiofen pot fi preparați prin metode ce cuprind ciclizarea unui compus cu formula (XXV):

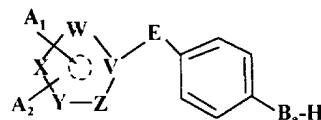


(XXV)

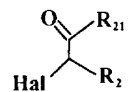
în care V, W, X, Y, Z, A₁, A₂, E și R₂ sunt descriși ca mai înainte, B_a reprezintă oxigen sau sulf și R₂₁ corespunde grupului R₁ definit ca mai înainte sau reprezintă o grupă precursoră prezentată mai departe, urmată atunci când este necesar de conversia grupării R₂₁ în gruparea dorită R₁ prin mijloace convenționale.

Ciclizarea este realizată convenabil utilizând acid polifosforic sau poliester fosfat, la temperatură ridicată.

Compușii cu formula (XXV) pot fi preparați prin reacționarea unui compus cu formula (XXVI) cu un compus cu formula (XXVII):



(XXVI)

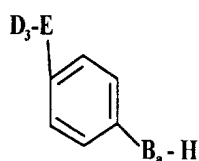


(XXVII)

în care V, W, X, Y, Z, A₁, A₂, E și B_a, R₂ și R₂₁ sunt descriși ca mai înainte, iar Hal reprezintă halogen.

Reacția este efectuată convenabil în prezența unei baze, ca de exemplu hidroxid de sodiu.

Derivați hidroxi și mercapto cu formula (XXVI) pot fi preparați printr-o varietate de metode care pot fi evidente pentru un specialist în domeniu. Intr-o astfel de metodă, anionul unui compus cu formula (XX) definită mai sus se tratează cu un compus cu formula (XXVIII):



(XXVIII)

în care D_3 , E și B_a sunt definite ca mai sus; pentru a se obține un intermediar cu formula (XXVI) în care V este azot.

Compușii cu formula (XXVII) și (XXVIII), în cazul când nu sunt accesibili comercial, pot fi preparați prin procedee standard bine cunoscute în domeniu.

Se înțelege că orice compus cu formula (I) obținut inițial prin oricare din procedeele de mai înainte poate, atunci când este potrivit, să fie ulterior transformat într-un alt compus cu formula (I) prin tehnici cunoscute în domeniu. Într-adevăr, după cum se va putea aprecia, compusul cu formula (XV) de mai sus în care R_d este un grup cu formula $-E-F$ este el însuși un compus cu formula (I) în care A_1 este hidrogen și A_2 reprezintă o pereche nelegată de electroni. În particular, un compus cu formula (I) în care R_3 este hidrogen obținut inițial poate fi transformat într-un compus cu formula (I) în care R_3 reprezintă alchil cu 1...6 atomi de carbon, alchenil cu 2...6 atomi de carbon, sau alchinil cu 2...6 atomi de carbon prin tratare cu o iodură de alchil, de exemplu hidrura de sodiu în dimetilformamida sau trietilamina în acetonitril. Similar, un compus cu formula (I) în care R_1 reprezintă un grup cu formula $-CH_2.CHR_4.NH_2$ obținut inițial poate fi transformat într-un compus în formula (I) în care R_1 reprezintă un grup cu formula $-CH_2.CHR_2.NR_6R_7$ în care R_6 și R_7 sunt definite ca mai sus, cu excepția hidrogenului, de exemplu prin tehnici convenționale de N-alchilare sau N-acilare, de exemplu prin tratare cu o aldehydă corespunzătoare în prezența unui agent reducător ca de exemplu cianoborohidrura de sodiu.

În cazul în care procedeele de preparare a compușilor conform invenției conduc la obținerea unor amestecuri de stereoizomeri, acești izomeri pot fi separați prin tehnici convenționale, ca de exemplu cromatografie preparativă.

Compușii noi pot fi preparați în forme racemice sau enantiomerii individuali pot fi preparați, fie prin sinteze enantiospecifice sau prin rezoluție. Compușii noi pot fi de exemplu, transformați în enantiomerii lor prin tehnici standard, ca de exemplu formarea perechilor diastomerice prin formarea sării cu un acid optic activ, ca de exemplu acid (-)-di-*p*-toluoil-d-tartaric și/sau (+)-di-*p*-toluoil-1-tartaric urmată de cristalizarea fractionată sau regenerarea bazei libere. Compușii noi pot fi de asemenea rezolvați prin formarea esterilor diastereomerici sau amidelor diastereomerice, urmată de separarea cromatografică și îndepărtarea auxiliară a chiralului.

În timpul oricărei din secvențele anterioare poate fi necesar și/sau de dorit să se protejeze grupele în membrane preparate din cauda de porc utilizând procedeul descris în *J. Neurosci.*, 1987, 7, 894. Legarea a fost determinată utilizând 2 nM sulfat de 5-hidroxitriptamina creatinina, 5-/1,2- $^3H(N)$ / ca radioligand. Au fost incluse în analize cianopindolol, 100 nM, și mesulergina, 100 nM, pentru a schița pozițiile de legare ale 5-HT_{1A} și 5-HT_{1C}. Concentrația compușilor din exemplele ce însoțesc descrierea, solicitată să înlocuiască 50 % din legătura specifică, IC₅₀, este sub 1 uM în fiecare caz.

Activitatea compușilor de testare ca antagoniști ai receptorilor "5-HT₁-like" a fost măsurată sub forma abilitații lor de a media contractia venei safene a șobolanilor albi de Noua Zeelandă, utilizând procedura descrisă în *Arch. Pharm.*, 1990, 342, 111. Forțele agoniste au fost calculate ca valori ale $-\log_{10}EC_{50}(pEC_{50})$, din grafice ale răspunsului receptorului 5-HT, 1 uM, exprimat în procente împotriva concentrației agonistului. Compușii din exemplele însoțitoare s-au găsit în această

analiză a avea valori ale lui pEC_{50} nu mai mici de 5,0 în fiecare caz.

Se dau, în continuare, exemple de realizari.

Exemplul 1. Prepararea oxalatului de 2-/5-(2-benziltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilamina.

1. Prepararea clorhidratului de 1,4-hidrazinbenzilcianură.

O soluție de 80 g, 1,16 moli, azotit de sodiu se adaugă în picături la o suspensie răcită la -10° C și se amestecă cu agitare cu 153,5 g, 1,16 moli, 4-aminobenzil cianura în 1500 ml acid clorhidric concentrat, cu un asemenea debit astfel încât temperatura să nu crească peste -10° C. Amestecarea se face timp de 0,25 h la -10° C. După aceea se filtrează rapid sub vid într-o pâlnie de adiție. Soluția obținută se adaugă în porții timp de 0,25 h la un amestec agitat puternic de 1,05 Kg, 4,64 moli, clorura de staniu cu 2 moli de apă în 800 ml acid clorhidric concentrat menținând temperatura sub -5° C. Amestecul se lasă să se încălzească la temperatura camerei și apoi se agită timp de 0,25 h. Soluția obținută se filtrează sub *vacuum* și precipitatul de culoarea nisipului se spală cu 5 x 500 ml eter. Solidul rezultat se usucă peste pentoxid de fosfor într-un cuptor sub *vacuum* la 80° C timp de 16 h. Se obțin 213 g clorhidrat de 1,4-hidrazinbenzilcianura cu un randament de 100 %, punct de topire 181...183° C; 1H RMN (360 MHz, D_2O) 3,90 (2H, s, CH_2); 7,06 (2H, d, $J=8,7$ Hz, Ar-H); 7,40 (2H, d, $J=8,7$ Hz, Ar-H).

2. Prepararea clorhidratului de 2-cianometil-1H-indol-3-il-etilamină.

37,07 g, 0,24 moli, clorhidrat de 4-clorbutanal dimetilacetal se adaugă la o soluție agitată de 47,0 g, 0,26 moli, clorhidrat de 4-hidrozinobenzil cianură în etanol/apă, 5/1/21, și amestecul este refluxat timp de 4,5 h. Amestecul de reacție este evaporat până la sec sub vid, se adaugă apoi 150 ml metanol, iar amestecul este lăsat la 0° C timp de 10 h. Precipitatul rezultat de culoare galben pal este filtrat sub vid, spălat de 2 ori cu

100 ml eter/metanol, 5/1, și uscat. Produsul este utilizat fără o altă purificare. Se obțin 24,1 g clorhidrat de 2-cianometil-1H-indol-3-il-etilamină cu randament de 40 %, punct de topire 239...241° C; Rf 0,4 în $CH_2Cl_2/EtOH/NH_3$ (40/8/1); 1h RMN (360 MHz, D_2O) 3,18 (2H, t, $J=7,1$ Hz, CH_2); 3,36 (2H, t, $J=7,1$ Hz, CH_2); 4,02 (2H, s, CH_2); 7,22 (1H, dd, $J=1,5$ și 8,4 Hz, Ar-H); 7,56 (1H, d, $J=8,4$ Hz, Ar-H); 7,66 (1H, s, Ar-H).

3. Prepararea 2-(5-tetrazol-5-ilmetil-1H-indol-3-il)-etilaminei.

O soluție de 2,5 g, 10,6 mmoli, clorhidrat de 2-(5-cianometil-1H-indol-3-il)etilamina, 2,2 g, 16 mmoli, clorhidrat de trietilamina și 2,1 g, 32,3 mmoli, azidă de sodiu în 30 ml 1-metilpirolidin-2-ona se încălzește la 140° C timp de 8 h. Se adaugă apoi 3 ml acid clorhidric 5N, iar solvenții se îndepărtează prin distilare sub vid. Reziduul se cromatografiază pe silicagel, se eluează cu $EtOH/Et_2O/H_2O/NH_3$, 20/30/8/1, pentru a da 1,76 g 2-(5-tetrazol-5-ilmetil-1H-indol-3-il)-etilamina cu randament 69 %;

(360 MHz, CD_3OD) 3,06 (2H, t, $J=7,2$ Hz, CH_2); 3,19 (2H, t, 7,2 Hz, CH_2); 4,29 (2H, s, CH_2); 7,07 (1H, d, $J=8,4$ Hz, Ar-H); 7,13 (1H, s, Ar-H); 7,29 (1H, d, $J=8,4$ Hz, Ar-H); 7,44 (1H, s, Ar-H).

4. Prepararea N-terț-butiloxicarbonil-2-(5-tetrazol-5-ilmetil-1H-indol-3-il)etilaminei.

La o suspensie agitată de 1,76 g, 7,27 mmoli, de 2-(5-tetrazol-5-ilmetil-1H-indol-3-il)etilamina în 40 ml clorura de metilen uscat, se adaugă 1,5 g, 14,9 mmoli, trietilamina și 1,9 g, 7,3 mmoli, $(BOC)_2O$, iar amestecul se agită timp de 16 h. Solventul se îndepărtează sub vid, iar reziduul este cromatografiat pe silicagel, se eluează cu $EtOH/Et_2O/H_2O/NH_3$, 20/60/8/1, pentru a da 1,6 g N-terț-butiloxicarbonil-2-(5-tetrazol-5-ilmetil-1H-indol-3-il)etilamina, randament 64 %;

(360 MHz, CD_3OD) 1,41 (9H, s, 3 la CH_3); 2,87 (2H, t, $J=7,4$ Hz, CH_2);

3,30 (2H, t, J=7,4 Hz, CH₂); 4,32 (2H, s, CH₂); 6,99 (1H, d, J=8,3 Hz, Ar-H); 7,04 (1H, s, Ar-H); 7,26 (1H, d, J=8,3 Hz, Ar-H); 7,49 (1H, s, Ar-H).

5. Prepararea *N-terț-butiloxicarbonil-2-/5-(2-benziltetrazol-5-ilmetil-1H-indol-3-il/etilaminei și N-terț-butiloxicarbonil-2-/5-(1-benziltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilaminei*.

0,31 g, 1,8 mmoli, bromura de benzil se adaugă la o soluție de 0,62 g, 1,8 mmoli, *N-terț-butiloxicarbonil-2-(5-tetrazol-5-ilmetil-1H-indol-3-il)etilamina*, iar 0,37 g, 3,6 mmoli, trietilamina se adaugă în 20 ml acetonitril uscat. Amestecul acestora se lasă la temperatura de reflux timp de 2 h, se încălzește la 70 °C timp de o oră și apoi se agită la temperatura de reflux timp de 16 h.

Solventul se îndepărtează sub vid, iar reziduul se cromatografiază pe silicagel și se eluează cu clorura de metilen/metanol, 97/3, pentru a da doi izomeri de benzil tetrazol separați. Izomerul cu polaritate mai mică se identifică drept 2-benzil tetrazol. Se obțin 0,17 g *N-terț-butiloxicarbonil-2-/5-(2-benziltetrazol-5-ilmetil-1H-indol-3-il/etilamina*, 22,4 %; (360 MHz, CDCl₃) 1,43 (9H, s, 3 la CH₃); 2,90 (2H, t, J=6,8 Hz, CH₂); 3,41 (2H, br t, CH₂); 4,32 (2H, s, CH₂); 5,70 (2H, s, CH₂Ph); 7,00 (1H, s, Ar-H); 7,15 (1H, d, J=8,4 Hz, Ar-H); 7,28 (1H, d, J=8,4 Hz, Ar-H); 7,34 (5H, s, Ar-H); 7,50 (1H, br s, NH).

Componentul cu polaritate mai ridicată se indentifică drept 1-benziltetrazol. Se obțin 0,2 g *N-terț-butiloxicarbonil-2-/5-(2-benziltetrazol-5-ilmetil-1H-indol-3-il/etilamina*, cu randamentul de 26,4 %; (360 MHz, CDCl₃); 1,43 (9H, s, 3 la CH₃); 2,88 (2H, t, J=7,9 Hz, CH₂); 3,40 (1H, br t, CH₂); 4,26 (2H, s, CH₂); 5,29 (2H, s, CH₂Ph); 6,92 (1H, d, J=8,4 Hz, Ar-H); 7,01-7,05 (3H, m, Ar-H); 7,27-7,30 (5H, m, Ar-H); 8,08 (1H, br s, NH).

6. Prepararea oxalatului de 2-/5-(2-benziltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilamina. 1,5 ml acid trifluormetilic se adaugă la o soluție a componentului

cu polaritate redusă 0,17 g, 0,4 mmoli, *N-terț-butiloxicarbonil-2-/5-(2-benziltetrazol-5-ilmetil-1H-indol-3-il/etilamina* în 5 ml clorura de metilen și se agită la temperatura de reflux timp de o oră. Solvenții se îndepărtează sub *vacuum*, iar reziduul cromatografiat pe silicagel este eluat cu CH₂Cl₂/EtOH/NH₃, 40/8/1, pentru a da 65 mg oxalat de 2-/5-(2-benziltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilamina cu punct de topire 169...171 °C; Găsit: C 59,23; H 5,07; N 19,60. Calculat pentru C₁₉H₂₀N₆-1,05 (C₂H₂O₄, C 59,36; H 5,22; N 19,68 %); (360 MHz, D₂O) 3,09 (2H, t, J=6,9 Hz, CH₂); 3,29 (2H, t, J=6,9 Hz, CH₂); 4,30 (2H, s, CH₂); 5,77 (2H, s, CH₂); 7,11 (1H, dd, J=1,6 Hz și 8,4 Hz, Ar-H); 7,28 (1H, s, Ar-H); 7,32-7,34 și 7,39-7,41 (5H, m, Ar-H); 7,43 (1H, d, J=8,4 Hz, Ar-H); 7,51 (1H, s, Ar-H).

Exemplul 2. -Prepararea clorhidratului de 2-/5-(2-benziltetrazol ilmetil-1H-indol-3-il/etilamina hemihidrat. Se prepară compusul de mai sus pornind de la *N-terț-butiloxicarbonil-2-/5-(1-benziltetrazol-5-ilmetil-1H-indol-3-il/etilamina*, utilizând procedeul din exemplul 1, etapa 6. Clorhidratul 2-/5-(2-benziltetrazol-5-ilmetil-1H-indol-3-il/etilamina hemihidrat are un punct de topire 210...213 °C; Găsit: C 60,39; H 5,88; N 22,14 %. calculat pentru C₁₉H₂₀N₆HCl 0,5 H₂O; C 60,39; H 5,87; N 22,24 %;

(250 MHz, D₂O) 3,02 (2H, t, J=6,8 Hz, CH₂); 3,19 (2H, t, J=6,8 Hz, CH₂); 4,44 (2H, s, CH₂); 5,60 (2H, s, CH₂); 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 Hz, Ar-H).

Exemplul 3. Prepararea oxalatului de *N,N-dimetil-2-/5-(2-metiltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilamina*.

1. Prepararea *N-terț-butiloxicarbonil-2-/5-(2-metiltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilaminei și N-terț-butiloxicarbonil-2-/5-(1-metiltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilaminei*.

0,44 g, 3,1 mmoli, iodura de metil se adaugă la o soluție agitată de

0,95 g, 2,78 mmoli, N-terț-butiloxicarbonil-2-(5-tetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilamina și 0,56 g, 5,5 mmoli, trietilamina în 15 ml acetonitril uscat.

