

(19)



REPUBLIKA SLOVENIJA
Urad RS za intelektualno lastnino

(10) **SI 9111010 A**

(12)

PATENT

(21) Številka prijave: **9111010**
(22) Datum prijave: **06.06.1991**

(51) MPK⁶: **C07D 413/06**, A61K 31/40,
C07D 413/14, C07D 403/06,
C07D 401/14

(60) Prijava pri ZZP: **YU 1010/91, 06.06.1991**
(45) Datum objave: **31.12.1997**

(30) Prednost: **07.06.1990 GB 9012672;**
01.02.1991 GB 9102182

(72) Izumitelj: **ROBERTSON ALAN DUNCAN, Beckenham, Kent BR3 3BS, GB;**
HILL ALAN PETER, Beckenham, Kent BR3 3BS, GB;
GLEN ROBERT CHARLES, Beckenham, Kent BR3 3BS, GB;
MARTIN GRAEME RICHARD, Beckenham, Kent BR3 3BS, GB

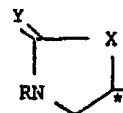
(73) Nosilec: **THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, 183-193 Euston Road, London NW1 2BP, GB**

(74) Zastopnik: **PATENTNA PISARNA D.O.O., Čopova 14 p.p. 322, 1000 Ljubljana, SI**

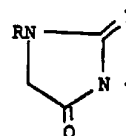
(54) 3,5-DISUBSTITUIRANI INDOLNI DERIVATI KOT "5-HT1-PODOBNI" RECEPTORSKI AGONISTI

(57) Predloženi izum se nanaša na spojine s formulo (I): v kateri je n celo število od 0 do 3, W skupina s formulo (i), (ii) ali (iii): v kateri je R vodik ali C₁₋₄-alkil, je X-O-, -S-, -NH-, ali -CH₂-, je Y kisik ali žveplo in je kiralni center * v formuli (i) ali (ii) v svoji (S) ali (R) obliki ali je njuna zmes v katerihkoli razmerjih; in je Z skupina s formulo (iv), (v) ali (vi): v kateri sta R¹ in R² neodvisno izbrana izmed vodika in C₁₋₄alkila in je R³ vodik ali C₁₋₄alkil, in njihove soli, solvati in fiziološko funkcionalni derivati, in na postopke za njihovo pripravo, na zdravila, ki jih vsebujejo in na njihovo uporabo kot terapevtskih sredstev, zlasti v profilaksi in zdravljenju migrene.

(ii),



(iii),



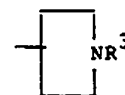
(iv),



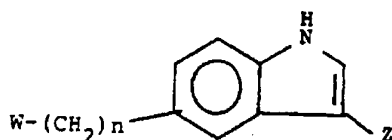
(v),



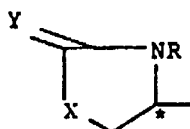
(vi),



(I),



(i),

**SI 9111010 A**

THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED

3,5-disubstituirani indolni derivati kot "5-HT₁-podobni" receptorski agonisti

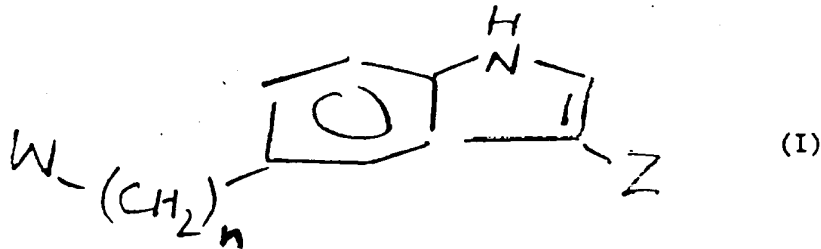
Predloženi izum se nanaša na nove kemijske spojine, njihovo pripravo, farmacevtske formulacije, ki jih vsebujejo in na njihovo uporabo v medicini, zlasti v profilaksi in zdravljenju migrene.

Receptorji, ki posredujejo učinke 5-hidroksitriptamina (5-HT), so bili identificirani pri sesalcih tako v periferiji, kot v možganih. Po klasifikaciji in nomenklaturi, ki je bila predlagana v nedavnem članku (Bradley et al. *Neuropharmac.*, 25, 563 (1986)), lahko te receptorje klasificiramo v tri glavne tipe in sicer "5-HT₁-podobni", 5-HT₂ in 5-HT₃. Predlagani so različni razredi spojin kot 5-HT antagonistov ali antagonistov za terapevtsko uporabo, toda spojine niso bile vedno specifične za določen tip 5-HT-receptorjev. Evropska patentna prijava 031397 opisuje razred 5-HT antagonistov, ki so specifični za določen tip "5-HT₁-podobnih" receptorjev in ki so učinkovita terapevtska sredstva za zdravljenje kliničnih stanj, v katerih je indiciran selektivni agonist za ta tip receptorja.

Npr., zadevni receptor posreduje v vazokonstrikciji karotidnega vaskularnega sloja in tako modificira pretok krvi v njem. Spojine, ki so opisane v evropski patentni prijavi, so potemtakem blagodejne v zdravljenju ali profilaksi stanj, v katerih je indicirana vazokonstrikcija v karotidnem vaskularnem sloju, npr. migrene, stanja, ki ga spremlja pretirana dilatacija karotidne vaskulature. Vendar pa je znotraj obsega predhodne prijave, da je lahko ciljno tkivo takšno tkivo, v katerem je učinek posredovan s "5-HT₁-podobnimi" receptorji tipa, o katerem je govora zgoraj.

Sedaj smo našli nadaljnji razred spojin, ki imajo izreden "5-HT₁-podoben" receptorski agonizem in odlično absorpcijo po oralnem doziranju. Te lastnosti naredijo spojine še zlasti uporabne za določene medicinske uporabe, zlasti za profilakso in zdravljenje migrene, povečanega glavobola in glavobola, ki je povezan z vaskularnimi motnjami, katere tu kolektivno imenujemo "migrena".

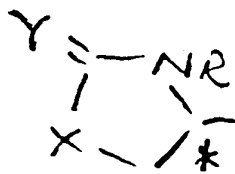
Po prvem vidiku predloženega izuma je tako zagotovljena spojina s formulo (I):



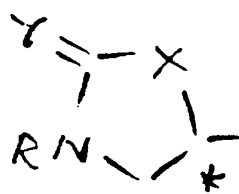
v kateri je:

n celo število od 0 do 3;

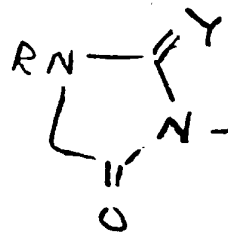
W skupina s formulo (i), (ii) ali (iii)



(i)



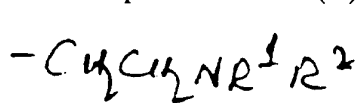
(ii)



(iii)

kjer je R vodik ali C_{1-4} alkil, je X -O-, -S-, -NH- ali $-CH_2-$, je Y kisik ali žveplo in je kiralni center * v formuli (i) ali (ii) v svoji (S) ali (R) obliki, ali je njuna zmes v kakršnihkoli razmerjih; in

je Z skupina s formulo (iv), (v) ali (vi):



(iv)



(v)



(vi)

kjer sta R^1 in R^2 neodvisno izbrana izmed vodika in C_{1-4} -alkila in je R^3 vodik ali C_{1-4} -alkil;

in njene soli, solvati in fiziološko funkcionalni derivati.

Spojine s formulo (I), ki imajo določene želene lastnosti za zdravljenje in profilakso

migrene, vključujejo tiste, v katerih je n 1, je W skupina s formulo (i) in je Z skupina s formulo (iv) ali (vi). Med temi spojinami so zlasti prednostne spojine s formulo (I), v katerih je n 1, je W skupina s formulo (i), kjer je R vodik, je X -O- in je Y kisik in je Z skupina s formulo (iv) ali (vi), v kateri je $R^1 = R^2 =$ vodik ali metil.

Spojini s formulo (I), ki imata izredne lastnosti za zdravljenje in profilakso migrene, sta N,N-dimetil-2-[5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-il-metil)-1H-indol-3-il]-etilamin in 3-(1-metil-4-piperidil)-5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indol ali v njuni (S) ali (R) obliki, ali kot njuna zmes v katerihkoli razmerjih. Zlasti so želene soli in solvati teh spojin, npr. hidrat maleati.

Fiziološko sprejemljive soli so zlasti primerne za medicinske uporabe zaradi svoje večje vodotopnosti v primerjavi z osnovnimi, t.j. bazičnimi spojinami. Takšne soli morajo seveda imeti fiziološko sprejemljiv anion. Primerne fiziološko sprejemljive soli spojin predloženega izuma vključujejo tiste, izvedene iz očetne, klorovodikove, bromovodikove, fosforjeve, jabolčne, maleinske, fumarne, citronske, žveplove, mlečne ali vinske kisline. Sukcinatne in kloridne soli so za medicinske namene še zlasti prednostne. Soli, ki imajo ne-fiziološko sprejemljiv anion, so znotraj obsega izuma uporabne kot intermediati za pripravo fiziološko sprejemljivih soli in/ali za uporabo v ne-terapevtskih, npr. in vitro situacijah.

Po drugem vidiku predloženega izuma je zagotovljena spojina s formulo (I) ali njena fiziološko sprejemljiva sol, solvat ali njen fiziološko funkcionalni derivat za uporabo kot terapevtsko sredstvo, specifično kot "5-HT₁-podoben" receptorski agonist, npr. kot karotidni vazokonstriktor v profilaksi in zdravljenju migrene. Seveda so za predložene spojine znotraj obsega predloženega izuma tudi ciljni organi, ki so drugačni od karotidne vaskulature.

Količina spojine s formulo (I) ali njene soli ali solvata, ki je potrebna z doseganje želenega biološkega učinka, bo odvisna od večjega števila faktorjev, kot je specifična spojina, uporaba, za katero je namenjena, načina dajanja in recipient. Pričakujemo lahko, da bo značilna dnevna doza za zdravljenje migrene ležala v območju od 0,001 do 5 mg na kg telesne mase. Dozirne enote lahko vsebujejo od 1 do 100 mg spojine s formulo (I), npr. ampule za injekcijo lahko vsebujejo od 1 do 10 mg in formulacijske doze za oralno dajanje, kot so tablete ali kapsule, lahko vsebujejo od 1 do 100 mg. Takšne dozirne enote lahko dajemo enkrat ali večkrat dnevno, ločeno ali v njihovih zmnožkih. Pričakujemo, da leži intravenozna doza v intervalu 0,01 do 0,15 mg/kg in

značilno jo bomo dajali kot infuzijo od 0,0003 do 0,15 mg na kg na minuto. Raztopine za infuzijo, ki so primerne za ta namen, lahko vsebujejo od 0,01 do 10 mg/ml.

Kadar je aktivna spojina sol ali solvat spojine s formulo (I), temelji doza na kationu (za soli) ali na nesolvatizirani spojini.

V nadaljnjih referencah za "spojino(e) s formulo (I)" bo jasno, da vključujejo njene/njihove fiziološko sprejemljive soli ali solvate.

Tako so po tretjem vidiku predloženega izuma zagotovljeni farmacevtski pripravki, ki obsegajo kot aktivno sestavino vsaj eno spojino s formulo (I) in/ali njeno farmacevtsko sprejemljivo sol ali solvat, skupaj z vsaj enim farmacevtskim nosilcem ali ekscipientom. Te farmacevtske pripravke lahko uporabimo v profilaksi ali zdravljenju kliničnih stanj, za katere je indiciran "5-HT₁-podoben" receptorski agonist, npr. migrene. Nosilec mora biti farmacevtsko sprejemljiv za recipienta in biti mora kompatibilen z, t.j. nima škodljivega učinka, drugimi sestavinami v sestavku. Nosilec je lahko trden ali tekoč in je prednostno formuliran z vsaj eno spojino s formulo (I) kot enotska dozirna formulacija, npr. tableta, ki lahko vsebuje od 0,05 do 95 mas.% aktivne sestavine. Če je želeno, lahko v farmacevtske pripravke v smislu izuma vključimo tudi druge fiziološko aktivne sestavine.

Možne formulacije vključujejo tiste, primerne za oralno, sublingvalno, bukalno, parenteralno (subkutano, intramuskularno ali intravenozno), rektalno, lokalno in intranazalno dajanje. Najbolj primerno sredstvo za dajanje bo za določenega pacienta odvisno od narave in resnosti stanja, ki ga zdravimo in od narave aktivne spojine, toda, kjer je možno, je prednostno oralno dajanje.

Formulacije, ki so primerne za oralno dajanje, lahko zagotovimo kot posamezne enote, kot so tablete, kapsule, kašete ali lizalne tablete, pri čemer vsaka vsebuje predhodno določeno količino aktivne spojine; kot praške ali granule; kot raztopine ali suspenzije v vodnih ali nevodnih tekočinah; ali kot emulzije olje-v-vodi ali voda-v-olju.

Formulacije, ki so primerne za sublingvalno ali bukalno dajanje, vključujejo lizalne tablete, ki obsegajo aktivno spojino in, značilno, aromatizirano osnovo, kot je sladkor in akacijo ali tragakant in pastile, ki vsebujejo aktivno spojino v inertni osnovi, kot želatino in glicerol ali saharozo in akacijo. Formulacije, ki so primerne za paren-

teralno dajanje, značilno obsegajo sterilne vodne raztopine, ki vsebujejo predhodno določeno koncentracijo aktivne spojine; raztopina je prednostno izotonična s krvjo predvidenega pacienta. Čeprav se takšne raztopine prednostno dajejo intravenozno, jih lahko dajemo tudi s subkutano ali intramuskularno injekcijo.

Formulacije, ki so primerne za rektalno dajanje, so prednostno zagotovljene kot supozitoriji v obliki dozirne enote, ki obsegajo aktivno sestavino in enega ali več trdnih nosilcev, ki tvorijo osnovo za supozitorij, npr. kakavovo maslo.

Formulacije, ki so primerne za lokalno ali intranazalno uporabo, vključujejo maziva, kreme, losione, paste, gele, pršila, aerosole in olja. Primerni nosilci za takšne formulacije vključujejo petrolejski žele, lanolin, polietilenglikole, alkohole in njihove kombinacije. Aktivna sestavina je v takšnih formulacijah značilno prisotna v koncentraciji od 0,1 do 15 m/m.

Formulacije v smislu izuma lahko pripravimo po kateremkoli primernem postopku, značilno z enakomernim in temeljitim mešanjem aktivne spojine (ali več aktivnih spojin) s tekočinami ali drobno porazdeljenimi trdnimi nosilci ali z obema, v potrebnih razmerjih in nato, če je potrebno, oblikovanjem dobljene zmesi v želeno obliko.

Npr., tableto lahko pripravimo s stiskanjem homogene zmesi, ki obsega prah ali granule aktivne sestavine in eno ali več opcijskih sestavin, kot je vezivo, mazivo, inertno razredčilo ali površinsko aktivno sredstvo za dispergiranje, ali z vlivanjem homogene zmesi uprašene aktivne sestavine in inertnega tekočega razredčila.

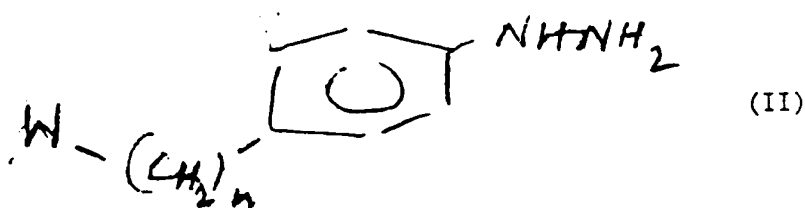
Vodne raztopine za parenteralno dajanje značilno pripravimo z raztapljanjem aktivne spojine v dovolj vode, da dobimo želeno koncentracijo in nato dobljeno raztopino prevedemo v sterilno in izotonično.

Tako je po četrtem vidiku predloženega izuma zagotovljena uporaba spojine s formulo (I) v pripravi zdravila za profilakso ali zdravljenje kliničnega stanja, za katero je indiciran "5-HT₁-podoben" receptorski agonist, npr. migrena.

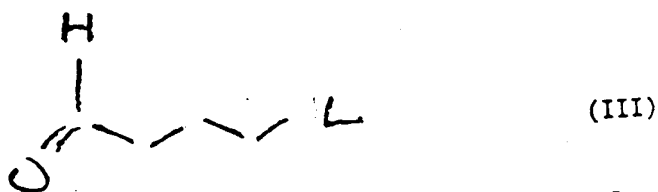
Po petem vidiku je zagotovljen postopek za profilakso ali zdravljenje kliničnega stanja pri sesalcu, npr. človeku, za katero je indiciran "5-HT₁-podoben" receptorski agonist, npr. migrene, ki obsega dajanje omenjemu sesalcu terapevtsko učinkovite količine spojine s formulo (I) ali njene fiziološko sprejemljive soli, solvata ali njenega

fiziološko funkcionalnega derivata.

Po šestem vidiku izuma lahko spojine s formulo (I), v katerih je Z skupina s formulo (iv), pripravimo z reakcijo spojine s formulo (II) (izolirane ali *in situ*- dalje v besedilu).



kjer sta n in W kot je tu definirano predhodno, s spojino s formulo (III):



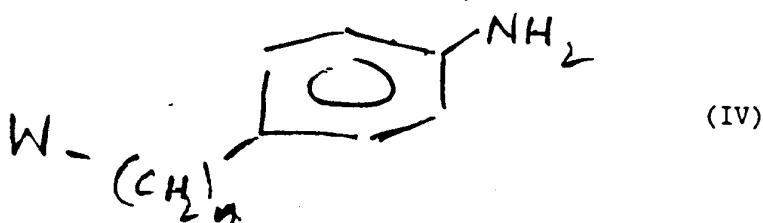
ali z njeno karbonilno-zaščiteno obliko, kot je dimetil ali dietilacetal, kjer je L neka primerna odhodna skupina kot je klor, ali zaščitena amino skupina, ali ki jo lahko prevedemo *in situ* v amino skupino, ali je $-NR^1R^2$, kjer sta R^1 in R^2 kot je tu predhodno definirano. Reakcijo značilno izvedemo z refluktiranjem spojin v sistemu polarnega topila, npr. etanol/voda, razredčeni očetni kislini ali v vodi v prisotnosti kisle ionskoizmenjevalne smole, npr. "Amberlyst 15".

Za N-alkilacijo lahko uporabimo standardne postopke za konverzijo spojin s formulo (I), kjer je Z skupina s formulo (iv) in sta R^1 in/ali R^2 vodik, v ustrezne spojine, kjer sta R^1 in/ali R^2 C_{1-4} -alkil.

Spojine s formulo (I), kjer je Z = (iv) in $R^1 = R^2 = C_{1-4}$ -alkil, lahko pripravimo iz ustrezne spojine, kjer je $R^1 = R^2 = H$ s postopki N,N-dialkilacije, ki so strokovnjakom dobro znani, npr. z obdelavo z ustreznim aldehydom v prisotnosti redukcijskega sistema, npr. natrijevega cianoborohidrida /očetne kisline, v polarnem topilu, kot je metanol.