După 10 h se adaugă o cantitate echivalentă de iodură de metil și se agită amestecul 16 h. Solventul se îndepartează sub vid, iar reziduul cromatografiat pe silicagel este eluat cu $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 97/3, pentru a da 0,6 g N-terț-butiloxicarbonil-2-(2-metiltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilamina și N-terț-butiloxicarbonil-2-(1-metiltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilamina în proporție de 61 %; (360 MHz, CDCl_3); 1,43 (9H, m, 3 la CH_3); 2,89-2,92 (2H, m, CH_2); 3,38-3,48 (2H, m, CH_2); 3,83 (2j, s, CH_2); 4,28 și 4,40 (total 3H, s, CH_3); 6,98 și 7,17 (total 1H, d, $J=8,4$ Hz, Ar-H); 7,02 și 7,06 (total 1H, s, Ar-H); 7,30 și 7,31 (total 1H, d, $J=8,4$ Hz, Ar-H); 7,43 și 7,54 (total 1H, s, Ar-H); 8,00 și 8,10 (total 1H, br, s, NH).

2. Prepararea 2-/5-(2-metiltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilamina și 2-/5-(1-metiltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3il/etilamina.

Se prepară din metiltetrazolii anteriori utilizând procedeul descris în etapa 6, exemplul 1.

Produsul brut este cromatografiat pe silicagel și se eluează cu $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}/\text{NH}_3$, 40/8/1, pentru a da doi componenți separați. Se obține un produs cu polaritate scăzută 0,1 g 2-/5-(2-metiltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3il/etilamina, randament 24 %; (360 MHz, CDCl_3); 1,38 (9H, s, 3 la CH_3); 2,88 (2H, t, $J=6,6$ Hz, CH_2); 3,00 (2H, t, $J=6,6$ Hz, CH_2); 4,28 (3H, s, CH_3); 4,33 (2H, s, CH_2); 7,00 (1H, d, $J=8,4$ Hz, Ar-H); 7,06 (1H, d, $J=2,1$ Hz, Ar-H); 7,17 (1H, d, $J=8,4$ Hz, Ar-H); 7,56 (1H, s, Ar-H); 8,04 (1H, br, s, NH) și un produs cu polaritate mare, 0,13 g 2-/5-(1-metiltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3il/etilamina randament 31 %; (360 MHz, CDCl_3) 1,38 (9H, s, 3 la CH_3); 2,86 (2H, t, $J=6,6$ Hz, CH_2); 3,00 (2H, t, $J=6,6$ Hz, CH_2); 3,82 (3H, s, CH_3); 4,40 (2H, s, CH_2); 6,98 (1H, dd, $J=1,6$

și 8,3 Hz, Ar-H); 7,06 (1H, d, $J=1,6$ Hz, Ar-H); 7,31 (1H, d, $J=8,3$ Hz, Ar-H); 7,41 (1H, s, Ar-H); 8,18 (1H, br, s, NH).

3. Prepararea oxalatului de N,N-dimetil-2/5-(2-metiltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3il/etilamina. O soluție de 80 g formaldehidă, soluție 30 % în 15 ml metanol se adaugă la o soluție agitată de 0,1 g, 0,4 mmoli 2-/5-(2-metiltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3il/etilamina, 60 mg NaCNBH_3 și 0,12 g acid acetic glacial în 15 ml metanol. Soluția se agită timp de 2 h, se tratează cu o soluție de carbonat de potasiu și metanol se îndepartează în vid. Produsul brut obținut după extracția în etilacetat și îndepărtarea solventului este cromatografiat pe silicagel și este eluat cu $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}/\text{NH}_3$, 40/8/1, pentru a da 96 mg N,N-dimetil-2/5-(2-metiltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3il/etilamina, randament 87 %. Se prepară sarea de oxalat cu punctul de topire 185...187 °C ($\text{MeOH}/\text{Et}_2\text{O}$); Găsit: C 54,42; H 5,74; N 22,53 %, calculat pentru $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_6\cdot\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$, C 54,54; H 5,92; N 22,45 %; (360 MHz, D_2O) 2,91 (6H, s, 2 la CH_3); 3,21 (2H, t, $J=7,4$ Hz, CH_2); 3,47 (2H, t, $J=7,4$ Hz, CH_2); 4,30 (3H, s, CH_3); 4,34 (2H, s, CH_2); 4,34 (2H, s, CH_2); 7,17 (1H, dd, $J=1,5$ și 8,4 Hz, Ar-H); 7,33 (1H, s, Ar-H); 7,48 (1H, d, $J=8,4$ Hz, Ar-H); 7,59 (1H, s, Ar-H).

Exemplul 4. Prepararea oxalatului de N,N-dimetil-2/5-(1-metiltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilamina. Se prepară din 0,125 g, 0,49 mmoli 2-/5-(1-metiltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3il/etilamina utilizând procedeul descris în etapa 3, exemplul 3. Din 0,11 g se obține baza liberă cu randament 80 %. Baza obținută este transformată în sare oxalică și este recristalizată din $\text{MeOH}/\text{Et}_2\text{O}$ cu punct de topire 176...177 °C; Găsit: C 54,21; H 5,84; N 22,36, calculat pentru $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_6\cdot\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$; C 54,54; H 5,92; N 22,45 %; (369 MHz, D_2O); 2,91 (6H, s, 2 la CH_3); 3,21 (2H, t, $J=7,4$ Hz, CH_2); 3,40 (2H, t, $J=7,4$ Hz, CH_2); 4,00 (3H, s, CH_3); 4,43 (2H, s, CH_3);

7,13 (1H, dd, J=1,5 și 8,4 Hz, Ar-H); 7,35 (1H, s, Ar-H); 7,50 (1H, d, J=8,4 Hz, Ar-H); 7,54 (1H, s, Ar-H).

Exemplul 5. Prepararea oxalatului de *N,N*-dimetil-2/5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1*H*-indol-3-il-/etilamina hemihidrat. 1. Prepararea 1-(4-nitrofenil)metil-1,2,4-triazolului. 21,6 g, 0,1 moli, 4-nitrobenzilbromura se adaugă la o suspensie puternic agitată de 9,1 g, 0,1 moli, sare de sodiu 1,2,4-triazol în 100 ml dimetilformamidă anhidră, iar amestecul se agită la temperatura camerei timp de 16 h. Se adaugă 400 ml acetat de etil și apoi 250 ml apă, după care straturile se separă. Faza organică se spală cu 3 x 250 ml apă, se usucă cu sulfat de magneziu și se evaporă. Reziduul se cromatografiază pe silicagel și se eluează cu acetat de etil pentru a da 10,6 g 1-(4-nitrofenil)metil-1,2,4-triazol, randament 52 %; temperatura de topire 98...100 °C. (360 MHz, CDCl₃) 5,47 (2H, s, CH₂); 7,40 (2H, d, J=9 Hz, Ar-H); 8,02 (1H, s, Ar-H); 8,23 (2H, d, J=9 Hz, Ar-H).

2. Prepararea clorhidratului de 1-(4-aminofenil)metil-1,2,4-triazol.

O soluție de 10,0 g, 45 mmoli, 1-(4-nitrofenil)metil-1,2,4-triazol în 50 ml etanol, 50 ml acetat de etil, 10 ml acid clorhidric 5N și 10 ml apă este hidrogenată peste 1 g Pd/C, 10 %, la 40 p.s.i., într-un aparat Parr, până se observă atingerea valorii de 188 p.s.i., aproximativ 10 min. Catalizatorul se îndepărtează prin filtrare prin hyflo, iar solventul se îndepărtează sub vid. Reziduul se extrage azeotropic de două ori cu etan pentru a da 10,6 g clorhidrat de 1-(4-aminofenil)metil-1,2,4-triazol, randament cu 100 %. (360 MHz, 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. Prepararea 1-(4-hidroxifenil)metil-1,2,4-triazol. O soluție de 3,28 g, 48 mmoli, nitrat de sodiu în 20 ml apă se adaugă la o soluție din 10 g, 48 mmoli, clorhidrat de amină precedent în 40 ml acid clorhidric concentrat, la un

astfel de debit încât temperatura să nu crească peste - 10 °C. După ce adăunarea este completă soluția se agită la 0 °C timp de 0,25 h și apoi se adaugă în porțiuni la o soluție agitată rapid de 40 g SnCl₂·2H₂O în 40 ml acid clorhidric concentrat. Soluția se încălzește la temperatura camerei și alcalinizează cu o soluție 20 % apoasă de hidroxid de sodiu. Soluția se extrage cu 3 x 250 ml acetat de etil, iar extractele combinate sunt uscate pe sulfat de magneziu și sunt filtrate prin hyflo. Soluția se evaporă la sec pentru a da 5,0 g hidrazina dorită, 56 % cu punct de topire 109...112 °C. (360 MHz, D₆-DMSO) 3,93 (2H, br s, NH₂); 5,20 (2H, s, CH₂); 6,73 (2H, d, J=8 Hz, Ar-H); 7,08 (2H, d, J=8 Hz, Ar-H); 7,92 (1H, s, Ar-H); 8,57 (1H, s, Ar-H).

4. Prepararea 2/5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1*H*-indol-3-il-/etilamina.

3,22 g, 21,1 mmoli, 4-clorbutanal dimetilacetat se adaugă la o soluție agitată de 5,0 g, 26,4 mmoli, hidrazina precedentă în etanol/apa, 5/1,180 ml, și 4,5 ml acid clorhidric 5N după care soluția este refluxată timp de 4 h. Solvenții se îndepărtează sub vid, iar reziduul se cromatografiază pe silicagel, și se eluează cu CH₂Cl₂/EtOH/NH₃, 30/8/1, pentru a da 2,4 g triptamina dorită 2/5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1*H*-indol-3-il-/etilamina, randament 38 %; (360 MHz, CDCl₃); 2,90 (2H, t, J=7 Hz, CH-); 2,99 (2H, t, J=7 Hz, CH₂); 5,43 (2H, s, CH₂); 7,10 (1H, s, Ar-H); 7,11 (1H, d, J=8 Hz, Ar-H); 7,39 (1H, d, J=8 Hz, Ar-H); 7,57 (1H, s, Ar-H); 7,94 (1H, s, Ar-H); 8,08 (1H, s, Ar-H).

5. Prepararea oxalatului de *N,N*-dimetil-2/5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1*H*-indol-3-il-/etilamina hemidrat.

O soluție de 0,19 g formaldehidă soluție 37 % în 10 ml metanol se adaugă la un amestec de 0,36 g, 1,5 mmoli, triptamina precedentă, cu 0,225 g, 3,6 mmoli, NaCNBH₃ și 0,45 g acid acetic în 10 ml metanol. Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 2 h apoi se adaugă 50 ml carbonat de

potasiu saturat, după care se evaporă cu metanol. Reziduul se extrage cu 3 x 100 ml acetat de etil, iar extractele combinate se spală cu 100 ml saramură, uscate pe carbonat de potasiu și evaporate. Produsul brut se cromatografiază pe silicagel și se eluează cu $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}/\text{NH}_3$, 20/8/1, pentru a se obține 21 g bază liberă a N,N-dimetil-2/5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il-/etilamina, randament 52 %. A fost preparată sarea de oxalat hemihidrat având un punct de topire 165...167 °C (MeOH/Et₂H); Găsit: C 55,53; H 6,04; N 18,59. Calculat pentru $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_5 \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 \cdot 0,55 \text{H}_2\text{O}$: C 55,29; H 6,03; N 18,96 %; m/e 269 (M+)

(360 MHz, D₂O); 2,91 (6H, s, NMe₂); 3,22 (2H, t, J=7 Hz, CH₂); 3,47 (2H, t, J=7 Hz, CH₂); 5,52 (2H, s, CH₂); 7,21 (1H, dd, J=1,6 și 8,4 Hz, Ar-H); 7,36 (1H, s, Ar-H); 7,52 (1H, d, J=8,4 Hz, Ar-H); 7,65 (1H, s, Ar-H); 8,06 (1H, s, Ar-H); 8,56 (1H, s, Ar-H).

Exemplul 6. Prepararea oxalatului de N,N-dimetil-2/5-(1,2,3,4-tetrazol-2-ilmetil)-indol-3-il-/etilamina.

1. Prepararea 1-(4-nitrofenil)metil-1,2,3,4-tetrazolului și 2-(4-nitrofenil)metil-1,2,3,4-tetrazolului. 15,42 g, 71,3 mmoli, nitrobenzilbromura se adaugă la o soluție agitată de 5,0 g, 71,3 mmoli, 1H-tetrazol și 7,9 g, 78,0 mmoli, trietilamina în 100 ml acetonitril. Amestecul este agitat la temperatura camerei timp de 16 h, solventul este îndepărtat sub vid, iar reziduul este cromatografiat pe silicagel și este eluat cu diclormetan pentru a da doi izomeri. Produsul 2-alchilat a fost obținut ca produs cu polaritate redusă, în cantitate de 2,47 g, 17 %; (360 MHz, CDCl₃) 5,92 (2H, s, CH₂); 7,53 (2H, d, J=8,7 Hz, Ar-H); 8,25 (2H, d, J=8,7 Hz, Ar-H); 8,56 (1H, s, Ar-H). Produsul majoritar cu polaritate mai mare este identificat drept produs 1-alchilat obținându-se 11 g, cu randament 75 %;

(360 MHz, CDCl₃); 5,73 (2H, s, CH₂); 7,46 (2H, d, J=8,7 Hz, Ar-H); 8,64 (1H, s, Ar-H).

2. Prepararea clorhidratului 2-(4-aminofenil)metil-1,2,3,4-tetrazol. 2,47 g, 12,1 mmoli, 2-(4-nitrofenil)metil-1,2,3,4-tetrazol se hidrogenează după cum este descris în exemplul 5, etapa 2. Se obțin 2,55 g 2-(4-aminofenil)metil-1,2,3,4-tetrazol cu randament de 100 % ca sare de clorhidrat;

(250 MHz, D₂O) 5,86 (2H, s, CH₂); 7,40 (2H, d, J=8,7 Hz, Ar-H); 7,36 (2H, d, J=8,7 Hz, Ar-H); 8,74 (1H, s, Ar-H)

3. Prepararea oxalatului de N,N-dimetil-2/5-(1,2,3,4-tetrazol-2-ilmetil)-indol-3-il-/etilamina. Amina precedentă este transformată în compusul din titlu utilizând procedeele generale descrise pentru exemplul 5, etapele 3 ... 5. Sarea de oxalat este preparată și recristalizată din MeOH/Et₂O, cu punct de topire 198...199 °C; Găsit: C 53,38; H 5,55; N 22,63; calculat pentru $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_6 \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 \cdot 0,2 (\text{EtOH})$ C 53,3; H 5,78; N 22,74 % (360 MHz, D₂O) 2,91 (6H, s, NMe₂); 3,23 (2H, t, J=7,4 Hz, CH₂); 3,48 (2H, t, J=7,4 Hz, CH₂); 6,01 (2H, s, CH₂); 7,30 (1H, dd, J=1,6 și 8,4 Hz, Ar-H); 7,53 (1H, d, J=8,4 Hz, Ar-H); 7,76 (1H, s, Ar-H); 8,74 (1H, s, Ar-H).

Exemplul 7. Prepararea succinatului de N,N-dimetil-2/5-(1,2,3,4-tetrazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il-/etilamina. 1-(4-nitrofenil)metil-1,2,3,4-tetrazolul se transformă în compusul din titlu utilizând procedeele descrise în exemplul 5. Se prepară sarea de succinat, cu punct de topire 55...56 °C, din izopropilalcool. Găsit: C 57,08; H 6,14; N 23,34 %; calculat pentru $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_6 \cdot \text{O}_7,5 (\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_4)$ C 56,89; H 6,32; N 23,42 % (360 MHz, D₂O) 2,93 (6H, s, NMe₂); 3,23 (2H, t, J=7,5 Hz, CH₂); 3,48 (2H, t, J=7,5 Hz, CH₂); 5,81 (2H, s, CH₂); 7,28 (1H, dd, J=1,7 și 8,4 Hz, Ar-H); 7,39 (1H, s, Ar-H); 7,56 (1H, d, J=8,4 Hz, Ar-H); 7,75 (1H, s, Ar-H); 9,20 (1H, s, Ar-H).

Exemplul 8. Prepararea bioxalatului de N,N-dimetil-2/5-(1,2,4-triazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il-/etilamina. 1. Prepararea etil clorhidratului 3-/2-

(dimetilamino) etil/ -1H-indol-5 -metil-carboximidat. O soluție de 5 g, 22,01 mmoli, N,N-dimetil-2- (5-cianometil- 1H-indol-3-il)etilamina în etanol este saturată cu acid clorhidric gazos, iar soluția este agitată la temperatura camerei timp de 16 h. Solventul este îndepărtat sub vid pentru a da 6 g bioxalat de N,N-dimetil-2/5 -(1,2,4-triazol-5- ilmetil)-1H-indol-3-il/ etilamina în proporție de 92 %; (360 MHz, D₆-DMSO) 1,29 (3H, t, J=7 Hz, CH₂); 2,83 (6H, s, NMe₂); 3,13 (2H, t, J=7,5 Hz, CH₂); 3,31 (2H, m, CH₂); 4,04 (2H, s, CH₂); 4,42 (2H, q, J=7 Hz, CH₂); 7,08 (1H, dd, J=1,5 și 8,4 Hz, Ar-H); 7,27 (1H, s, Ar-H); 7,37 (1H, d, J=8,4 Hz, Ar-H); 7,48 (1H, br s, NH); 7,71 (1H, s, Ar-H).

2. Prepararea bioxalatului de N,N-dimetil-2/5-(1,2,4-triazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilamina. Un amestec format din 3 g, 10,15 mmoli, imidatul esterul anterior, 0,8 ml metilhidrazina și 3,54 ml trietilamina în 30 ml etanol este agitat la temperatura camerei timp de 3 h. Solventul este îndepărtat sub vid, iar produsul rezultat este dizolvat în 3,3 ml acid formic 98 %, iar soluția este agitată timp de 0,5 h la temperatura camerei și este refluxată timp de 2 h. Soluția este răcită la temperatura camerei, se toarnă într-o soluție apoasă de 75 ml carbonat de potasiu și este extrasă cu 4 x 200 ml acetat de etil. Extractele combinate sunt uscate pe sulfat de magneziu și sunt evaporate, iar reziduul este cromatografiat pe silicagel și este eluat cu CH₂Cl₂/EtOH/NH₃, în raportul 40/8/1, pentru a da 2 compuși. Izomerul cu polaritate scăzută este identificat ca 360 mg 1- metil-1,2,4-triazol. Este preparată apoi sarea de oxalat cu punct de topire 135...137 °C; Găsit: C 50,91; H 5638; N 13,86. Calculat pentru C₁₆H₂₁N₅O₂₅. etanol.O,50.70; H 5,47; N 14,08 %; (360 MHz, D₂O); 2,91 (6H, s, NMe₂); 3,23 (2H, t, J=7,3 Hz, CH₂); 3,48 (2H, t, J=7,3 Hz, CH₂); 3,95 (3H, s, Me); 4,48 (2H, s, CH₂); 7,13 (1H, dd, J=1,5 și 8,4 Hz, Ar-H); 7,37 (1H, d, J=8,4 Hz, Ar- H); 7,57 (1H, s, Ar-H); 8,32 (1H, s, Ar-H).

Exemplul 9. Prepararea triclorhidratului de N,N-dimetil -2/5-(1-metil-1,2,4-triazol-3-ilmetil)-1H- indol-3-il-/etilamina.

Izomerul cu polaritate mai mare obținut din exemplul 8, etapa 2, este identificat drept 180 mg triazolul din titlu. Este preparat triclorhidratul cu temperatura de topire 40 °C, higroscopic; Găsit: C 49,80; H 6,56; N 16,69; calculat pentru C₁₆H₂₁N₅·3HCl.O635.Et₂O; C 49,91; H 6,62; N 16,73 %; (360 MHz, D₂O); 2,91 (6H, s, NMe₂); 3,23 (2H, t, J=7,4 Hz, CH₂); 3,49 (2H, t, J=7,4 Hz, CH₂); 3,95 (3H, s, Me); 4,27 (2H, s, CH₂); 7,17 (1H, dd, J=1,5 și 8,5 Hz, Ar-H); 7,34 (1H, s, Ar-H); 7,50 (1H, d, J=8,5 Hz, Ar-H); 7,60 (1H, s, Ar-H); 7,88 (1H, s, Ar-H).

Exemplul 10. Prepararea oxalatului de N,N-dimetil-2-/5-(1,2,3-triazol-1- ilmetil)-1H- indol-3- il-/etilamina.

1. Prepararea 1-(4-nitrofenil) metil -1,2,3-triazolului.

25,4 g, 0,12 moli, nitrobenzilbromura se adaugă la o soluție de 8,12 g, 0,12 moli, 1H-1,2,3-triazol și 11,88 g, 0,12 moli, trietilamina în acetonitril anhidru. amestecul este refluxat timp de o oră, este răcit la temperatura camerei, iar precipitatul NEt₃.HBr este filtrat. Solventul este îndepărtat sub vid, iar reziduul este cromatografiat pe silicagel și eluat cu CH₂Cl₂/ MeOH, 100/95, pentru a da doi compuși. Produsul cu polaritate mai mare este identificat drept 13 g 1- izomerul din titlu, randament 54 %, cu punct de topire 114...116 °C; (250 MHz, CDCl₃); 5,72 (2H, s, CH₂); 7,38 (2H, d, J=9 Hz, Ar-H); 7,64 (1H, s, Ar-H); 7,78 (1H, s, Ar-H); 8,18 (2H, d, J=9 Hz, Ar-H).

Produsul cu polaritate redusă, izomerul minoritar este identificat drept 2,25 produsul 2-alchilat, randament 9 % cupunct de topire 112...113 °C. (250 MHz, CDCl₃); 5,72 (2H, s, CH₂); 7,40 (2H, d, J=9 Hz, Ar-H); 7,66 (2H, s, Ar-H); 8,18 (2H, d, J=9 Hz, Ar-H).

2. Prepararea oxalatului *N,N*-dimetil-2/5-(1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1*H*-indol-3-il-etilamina. 1-(4-nitrofenil)metil-1,2,3-triazol este transformat în indolul din titlu utilizând procedeele generale descrise pentru exemplul 5. Sarea de oxalat preparată are punct de topire 210... 212 °C. Găsit: C 55,88; H 5,75; N 18,69 %. Calculat pentru $C_{15}H_{19}N_5 \cdot 1,1 \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0,15 \cdot H_2O$: C 55,67; H 5,84; N 18,87 %; (360 MHz, D_2O); 2,90 (6H, s, NMe_2); 3,22 (2H, t, $J=7,4$ Hz, CH_2); 3,46 (2H, t, $J=7,4$ Hz, CH_2); 5,72 (2H, s, CH_2); 7,24 (1H, dd, $J=1,6$ și 8,4 Hz, Ar-H); 7,36 (1H, s, Ar-H); 7,52 (1H, d, $J=8,4$ Hz, Ar-H); 7,66 (1H, s, Ar-H); 7,79 (1H, s, Ar-H); 8,00 (1H, d, $J=1$ Hz, Ar-H).

Exemplul 11. Prepararea oxalatului de 3-(2-aminoetil-5-(2-metil-tetrazol-5-il)benzo/b/tiofen.

Etapa 1. Prepararea 4-bromfenil-mercaptopropanonei. La o soluție de 5,09 g, 26,9 mmoli, 4-bromtiofenol în 1,08 g, 26,9 mmoli, hidroxid de sodiu în 32 ml apă se adaugă 2,17 ml, 27,3 mmoli, cloracetona, iar amestecul este apoi agitat sub azot timp de 45 min. după care este extrasă cu eter, spălată cu apă, uscată cu sulfat de sodiu și evacuată în *vacuum*. Se obține 6,81 g din compusul din titlu sub forma unui solid alb cu randament 100 %; ($CDCl_3$); 2,27 (3H, s), 3,65 (2H, s); 7,20 (2H, d, $J=8,5$ Hz); 7,41 (2H, d, $J=8,5$ Hz).

Etapa 2. Prepararea 5-brom-3-metilbenzo/b/tiofen. La un amestec ușor agitat de 4,47 g acid polifosforic și 100 ml clorbenzen se adaugă în porții de 2,24 g, 9,14 mmoli, 4-bromfenil-mercaptopropanona timp de o oră, iar amestecul este apoi încălzit la reflux timp de 8 zile. După răcire, faza organică este decantată, iar reziduul este descompus cu 100 ml apă, este extras cu 2 x 75 ml CH_2Cl_2 , este uscat cu sulfat de magneziu și combinat cu faza organică decantată. Aceasta este evaporată în *vacuum* pentru a se obține 2,096 g compus ca un ulei brun. În urma distilării într-un aparat Kugelrohr

se obțin 1,83 g, randament 88 % compusul din titlu sub forma unui lichid galben pal, cu punct de topire 100...110 °C/ 0,35 mbar;

($CDCl_3$); 2,41 (3H, s); 7,10 (1H, s); 7,43 (1H, dd, $J=8,5$ și 1,9 Hz); 7,69 (1H, d, $J=8,5$ Hz); 7,64 (1H, d, $J=1,9$ Hz).

Etapa 3. Prepararea 5-cian-3-metilbenzo/b/tiofenului. La 0,569 g, 6,35 mmoli, cianura de cupru (I) se adaugă 1,179 g, 5,19 mmoli, 5-brom-3-metilbenzo/b/tiofen în 10 ml *N*-metilpirolidona, iar amestecul este agitat la 180...190 °C timp de 17 h. Acesta este apoi porționat între 75 ml eter și 75 ml soluție de amoniac. Stratul de eter este separat, spălat cu mai multă soluție de amoniac 2 x 50 ml și uscat pe sulfat de magneziu și este evaporat în vid pentru a rămâne 0,81 g dintr-un solid alb. După cromatografiere rapidă pe silice, se eluează cu 10 % acetat de etil/eter de petrol, se obțin 0,76 g randament 85 % din compusul din titlu sub forma unui solid alb.

($CDCl_3$); 2,47 (3H, s); 7,23 (2H, s); 7,55 (1H, dd, $J=8,3$ și 16: Hz); 7,93 (1H, d, $J=8,4$ Hz); 8,03 (1H, d, $J=1,4$ Hz).

Etapa 4. Prepararea 3-metil-5-(tetrazol-5-il)benzo/b/tiofenului. O soluție de 0,194 g, 1,12 mmoli, 5-ciano-3-metil-benzo/b/tiofen în 5 ml *N*-metilpirolidinona sub azot se adaugă 0,231 g, 1,68 mmoli, clorhidrat de trietilamina și apoi 0,234 g, 3,59 mmoli, azidă de sodiu, după care amestecul este extras cu 4 x 50 ml eter.

Extractele combinate de eteri sunt uscate pe sulfat de magneziu și sunt evaporate în *vacuum* și se obțin 0,78 g de solid alb. Acesta este cromatografiat rapid pe silicagel și se eluează cu CH_2Cl_2 / MeOH/ NH_3 aq, 40/8/1 la 30/8/1, pentru a da 0,246 g produsul din titlu, randament 100 %, ca solid alb. (DMSO) 2,46 (3H, s); 7,41 (1H, s); 7,98 (1H, d, $J=8,4$ Hz); 8,03 (1H, dd, $J=8,4$ și 1,5 Hz); 8,36 (1H, d, $J=0,9$ Hz). m/z (Cl, NH_3) 215 (M- H), 160.

Etapa 5. Prepararea 3-metil-5-(2-metiltetrazol-5-il)benzo/b/tiofen și 3-metil-5-(1-metiltetrazol-5-il)benzo/b/tiofenului. La un amestec de 0,241 g, 1,12 mmoli, 3-metil-5-(tetrazol-5-il)benzo/b/tiofen în 5 ml acetonitril, se adaugă 0,28 ml, 2,01 mmoli, trietilamina apoi 0,486 ml, 7,81 mmoli, iodmetan și apoi 3 ml dimetilformamida până se formează o soluție limpede.

Soluția se agită pe parcusul nopții sub azot după care se evaporă în *vacuum* și se porționează reziduul între 50 ml apă și 25 ml eter. Stratul apos este separat și extras cu mai mult eter 2 x 25 ml. Extractele de eter combinate sunt uscate pe sulfat de magneziu și sunt evacuate în *vacuum* pentru a obține 0,241 g solid galben. În urma cromatografierii rapide pe silice, și eluare cu 25...40 % acetat de etil/eter de petrol, se obțin 0,168 g, randament 65 %, din 2-izomerul produsului din titlu sub forma unui solid alb și 0,063 g randament 24 %, din 1-izomerul compusului din titlu sub forma unui solid alb. 2-izomerul (CDCl₃) 2,52 (3H, s); 4,42 (3H, s); 7,14 (1H, s); 7,94 (1H, d, J=8,4 Hz); 8,10 (1H, dd, J=8,4 și 1,5 Hz); 8,51 (1H, s) m/z (Cl⁺, NH₃) 231 (M+H)⁺. 1-izomerul

(CDCl₃) 2,50 (3H, s); 4,22 (3H, s); 4,22 (2H, s); 7,23 (1H, s); 7,64 (1H, dd, J=8,3 și 1,5 Hz); 8,03 (1H, d, J=8,4 Hz); 8,12 (1H, d, J=1,6 Hz). m/z (Cl⁺, NH₃) 231 (M+H)⁺, 202, 172.

Etapa 6. Prepararea 3-cianometil-5-(2-metiltetrazol-5-il)benzo/b/tiofenului.

La un amestec de refluxare de 0,162 g, 0,703 mmoli, 3-metil-5-(2-metiltetrazol-5-il)benzo/b/tiofen și 10,6 mg benzoil peroxid în 10 ml tetraclorura de carbon, iradiată cu 2 lămpi de masă (2 x 60 w) se adaugă 0,126 g, 0,707 mmoli, N-bromsuccinimida în porții mici. După ce aditia este completă, amestecul este încălzit la reflux pentru alte 90 min, apoi filtratul este evaporat în *vacuum* pentru a rămâne un amestec ulei/solid. După cromatografiere pe silice, și eluare cu diclorometan, se obțin 0,161 g de

3-brommetil-5-(2-metiltetrazol-5-il)benzo/b/tiofen brut sub forma unui ulei fără culoare.

0,145 g 3-brommetil-5-(2-metiltetrazol-5-il)benzo/b/tiofen în 0,3 ml dimetilsulfoxid se adaugă la un amestec de 29,9 mg, 0,61 mmoli, cianura de sodiu în 0,2 ml dimetilsulfoxid, iar amestecul este agitat la 100 °C timp de 2 h. După răcire, amestecul este turnat în 10 ml apă și se filtrează un solid brun, se spală cu apă și se usucă într-un vas, sub vid pentru a rămâne 73,5 mg. Filtratul este extras cu 3 x 30 ml diclorometan, iar extractele combinate sunt uscate pe sulfat de magneziu și sunt evaporate în *vacuum* pentru a rămâne 44,7 mg. Acesta este combinat cu solidul inițial și este cromatografiat rapid pe silice, și este eluat cu 20...50 % acetat de etil/eter de petrol pentru a se obține 61,5 mg, randament 38 % din produsul din titlu dub forma unui solid alb. (CDCl₃) 3,99 (2H, s); 4,43 (3H, s); 7,59 (1H, s); 8,00 (1H, d, J=8,5 Hz); 8,19 (1H, dd, J=8,5 și 1,5 Hz); 8,47 (1H, s).

Etapa 7. Prepararea oxalatului de 3-(2-aminoetil)-5-(2-metiltetrazol-5-il)benzo/b/tiofen. La o soluție de 0,434 g, 1,70 mmoli, 3-cianometil-5-(2-metiltetrazol-5-il)benzo/b/tiofen în 16 ml tetrahidrofuran sub azot, se adaugă în picături 1,0 M complex de 5,10 ml, boran-tetrahidrofuran 5,10 ml, 5,10 mmoli, în tetrahidrofuran, iar amestecul este încălzit la reflux timp de 6 h. După răcire într-o baie de gheață amestecul este tratat cu 22 ml acid clorhidric 2N și încălzit la reflux timp de o ora. Tetrahidrofuranul este apoi îndepărtat sub *vacuum*, iar reziduul este alcalinizat cu 4 ml hidroxid de sodiu 50 % soluție după care se extrage cu 3 x 75 ml diclorometan. Extractele combinate sunt uscate cu carbonat de potasiu și sunt evaporate în *vacuum* pentru a rămâne 0,45 g produs. După cromatografiere rapidă pe silice, se eluează cu CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ aq, 60/8/1, și se obțin 0,383 g, randament 87 % din produsul din titlu sub forma unui solid alb. Sarea

de oxalat este preparată folosind acid oxalic în metanol/eter pentru a da produsul din titlu sub formă de oxalat sub forma unui solid alb cu punct de topire 204...209 °C. Analizele găsite: C 47,75; H 4,28; N 19,28 %. Calculat pentru $C_{12}H_{13}N_5S \cdot 1.1 C_2H_2O_4$: C 47,59; H 4,28; N 19,54 %.

(DMSO) 3,17- 3,21 (4H, m); 4,46 (3H, s); 7,72 (1H, s); 8,06 (1H, dd, J=8,4 și 1,4 Hz); 8,52 (1H, s) m/z (Cl⁺, NH₃) 260 (M+H)⁺, 230.

Exemplul 12. Prepararea oxalatului de 3-(2-aminoetil-5-(1-metiltetrazol-5-il)benzo/b/tiofen.

Etapa 1. Prepararea 3-cianometil-5-(1-metiltetrazol-5-il)benzo/b/tiofen. Urmând procedeul din exemplul 11, etapa 6, 0,666 g, 2,89 mmoli, de 3-metil-5-(1-metiltetrazol-5-il)benzo/b/tiofen se tratează cu 0,515 g, 2,89 mmoli, de N-bromsuccinimida și 38,1 mg de benzoil peroxid în 30 ml de tetraclorură de carbon.