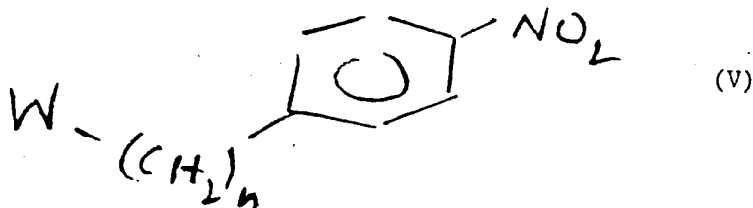
Spojine s formulo (I), kjer je Z = (iv) in R^1 ali $R^2 = C_{1-4}$ -alkil, lahko pripravimo iz

ustrezne spojine, kjer je $R^1 = R^2 = H$, z N-benzilacijo z uporabo benzaldehida in ustreznega reducirnega sredstva, npr., natrijevega borohidrida, v polarnem topilu, kot je etanol, čemur sledi N-alkilacija z uporabo ustreznega sredstva, kot je ustrezen dialkilsulfat, značilno v prisotnosti baze, npr. brezvodnega kalijevega karbonata, v polarnem aprotičnem topilu, kot je DMF in na koncu N-debenzilacijo, značilno s katalitskim hidrogeniranjem z uporabo npr. Pd/C v nekem polarnem topilu kot je etanol. Hidrazine s formulo (II) lahko pripravimo iz ustreznega anilina s formulo (IV):



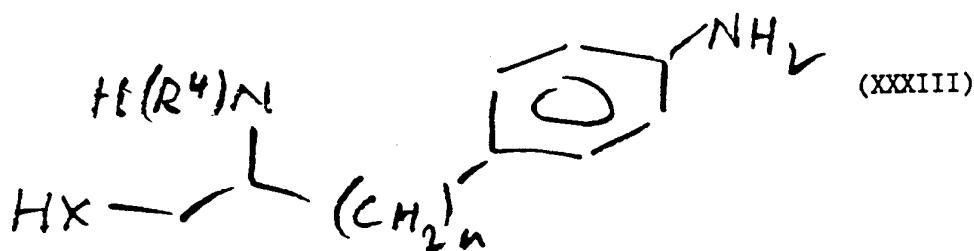
v kateri sta n in W kot je tu definirano predhodno, z diazotiranjem in nato redukcijo. Diazotiranje značilno izvedemo z uporabo natrijevega nitrita/konc.HCl in dobljeni diazoprodukt reduciramo *in situ* z uporabo npr. kositrovega (II) klorida/konc.HCl. Dobljeni hidrazin lahko izoliramo ali pretvorimo v spojino s formulo (I) *in situ*.

Aniline s formulo (IV) lahko pripravimo z redukcijo ustrezne p-nitro spojine s formulo (V):

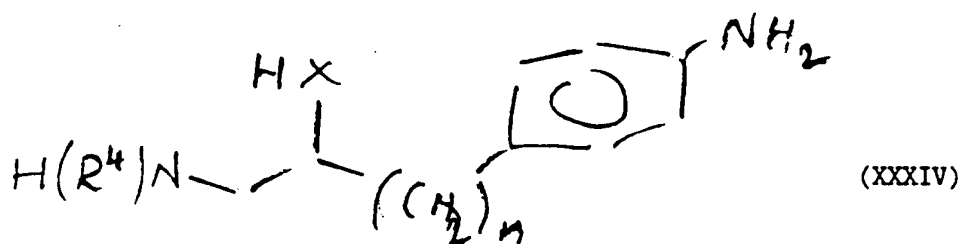


v kateri sta n in W kot je tu definirano predhodno, značilno s katalitskim hidrogeniranjem z uporabo npr. Pd/C v nekem sistemu polarnih topil, kot je nakisana zmes etanola, vode in etilacetata.

Aniline s formulo (IV), kjer je W skupina s formulo (i) ali (ii), lahko pripravimo tudi s ciklizacijo spojine s formulo (XXXIII)



ali (XXXIV) :



v kateri sta n in X kot je tu definirano predhodno in je $R^4-CO_2R^5$, kjer je R^5 C_{1-4} -alkil, značilno v prisotnosti baze, kot je natrijev metoksid.

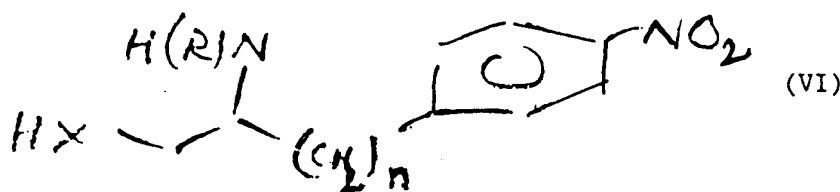
Spojine s formulo (XXXIII), kjer je X kisik, lahko pripravimo z redukcijo ustreznega C_{1-4} -alkilnega estra z uporabo, npr., natrijevega borohidrida v sistemu polarnih topil, kot je etanol/voda, pri $0^\circ C$. Ester lahko pripravimo z esterefikacijo ustrezne karboksilne kisline z uporabo npr. ustreznega alkohola in HCl ali z redukcijo ustrezne p -nitro spojine npr. s katalitskim hidrogeniranjem. Tako kislino, kot p -nitro spojino lahko pripravimo iz ustrezne p -nitroamino kisline, kislino z N -alkoksikarbonilacijo z uporabo npr. R^5OCOC , kjer je R^5 kot je definirano predhodno, čemur sledi redukcija nitro skupine, npr. s katalitskim hidrogeniranjem, ali z redukcijo nitro skupine, čemur sledi N -alkoksikarbonilacija in p -nitro spojino z N -alkoksikarbonilacijo (kot za kislino), čemur sledi esterefikacija z uporabo npr. ustreznega alkohola in HCl , ali z esterefikacijo, čemur sledi N -alkoksikarbonilacija. p -Nitroamino kislino lahko dobimo na tržišču ali pa jo pripravimo iz že razpoložljivih izhodnih materialov s postopki, ki so strokovnjakom znani ali ki jih lahko dobimo iz kemijske literature, npr. s p -nitracijo ustrezne amino kisline z uporabo, npr., konc. H_2SO_4 /konc. HNO_3 pri $0^\circ C$.

Spojine s formulo (XXXIV), kjer je X kisik, lahko pripravimo z redukcijo ustrezne dinitro spojine, značilno s katalitskim hidrogeniranjem z uporabo, npr., Pd/C , v polarnem topilu, kot je etanol. Dinitro spojino lahko pripravimo z reakcijo ustreznega aldehida z nitrometanom, značilno v prisotnosti baze, npr., natrijevega metoksida v polarnem topilu, kot je metanol, čemur sledi p -nitracija z uporabo npr. konc. H_2SO_4 /konc. HNO_3 , ali p -nitracija ustreznega aldehida, čemur sledi reakcija z

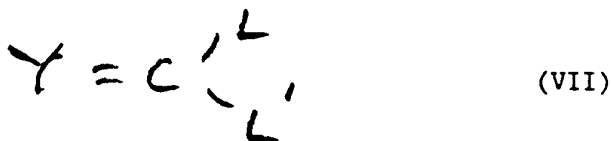
nitrometanom. Aldehid lahko dobimo na tržišču ali pa ga pripravimo iz lahko razpoložljivih izhodnih materialov s postopki, ki so znani strokovnjakom ali ki jih lahko dobimo iz kemijske literature.

p-Nitro spojine s formulo (V) lahko pripravimo z

- (a) v primeru, kadar je W skupina s formulo (i), kjer je Y kisik ali žveplo, z reakcijo spojine s formulo (VI)

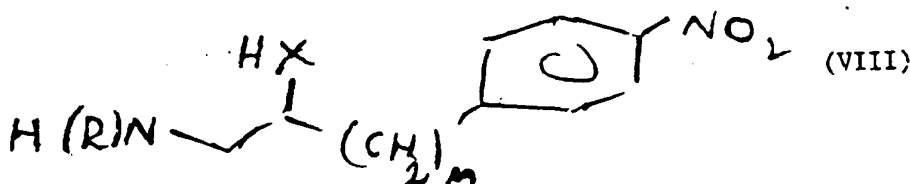


v kateri so n, R in X, kot je tu definirano predhodno, s spojino s formulo (VII)



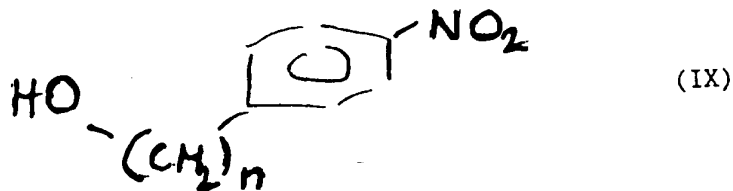
kjer je Y kot je tu definirano predhodno in sta L in L', ki sta lahko enaka ali različna, primerni odhodni skupini, npr. klor, etoksi, triklorometil, triklorometoksi ali imidazoil, npr., v primeru, kadar je L = L' = klor, v nekem nepolarnem topilu, kot je toluen, v prisotnosti baze, npr. kalijevega hidroksida.

- (b) v primeru, kadar je W skupina s formulo (ii), kjer je Y kisik ali žveplo, z reakcijo spojine s formulo (VIII):

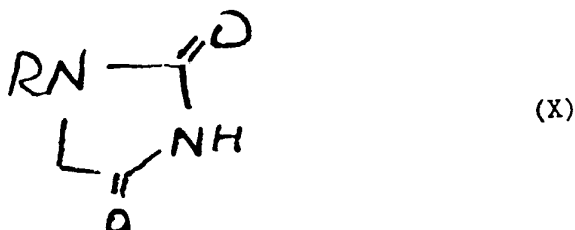


v kateri so n, R in X kot je tu definirano predhodno, s spojino s formulo (VII), v kateri so Y, L in L' kot je tu definirano predhodno, značilno z uporabo reakcijskih pogojev, ki so opisani v (a);

- (c) v primeru, kadar je W skupina s formulo (iii), z reakcijo spojine s formulo (IX):



v kateri je n kot je definirano predhodno, s spojino s formulo (X):



v kateri je R kot je tu definirano predhodno, značilno v nekem polarnem aprotičnem topilu, kot je DMF, v prisotnosti DEAD/Ph₃P.

Spojine s formulo (VI) lahko pripravimo z odprtjem obroča v spojini s formulo (V), v kateri je n kot je definirano predhodno in je W skupina s formulo (i), kjer so R, X in Y kot je tu definirano predhodno, npr. z refluktiranjem v 2N vodnem KOH.

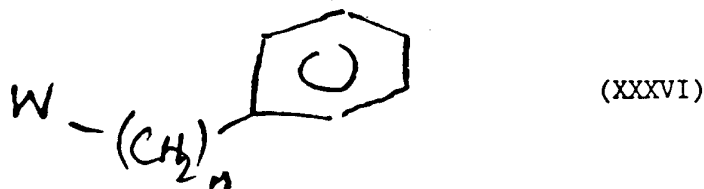
Spojine s formulo (VI), v kateri je X kisik, lahko pripravimo z esterefikacijo ustrezne karboksilne kisline, značilno z obdelavo s tionilkloridom in ustreznim alkoholom pri -10 °C, čemur sledi redukcija estra z uporabo npr. natrijevega borohidrida, v sistemu polarnih topil, kot je etanol/voda, pri 0 °C. Kisline lahko dobimo na tržišču ali pa jo pripravimo iz lahko razpoložljivih izhodnih materialov po postopkih, ki so strokovnjakom znani ali ki jih lahko dobimo iz kemijske literature, npr. s p-nitracijo ustrezne amino kisline z uporabo, npr., konc.H₂SO₄/konc.HNO₃ pri 0 °C.

Spojine s formulo (VIII) lahko pripravimo z odprtjem obroča v spojini s formulo (V), v kateri je n kot je definirano predhodno in je W skupina s formulo (ii), kjer so R, X in Y kot je tu definirano predhodno, npr. z refluktiranjem v 2N vodnem KOH.

Spojine s formulami (III), (VII), (IX) in (X) lahko dobimo na tržišču ali pa jih pripravimo iz lahko razpoložljivih izhodnih materialov s pomočjo postopkov, ki so

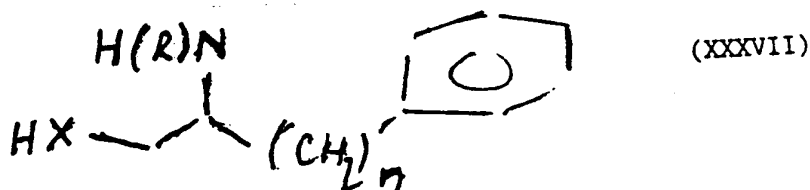
znani strokovnjakom ali ki jih lahko dobimo po kemijski literaturi.

p-Nitro spojine s formulo (V), kjer je W skupina s formulo (i) ali (ii), lahko prav tako pripravimo s p-nitracijo spojine s formulo (XXXVI):

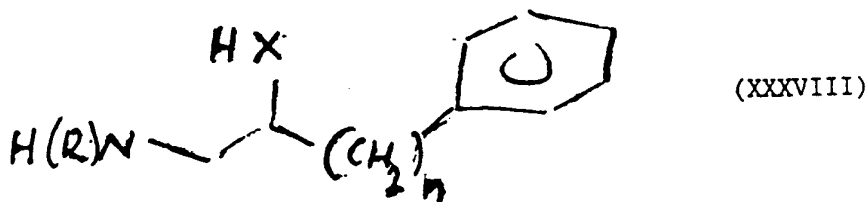


v kateri sta n in W kot je definirano tu predhodno, z uporabo, npr., konc.H₂SO₄/konc.HNO₃ pri 0 °C.

Spojine s formulo (XXXVI) lahko pripravimo z reakcijo spojine s formulo (XXXVII):

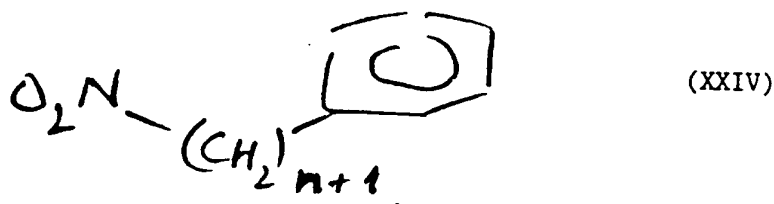


ali (XXXVIII):



kjer so n, R in X kot je tu definirano predhodno, s spojino s formulo (VII), kjer so Y, L in L' kot je tu definirano predhodno, značilno v prisotnosti baze, npr. kalijevega hidroksida, v nepolarnem topilu, kot je toluen.

Spojine s formulama (XXXVII) in (XXXVIII) lahko pripravimo z redukcijo ustreznih nitro spojin, značilno s katalitskim hidrogeniranjem z uporabo, npr. , Pd/C v polarnem topilu, kot je etanol. Nitro spojino, ki ustreza spojini s formulo (XXXVII), lahko pripravimo z reakcijo spojine s formulo (XXIV)



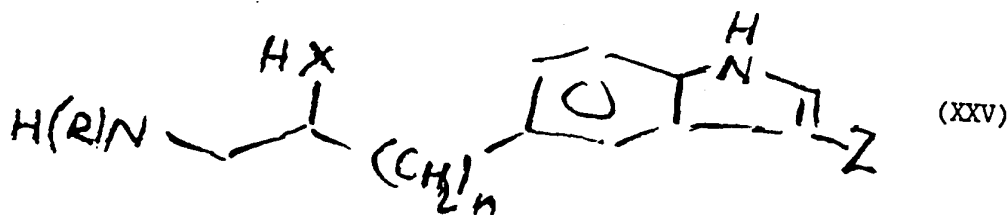
kjer je n kot je tu definirano predhodno, s paraformaldehidom v polarnem aprotičnem topilu, kot je DMF, v prisotnosti baze, npr., natrijevega metoksida, pri $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ali z esterefikacijo ustrezne karboksilne kisline značilno z obdelavo s tionilkloridom in ustreznim alkoholom pri $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, čemur sledi redukcija estrske skupine z uporabo, npr., natrijevega borohidrida, v sistemu polarnih topil, kot je etanol/voda, pri $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Nitro spojino, ki ustreza spojini s formulo (XXXVIII), lahko pripravimo z reakcijo ustreznega aldehida z nitrometanom, značilno v prisotnosti neke baze, npr., natrijevega metoksida, v takšnem polarnem topilu, kot je metanol. Spojino s formulo (XXIV), kislino in aldehyd dobimo lahko tržno ali jih pripravimo iz lahko razpoložljivih izhodnih materialov s postopki, ki so znani strokovnjakom ali ki jih dobimo iz kemijske literature.

p-Nitro spojine s formulo (V), kjer je W skupina s formulo (i), (ii) ali (iii), v kateri je R C_{1-4} -alkil, lahko pripravimo iz ustrezne spojine s formulo (V), kjer je R vodik, z N-alkilacijo z uporabo ustreznega sredstva, kot je ustrezen dialkilsulfat, značilno v prisotnosti baze, npr. natrijevega hidrida, v nepolarnem topilu, kot je THF.

Spojine s formulo (I), kjer je W skupina s formulo (i) ali (ii), lahko dobimo tudi z reakcijo spojine (XV):



ali (XXV):



kjer so n , R , X in Z kot je tu definirano predhodno, s spojino s formulo (VII) v kateri so Y , L in L' kot je definirano predhodno, npr., v primeru, kadar je $L = L' =$ etoksi, s segrevanjem v prisotnosti baze, npr. kalijevega karbonata.

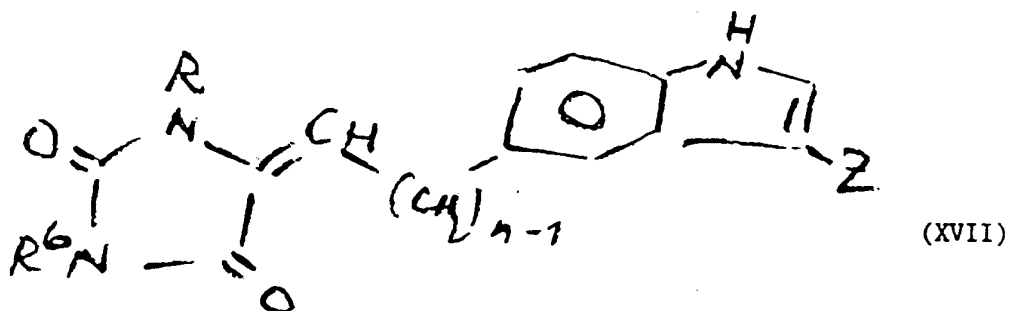
Spojine s formulo (XV), lahko pripravimo z odprtjem obroča v spojini s formulo (I), v kateri sta n in Z kot je definirano predhodno in je W skupina s formulo (i), v kateri so R , X in Y kot je definirano predhodno, npr., z refluktiranjem v 2N vodnem KOH.