0,504 g 3-brom-5-(1-metiltetrazol-5-il)benzo/b/tiofen brut se tratează cu 97,7 mg, 1,99 mmoli, cianură de sodiu în 1,5 ml dimetilsulfoxid la 100 °C timp de 2 h. După răcire, amestecul de reacție este turnat în 25 ml apă și este extras cu 6 x 50 ml diclormetan. Extractele combinate sunt uscate pe sulfat de sodiu și sunt evaporate în *vacuum* pentru a rămâne 0,37 g. In urma cromatografierii rapide pe silice, eluată cu 30...60 % acetat de etil/eter de petrol se obțin 28,0 mg randament 4 % din produsul din titlu. (CDCl₃) 4,00 (2H, s) 4,23 (3H, s); 7,63 (1H, s); 7,73 (1H, dd); 8,08 (1H, d); 8,15 (1H, d).

Etapa 2. Prepararea oxalatului de 3-(2-aminometil-5-(1-metiltetrazol-5-il)benzo/b/tiofen. Urmând procedeul de la exemplul 11, etapa 7, 26,1 mg, 0,102 mmoli, de 3-cianometil-5-(1-metiltetrazol-5-il)benzo/b/tiofen în 2 ml de tetrahidrofuran se tratează cu 0,36 ml, 0,36 mmoli, complex boran-tetrahidrofuran. In urma cromatografierii rapide pe silice, eluată cu CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ aq, 60/8/1 se obțin 17,7

mg randament 67 %, din produsul din titlu sub forma unui ulei incolor. Sarea de oxalat este preparată folosind acid oxalic în metanol/eter pentru a da oxalatul din titlu sub forma unui solid alb cu punct de topire 206...212 C. In urma analizelor s-a găsit: C 47,55; H 4,05; N 19,65 %. Calculat pentru $C_{12}H_{13}N_5S \cdot 1.1 C_2H_2O_4$: C 47,59; H 4,28; N 19,54 %. (D₂O) 3,32-3,35 (2H, m); 3,40-3,44 (2H, m); 4,22 (3H, s); 7,64 (1H, s); 7,7/ (1H, d, J=8,4 Hz); 8,19 (1H, s); 8,22 (1H, d, J=8,5 Hz).

Exemplul 13. Prepararea oxalatului de 3-(N,N-dimetilamino)etil-5-(2-metiltetrazol-5-il)benzo/b/tiofen. La un amestec de 0,372 g, 1,43 mmoli, (2-aminoetil)-5-(2-metiltetrazol-5-il)benzo/b/tiofen și 0,136 g, 2,15 mmoli, cicloborohidrat de sodiu în 3 ml metanol și 0,247 ml, 4,30 mmoli, acid acetic, racit într-o baie de gheață se adaugă în picături soluție 0,453 ml, 5,74 mmoli, formaldehida 38 %, în 3 ml metanol timp de 5 min și apoi amestecul este agitat la temperatura camerei timp de 3 h. După acest timp, se adaugă o soluție saturată de 30 ml carbonat de potasiu și amestecul este extras cu 3 x 50 ml acetat de etil. Extractele combinate au fost evaporate în *vacuum* pentru a se obține 0,53 g. In urma cromatografierii rapide pe silice, eluată cu 10...30 % metanol/diclormetan se obțin 0,335 g, randament 81 % din produsul din titlu sub forma unui ulei incolor. Sarea de oxalat este preparată folosind acid oxalic în metanol/eter pentru a da oxalatul produsului din titlu sub forma unui solid alb cu punct de topire 214...218 °C. In urma analizelor s-a găsit: C 50,58; H 4,80; N 18,28 %; Calculat pentru $C_{14}H_{17}N_5S \cdot C_2H_2O_4$; C 50,92; H 5,07; N 18,56 %.

(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 și 1,4 Hz); 8,20 (1H, d, J=8,4 Hz); 8,56 (1H, s). m/z, Cl⁺, NH₃) 288 (M+H)⁺.

Exemplul 14. Prepararea trioxalatului de N,N-dimetil-2-/5-(2-metilimidazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il/. 1.

Prepararea 1-(4-nitrofenil)metil-2- metilimidazolului. 2,45 g, 61,0 mmoli, hidrura de sodiu 60 % dispersie în ulei, este adăugat la o soluție de 5,0 g, 60,9 mmoli, 2- metilimidazol în 100 ml dimetilformamida. Amestecul este agitat la temperatura camerei timp de 9,25 h după care se adaugă de 13,2 g, 61,0 mmoli, 4-nitrobenzil și se încălzește la 110 °C timp de 2 h urmată de agitare la temperatura camerei timp de 16 h. Se adaugă 200 ml apă și 500 ml acetat de etil, apoi stratul apos este separat și extras cu 2 x 500 ml acetat de etil. Extractele combinate sunt spălate cu 3 x 250 ml apă, sunt uscate cu sulfat de magneziu și sunt evaporate. Produsul brut este cromatografiat pe silicagel, se eluează cu CH₂Cl₂/ MeOH, 4 %, pentru a se obține 1,58 g produsul din titlu, randament 10,5 %.

(360 MHz, CDCl₃) 2,34 (3H, s, Me); 5,16 (2H, s, CH₂); 6,67 (1H, d, J=1,3 Hz, Ar-H); 7,03 (1H, d, J=1,3 Hz, Ar-H).

2. Prepararea trioxalatului de N,N-dimetil-2-/5-(2-metilimidazol -1-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilamina. Din 4-nitrobenzil imidazolul precedent utilizând procedeele generale descrise în exemplul 5, se prepară sarea de trioxalat cu punct de topire 160...163 °C (MeOH/Et₂O); Găsit: C 50,57; H 5,25; N 10,60 %, calculat pentru C₁₇H₂₂N₄·2,8·C₂H₂O₄ C 50,79; H 5,21; N 10,48 %; m/e 282 (M⁺); (360 MHz, D₂O): 2,65 (3H, s, Me); 2,92 (6H, s, NMe₂); 3,25 (2H, t, J=7,3 Hz, CH₂); 3,50 (2H, t, J=7,3 Hz, CH₂); 5,42 (2H, s, CH₂); 7,18 (1H, d, J=8,4 Hz, Ar-H); 7,31-7,40 (2H, m, Ar-H); 7,40 (1H, s, Ar-H); 7,56 (1H, d, J=8,4 Hz, Ar-H); 7,66 (1H, s, Ar-H).

Exemplul 15. Prepararea bioxalatului de N,N-dimetil-2-/5-(2-imidazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilamina. Bioxolatul de N,N-dimetil-2-/5-(2-imidazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilaminadin se prepară din imidazol și bromură de 4-nitrobenzil folosind procedeele descrise în exemplul 5. Sarea de bioxalat are punctul de topire de 165...166 °C (MeOH/Et₂O); găsit: C 53,30; H 5,34;

N 12,18 %, calculat pentru C₁₆H₂₀N₄·2,05·C₂H₂O₄: C 53,30; H 5,36; N 12,37 %; (360 MHz, D₂O): 2,92 (6H, s, NMe); 3,24 (2H, t, J=7,7 Hz, CH₂); 3,48 (2H, t, J=7,7 Hz, CH₂); 5,50 (2H, s, CH₂); 7,27 (1H, dd, J=1,5 și 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=8,4 Hz, Ar-H); 7,75 (1H, s, Ar-H); 8,78 (1H, s, Ar-H).

Exemplul 16. Prepararea de sesquioxalat de N,N-dimetil-2-/5-(2-metilimidazol-il)-1H-indol-3-il/etilena. 1. Prepararea 1-(4-nitrofenil)-2-metilimidazol. 4,87 g, 122,0 mmoli, hidrat de sodiu, 60 % dispersie în ulei, se adaugă la o soluție de 10 g, 122 mmoli, 2-metilimidazol în 100 ml dimetilformamida, după care amestecul este agitat la temperatura camerei timp de 9,5 h. Se adaugă la amestecul de reacție 17,18 g, 122 mmoli, 1-fluor-4-nitrobenzen și se agită amestecul la temperatura camerei timp de 16 h. Se adaugă 150 ml apă și 250 ml acetat de etil, stratul apos este separat și extras cu 3 x 150 ml acetat de etil. Extractele combinate sunt spălate cu 3 x 150 ml apă, se usucă cu sulfat de magneziu și se evaporă pentru a da 11,5 g produsul din titlu, randament 47 %;

(360 MHz, CDCl₃); 2,24 (3H, s, Me); 7,06 (1H, d, J=1,5 Hz, Ar-H); 7,10 (1H, d, J=1,5 Hz, Ar-H); 7,50 (2H, d, J=9,5 Hz, Ar-H); 8,38 (2H, d, J=965 Hz, Ar-H).

2. Prepararea sesquioxalatului de N,N-dimetil-2-/5-(2-metilimidazol-il)-1H-indol-3-il/etilamina. Se prepară din 4-nitrofenil imidazol folosind procedeul descris pentru exemplul 5. Sarea de sesquioxalat are punctul de topire 185...186 °C (iPA/MeOH); Găsit: C 56,17; H 5,99; N 13,46 %, calculat pentru C₁₆H₂₀N₄·1,55·C₂H₂O₄·0,1 EtOH. C 56,19; H 5,79; N 13,58 %; (360 MHz, CH₂); 2,55 (3H, s, Me); 2,93 (6H, s, NMe₂); 3,26 (2H, t, J=7,4 Hz, CH₂); 3,51 (2H, t, J=7,4 Hz, CH₂); 7,30 (1H, dd, J=2,0 și 8,7 Hz, Ar-H); 7,48 (1H, d, J=2,1 Hz, Ar-H); 7,51-7,53 (2H, m, Ar-H); 7,70 (1H, d,

J=8,7 Hz, Ar-H); 7,79 (1H, d, J=2,0 Hz, Ar-H).

Exemplul 17. Prepararea succinatului de *N,N*-dimetil-2-/5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il/ etilamina. Procedeu B.

Un amestec de 2 g, 7,6 mmoli, diclorhidrat de (4- hidrazinofenil) metil-1, 2,4-triazol, din exemplul 5, etapa 3 și 1,8 g, 11,2 mmoli, 4-*N,N*-dimetilamino-butanal dimetilacetat în 70 ml soluție apoasă de acid sulfuric 4 %, este încălzit la reflux timp de 2 h. După ce amestecul de reacție este răcit la temperatura camerei, se adaugă 200 ml acetat de etil, iar stratul apos este bazeificat cu carbonat de potasiu. Stratul apos este separat și apoi este extras cu 2 x 150 ml acetat de etil. Produsele organice sunt uscate pe sulfat de sodiu și sunt evaporate, iar reziduu este cromatografiat pe silicagel și este eluat cu CH₂Cl₂/EtOH/NH₃, 30/8/1, pentru a da 610 mg triazolul din titlu cu randament 30 %. Sarea de succinat este preparată prin adiția unei soluții de 0,27 g, 2,3 mmoli, acid succinic în 3 ml metanol la o soluție de 0,61 g, 2,3 mmoli, triazol în 5 ml metanol. Solventul este îndepărtat sub vid, iar produsul rezultat este recristalizat din izopropilalcool cu punct de topire 118...120 °C; găsit: C 58,76; H 6,27; N 17,79 %; calculat pentru C₁₅H₁₉N₃·C₄H₆O₄: C 58,90; H 6,50; N 18,08 %.

Exemplul 18. Prepararea benzoatului de *N,N*-dimetil-2-/5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il/ etilamina. Sarea de benzoat de *N,N*-dimetil-2-/5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il/ etiamina este preparată prin adiția unei soluții de acid benzoic în dietil eter la o soluție de bază liberă în etanol/dietil eter, 1/4. Sarea preparată este recristalizată din etanol cu punct de topire 178...180 °C; C 67,28; H 6,55; N 17,66 %; calculat pentru C₁₅H₁₉N₃·C₆H₅CO₂H. C 67,50; H 6,44; N 17,89 %; ¹H RMN (360 MHz, D₂O)

2,92 (6H, s, NMe₂); 3,22 (2H, t, J=7,3 Hz, CH₂); 3,46 (2H, t, J=7,3 Hz, CH₂); 5,52 (2H, s, CH₂); 7,22 (1H, dd,

J=1,6 și 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).

Exemplul 19. Prepararea oxalatului de *N,N*-dimetil-2-/5-(2-etil-tetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il/ etilamina. Oxalatului de *N,N*-dimetil-2-/5-(2-etil-tetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il/ etilamina se prepară conform celor descrise în exemplul 3 folosind iodura de etil. Sarea de oxalat are punct de topire 140...142 °C; găsit: C 55,71; H 6,26; N 21,35 %; calculat pentru C₁₆H₂₂N₆·C₂H₂O₄. C 55,66; H 6,23; N 21,64 %; ¹H RMN (360 MHz, D₂O)

1,54 (3H, t, J=7,4 Hz, CH₃); 2,91 (6H, s, NMe₂); 3,21 (2H, t, J=7,4 Hz, CH₂); 3,47 (2H, t, J=7,4 Hz, CH₂); 4,34 (2H, s, CH₂); 4,64 (2H, q, J=7,4 Hz, CH₂, CH₃); 7,17 (1H, dd, J=1,5 și 8,4 Hz, Ar-H); 7,33 (1H, s, Ar-H); 7,48 (1H, d, J=8,4 Hz, Ar-H); 7,59 (1H, s, Ar-H).

Exemplul 20. Prepararea oxalatului de *N,N*-dimetil-2-/5-(1-etil-tetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il/ etilamina. Folosind procedeul descris în exemplul 4, utilizând iodura de etil se obține sarea de oxalat cu punct de topire 179 °C (MeOH/Et₂O). Găsit: C 55,59; H 6,23; N 21,49 %, calculat pentru C₁₆H₂₂N₆·C₂H₂O₄: C 55,66; H 6,23; N 21,64 %; ¹H RMN (360 MHz, D₂O) 1,32 (3H, t, J=7,4 Hz, CH₃); 2,90 (6H, s, NMe₂); 3,21 (2H, t, J=7,4 Hz, CH₂); 3,46 (2H, t, J=7,4 Hz, CH₂); 4,38 (2H, q, J=7,4 Hz, CH₂); 4,47 (2H, s, CH₂); 7,14 (1H, dd, J=1,5 și 8,4 Hz, Ar-H); 7,35 (1H, s, Ar-H); 7,50 (1H, d, J=8,4 Hz, Ar-H); 7,53 (1H, s, Ar-H).

Exemplul 21. Prepararea bioxalatului de *N,N*-dimetil-2-/5-(1,2,4-triazol-1-il)-H-indol-3-il/ etilamida. Bioxalatul de *N,N*-dimetil-2-/5-(1,2,4-triazol-1-il)-H-indol-3-il/ etilamida se prepară, conform celor descrise în exemplul 16, din derivat de sodiu 1,2,4-triazol și 1-fluor-4-nitrobenzen. Sarea de bioxalat are un punct de topire 210 °C (MeOH/Et₂O). găsit: C 50,11; H 4,78; N 16,35 %, calculat pentru

$C_{14}H_{17}N_5 \cdot 1,9 \cdot C_2H_2O_2$; ζ 50,14; H 4,92; N 16,43 %; 1H RMN (360 MHz, D_2O); 2,92 (6H, s, NMe₂); 3,25 (2H, t, J=7,4 Hz, CH₂); 3,50 (2H, t, J=7,4 Hz, CH₂); 7,44 (1H, s, Ar-H); 7,47 (1H dd, J=2,0 și 8,7 Hz, Ar-H); 7,63 (1H, d, J=8,7 Hz, Ar-H); 7,88 (1H, d, J=2,0 Hz, Ar-H); 8,36 (1H, s, Ar-H); 9,05 (1H, s, Ar-H).

Exemplul 22. Prepararea bioxalatului sexahidrat de 4-/5-(2-metilimidazol-1-il)-1H-indol-3-il/-N-metilpiperidina. Un amestec de 0,25 g, 1,8 mmoli, N-metil-4-(formilmetil) piperidina și 0,48 g, 2,1 mmoli, clorhidrat de 4-(2-metilimidazol) fenil hidrazina în 25 ml acid sulfuric 4 % este încălzit la reflux timp de 16 h. Amestecul este răcit la temperatura camerei, bazeificat cu o soluție de carbonat de potasiu și este extras cu 3 x 75 ml clorura de metilen. Extractele combinate sunt uscate pe sulfat de sodiu și evaporate, iar reziduul este purificat prin cromatografiere pe silicagel și se eluează cu $CH_2Cl_2/EtOH/NH_3$, 60/8/1, pentru a da 0,12 g compusul din titlu. Bioxalatul sexahidrat are punctul de topire 65...70 °C, higroscopic găsit: C 52,97; H 5,51; N 11,07 %, calculat pentru $C_{18}H_{22}N_4 \cdot 2 \cdot C_2H_2O_4 \cdot 1,5 \cdot H_2O$: C 52,69; H 5,83; N 11,17 %; 1H RMN (360 MHz, D_2O) 1,96-2,08 (2H, m, CH₂); 2,31-2,40 (2H, m, CH₂); 2,56 (3H, s, CH₃); 2,95 (3H, s, CH₃); 3,20-3,27 (3H, m, CH și CH₂); 3,64-3,68 (2H, m, CH₂); 7,28 (1H, dd, J=2 și 8,7 Hz, Ar-H); 7,44 (1H, s, Ar-H); 7,48 (1H, d, J=2 Hz, Ar-H); 7,53 (1H, d, J=2 Hz, Ar-H); 7,69 (1H, d, J=8,7 Hz, Ar-H); 7,81 (1H, d, J=2 Hz, Ar-H).

Exemplul 23. Prepararea oxalatului de 4-/5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il/-N-metilpiperidina. Un amestec de 0,1 g, 0,71 mmoli, N-metil-4-(formilmetil)-piperidina și 0,185 g, 0,71 mmoli, diclorhidrat de 4-(1,2,4-triazolilmetil)fenil hidrazina în acid sulfuric 4 % este încălzit la reflux timp de 2 h. Amestecul este răcit la temperatura camerei, este alcalinizat cu o soluție de carbonat de potasiu și este extras cu 2

x 100 ml clorură de metilen. Produsul brut este cromatografiat pe silicagel și este eluat cu $CH_2Cl_2/EtOH/NH_3$, 40/8/1, pentru a da 60 mg compusul din titlu. Sarea de oxalat are punctul de topire 218...220 °C; găsit: C 58,61; H 6,03; N 17,94 %;

calculat pentru $C_{17}H_{21}N_5 \cdot 1,02 \cdot C_2H_2O_4$: C 58,96; H 6,38; N 17,56 %; 1H RMN (360MHz, D_2O) 1,88-2,02 (2H, m, CH₂); 2,20-2,34 (2H, m, CH₂); 2,92 (3H, s, CH₃); 3,10-3,24 (3H, m, CH și CH₂); 3,60- 3,64 (2H, m, CH₂); 5,51 (2H, s, CH₂); 7,21 (1H, dd, J=1,5 și 8,4 Hz, Ar-H); 7,26 (1H, s, Ar-H); 7,51 (1H, d, J=8,4 Hz, Ar-H); 7,69 (1H, s, Ar-H); 8,05 (1H, s, Ar-H); 8,55 (1H, s, Ar-H).

Exemplul 24. Prepararea bioxalatului dihidrat de 1H-4-/5-(2-metilimidazol-1-il)-1H-indol-3-il/-piperidina. 1. Prepararea 4-/5-(2-metilimidazol-1-il)-1H-indol-3-il/-N-benzilpiperidinei. 4-/5-(2-metilimidazol-1-il)-1H-indol-3-il/-N-benzilpiperidinei se prepară din N-benzil-4-(formilmetil) piperidina folosind procedeul descris pentru exemplul 22; 1H RMN (360 MHz, $CDCl_3$);

1,80- 1,94 (2H, m, CH₂); 1,98-2,06 (2H, m, CH₂); 2,14-2,24 (2H, m, CH₂); 2,33 (3H, s, CH₃); 2,76-2,85 (1H, m, CH); 3,02-3,08 (2H, m, CH₂); 3,60 (2H, s, CH₂); 7,03-7,10 (4H, m, Ar-H); 7,26-7,38 (5H, m, Ar-H); 7,41 (1H, d, J=8,5 Hz, Ar-H); 7,52 (1H, d, J=1,8 Hz, Ar-H); 8,30 (1H, br, s, NH).

2. Prepararea bioxalatului dihidrat de 1H-4-/5-(2-metilimidazol-1-il)-1H-indol-3-il/-piperidina. La o soluție de 0,32 g, 5,07 mmoli, format de amoniu și 0,4 g, 1,08 mmoli, 4-/5-(2-metilimidazol-1-il)-1H-indol-3-il/-N-benzilpiperidina în 40 ml metanol se adaugă 0,4 g Pd/C 10 %, iar amestecul este agitat la 60 C timp de 3 h. Catalizatorul este îndepărtat prin filtrare pe celita, iar solventul este îndepărtat sub vid. Reziduul este pus în 30 ml apă, este alcalinizat cu o soluție de NH_3 și este extras cu 3 x 100 ml acetat de etil. Extractele combinate sunt uscate cu

sulfat de sodiu și sunt evaporate, iar reziduu este cromatografiat pe silicagel și este eluat cu $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$, 30/8/1, pentru a da 0,2 g piperidina dorită. Sarea de bioxalat dihidrat are punctul de topire 80 °C (higroscopic); găsit: C 50,53; H 5,54; N 10,87 %; calculat pentru $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4 \cdot 2,2 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C 59,43; H 5,72; n 11,20 %; ^1H RMN (360 MHz, D_2O);

1,91-2,03 (2H, m, CH_2); 2,3%-2,34 (2H, m, CH_2); 2,55 (3H, s, CH_3); 3,19-3,36 (3H, m, CH și CH_2); 3,55-3,62 (2H, m, CH_2); 7,28 (1H, dd, $J=1,2$ și 8,6 Hz, Ar-H); 7,44 (1H, s, Ar-H); 7,47 (1H, d, $J=2$ Hz, Ar-H); 7,52 (1H, d, $J=2$ Hz Ar-H); 7,69 (1H, d, $J=8,6$ Hz, Ar-H); 7,82 (1H, d, $J=1,2$ Hz, Ar-H).

Exemplul 25. Prepararea oxalatului de 1H-4-/5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il/-piperidina. Oxalatul de 1H-4-/5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il/-piperidina se prepară din N-benzil-4-(formilmetil)piperidina și diclorhidrat de 4-(1,2,4-triazolilmetil)fenilmetil utilizând procedeele descrise la exemplele 23 și 24. Este preparată sarea de oxalat care are punctul de topire 272 °C.

Exemplul 26. Prepararea bioxalatului de 1H-3-/5-(2-metilimidazol-1-il)-1H-indol-3-il/-pirolidina.

1. Prepararea 3-/5-(2-metilimidazol-1-il)-1H-indol-3-il/-N-benzilpirolidina. 3-/5-(2-metilimidazol-1-il)-1H-indol-3-il/-N-benzilpirolidina se prepară din N-benzil-3-(formilmetil)pirolidina și clorhidratul de 4-(2-metilimidazolil)fenilhidrazina conform celor descrise pentru exemplul 22; ^1H RMN (360 MHz, CDCl_3);

1,98-2,06 (1H, m, CH și CH_2); 2,34 (3H, s, CH_3); 2,34-2,44 (2H, m, 2 la CH la CH_2); 2,71 (1H, t, $J=7,4$ Hz, CH la CH_2); 2,80 (1H, t, $J=6,9$ Hz, CH la CH_2); 3,05 (1H, t, $J=8,7$ Hz, CH la CH_2); 3,61-3,73 (1H, m, CH); 3,72 (2H, AB q, $J=13$ Hz, CH_2); 6,95-7,14 (4H, m, Ar-H); 7,22-7,41 (5H, m, Ar-H); 7,40 (1H, d, $J=8,5$ Hz, Ar-H); 7,66 (1H, s, Ar-H); 8,30 (1H, br s, NH).

2. Prepararea bioxalatului de

1H-3-/5-(2-metilimidazol-1-il)-1H-indol-3-il/-pirolidina. Bioxalatul de 1H-3-/5-(2-metilimidazol-1-il)-1H-indol-3-il/-pirolidina se prepară din N-benzilpirolidina precedentă utilizând procedeul descris pentru exemplul 24. Se prepară sarea de bioxalat cu punct de topire 210...213 °C, metanol/eter; găsit: C 53,93; H 5,22; N 12,5% %; calculat pentru $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{H}_4 \cdot 2 \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$: C 53,81; H 4,97; N 12,55 %; ^1H RMN (360 MHz, D_2O); 2,91-2,30 (1H, m, CH la CH_2); 2,55 (3H, s, CH_3); 2,55-2,60 (1H, m, CH la CH_2); 3,35-3,64 (3H, m, CH și CH_2); 3,80-3,90 (2H, m, CH_2); 7,30 (1H, dd, $J=2$ și 8,6 Hz, Ar-H); 7,47 (1H, d, $J=2$ Hz, Ar-H); 7,50 (1H, s, Ar-H); 7,53 (1H, d, $J=2$ Hz, Ar-H); 7,70 (1H, d, $J=8,6$ Hz, Ar-H); 7,80 (1H, d, $J=2$ Hz, Ar-H).

Exemplul 27. Prepararea bioxalatului de N-metil-3-/5-(2-metilimidazol-1-il)-1H-indol-3-il/-pirolidina. La un amestec agitat și răcit la 0 °C de 0,12 g, 0,45 mmoli 1H-3-/5-(2-metilimidazol-1-il)-1H-indol-3-il/-pirolidina, 71 mg, 1,1 mmoli, acid acetic și NaCNBH_3 , în 15 ml metanol se adaugă, în picături, 89 mg soluție apoasă de 38 % formaldehidă, în 10 ml metanol. Amestecul este agitat la 0 °C timp de 0,1 h, după care se încălzește la temperatura camerei și se agită timp de 1,5 h. Se adaugă o soluție de 10 ml carbonat de potasiu, după care solventul este îndepărtat sub vid. Reziduu este extras cu 3 x 100 ml acetat de etil, iar extractele sunt combinate și uscate pe sulfat de sodiu și evaporate. Produsul brut a fost cromatografiat pe silicagel și a fost eluat cu $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$, 60/8/1, obținând 0,1 g sarea de bioxalat, produsul din titlu, cu punctul de topire 191...194 °C (MeOH/ Et_2O); găsit: C 54,39; H 5,30; N 11,687 %; calculat pentru $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4 \cdot 2 \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 \cdot 0,2 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C 54,36; H 5,30; N 12,07 %; ^1H RMN (369 MHz, D_2O) 2,26-2,45 (1H, m, CH și CH_2); 2,55 (3H, s, Me); 2,62-2,75 (1H, m, CH la CH_2); 3,02 și 3,03 (total 3H, s, Me); 3,24-3,45 (2H, m, CH_2); 3,60-3,68, 3,77-4,1 și 4,12-4,15 (total

3H, fiecare m, CH și CH₂); 7,30 (1H, d, J=8,9 Hz, Ar-H); 7,48 (1H, d, J=2,2 Hz, Ar-H); 7,5- (1H, s, Ar-H); 7,53 (1H, d, J=2,2 Hz, Ar-H); 7,70 (1H, d, J=8,9 Hz, Ar-H); 7,78 (1H, s, Ar-H).

Exemplul 28. Prepararea bioxalatului de 1H-4-/5-imidazol -1-il-1H-indol -3-il/ -piperidina. Bioxalatul de 1H-4-/5-imidazol -1-il-1H-indol-3-il/ -piperidina se prepară din N-benzil- 4-(formilmetil)piperidina și clorhidratul de 4-(imidazolil) fenil hidrazina folosind procedeele descrise la exemplele 22 și 24. Sarea de bioxalat are punctul de topire 155...157 °C; găsit: C 54,32; H 5,50; N 11,66 %, calculat pentru C₁₆H₁₈N₄·2·C₂H₂O₄·0,3·Et₂O: C 54,33; H 5,38; N 11,96 %; ¹H RMN (360 MHz, D₂O)

1,90-2,04 (2H, m, CH₂); 2,32 (2H, br d, J=13 Hz, CH₂); 3,20-3,32 (3H, m, CH și 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=8,7 Hz, Ar-H); 7,85 (1H, s, Ar-H); 7,92 (1H, d, J=2 Hz, Ar-H); 9,06 (1H, s, Ar-H).

Exemplul 29. Prepararea hemioxalatului de 1H-4-/5- (1,2, 3-triazol-1-il)-1H-indol-3-il/-piperidina. Hemioxalatul de 1H-4-/5- (1,2, 3-triazol-1-il)-1H-indol-3-il/- piperidina se prepară din N-benzil-4 -(formilmetil) piperidina, clorhidratul de 4-(formilmetil) piperidina și clorhidratul de 4- (1,2,3-triazolil)fenil hidrazina utilizând procedeele descrise in exemplele 22 și 24. Sarea de hemioxalat are punctul de topire 278 °C. MeOH/Et₂O; găsit: C 61,84; H 6,10; N 22,21 %, calculat pentru C₁₅H₁₇N₅·0,5·C₂H₂O₄: C 61,53; H 5,81; N 22,42 %; ¹H RMN (360 MHz, D₅-DMSO)

1,66-1,82 (2H, m, CH₂); 1,98-2,06 (2H, m, CH₂); 2,83-2,89 (2H, m, CH₂); 2,98-3,08 (1H, m, CH); 3,21 (2H, br d, J=12,5 Hz, CH₂); 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).

Exemplul 30. Prepararea sesquioxalatului de N-metil- 4-/5 -imidazol-1-il) -1H-indol-3-il/piperidina.

Sesquioxalat de N-metil-4-/5 -imidazol-1-il)-1H-indol-3- il/piperidina se prepară din N-metil-4 -(formilmetil)piperidina și clorhidrat de 4-(imidazolil) fenil hidrazina, conform celor descrise în exemplul 22. Sarea de sesquioxalat are punctul de topire 217 °C; găsit: C 57,41; H 5,83; N 13,30 %; calculat pentru C₁₇H₂₀N₄·1,5·C₂H₂O₄·0,14·CH₃OH: C 57,61; H 5,66; N 13,34 %; ¹H RMN (360 MHz, D₂O).

1,94-2,06 (2H, m, CH₂); 2,34-2,38 (2H, m, CH₂); 2,94 (3H, s, CH₃); 3,20- 3,27 (3H, m, CH și CH₂); 3,63-3,67 (2H, m, CH₂); 7,40-7,43 (2H, m, Ar-H); 7,64 (1H, s, Ar-H); 7,68 (1H, d, J=8,7 Hz, Ar-H); 7,84 (1H, s, Ar-H); 7,90 (1H, d, J=1,3 Hz, Ar-H); 9,07 (1H, s, Ar-H).

Exemplul 31. Prepararea hemioxalatului de N-metil-4-/5-(1,2,3-triazol -1-il) -1H-indol-3-il/piperidina. Hemioxalatul de N-metil-4-/5- (1,2,3- triazol-1-il)-1H-indol- 3-il/piperidina se prepară din N-metil-4- (formilmetil) piperidina și clorhidratul de 4-(1,2,3-triazolul) fenil hidrazina conform celor descrise în exemplul 22. Sarea de hemioxalat are punctul de topire 251...254 °C. (MeOH/Et₂O); găsit: C 62,21; H 6,49; N 21,21 %, calculat pentru C₁₆H₁₉N₅·0,5·C₂H₂O₄·0,1·H₂O: C 62,22; H 6,20; N 21,34 %; ¹H RMN (360MHz, D₂O); 1,69-2,01 (2H, m, CH₂); 2,94 (3H, s, CH₃); 3,04-3,20 (3H, m, CH și CH₂); 3,61-3,65 (2H, m, CH₂); 7,32 (1H, s, Ar-H); 7,44 (1H, dd, J=1,9 și 8,7 Hz, Ar-H); 7,58 (1H, d, J=8,7 Hz, Ar-H); 7,86 (1H, d, J=1,8 Hz, Ar-H); 7,94 (1H, s, Ar-H); 8,29 (1H, s, Ar-H).

Exemplul 32. Prepararea oxalatului de N-metil-3-/ (1,2,3 -triazol -1-il)-1H-indol-3-il/pirolidina. Oxalatul de N-metil -3-/(1,2,3-triazol-1-il)-1H-indol-3-il/pirolidina se prepară din N-benzil-3-(formilmetil) pirolidina și clorhidratul de 4-(1,2,3-triazolil) fenil hidrazina conform celor descrise pentru exemplul 26 și 27. Sarea de oxalat are un punct de topire 154...156 °C, MeOH/Et₂O; găsit: C 57,06; H 5,39; N 19,43 %. Calculat pentru C₁₅H₁₇N₅·C₂H₂O₄: C 57,14; H

5,36; N 19,60 %; ^1H RMN (360 MHz, D_2O);

2,23-2,38 (1H, m, CH la CH_2);
2,55-2,69 (1H, m, CH la CH_2); 3,01
(3H, s, Me); 3,13-3,43 și 3,55-3,60
(total CH, fiecare m, CH_2); 3,70-4,09
(3H, m, CH și CH_2); 7,39 (1H, d, $J=8,7$
Hz, Ar-H); 7,42-7,46 (1H, m, Ar-H);
7,58 (1H, d, $J=8,7$ Hz, Ar-H); 7,62
(1H, s, Ar-H); 7,93 (1H, s, Ar-H); 8,30
(1H, s, Ar-H).