Spojine s formulo (XV), kjer je X kisik, lahko pripravimo z esterefikacijo ustrezne karboksilne kisline, značilno z obdelavo s tionilkloridom in ustreznim alkoholom pri $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, čemur sledi redukcija estra z uporabo npr., natrijevega borohidrida, v sistemu polarnih topil, kot je etanol/voda, pri $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Kislino lahko pripravimo z odprtjem obroča v spojini s formulo (XVI):



v kateri so n , R in Z kot je definirano predhodno in je R^6 vodik ali benzil, značilno z refluktiranjem v vodi v prisotnosti baze, npr., barijevega hidroksida.

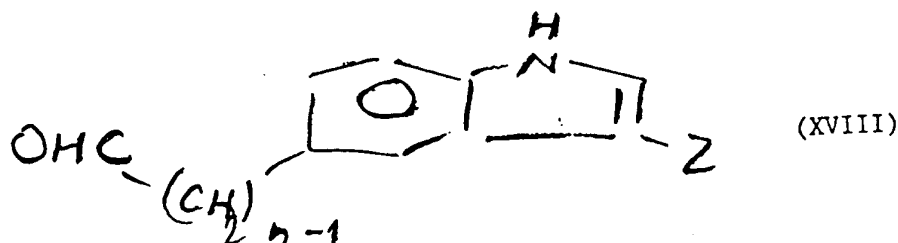
Spojine s formulo (XVI), kjer $n \neq 0$, lahko pripravimo z redukcijo spojine s formulo (XVII)



v kateri so n , R , R^6 in Z kot je definirano predhodno, značilno s katalitskim hidrogeniranjem z uporabo, npr., Pd/C v sistemu polarnih topil, kot je etanol/voda. Alternativno lahko uporabimo enantioselektivno redukcijsko sredstvo, kot je $\text{Rh}(\text{cod})(\text{dipamp})^+\text{BF}_4^-$ (JCS, Chemm. Comm. 275 (1991)) za redukcijo dvojne vezi in s tem za uvedbo kiralnega centra na 4-položaj dioksoimidazolnega obroča. Redukcijski korak lahko uporabimo za konverzijo spojine s formulo (XVII), kjer je Z

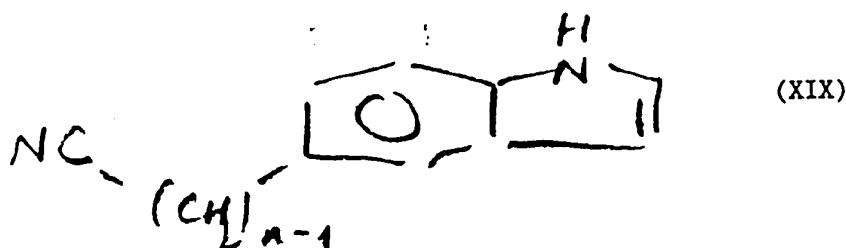
skupina s formulo (v) v spojino s formulo (XVI), kateri je Z skupina s formulo (vi).

Spojine s formulo (XVII) lahko pripravimo z reakcijo spojine s formulo (XVIII):



v kateri sta n in Z kot je tu definirano predhodno, v primeru, kadar je R⁶ vodik, s spojino s formulo (X), v kateri je R kot je tu definirano predhodno, značilno s segrevanjem v ledocetni kislini v prisotnosti amonijevega acetata.

Spojine s formulo (XVIII) lahko pripravimo z redukcijo/hidrolizo ustreznega nitrila, značilno z uporabo Raney niklja in natrijevega hipofosfita v zmesi vode, očetne kisline in piridina. Nitril lahko pripravimo z reakcijo spojine s formulo (XIX):



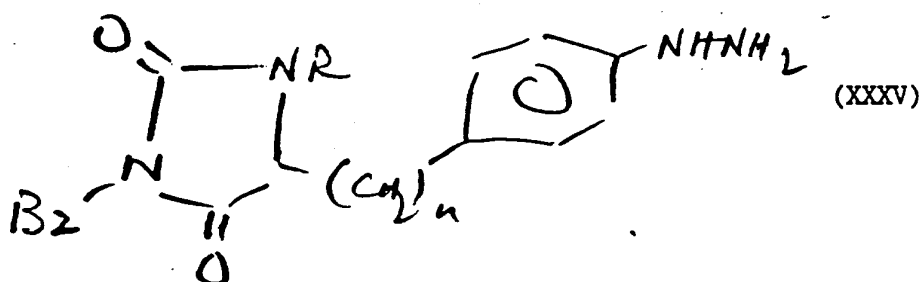
v kateri je n kot je tu definirano predhodno, v primeru, kadar je Z skupina s formulo (v) ali (vi), z ustrežno spojino s formulo (XXVIII):



v kateri je R³ kot je tu definirano predhodno, značilno z refluktiranjem v polarnem topilu, kot je metanol, v prisotnosti baze, npr. kalijevega hidroksida.

Spojine s formulo (XIX) ali (XXVIII) lahko dobimo na tržišču ali pa jih pripravimo iz lahko razpoložljivih izhodnih materialov s postopki, ki so znani strokovnjakom ali ki jih lahko dobimo iz kemijske literature. Spojeine s formulo (XVI), v kateri $n = 0$, lahko dobimo na enak način.

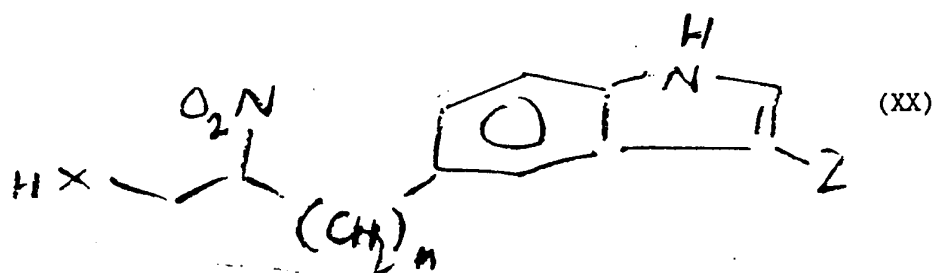
Spojine s formulo (XVI), v kateri je R^6 benzil in je Z skupina s formulo (iv), lahko pripravimo z reakcijo spojine s formulo (XXXV):



v kateri sta n in R kot je definirano predhodno, s spojino s formulo (III), v kateri je L kot je definirano predhodno, značilno z uporabo reakcijskih pogojev, ki so opisani zgoraj za reakcijo (II) z (III).

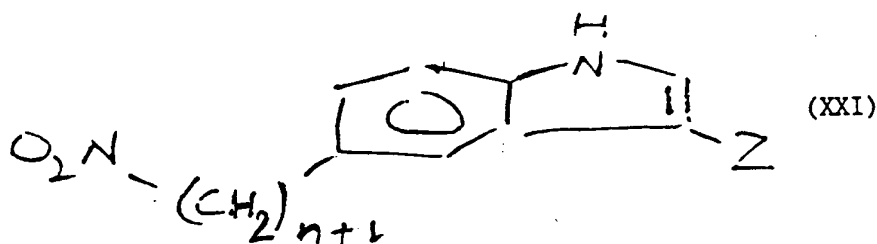
Hidrazine s formulo (XXXV) lahko pripravimo iz ustreznega anilina, značilno z uporabo reakcijskih pogojev, ki so opisani zgoraj za konverzijo (IV) v (II). Anilin lahko pripravimo z redukcijo ustrezne p-nitro spojine, značilno z uporabo reakcijskih pogojev, ki so opisani zgoraj za konverzijo (V) v (IV). p-Nitro spojino lahko pripravimo z reakcijo ustrezne p-nitro amino kisline z benzilizocianatom v prisotnosti baze, npr., kalijevega hidroksida, v polarnem topilu, kot je voda. p-Nitro amino kislino lahko dobimo na tržišču ali jo pripravimo iz lahko razpoložljivih izhodnih materialov po postopkih, ki so znani strokovnjakom ali ki jih lahko dobimo iz kemijske literature, npr. s p-nitracijo ustrezne amino kisline z uporabo, npr., konc. H_2SO_4 /konc. HNO_3 pri $0^\circ C$.

Spojine s formulo (XV), v kateri je R vodik, lahko pripravimo z redukcijo spojine s formulo (XX):



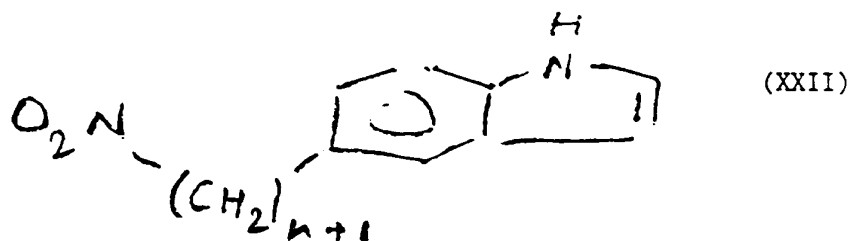
v kateri so n , X in Z kot je definirano predhodno, značilno s katalitskim hidrogeniranjem z uporabo, npr., Pd/C v polarnem topilu, kot je etanol. Enak korak lahko uporabimo za konverzijo spojine s formulo (XX), v kateri je Z skupina s formulo (v), v spojino s formulo (XV), v kateri je Z skupina s formulo (vi).