Exemplul 33. Prepararea bisoxalatului de N-metil-3-/5-(2-metilimidazol -1-ilmetil)-1H-indol-3-il/pirolidina. Bisoxalatul de N-metil-3-/5-(2-metilimidazol -1-ilmetil)-1H-indol-3-il/pirolidina se prepară din N-benzil-3-(formilmetil)-pirolidina și clorhidratul de 4-(2-metilimidazol-1-ilmetil)fenil hidrazina conform celor descrise în exemplul 26 și 27. Sarea de bioxalat are punctul de topire 152...153 °C; găsit: C 55,41; H 5,51; N 11,61 %; calculat pentru $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4 \cdot 2 \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$; C 55,69; H 5,52; N 11,81 %; ^1H RMN (360 MHz, D_2O); 2,22-2,46 (1H, m, CH la CH_2); 2,58-2,76 (1H, m, CH la CH_2); 2,65 (3H, s, Me); 3,02 și 3,03 (total 3H, s, Me); 3,21-3,44, 3,60-3,67, 3,75-3,95 și 4,09-4,14 (total 5H, fiecare m, CH și 2 la CH_2); 5,42 (2H, s, CH_2); 7,17-7,19 (1H, m, Ar-H); 7,32 (2H, s, Ar-H); 7,39 (1H, d, $J=8,4$ Hz, Ar-H); 7,56 (1H, d, $J=8,4$ Hz, Ar-H); 7,67 (1H, s, Ar-H)

Exemplul 34. Prepararea bisoxalatului de N-metil-3-/5-imidazol-1-il-1H-indol-3-il/pirolidina. Bisoxalatul de N-metil-3-/5-imidazol-1-il-1H-indol-3-il/pirolidina se prepară din N-benzil-3-(formilmetil)pirolidina și clorhidrat de 4-(imidazol) fenil hidrazina folosind procedeele descrise în exemplul 26 și 27. Sarea de bioxalat are un punct de topire 173...175 °C, MeOH/ Et_2O ; Găsit: C 53,94; H 5,07; N 13,51 %; calculat pentru $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4 \cdot 2 \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$; C 53,81; H 4,97; N 12,55 %; ^1H RMN (360 MHz,

D_2O) 2,26-2,45 și 2,60-2,78 (fiecare 1H, fiecare m, CH_2); 3,02 și 3,03 (total 3H, fiecare s, Me); 3,23-3,66, 3,78-3,95 și 4,11-4,16 (total 5H, fiecare m, 2 $\cdot \text{CH}_2$ și CH); 7,42 și 7,45 (total 1H, fiecare Ar-H); 7,49 (1H, d, $J=9,2$ Hz, Ar-H); 7,65 (1H, s, Ar-H); 7,69 (1H, d, $J=9,2$ Hz, Ar-H); 7,86-7,89 (2H, m, Ar-H); 9,09 (1H, s, Ar-H).

Exemplul 35. Prepararea sesquioxalatului de N-metil-3-/5-(1,2,4-triazol -1-ilmetil)-1H-indol-3-il/pirolidina hemihidrat. Sesquioxalatul de N-metil-3-/5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il/pirolidina hemihidrat se prepară din N-benzil-3-(formilmetil)pirolidina și diclorhidratul de 4-(1,2,4-triazolil metil)fenil hidrazina conform celor descrise în exemplele 26 și 27. Sesquioxalatul hemihidrat are un punct de topire 59...61 °C (izopropilalcool/ Et_2O); găsit: C 55,10; H 5,79; N 16,99 %; calculat pentru $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_5 \cdot 1,3 \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 \cdot 0,4 \cdot \text{H}_2\text{O}$; C 55,08; H 5,57; N 17,27 %; ^1H RMN (360 MHz, D_2O);

2,20-2,42 și 2,54-2,72 (fiecare 1H, fiecare m, CH_2); 3,00-3,02 (total 3H, fiecare s, Me); 3,16-3,42, 3,56-3,63, 3,82-3,94 și 3,98-4,10 (total 5H, fiecare m, 2 $\cdot \text{CH}_2$ și CH); 5,52 (2H, s, CH_2); 7,22 și 7,24 (total 1H, fiecare s, Ar-H); 7,34 (1H, d, $J=8,6$ Hz, Ar-H); 7,52 (1H, d, $J=8,6$ Hz, Ar-H); 7,66 (1H, s, Ar-H); 8,06 (1H, s, Ar-H); 8,58 (1H, s, Ar-H).

Exemplul 36. Prepararea oxalatului de N-metil-3-/5-imidazol-1-ilmetil-1H-indol-3-il/pirolidina hemihidrat. Oxalatul de N-metil-3-/5-imidazol-1-ilmetil-1H-indol-3-il/pirolidina hemihidrat se prepară din N-benzil-3-(formilmetil)pirolidina și clorhidratul de 4-(imidazol-1-ilmetil)fenil hidrazina conform celor descrise în exemplele 26 și 27. Sarea de oxalat hemihidrat preparată are punctul de topire 101...104 °C (izopropil alcool/ Et_2O);

găsit: C 58,51; H 6,35; N 14,54 %; calculat pentru $C_{17}H_{20}N_4 \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0,6 H_2O \cdot 0,1 (PrOH)$: C 59,86; H 6,25; N 14,47 %; 1H RMN (360 MHz, D_2O) 2,26-2,42 (1H, m, CH, CH_2); 2,60-2,74 (1H, m, CH, CH_2); 3,03 (3H, s, Me); 3,16-4,12 (5H, br m, CH_2 și CH); 5,45 (3H, s, Me); 7,27 (1H, dd, $J=1,6$ și 8,5 Hz, Ar-H); 7,31 (1H, s, Ar-H); 7,38-7,40 (2H, m, Ar-H); 7,58 (1H, d, $J=8,5$ Hz, Ar-H); 7,70 (1H, s, Ar-H); 8,39 (1H, s, Ar-H).

Exemplul 37. Prepararea bioxalatului de *N,N*-dimetil-2-/5-(2-amindiazol-1-il)-1H-indol-3-il/pirolidina. Bioxalatul de *N,N*-dimetil-2-/5-(2-amindiazol-1-il)-1H-indol-3-il/pirolidina se prepară din 2-aminoimidazol și 4-fluor nitrobenzen conform celor descrise în exemplul 16. Pentru a preveni reacția dintre aminoimidazol și nitratul de sodiu sub condiții de diazotizare gruparea amino este protejată ca acetamida cu anhidrida acetică/acid acetic înaintea hidrogenării și formării hidrazinei. În urma reacției Fischer dintre 4-/2-(metilcarbonilamino)imidazol-1-il/fenilhidrazina și *N,N*-dimetilaminobutanol dimetilacetal se obține produsul din titlu. Sarea de bioxalat are punctul de topire 199...200 °C.(MeOH/Et₂); găsit: C 50,35; H 5,06; N 15,05 %; calculat pentru $C_{15}H_{19}N_5 \cdot 2,1 \cdot C_2H_2O_4$: C 50,31; H 5,10; N 15,28 %; 1H RMN (360 MHz, D_2O) 2,91 (6H, s, N(Me)₂); 3,27 (2H, t, $J=7,4$ Hz, CH_2); 3,50 (2H, t, $J=7,4$ Hz, CH_2); 6,97 (2H, s, Ar-H); 7,29 (1H, dd, $J=1,8$ și 8,7 Hz, Ar-H); 7,48 (1H, d, $J=8,7$ Hz, Ar-H); 7,67 (1H, d, $J=8,7$ Hz, Ar-H); 7,78 (1H, d, $J=1,8$ Hz, Ar-H).

Exemplul 38. Prepararea sesquioxalatului de *N,N*-dimetil-2-/5-(2-aminoimidazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilamina. 1. Prepararea clorhidratului de 4-cianfenilhidrazina. La o suspensie răcită la -15 °C și agitată, constituită din 50 g, 423 mmoli, 4-aminobenzonitril în 550 ml acid clorhidric concentrat se adaugă în picături o soluție de 31,5 g, 457 mmoli, nitrat de sodiu în 200 ml apă cu un asemenea debit astfel încât să

se mențină temperatura sub -10 °C. După terminarea adăugării, amestecul de reacție este rapid filtrat pentru a se îndepărta solidele după care filtratul este adăugat în porții la o soluție răcită -20 °C și agitată conținând 477 g, 2,1 moli, clorură dihidrat de staniu (II) în 370 ml acid clorhidric concentrat cu un astfel de debit astfel încât să se mențină temperatura sub -10 °C. După alte 15 min, temperatura se ridică de la -10 °C la 0 °C, precipitatul alb este colectat prin filtrare, se spală cu 4 x 250 ml alchil eter se usucă pentru a da 56 g compusul din titlu, randament 78 %. Produsul are punctul de topire 235...237 °C, etanol/apă, 1/1; 1H RMN (250 MHz, DMSO-d₆);

10,50 (3H, br s, -N⁺H₃); 9,10 (1H, br s, -NH); 7,71 (2H, d, $J=8,8$ Hz, Ar-H); 7,03 (2H, d, $J=8,8$ Hz, Ar-H); m/z (Cl) 132 (M⁺-1).

2. Prepararea clorhidratului de 2-/5-ciano-1H-indol-3-il/etilamina. La o suspensie agitată de 50 g 3-cianofenilhidrazina într-un amestec de etanol și apă, 5/1/21, se adaugă 45 g 4-clorbutanol dimetil aceta, iar amestecul rezultat este refluxat timp de 18 h. Solvenții sunt îndepărtați sub vid, iar reziduu este extras azeotropic cu toluen pentru a da un solid brun. După cristalizarea acestui material brut din 150 ml metanol se obțin 23 g din produsul din titlu, randament 35 %, sub forma unui solid galben, care are punctul de topire 270...274 °C; 1H RMN (250 MHz, DMSO-d₆); 11,60 (1H, br s, indol N-H); 8,17 (1H, d, $J=1,1$ Hz, Ar-H); 7,97 (3H, br s, -N⁺H₃); 7,54 (1H, d, $J=8,5$ Hz, Ar-H); 7,46 (1H s, Ar-H); 7,44 (1H, dd, $J=8,5$ și 1,1 Hz, Ar-H); 3,05 (4H, br s, -CH₂CH₂N-); m/z (Cl) 184 (M⁺-1).

3. Prepararea *N*-terț-butiloxi-carbonil-2-/5-ciano-1H-indol-3-il/etilaminei. Compusul din titlu este preparat cu un randament de 58 % din triptamina precedentă utilizând condițiile descrise pentru exemplul 1, etapa 4. Se obține un solid alb cu punctul de topire 132...134 °C, din hexan-acetat de etil; 1H RMN

[250 MHz, CDCl_3]; 8,42 (1H, br s, indol N-H); 7,93 (1H, s, Ar-H); 7,41 (2H, s, Ar-H); 7,12 (1H, d, $J=2,2$ Hz, Ar-H); 4,71 (1H, br s, -NH-); 3,44 (2H, q, $J=6,9$ Hz, $-\text{CH}_2\text{NH}-$); 2,94 (2H, t, $J=6,9$ Hz, Ar- CH_2-); 2,45 (9H, s t-Bu); m/z (CI) 286 ($\text{M}^+ - 1$).

4. *Prepararea N-terț-butiloxicarbonil-2-/5-aminoetil-1H-indol-3-il /etilaminei.* Un amestec de 11,3 g produsul din etapa precedentă într-un amestec de 750 ml etanol și 22 ml cloroform este hidrogenat la 50 psi peste 0,1 g oxid de platina (IV) timp de 28 h. Catalizatorul este îndepărtat prin filtrare, iar solvenții sunt îndepărtați sub vid.

În urma cromatografierii rapide a rezidului pe silicagel, diclormetan/metanol/amoniac, 90/10/1, se obțin 9,5 g compusul din titlu, randament 82 %, sub forma unui solid alb, cu punct de topire 147...149 °C; ^1H RMN (360 MHz, CDCl_3); 8,04 (1H, br s, indol N-H); 7,52 (1H, s, Ar-H); 7,33 (1H, d, $J=8,4$ Hz, Ar-H); 7,16 (1H, d, $J=8,4$ Hz, Ar-H); 7,03 (1H, s, Ar-H); 4,61 (1H, br s, -NHBOC); 3,96 (2H, s, Ar- CH_2NH_2); 3,45 (2H, br q, $-\text{CH}_2\text{BOC}$); 2,95 (2H, t, $J=6,8$ Hz, Ar- CH_2-); 1,43 (9H, s, -Bu); m/z (CI) 288 ($\text{M}^+ - 1$);

5. *Prepararea N-terț-butiloxicarbonil-2-/5-dimetilaminoetil-1H-3-il/etilaminei.*

Compusul din titlu este preparat cu randament de 71 % din produsul din etapa precedentă folosind condițiile descrise în exemplul 3, etapa 3. Produsul este gras și incolor; ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3);

8,07 (1H, br s, indol N-H); 7,50 (1H, s, Ar-H); 7,31 (1H, d, $J=8,3$ Hz); 7,16 (1H, d, $J=8,3$ Hz, Ar-H); 7,02 (1H, s, Ar-H); 4,61 (1H, br s, -NH-); 3,54 (2H, s, Ar- CH_2N); 3,45 (2H, q, $J=6,2$ Hz, $-\text{CH}_2\text{NH}-$); 2,94 (2H, t, $J=6,2$ Hz, Ar- CH_2-); 2,27 (6H, s, - NMe_2); 1,43 (9H, s, t-Bu).

6. *Prepararea iodurii de N-terț-butiloxicarbonil-2-/5-trimetil-amino-1H-indol-3-il/etilamina.* O soluție din 2,9 g produsul din etapa 5 într-un amestec de 170 ml dietil eter anhidru și 36 ml

iodmetan este lasată să stea la temperatura camerei timp de 16 h în întuneric. Solidul alb este colectat prin filtrare, spalat cu dietil eter și uscat peste pentaoxid de fosfor la 50 °C sub vid. e obțin 4,2 g, randament 100 % din compusul din titlu care are punctul de topire 199...202 °C, descompunere; ^1H RMN (360 MHz, $\text{DMSO}-d_6$); 11,09 (1H, br s, indol N-H); 7,69 (1H, s, Ar-H); 7,44 (1H, d, $J=8,3$ Hz, Ar-H); 7,26 (1H, s, Ar-H); 7,19 (1H, d, $J=8,3$, Ar-H); 6,89 (1H, br s, -NH-); 4,57 (2H, s, Ar- CH_2N); 3,23 (2H, q, $J=7,6$ Hz, $-\text{CH}_2\text{NH}-$); 3,01 (9H, s, - N^+Me_3); 2,83 (2H, t, $J=7,6$ Hz, Ar- CH_2-); 1,37 (9H, s, t-Bu); m/z (FAB) 332. Găsit: C 49,30; H 6,55; N 8,79 %, calculat pentru $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2$: C 49,68; H 6,58; N 9,15 %.

7. *Prepararea N-terț-butiloxicarbonil-2-/5-(2-nitroimidazol-1-imidazol)-1H-indol-3-il/etilaminei.* O suspensie de 0,6 g hidrură de sodiu 60 % în ulei este adăugată la o soluție de 1,61 g, 14,2 mmoli, 2-nitroimidazol în 65 ml dimetilformamida la temperatura camerei. După 0,5 h, se adăugă o soluție din 3,26 g, 7,1 mmoli, metiodura precedentă în 40 ml dimetil formamidă, după care amestecul este refluxat timp de 2 h și apoi se agită la temperatura camerei timp de 18 h. După spălare cu apă și cromatografiere rapidă a produsului brut se obțin 2,6 g produsul din titlu; ^1H RMN (360 MHz, CDCl_3); 1,43 (9H, s, t-BU); 2,94 (2H, t, $J=7,9$ Hz, CH_2); 3,40-3,48 (2H, m, CH_2); 5,69 (2H, s, CH_2); 7,01 (1H, s, Ar-H); 7,09 (1H, d, $J=8,4$ Hz, Ar-H); 7,10 (2H, s, Ar-H); 7,37 (1H, d, $J=8,4$ Hz, Ar-H); 7,54 (1H, s, Ar-H); 8,12 (1H, s, indol-NH).

8. *Prepararea 2-/5-(2-nitroimidazol) 1-ilmetil)-1H-indol-3- il/etilaminei.* Un amestec de 26 g, 6,7 mmoli, imidazolul precedent în 150 ml acid formic 90 % este agitat la temperatura camerei timp de 1,25 h. Reacția continuă prin adăugarea de MeOH, iar solvenții sunt îndepărtați sub vid. Produsul brut este purificat prin croma

tografieră rapidă pe silicagel cu $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}/\text{NH}_3$, 30/8/1. Se obține 9,73 g produs sub forma unui ulei galben; ^1H RMN (360 MHz, d_4 -MeOH);

2,87-2,94 (4H, m, 2 CH_2); 5,71 (2H, s, CH_2); 7,05 (1H, d, $J=8,4$ Hz, Ar-H); 7,11 (1H, s, Ar-H); 7,12 (1H, s, Ar-H); 7,35 (1H, d, $J=8,4$ Hz, Ar-H); 7,39 (1H, s, Ar-H); 7,55 (1H, s, Ar-H).

9. Prepararea *N,N*-dimetil-2-/5-(2-nitroimidazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilaminei.

N,N-dimetil-2-/5-(2-nitroimidazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilaminei se prepară din triptamina precedentă folosind condițiile descrise pentru exemplul 3, etapa 3; ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3)

2,33 (6H, s, $\text{N}(\text{Me})_2$); 2,62 (2H, t, $J=7,4$ Hz, CH_2); 2,92 (2H, t, $J=7,4$ Hz, CH_2); 5,68 (2H, s, CH_2); 7,00 (1H, d, $J=1,0$ Hz, Ar-H); 7,07 (1H, dd, $J=1,0$ și 8,2 Hz, Ar-H); 7,1% (1H, d, $J=2,4$ Hz, Ar-H); 7,35 (1H, d, $J=8,2$ Hz, Ar-H); 8,19 (1H, br s, indol-NH).