Spojine s formulo (XX), v kateri je X kisik, lahko pripravimo z reakcijo spojine (XXI):



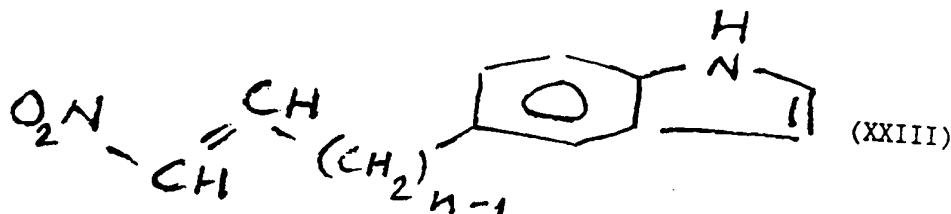
v kateri sta n in Z kot je definirano predhodno, s paraformaldehydom v polarnem aprotičnem topilu kot je DMF, v prisotnosti baze, npr., natrijevega metoksida, pri 0°C .

Spojine s formulo (XXI) lahko pripravimo z reakcijo spojine s formulo (XXII):



v kateri je n kot je tu definirano predhodno, v primeru, kjer je Z skupina s formulo (v) ali (vi), z ustrežno spojino s formulo (XXVIII), v kateri je R^3 kot je definirano predhodno, značilno s segrevanjem v ledocetni kislini.

Spojine s formulo (XXII), v katerih $n \neq 0$, lahko pripravimo z redukcijo spojine s formulo (XXIII):

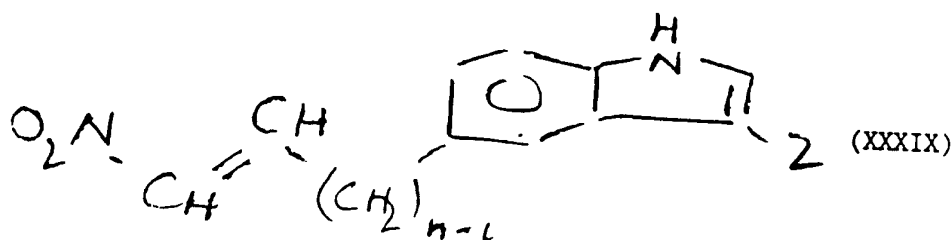


v kateri je n kot je definirano predhodno, z uporabo npr. natrijevega borohidrida in 40 % mas./v vodnega NaOH v polarnem aprotičnem topilu, kot je acetonitril pri 0 °C.

Spojine s formulo (XXIII) lahko pripravimo s segrevanjem ustreznega aldehida z nitrometanom v prisotnosti amonijevega acetata. Aldehid lahko pripravimo iz spojine s formulo (XIX), v kateri je n kot je definirano predhodno, z uporabo reakcijskih pogojev, ki so opisani zgoraj za pripravo spojine s formulo (XVIII) iz ustreznega nitrila.

Spojine s formulo (XXII), kjer je $n = 0$, lahko dobimo na tržišču ali pa jih pripravimo iz lahko razpoložljivih izhodnih materialov s postopki, ki so znani strokovnjakom ali ki jih dobimo na osnovi kemijske literature.

Spojine s formulo (XXI), v kateri $n \neq 0$, lahko prav tako dobimo iz spojine s formulo (XXXIX):



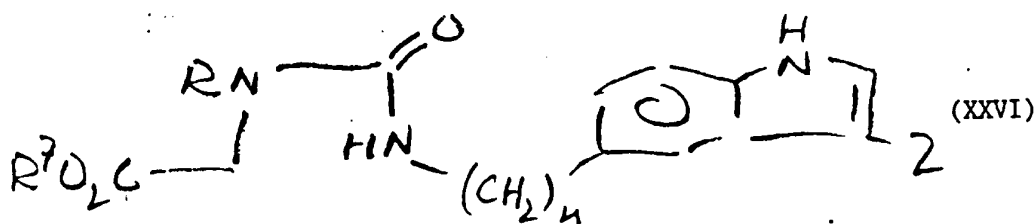
v kateri sta n in Z kot je to definirano predhodno, z uporabo reakcijskih pogojev, ki so analogni tistim uporabljenim za konverzijo (XXIII) v (XXII). Spojine s formulo (XXXIX) lahko pripravimo iz spojine s formulo (XVIII), kjer sta n in Z kot je definirano predhodno, z uporabo reakcijskih pogojev, ki so analogni tistim, uporabljenim za pripravo (XXIII) iz ustreznega aldehida in nitrometana.

Spojine s formulo (XX), kjer je X drugačen od kisika, lahko dobimo tržno ali pa jih pripravimo iz lahko razpoložljivih izhodnih materialov s postopki, ki so znani strokovnjakom ali ki jih dobimo iz kemijske literature. Spojine s formulo (XXV) lahko pripravimo z odprtjem obroča v spojini s formulo (I), kjer sta n in Z kot je definirano predhodno in je W skupina s formulo (ii), kjer so R, X in Y kot je definirano predhodno, npr. z refluktiranjem v 2N vodnem KOH.

Spojine s formulo (I), kjer je W skupina s formulo (i), v kateri je Y žveplo, lahko pripravimo z refluktiranjem spojine s formulo (XV), kjer so n, R in X kot je definirano predhodno, s spojino s formulo (VII), kjer je Y žveplo in sta L in L' kot je definirano predhodno, npr., z N,N'-tiokarbonilimidazolom, značilno v aprotičnem topilu, kot je THF.

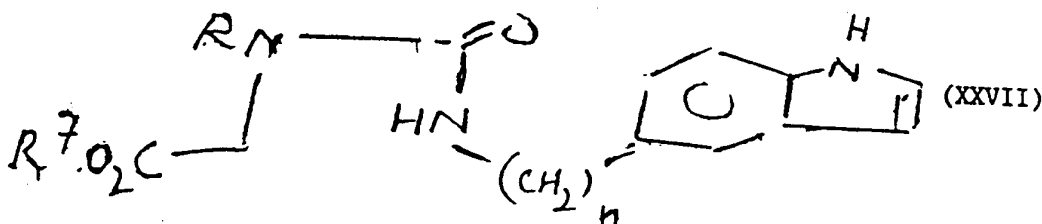
Spojine s formulo (I), kjer je W skupina s formulo (ii), kjer je Y žveplo, lahko pripravimo z refluktiranjem spojine s formulo (XXV), kjer so n, R in X kot je definirano predhodno, s spojino s formulo (VII), kjer je Y žveplo in sta L in L' kot je definirano predhodno, npr., z N,N'-tiokarbonilimidazolom, značilno v aprotičnem topilu kot je THF.

Spojine s formulo (I), kjer je W skupina s formulo (iii) in je Z skupina s formulo (v) ali (vi), lahko prav tako pripravimo s ciklizacijo spojine s formulo (XXVI):



v kateri sta n in R kot je definirano predhodno, je Z skupina s formulo (v) ali (vi) in je $R^7 C_{1-4}$ -alkil, značilno s segrevanjem v vodni kislini, npr., 2N HCl.

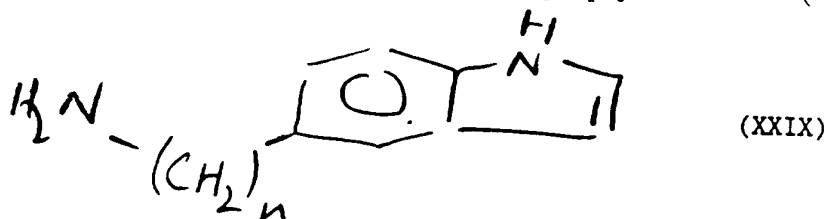
Spojine s formulo (XXVI), v kateri je Z skupina s formulo (v), lahko pripravimo z reakcijo spojine s formulo (XXVII):



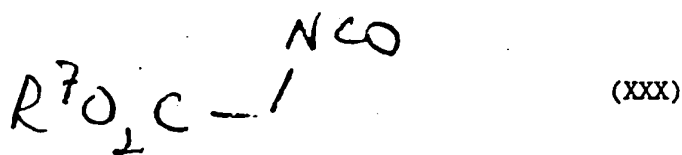
v kateri so n , R in R^7 kot je definirano predhodno, s spojino s formulo (XXVIII), v kateri je R^3 kot je definirano predhodno, značilno s segrevanjem v nevodni kislini, npr., ledocetni kislini.

Spojine s formulo (XXVI), kjer je Z skupina s formulo (vi), lahko pripravimo z redukcijo spojine s formulo (XXVI), kjer je Z skupina s formulo (v), značilno s katalitskim hidrogeniranjem z uporabo, npr., Pd/C v sistemu polarnih topil, kot je nakisan metanol/voda.

Spojine s formulo (XXVII) lahko pripravimo z reakcijo spojine s formulo (XXIX):



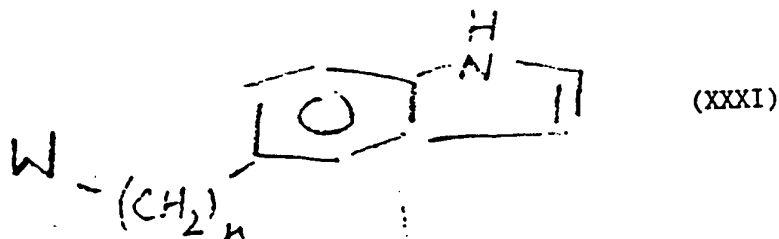
v kateri je n kot je definirano predhodno, s spojino s formulo (XXX):



v kateri je R^7 kot je definirano predhodno, značilno v aprotičnem topilu, kot je DCM.

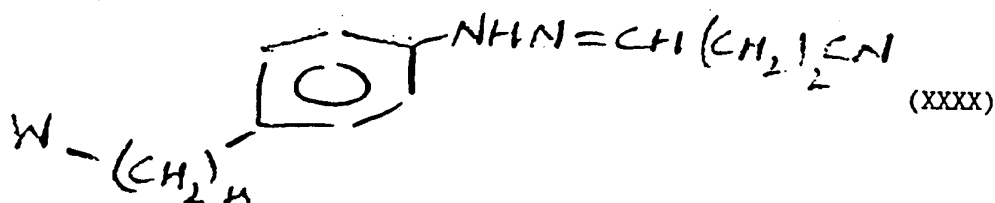
Spojine s formulama (XXIX) in (XXX) lahko dobimo na tržišču ali jih pripravimo iz lahko razpoložljivih izhodnih materialov s postopki, ki so znani strokovnjakom ali ki jih lahko dobimo iz kemijske literature.

Spojine s formulo (I), v kateri je Z skupina s formulo (iv), lahko prav tako pripravimo iz spojine s formulo (XXXI):



v kateri sta n in W kot je opisano predhodno, s postopki, ki so znani strokovnjakom ali jih lahko dobimo iz kemijske literature, npr., z obdelavo s $(\text{COL})_2$, kjer je L ustrežna odhodna skupina, npr., klor, tako da dobimo ustrezno 3-COCOL spojino, ki jo nato lahko obdelamo z HNR^1R^2 , kjer sta R^1 in R^2 kot je definirano predhodno, in reduciramo z uporabo, npr., litijevega aluminijevega hidrida. Alternativno lahko spojino s formulo (XXXI) obdelamo s $\text{CH}_2\text{O}/\text{KCN}$, tako da dobimo ustrezno 3-cianometilno spojino, ki jo lahko nato katalitsko hidrogeniramo preko Raney niklja v prisotnosti HNR^1R^2 kot je tu definirano predhodno.

Predhodno omenjeno 3-cianometilno spojino lahko prav tako pripravimo s ciklizacijo spojine s formulo (XXXX):

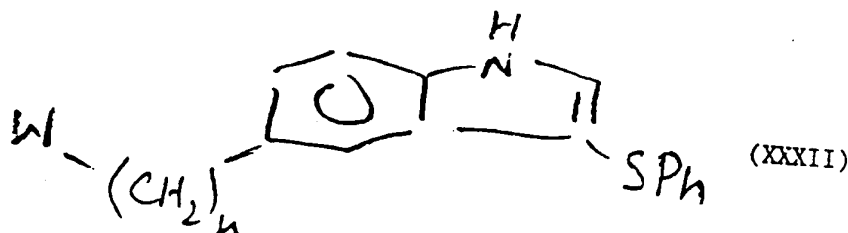


v kateri sta n in W kot je definirano predhodno, značilno z refluktiranjem v aprotičnem topilu kot je kloroform, v prisotnosti polifosfatnega estra.

Spojine s formulo (XXXX) lahko pripravimo z reakcijo spojine s formulo (II), v kateri sta n in W kot je definirano predhodno, s 3-cianopropanalom ali z njegovo karbonilno zaščiteno obliko, kot je dietilacetal, značilno v vodni kislini, npr., razredčeni HCl .

Spojine s formulo (I), kjer je Z skupina s formulo (v), lahko prav tako pripravimo z reakcijo spojine s formulo (XXXI), kjer sta n in W kot je definirano predhodno, s spojino s formulo (XXVIII), kjer je R^3 kot je definirano predhodno, značilno s segrevanjem v ledocetni kislini.

Spojine s formulo (XXXI) lahko pripravimo z redukcijo spojine s formulo (XXXII):



v kateri sta n in W kot je definirano predhodno, značilno s segrevanjem z Raney nikljem v polarnem topilu, kot je IPA (IPA = izo-propil alkohol ali 2-propanol).

Spojine s formulo (XXXII) lahko pripravimo z reakcijo hidrazina s formulo (II), v kateri sta n in W kot je definirano predhodno, s feniltioacetildehydom ali z njegovo karbonilno zaščiteno obliko, npr. dietilacetalom, v polarnem topilu, kot je nakisani etanol.

Spojine s formulo (I), v kateri je Z skupina s formulo (vi), lahko prav tako pripravimo z redukcijo spojine s formulo (I), v kateri je Z skupina s formulo (v), značilno s katalitskim hidrogeniranjem z uporabo, npr., Pd/C v sistemu polarnih topil, kot je nakisan metanol/voda.

Za boljše razumevanje izuma so kot ponazoritev podani naslednji primeri.

SINTEZNI PRIMERI

Sintezni primer 1

Priprava (S)-2-[5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indol-3-il]etilamin

(a) (S)-Metil-4-nitrofenilacetat hidroklorid

Metanol (110 ml) obdelamo po kapljicah s tionilkloridom (26,3 g) pri $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ in L-4-nitrofenilalaninom (Fluka, 21,7 g) ki ga dodamo v dobljeno raztopino kot trdno snov. Zmes mešamo preko noči pri sobni temperaturi in metanol odstranimo v vakuumu, tako da dobimo želeni produkt kot svetlo rumeno trdno snov (21,2 g).

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

Produkt iz koraka (a) (21,2 g) raztopimo v etanolu/vodi (190 ml, 100/90 v/v) in raztopino po kapljicah pri $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ dodamo k mešani raztopini natrijevega borohidrida (13,0 g) v etanolu/vodi (190 ml, 100/90 v/v). Nastalo zmes refluktiramo 2,5 ure, jo ohladimo in oborino odfiltriramo. Etanol delno odločimo iz filtrata v vakuumu in dobljeno oborino filtriramo in posušimo tako, da dobimo želeni produkt kot svetlorumeno trdno snov (7,5 g).

(c) (S)-4-(4-Nitrobenzil)-1,3-oksazolidin-2-on

Produkt iz koraka (b) (4,9 g) suspendiramo v toluenu, suspenzijo ohladimo na 0 °C in po kapljicah dodamo raztopino kalijevega hidroksida (7,0 g) v vodi (56 ml). K nastali raztopini dodamo v teku 30 minut po kapljicah raztopino fosgena (62,5 ml) 12 % mas./v raztopina v toluenu) in mešanje nadaljujemo 1 uro. Zmes ekstrahiramo z etilacetatom in ekstrakte izperemo s slanico, jih posušimo in uparimo v vakuumu, tako da dobimo rumeno olje. Kristalizacija iz etilacetata da zeleni produkt kot svetlorumene kristale (2,3 g).

(d) (S)-4-(4-Aminobenzil)-1,3-oksazolidin-2-on hidroklorid

Suspenzijo produkta iz koraka (c) (0,79 g) in 10 % paladija na ogljiku (0,26 g) v zmesi etanola (15 ml), vode (11 ml), etilacetata (2,0 ml) in vodne 2N HCl (2,3 ml) mešamo pod tlakom vodika 0,1 MPA dokler poraba ne preneha. Zmes filtriramo skozi Hyflo (Hyflo = filtrirni pripomoček s polnim tržnim imenom Hyflo Super Cel™) in nato filtrat uparimo v vakuumu, tako da dobimo zeleni produkt kot svetlorumeno peno (0,79 g).

(e) (S)-4-(4-Hidrazinobenzil)-1,3-oksazolidin-2-on hidroklorid

Produkt iz koraka (d) (0,79 g) suspendiramo v vodi (4,8 ml) in po kapljicah dodamo konc.HCl (8,1 ml). Dobljeno zmes ohladimo na -5 °C in k mešani zmesi v teku 15 minut po kapljicah dodamo raztopino natrijevega nitrita (0,24 g) v vodi (2,4 ml), čemur sledi 30 minutno mešanje pri -5 do 0 °C. Nato v teku 15 minut, pri 0 °C, raztopino dodamo k mešani raztopini kositrovega (II) klorida (3,8 g) v konc. HCl (6,9 ml), čemur sledi mešanje pri sobni temperaturi 3 ure. Raztopino uparimo v vakuumu in ostanek trituriramo z etrom, da dobimo zeleni produkt kot svetlo rumeno trdno snov (0,96 g).

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

Produkt iz koraka (e) (0,84 g) raztopimo v etanolu/vodi (125 ml, 5:1) in raztopino obdelamo s 4-klorobutanal dimetilacetalom (JACS 1365 (1951) (0,52 g). Zmes refluktiramo 2 uri, topilo odstranimo v vakuumu in ostanek eluiramo preko kolone silicijevega dioksida z uporabo DCM/EtOH/NH₄OH (30:8:1) kot eluenta. Želeni produkt dobimo kot brezbarvno olje (0,21 g).

Sol sinteznega primera 1Maleat

Etanolno maleinsko kislino (1,0 ekv.) po kapljicah dodamo v prosto bazo (0,21 g) in etanol v vakuumu uparimo. Dobljeno gumo liofiliziramo iz vode, tako da dobimo zeleni produkt kot bel liofilat (0,22 g) $[\alpha]_D^{21} -5,92^\circ$ ($c = 0,3$, MeOH;) (tu in v nadaljevanju se c nanaša na koncentracijo, pri kateri je izvedena meritev optične rotacije in navedena količina so grami spojine na 100 ml topila - v danem primeru metanola).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 2,7-3,5 (6H, m, CH_2), 3,35 (2H, s, NH_2), 4,05 (2H, m, CH_2), 4,25 (1H, m, CH), 6,05 (2H, s, maleinska kislina), 6,98 (1H, d, Ar), 7,2 (1H, s, Ar), 7,3 (1H, d, Ar), 7,4 (1H, s, Ar), 7,75 (1H, s, NH) in 10,9 (1H, s, NH).