10. Prepararea sesquioxalatului de *N,N*-dimetil-2-/5-(2-aminoimidazol-2-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilamina. Sesquioxalatul de *N,N*-dimetil-2-/5-(2-aminoimidazol-2-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilamina este preparat din produsul din etapa 9 folosind condițiile din exemplul 5, etapa 2. Sarea de sesquioxalat are punctul de topire 211...212 °C. MeOH/EtO; Găsit: C 54,46; H 6,08; N 16,53 %; calculat pentru $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_5 \cdot 1,5 \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 \cdot 0,6 \cdot \text{MeOH}$; C 54,46; H 5,81; N 16,66 %; ^1H RMN (360 MHz, D_2O) 2,91 (6H, s, $\text{N}(\text{Me})_2$); 3,25 (2H, t, $J=7,4$ Hz, CH_2); 3,49 (2H, t, $J=7,4$ Hz, CH_2); 5,16 (2H, s, CH_2); 6,77 (1H, d, $J=2,3$ Hz, Ar-H); 6,83 (1H, d, $J=2,3$ Hz, Ar-H); 7,19 (1H, dd, $J=1,5$ și 8,5 Hz, Ar-H); 7,39 (1H, s, Ar-H); 7,56 (1H, d, $J=8,5$ Hz, Ar-H); 7,61 (1H, s, Ar-H).

Exemplul 39. Prepararea oxalatului de *N*-metil-2-/5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilaminei.

1. Prepararea *N*-benzil-2-/5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilamina. La o soluție de 1,58, 6,2 mmoli, 2-/5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-

1H-indol-3-il/etilamina în 30 ml EtOH se adaugă 0,66 g, 6,2 mmoli benzaldehida proaspăt distilată, iar soluția este agitată la temperatura camerei timp de 21 h. Se adaugă în porții 9,24 g, 6,3 mmoli, NaBH_4 timp de 10 min la temperatura camerei, iar amestecul rezultat este agitat timp de 0,5 h înainte ca solventul să fie îndepărtat sub vid. Reziduul este pus în 10 ml apă și este acidulat cu 15 ml acid clorhidric 1N. Amestecul este alcalinizat cu NaOH_2N și extras cu 4 x 50 ml acetat de etil. Fazele organice combinate sunt spălate cu 30 ml saramură, uscate și concentrate. În urma cromatografierii rezidului pe silicagel, se eluează cu $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 85/15. Se obțin 1,38 g produsul din titlu, randament 67 %; ^1H RMN (360 MHz, CDCl_3); 2,94 (4H, s, 2. CH_2); 3,80 (2H, s CH_2); 5,38 (2H, s, CH_2); 7,04 (1H, d, $J=2$ Hz, Ar-H); 7,08 (1H, dd, $J=1,5$ și 8,4 Hz, Ar-H); 7,18-7,30 (5H, m, Ar-H); 7,32 (1H, d, $J=8,4$ Hz, Ar-H); 7,54 (1H, s, Ar-H); 7,94 (1H, d, $J=2$ Hz, Ar-H); 8,17 (1H, br s, indola-NH).

2. Prepararea *N*-benzil-*N*-metil-2-/5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilaminei. La o soluție agitată din 1,14 g, 3,4 mmoli, amina precedentă în 45 ml dimetilformamidă anhidră, se adaugă 0,89 g, 6,4 mmoli, carbonat de potasiu și 0,46 g, 3,7 mmoli, dimetilsulfat. Amestecul este agitat la temperatura camerei timp de 3,5 h, după care se adaugă 90 ml apă și se extrage cu 2 x 100 ml acetat de etil. Soluțiile organice combinate sunt spălate cu 40 ml saramură, uscate și concentrate. Reziduul este cromatografiat pe silicagel și se eluează cu $\text{CH}_2\text{O}_2/\text{MOH}$, 90/10, pentru a da 0,69 g produsul dorit; ^1H RMN (360 MHz, CDCl_3) 2,34 (3H, s, CH_3); 2,70-2,76 (2H, m, CH_2); 2,94-3,00 (2H, m, CH_2); 3,60 (2H, s, CH_2); 5,38 (2H, s, CH_2); 7,04 (1H, d, $J=2$ Hz, Ar-H); 7,08 (1H, dd, $J=2$ și 8,4 Hz, 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, br s, indola-NH).

3. Prepararea oxalatului de N-metil-2-/5-(1,2,4-triazol-2-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilaminei. O soluție din 0,69 g, 2,0 mmoli, benzilamina precedentă în 100 ml etanol și 2 ml acid clorhidric 2N este hidrogenată la 30 psi peste 0,6 g, Pd/C/O, timp de 4 h. Catalizatorul este îndepărtat prin filtrare pe hyflo, solventul este îndepărtat sub vid, iar reziduul este cromatografiat pe silicagel eluat cu $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}/\text{NH}_3$, 40/8/1, pentru a da 0,34 g N-metilamina din titlu, randament 68 %. Sarea de oxalat este preparată și recristalizată din alcool izopropilic, produsul are punctul de topire 149...150 °C; găsit: C 55,42; H 5,72; N 19,55 %; calculat pentru $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_5\cdot\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4\cdot\text{O},15\cdot\text{iPA}$; C 55,72; H 5,75; N 19,76 %; $^1\text{H RMN}$ (360 MHz, D_2O)

2,44 (3H, s, CH_3); 2,87-2,98 (4H, n, 2. CH_2); 5,41 (2H, s, CH_2); 7,05 (1H, s, Ar-H); 7,09 (1H, dd, $J=1,6$ și 8,4 Hz, Ar-H); 7,31 (1H, d, $J=8,4$ Hz, Ar-H); 7,57 (1H, s, Ar-H); 7,96 (1H, s Ar-H); 7,99 (1H, s Ar-H).

Invenția se referă de asemenea la compoziții farmaceutice cuprinzând unul sau mai mulți compuși ai acestei invenții în asociere cu un suport acceptabil farmaceutic. Preferabil, aceste compoziții sunt sub forma unor unitati de dozaje, ca de exemplu tablete, pilule, capsule, pulberi, granule, soluții parenterale sterile sau suspensii, sprayuri lichide sau sub formă de aerosoli, picături, ampule, dispozitive auto-injecatoare sau supozitoare; pentru administrare orală, parenterală, intranasală, sublinguală sau rectală sau pentru administrare prin inhalare sau insuflare. Pentru prepararea compozițiilor solide, ca de exemplu tablete, principalul ingredient activ este amestecat cu un suport farmaceutic, de exemplu ingrediente convenționali de tablete, ca de exemplu amidon, lactoza, sucroza sorbitol, talc, acid stearic, stearatul de magneziu, fosfat de calciu sau gume și alți diluanți farmaceutici, de exemplu apă, pentru a forma o compoziție solidă preformulată conținând un amestec

omogen a unui compus din prezenta invenție sau o sare netoxică acceptabilă farmaceutic a compusului. Atunci când se referă la omogenitatea acestor compoziții preformulate, înseamnă că ingredientul activ este dispersat uniform în toată compoziția astfel că ea poate fi rapid subdivizată în forme unitare de dozare cu o cu eficacitate egală, ca de exemplu tablete, pilule și capsule. Aceste compoziții solide preformulate sunt apoi subdivizate în forme de unitați de dozare, de tipul celor descrise mai sus, conținând de la 0,1 la aproape 500 mg de ingredient activ din prezenta invenție. Tabletele sau pilulele din compoziția nouă pot fi acoperite sau altfel condiționate pentru a se obține o formă de dozare care să confere avantajul unei acțiuni prelungite. De exemplu, tabletele sau pilulele pot conține un component de dozaj interior și unul de dozaj exterior, ultimul fiind sub forma unui înveliș pentru primul. Cei doi componente pot fi separați de un strat enteric care servește să reziste dezintegrării în stomac și permite componentului interior să treacă intact în duoden sau să fie eliberat cu întârziere. Se poate folosi o varietate de materiale pentru astfel de straturi enterice sau învelișuri, astfel de materiale incluzând un număr de acizi polimerici și amestecuri de acizi polimerici cu materiale de genul shellac, alcoolceticilic și acetat de celuloză.

Formele lichide în care noua compoziție a prezentei invenții poate fi încorporată pentru administrare orală sau prin injecție includ soluții apoase, siropuri aromate potrivite, suspensii apoase sau uleioase, emulsii aromate cu uleiuri comestibile ca de exemplu ulei de semințe de bumbac, ulei de susan, ulei de cocos, ulei de arahide, precum și elixiruri sau vehicule farmaceutice similare. Agenți potriviți de dispersare sau suspendare pentru suspensiile apoase pot fi gumele sintetice și naturale, ca de exemplu fragacanth, acacia, alginat, dextran, carboximetilceluloza de sodiu, metilceluloza, polivinilpirolina sau gelatina.

În tratamentul migrenei un nivel potrivit de dozare este de aproximativ 0,01 până la 250 mg/kg corp pe zi, de preferat aproape 0,05 până la 100 mg/kg corp pe zi și în special, aproape 0,05 până la 5 mg/kg corp pe zi. Compușii pot fi administrați de unul până la patru ori pe zi.

Au fost preparate tablete conținând 1,0; 2,0; 25,0; 26,0; 50,0 și 100 mg din următorii compuși ilustrați

mai jos:

N,N-dimetil-2-/5-(1,2,4-metiltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilamina oxalat;
N,N-dimetil-2-/5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilamina benzoat;
N,N-dimetil-2-/5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilamina succinat;
N-metil-4-/5-imidazol-1-il-1H-indol-3-il/piperidina sesquioxolat;
N-metil-3-/5-(1,2,3-triazol-1-il)-1H-indol-3-il/pirolidina oxalat.

Tabelul pentru DOZELE ce conțin de la 1...25 mg din compusul activ.

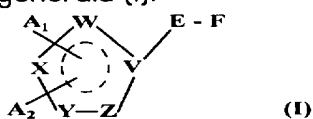
	Cantitățile/mg		
- Compus activ	1,0;	2,0;	25,0;
- Celuloza microcristalină	49,25;	48,75;	37,25;
- Amidon alimentar modificat	49,25;	48,75;	37,25;
- Stearat de magneziu	0,50;	0,50;	0,50.
Tabelul cu DOZELE ce conțin de la 26...100 mg de compus activ			
	Cantități/mg		
- Compus activ	26,0;	50,0;	100,0;
- Celuloză microcristalină	52,0;	100,0;	200,0;
- Amidon alimentar modificat	2,21;	4,25;	8,5;
- Stearat de magneziu	0,39;	0,75;	1,5.

Tot compusul activ, celuloză și o parte din amidon se amestecă se cerne se usucă și se amestecă cu amidonul rămas și cu stearatul de magneziu.

Granulele rezultante sunt apoi compresate sub formă de tablete ce conțin: 1,0, 2,0, 25,0, 50,0 mg și 100 mg de compus activ per tabletă.

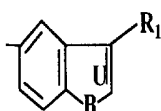
Revendicări

1. Derivați de imidazol, triazol și tetrazol, **caracterizați prin aceea că** au formula generală (I):

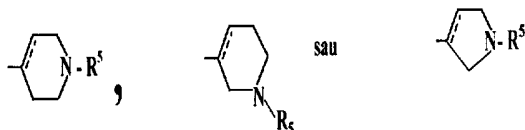


sau săruri sau produse medicamentoase a unor astfel de compuși, în care cercul reprezintă duble legături neadiacente în orice poziție a ciclului de 5 atomi în care doi, trei sau patru dintre V, W, X, Y și Z reprezintă azot, iar restul reprezintă

carbon, cu condiția ca atunci când doi dintre V, W, X, Y și Z reprezintă azot și restul reprezintă carbon, atomii de azot să nu fie în poziții adiacente în ciclu de cinci atomi; A₁ este un atom de hidrogen sau halogen, un radical de hidrocarbură, un radical heterociclic, cian, trifluorometil, -OR^x, -SR^x, -NR^xR^y, -NR^xCOR^y, -NR^xCO₂R^y, -NR^xSO₂R^y sau -NR^xCTNR^xR^y; A₂ reprezintă o pereche de electroni nelegați dacă patru dintre V, W, X, Y și Z reprezintă azot și restul reprezintă un atom de carbon; sau dacă doi sau trei dintre V, W, X, Y și Z reprezintă atomi de azot și restul reprezintă atomi de carbon, atunci A₂ reprezintă un atom de hidrogen sau halogen, un radical hidrocarbură, un radical heterociclic, cian, trifluorometil, -OR^x, -SR^x, -NR^xR^y, -NR^xCOR^y, -NR^xCO₂R^y, -NR^xSO₂R^y sau -NR^xCTNR^xR^y; E reprezintă o legătură sau o catenă alchilen, liniară sau ramificată, având de la 1 la 4 atomi de carbon; F reprezintă o grupă cu formula:

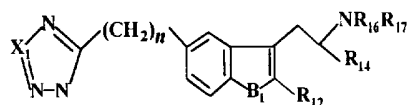


în care U reprezintă azot sau C-R₂ B
reprezintă oxigen, sulf sau N-R₃; R₁
reprezintă -CH₂-CHR₄-NR₆R₇ sau o grupă
cu formula:



în care linia punctată reprezintă o
legătură chimică cu poziție opțională; R₂,
R₃, R₄, R₅, R₆ și R₇ reprezintă
independent hidrogen sau alchil cu 1...6
atomi de carbon; R_x și R_y reprezintă
independent hidrogen, un radical de
hidrocarbură sau un radical heterociclic
sau R_x și R_y reprezintă împreună o grupă
alchilen cu 2...6 atomi de carbon ; R_z
reprezintă un atom de hidrogen, un
radical de hidrocarbură sau un radical
heterociclic; T reprezintă oxigen, sulf
sau o grupă cu formula =N.G.; în care G
reprezintă un radical de hidrocarbură, un
radical heterociclic sau o grupare care
atrage electroni.

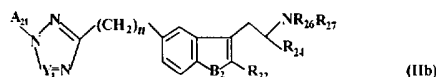
2. Derivați de imidazol, triazol și
tetrazol conform revendicării 1, **carac-**
terizați prin aceea că, cu formula
generală (IIa):



sau săruri sau produse medicamentoase
a unor astfel de compuși: în care X₁
reprezintă azot sau A¹²-C; n este 0, 1, 2
sau 3; B₁ reprezintă oxigen, sulf sau
N-R₁₃; A₁₁ și A₁₂ reprezintă independent
alchil cu 1...6 atomi de carbon, alchenil
cu 2...6 atomi de carbon, alchinil cu
2...6 atomi de carbon, cicloalchil cu
3...7 atomi de carbon, aril, arilalchil cu
1...6 atomi de carbon în radical alchil,
heterocicloalchil cu 3...7 atomi de
carbon, heteroaril sau hetero-arilalchil cu
1...6 atomi de carbon în radicalul alchil,
fiecare din aceste grupe putând fi

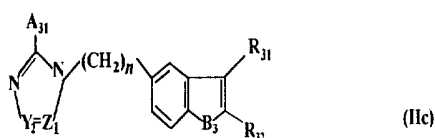
eventual substituită; sau reprezintă
atomi de hidrogen sau halogen, sau o
grupă cian, trifluormetil, alcoxi cu 1...6
atomi de carbon, alchitio cu 1...6 atomi
de carbon sau -NR^xR^y; R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₆
sau R₁₇ reprezintă independent hidrogen
sau alchil cu 1...6 atomi de carbon și R^x
și R^y reprezintă independent un atom de
hidrogen, un radical de hidrocarbură sau
un radical heterociclic, sau R^x și R^y
împreună reprezintă o grupă alchilen cu
2...6 atomi de carbon..

3. Derivați de imidazol, triazol
și tetrazol, conform revendicării 1,
caracterizați prin aceea că au formula
generală (IIb):



sau săruri sau produse medicamentoase
a unor astfel de compuși; în care Y₁
reprezintă azot sau A²²-C; n este 0, 1, 2
sau 3; B₂ reprezintă oxigen, sulf sau
N-R₂₃; A₂₁ și A₂₂ reprezintă independent
alchil cu 1...6 atomi de carbon, alchenil
cu 2...6 atomi de carbon, alchinil cu
2...6 atomi de carbon, cicloalchil cu
3...7 atomi de carbon, aril, arilalchil cu
1...6 atomi de carbon în radicalul alchil,
heterocicloalchil cu 3...7 atomi de
carbon, heteroaril sau heteroarilalchil cu
1...6 atomi de carbon în radicalul alchil,
fiecare din aceste grupe putând fi
eventual substituită; sau reprezintă
atomi de hidrogen sau halogen, sau
radicali cian, trifluormetil, alcoxi cu 1...6
atomi de carbon, alchitio cu 1...6 atomi
de carbon sau -NR^xR^y; R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₆
sau R₂₇ reprezintă independent hidrogen
sau alchil cu 1...6 atomi de carbon; și R_x
și R_y reprezintă independent un atom de
hidrogen, un radical de hidrocarbură sau
un radical heterociclic, sau R_x și R_y
împreună reprezintă o grupă alchilen cu
2...6 atomi de carbon.

4. Derivați de imidazol, triazol și
tetrazol, conform revendicării 1, **carac-**
terizați prin aceea că au formula
generală (IIc):

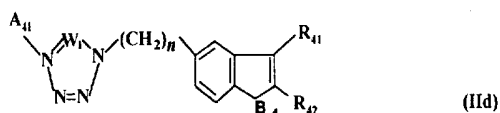


sau săruri sau produse medicamentoase a unor astfel de compuși; în care Y_2 reprezintă azot sau $A^{32}C$; Z_1 reprezintă azot sau CH; n este 0, 1, 2 sau 3; B_3 reprezintă oxigen, sulf sau $N-R_{33}$; A_{31} și A_{32} reprezintă independent alchilul cu 2...6 atomi de carbon, cicloalchilul cu 3...7 atomi de carbon, arilul, arilalchilul cu 1...6 atomi de carbon în radicalul alchil, heterocicloalchilul cu 3...7 atomi de carbon, heteroarilul sau heteroarilalchilul cu 1...6 atomi de carbon, fiecare din aceste grupe putând fi eventual substituită; sau reprezintă atomi de hidrogen sau halogen, sau radicali cian, trifluormetil, alcoxi cu 1...6 atomi de carbon, alchitio cu 1...6 atomi de carbon sau $-NR^xR^y$; R_{31} reprezintă $-CH_2.CHR_{34}$. $NR_{36}R_{37}$ sau o grupă având formula:



R_{32} , R_{33} , R_{34} , R_{35} , R_{36} sau R_{37} reprezintă independent hidrogen sau alchil cu 1...6 atomi de carbon și R^x și R^y reprezintă independent un atom de hidrogen, un radical de hidrocarbură sau un radical hetero-ciclic, sau R_x și R_y împreună reprezintă o grupă alchilenă cu 2...6 atomi de carbon.

5. Derivați de imidazol, triazol și tetrazol conform revendicării 1, **caracterizați prin aceea că** au formula generală (II d):



sau săruri sau produse medicamentoase a unor astfel de compuși; în care W_1 reprezintă azot sau $C-A^{42}$; n este 0, 1, 2 sau 3; B_4 reprezintă oxigen, sulf sau $N-R_{43}$; A_{41} și A_{42} reprezintă independent alchilul cu 1...6 atomi de carbon, alchenilul cu 2...6 atomi de carbon, cicloalchilul cu 3...7 atomi de carbon, arilul, arilalchilul cu

1...6 atomi de carbon în radicalul alchil, heterocicloalchilul cu 3...7 atomi de carbon, heteroarilul sau heteroarilalchilul cu 1...6 atomi de carbon în radicalul alchil, fiecare din aceste grupe putând fi eventual substituită; sau reprezintă atomi de hidrogen sau halogen, sau radicali cian, trifluormetil, alcoxi cu 1...6 atomi de carbon, alchitio cu 1...6 atomi de carbon sau $-NR_xR_y$; R_{41} reprezintă $-CH_2.CHR_{44}$. $NR_{46}R_{47}$ sau o grupă având formula:



R_{42} , R_{43} , R_{44} , R_{45} , R_{46} sau R_{47} reprezintă independent hidrogen sau alchil cu 1...6 atomi de carbon și R_x și R_y reprezintă independent atomi de hidrogen, un radical de hidrocarbură sau un radical heterociclic, sau R_x și R_y împreună reprezintă o grupă alchilenă cu 2...6 atomi de carbon.

6. Derivați de imidazol, triazol și tetrazol conform revendicării 1, **caracterizați prin aceea că** sunt aleși dintre: 2-/5-(2-benziltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilamina; 2-/5-(1-benziltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilamina; N,N-dimetil-2-/5-(1-metiltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilamina; N,N-dimetil-2-/5-(2-metiltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilamina; N,N-dimetil-2-/5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilamina; N,N-dimetil-2-/5-(tetrazol-2-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilamina; N,N-dimetil-2-/5-(tetrazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilamina; N,N-dimetil-2-/5-(1-metil-1,2,4-triazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilamina; N,N-dimetil-2-/5-(1-metil-1,2,4-triazol-3-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilamina; N,N-dimetil-2-/5-(1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilamina 3-(2-aminoetil)-5-(1-metiltetrazol-5-il)-benzo/b/tiofen; 3-(2-aminoetil)-5-(2-metil-tetrazol-5-il)-benzo/b/tiofen; 3-/2-(N,N-dimetilamino)etil/-5-(2-metilt

etrazol-5-il)-benzo/b/tiofen
 N,N-dimetil-2-/5-(2-metilimidazol-1-ilmetil)-1H-indol-3- il/etilamina
 N,N-dimetil-2-/5-(imidazol-1-ilmetil)-1H-indol-3- il/etilamina;
 N,N-dimetil-2-/5-(2-metilimidazol-1-il)-1H-indol-3- il/etilamina;
 N,N-dimetil-2-/5-(2-etiltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3- il/etilamina;
 N,N-dimetil-2-/5-(1-etiltetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3- il/etilamina
 N,N-dimetil-2-/5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3- il/etilamina
 1-metil-4-/5-(2-metilimidazol-1-il)-1H-indol-3-il/piperidina;
 1-metil-4-/5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il/piperidina;
 4-/5-(2-metilimidazol-1-il)-1H-indol-3-il/piperidina;
 4-/5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il/piperidina;
 3-/5-(2-metilimidazol-1-il)-1H-indol-3-il/piperidina;
 1-metil-3-/5-(2-metilimidazol-1-il)-1H-indol-3-il/piperidina;
 4-/5-(2-imidazol-1-il)-1H-indol-3-il/piperidina;
 4-/5-(1,2,3-triazol-1-il)-1H-indol-3-il/piperidina;
 1-metil-4-/5-(imidazol-1-il)-1H-indol-3-il/piperidina;
 1-metil-4-/5-(1,2,3-triazol-1-il)-1H-indol-3-il/piperidina;
 1-metil-3-/5-(1,2,3-triazol-1-il)-1H-indol-3-il/pirolidina;
 1-metil-3-/5-(2-metilimidazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il/pirolidina;
 1-metil-3-/5-(imidazol-1-il)-1H-indol-3-il/pirolidina;
 1-metil-3-/5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il/pirolidina;
 1-metil-3-/5-(imidazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il/pirolidina;
 N,N-dimetil-2-/5-(2-aminoimidazol-1-il)-1H-indol-3- il/etilamina;
 N,N-dimetil-2-/5-(2-aminoimidazol-1-ilmetil)-1H-indol-3- il/etilamina
 N-metil-2-/5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3- il/etilamina;
 precum și sărurile și produsele medicamentoase ale acestor compuși.

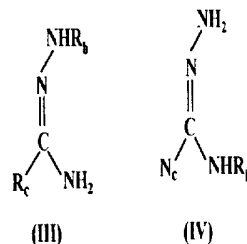
7. Derivat de imidazol, triazol și tetrazol conform revendicărilor 1 și 6, **caracterizat prin aceea că** este N,N-dimetil-2-/5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilamina sau o sare a acestuia.

8. Derivați de imidazol, triazol și tetrazol conform revendicărilor 1 și 7, **caracterizați prin aceea că**, sarea este aleasă din grupul format din oxalat, succinat, benzoat și clorhidrat.

9. Derivat de imidazol, triazol și tetrazol conform revendicărilor 1, 7 și 8, **caracterizat prin aceea că** este benzoat de N,N-dimetil-2-/5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilamina.

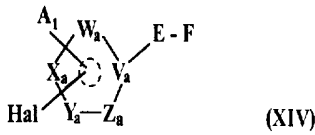
10. Derivați de imidazol, triazol și tetrazol conform revendicărilor 1, 9, **caracterizați prin aceea că** se utilizează în scopuri terapeutice.

11. Procedeu pentru prepararea unor compuși cu formula generală (I), **caracterizat prin aceea că**, un derivat reactiv al unui acid carboxilic, cu formula generală $R_a\text{-CO}_2\text{H}$, se tratează cu un compus cu formula generală (III) sau (IV), sau cu o sare a acestora:



în care unul dintre R_a , R_b și R_c este o grupă cu formula A_1 , altul este o grupă A_2 ; iar al treilea este o grupă cu formula -E-F, semnificațiile A_1 , A_2 , E și F având semnificațiile de mai sus urmată, dacă se dorește de transformarea compusului astfel obținut într-un alt compus cu formula generală (I) prin reacții cunoscute și eventual într-o sare sau un produs medicamentos.

12. Procedeu pentru prepararea unor compuși cu formula generală (I), **caracterizat prin aceea că**, un compus cu formula generală (XIV):

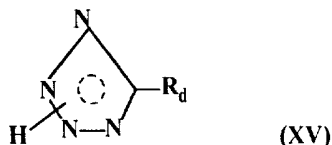


în care A_1 , E și F sunt definite ca mai sus, Hal reprezintă halogen și doi dintre substituenții V_a , W_a , X_a , Y_a și Z_a la care este legat halogenul, reprezintă carbon, iar restul reprezintă azot, se tratează cu un reactiv care furnizează un anion A_2 , unde A_2 este definit ca mai înainte; urmată, dacă se dorește, de transformarea compusului astfel obținut într-un alt compus cu formula (I) prin reacții cunoscute și eventual într-o sare sau un produs medicamentos.

13. Procedeu pentru prepararea unor compuși cu formula generală (I), **caracterizat prin aceea că**, cuprinde ciclizarea unei alchine cu formula $R_a-C\equiv C-R_b$ cu o azidă cu formula R_c-N_3 , în care R_a , R_b și R_c sunt definiți ca în revendicarea 1, urmată, dacă se dorește, de transformarea compusului astfel obținut într-un alt compus cu formula (I), prin reacții cunoscute, și eventual într-o sare sau un produs medicamentos.

14. Procedeu pentru prepararea unor compuși cu formula generală (I), **caracterizat prin aceea că**, cuprinde cicloadiția dintre un nitril cu formula $N\equiv C-R_d$ cu o azidă cu formula R_e-N_3 , în care unul dintre R_d și R_e reprezintă o grupă cu formula A_1 , iar celălalt o grupă cu formula -E-F, semnificațiile A_1 , E și F având semnificațiile de mai sus, dacă se dorește, de transformarea compusului astfel obținut într-un alt compus cu formula generală (I), prin reacții cunoscute și eventual într-o sare sau un produs medicamentos.

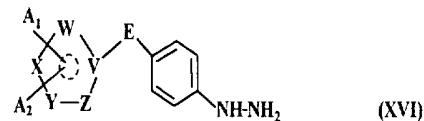
15. Procedeu pentru prepararea unor compuși cu formula generală (I), **caracterizat prin aceea că**, cuprinde tratarea unor compuși cu formula R_e-L cu un derivat de tetrazol cu formula (XV):



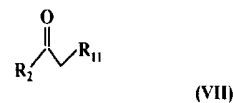
în care unul dintre R_d și R_e reprezintă un grup cu formula A_1 , iar celălalt este un grup cu formula -E-F, definită ca mai înainte, iar L reprezintă o grupă care se desprinde, reacția având loc în prezența unei baze: urmată, dacă se dorește, de transformarea compusului astfel obținut într-un alt compus cu formula generală (I), prin reacții cunoscute, și eventual într-o sare sau un produs medicamentos

16. Procedeu pentru prepararea unor compuși cu formula generală (I), **caracterizat prin aceea că**, cuprinde cicloadiția unui nitril cu formula generală $N\equiv C-E-F$, în care E, F au semnificațiile de mai sus, cu o azidă de sodiu, urmată de o acidulare cu un acid mineral; și urmată, dacă se dorește, de transformarea compusului astfel obținut într-un alt compus cu formula (I), prin reacții cunoscute, și eventual într-o sare sau un produs medicamentos.

17. Procedeu pentru prepararea unui compus cu formula generală (I), **caracterizat prin aceea că**, cuprinde reacția unui compus cu formula (XVI):

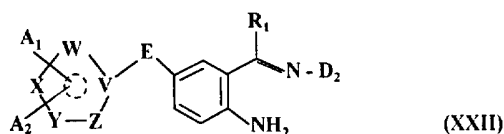


în care V, W, X, Y, Z, A_1 , A_2 și E sunt definiți ca mai sus, cu un compus cu formula (VII) sau un derivat al acestuia protejat la grupa carbonil:



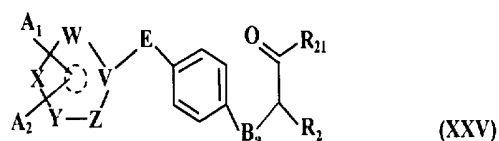
în care R_2 este definit ca mai sus, iar R_{11} corespunde unei grupe R_1 , așa cum aceasta este definită mai sus sau reprezintă o grupă cu formula $-CH_2-CHR_4D_1$ în care R_4 este definit ca mai sus, iar D_1 reprezintă o grupă ușor scindabilă; urmată, dacă se dorește, de transformarea compusului astfel obținut într-un alt compus cu formula generală (I), prin reacții cunoscute, și eventual într-o sare sau produs medicamentos.

18. Procedeu pentru prepararea compușilor cu formula generală (I), **caracterizat prin aceea că**, cuprinde ciclizarea unor compuși cu formula (XXII):



în care V, W, X, Y, Z, A₁, A₂, E și R₁ au semnificațiile de mai sus, iar D₂ reprezintă o grupă ușor scindabilă, urmată, dacă se dorește, de alchilarea la azot, prin procedee cunoscute, pentru a introduce o grupă R₃; și în continuare, dacă se dorește, urmată de transformarea compusului astfel obținut într-un alt compus cu formula generală (I), prin reacții cunoscute și eventual apoi într-o sare sau un produs medicamentos.

19. Procedeu pentru prepararea unor compuși cu formula generală (I), caracterizat prin aceea că, cuprinde ciclizarea unui compus cu formula (XXV):



în care V, W, X, Y, Z, A₁, A₂, E și R₂ au semnificațiile de mai sus, iar B_a reprezintă oxigen sau sulf, iar R₂₁ corespunde grupei R₁ așa cum aceasta este definită mai sus sau reprezintă o grupă precursor a acesteia, urmată, dacă se dorește, de transformarea grupei R₂₁ în grupa R₁ dorită; și în continuare, dacă se dorește, urmată de transformarea compusului astfel obținut într-un alt compus cu formula generală (I), prin reacții cunoscute și eventual apoi într-o sare sau un produs medicamentos.

20. Compoziție farmaceutică, caracterizată prin aceea că, conține cel puțin un compus cu formula generală (I), de preferință într-o proporție 1...33 % greutate, împreună cu un diluant sau un suport acceptabil din punct de vedere farmaceutic.

21. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 20, pentru tratamentul migrenei și a afecțiunilor asociate, caracterizată prin aceea că,

conține N,N-dimetil-2-/5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilamina sau o sare a acesteia acceptabilă din punct de vedere farmaceutic, împreună cu un diluant sau un suport acceptabil din punct de vedere farmaceutic.

22. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 21, caracterizată prin aceea că, sarea acceptabilă din punct de vedere farmaceutic este selectată din grupul de săruri format din: oxalat, succinat, benzoat și clorhidrat.

23. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 20, 21 și 22, pentru tratamentul migrenei și a afecțiunilor asociate, caracterizată prin aceea că, conține benzoat N,N-dimetil-2-/5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilamina împreună cu un diluant sau un suport acceptabil din punct de vedere farmaceutic.

24. Metodă pentru tratamentul migrenelor și a afecțiunilor asociate, caracterizată prin aceea că, cuprinde administrarea directă, la pacientul care necesită, a unui compus cu formula generală (I) sau a unei săruri a acestuia, într-o doză zilnică de la 0,01 până la 250 mg/kg corp, de preferință între 0,5 și 100 mg/kg corp, administrarea realizându-se prin metode cunoscute.

25. Metodă pentru tratamentul migrenelor și al afecțiunilor asociate, conform revendicării 24, caracterizată prin aceea că, cuprinde administrarea, la pacientul care necesită un astfel de tratament, a unei cantități eficiente de N,N-dimetil-2-/5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il/etilamina sau o sare a acestuia acceptabilă din punct de vedere farmaceutic.

26. Metodă de tratament al migrenelor și al afecțiunilor asociate, conform revendicării 24 și 25, caracterizată prin aceea că, sarea acceptabilă din punct de vedere farmaceutic este aleasă din grupul de săruri format din oxalat, succinat, benzoat și clorhidrat.

27. Metodă de tratament al migrenelor și al afecțiunilor asociate, conform revendicării 24, 25 și 26, caracterizată prin aceea că, cuprinde

administrarea, la pacientul care necesită un astfel de tratament, a unei cantități eficiente de benzoat de N,N-dimetil-

2-/5-(1,2,4 -triazol-1- ilmetil)- 1H-indol-3-il/etilamina.

Președintele comisiei de examinare: **chim.Ștefan Rodica**

Examinator: **Orășeanu Cornelia**

RETIPARIT / RE - PRINTED