Mikroanaliza: C 55,03 (54,96), H 5,54 (5,85), N 10,30 (10,68)

Sintezni primer 2Priprava (S)-N,N-dimetil-2-[5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indol-3-il]etilamina 0,9 izopropanolata 0,5 hidrata

Raztopino formaldehida (0,03 g) v metanolu (1,8 ml) dodamo k raztopini proste baze iz koraka (f) sinteznega primera 1 (0,12 g) in natrijevega cianoborohidrida (0,04 g) v zmesi metanola (5,5 ml) ter ledocetne kisline (0,14 g) in dobljeno zmes mešamo preko noči pri sobni temperaturi. Z uporabo vodnega K_2CO_3 pH naravnamo na 8,0 in zmes ekstrahiramo z etilacetatom. Združene ekstrakte speremo s slanico, posušimo in uparimo, tako da dobimo brezbarvno olje (0,14 g), ki ga kristaliziramo iz izopropanola, tako da dobimo zeleni produkt kot belo kristalno snov (0,10 g), tal. 139-141 °C.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 2,2 (6H, s, NMe_2), 2,5 (2H, m, CH_2Ar), 2,7-3,0 (4H, m, CH_2), 4,1 (2H, m, CH_2O), 4,3 (1H, m, CH), 6,9 (1H, d, Ar), 7,1 (1H, s, Ar), 7,3 (1H, d, Ar), 7,4 (1H, s, Ar), 7,7 (1H, s, NHCO) in 10,7 (1H, s, NH).

Mikroanaliza: C 64,26 (64,11), H 8,28 (8,34), N 12,02 (12,00)

$[\alpha]_D^{22} -5,79^\circ$ ($c = 0,5$, MeOH)

Soli sinteznega primera 2

Maleat

Raztopino maleinske kisline (0,17 g) v etanolu (5 ml) dodamo k raztopini proste baze (0,5 g) v etanolu (5 ml). Zmes uparimo v vakuumu in nastalo olje trituriramo z etrom in metanolom, tako da dobimo maleatno sol kot belo trdno snov, ki jo prekriztaliziramo iz etanola (0,45 g), tal. 151-152 °C.

Hidroklorid

Etrsko HCl (1,1 ekv.) dodamo z dokapavanjem v mešano raztopino proste baze (0,35 g) v metanolu (1 ml) pri 0 °C. Hidrokloridna sol se obori kot olje. Zmes uparimo v vakuumu in dobljeno peno kristaliziramo iz izopropanola, tako da dobimo želeni produkt kot belo trdno snov (0,36 g), tal. 118-120 °C, $[\alpha]_D^{23} -9,35$ (c = 0,31, voda).

Sukcinat

Raztopino jantarne kisline (0,36 g) v etanolu (10 ml) dodamo v raztopino proste baze (1,0 g) v etanolu (10 ml). Zmes uparimo v vakuumu in nastalo peno trituriramo z izopropanolom, tako da dobimo sukcinatno sol kot belo trdno snov (1,0 g), tal. 122-123 °C.

Benzoat

Raztopino benzojeve kisline (0,37 g) v etanolu (10 ml) dodamo v raztopino proste baze (1,0 g) v etanolu (10 ml). Zmes uparimo v vakuumu in preostalo peno kristaliziramo iz etilacetata, tako da dobimo benzoatno sol kot belo trdno snov (0,74 g), tal. 90-92 °C.

Sintezni primer 3Alternativna priprava (S)-N,N-dimetil-2-[5-(2-okso-1,3-oksazolidinilmetil)-1H-indol-3-il]etilamina 0,9 izopropanolata 0,5 hidrata

4-dimetilaminobutanal dimetilacetal (Croatica Chemica Acta **36**, 103 (1964), 3,9 g) dodamo v raztopino produkta iz koraka (e) iz sinteznega primera 1 (10,4 g) v zmesi očetne kisline (50 ml) in vode (150 ml) ter dobljeno zmes refluktiramo 4,5 ure. Zmes ohladimo, uparimo v vakuumu in ostanek eluiramo skozi kolono silicijevega dioksida z uporabo DCM/EtOH/NH₄OH (50:8:1) kot eluenta, tako da dobimo želeni produkt kot svetlorumeno olje, ki ga kristaliziramo iz izopropanola kot belo kristalno snov (3,5 g), tal. 138-140 °C. ¹H NMR, mikroanaliza in [α]_D so kot za produkt iz sinteznega primera 2.

Sintezni primer 4Priprava (±)-3-(1-metil-4-piperidil)-5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-il-metil)-1H-indola(a) 3-(1-Metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-1H-indol-5-karbonitril

5-cianoindol (Aldrich, 20,0 g) dodamo v raztopino KOH (22,4 g) v metanolu (200 ml). Nato z dokapavanjem dodamo N-metil-4-piperidon (Aldrich, 40,4 g) in dobljeno zmes refluktiramo 4 ure, jo nato ohladimo in vlijemo v vodo. Dobljeno raztopino filtriramo in posušimo, da dobimo želeni produkt kot svetloroza kristalno trdno snov (32,6 g).

(b) 3-(1-Metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-1H-indol-5-karbaldehid

Raney nikelj (okoli 10 g) dodamo v raztopino produkta iz koraka (a) (5,0 g) in natrijevega hipofosfita (6,0 g) v zmesi vode (25 ml), ledocetne kisline (25 ml) in piridina (50 ml) pri 45 °C. Dobljeno zmes mešamo pri 45 °C 1 uro, jo ohladimo in naalkalimo na pH 9 z 0,88 NH₄OH. Zmes filtriramo skozi Hyflo in filtrat ekstrahiramo s kloroformom. Kloroformske ekstrakte posušimo in uparimo v vakuumu, tako da dobimo želeni produkt kot belkasto trdno snov, ki jo prekrizaliziramo iz etanola (2,4 g).

- (c) 5-[3-(1-Metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-1H-indol-5-il]metilen]-2,4-imidazolidindion

Zmes produkta iz koraka (b) (2,4 g), hidantoina (Aldrich, 0,98 g) in amonijevega acetata (0,74 g) v ledocetni kislini (2,4 ml) segrevamo pri 120 °C 4 ure. Zmes ohladimo in dobljeno oborino filtriramo in posušimo, tako da dobimo želeni produkt kot rumeno trdno snov (2,4 g).

- (d) (±)-5-(2,5-Diokso-4-imidazolidinilmetil)-3-(1-metil-4-piperidil)-1H-indol

Produkt iz koraka (c) (2,4 g) suspendiramo v zmesi vode (100 ml) in etanola (200 ml) in dodamo 10 mas. %/v Pd/C (0,25 g). Zmes mešamo pod tlakom 0,1 MPa 17 ur, dokler ni poraba popolna. Zmes filtriramo skozi Hyflo in filtrat uparimo v vakuumu, tako da dobimo želeni produkt kot brezbarvno trdno snov (2,4 g).

- (e) (±)-3-[3-(1-Metil-4-piperidil)-1H-indol-5-il]alanin

Raztopino produkta iz koraka (d) (2,4 g) in barijevega hidroksida hidrata (8,4 g) v vodi (50 ml) refluktiramo 72 ur, jo nato ohladimo in uparimo v vakuumu. Ostanek zberemo v metanolu in filtriramo, tako da ločimo barijeve soli. Filtrat uparimo v vakuumu, ostanek raztopimo v vodi in dodamo suhi led, da oborimo barijev karbonat. Le-tega odfiltriramo in filtrat uparimo v vakuumu, tako da dobimo želeni produkt kot rumeno peno (1,3 g).

- (f) (±)-Metil-3-[3-(1-metil-4-piperidil)-1H-indol-5-il]-alanat

Raztopino produkta iz koraka (e) (6,2 g) v metanolu (40 ml) dodamo z dokapavanjem v raztopino tionilklorida (2,9 ml) v metanolu (35 ml) pri -10 °C. Dobljeno zmes mešamo preko noči pri sobni temperaturi, jo nato uparimo v vakuumu in ostanek eluiramo skozi kolono silicijevega dioksida ob uporabi DCM/EtOH/NH₄OH (30:8:1) kot eluenta. Eluat uparimo v vakuumu tako da dobimo želeni produkt kot rumeno peno (4,8 g).

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

Raztopino produkta iz koraka (f) (4,8 g) v vodi (20 ml) in etanolu (20 ml) dodamo z dokapavanjem v suspenzijo natrijevega borohidrida (0,61 g) v zmesi vode (20 ml) in etanola (20 ml) pri 0 °C. Dobljeno zmes refluktiramo 3 ure, jo nato uparimo v vakuumu in ostanek eluiramo skozi kolono silicijevega dioksida ob uporabi DCM/EtOH/NH₄OH (30:8:1) kot eluenta. Eluat uparimo v vakuumu, tako da dobimo zeleni produkt kot brezbarvno peno (1,6 g).

(h) (±)-3-(1-Metil-4-piperidil)-5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indol

Zmes produkta iz koraka (g) (1,6 g), dietilkarbonata (0,73 ml) in kalijevega karbonata (0,08 g) segrevamo pri 130 °C 5 ur. Zmes ohladimo, prevzamemo v metanol in netopen kalijev karbonat filtriramo. Filtrat uparimo v vakuumu in ostanek eluiramo skozi kolono silicijevega dioksida ob uporabi DCM/EtOH/NH₄OH (30:8:1) kot eluenta. Eluat uparimo v vakuumu in ostanek prekrizaliziramo iz izopropanola/etra, tako da dobimo zeleni produkt kot brezbarvno kristalno snov (1,1 g), tal. 191-192 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1,6-1,8 (2H, 2 x CHNMe), 1,8-2,1 (4H, 2 x CH₂), 2,2 (3H, s, NMe), 2,6-3,0 (2H, 2 x CHNMe; 1H, CH; 2H, CH₂Ar), 3,9-4,1 (2H, m, CH₂O), 4,2-4,4 (1H, m, CHN), 6,9 (1H, d, Ar), 7,1 (1H, d, Ar), 7,3 (1H, d, Ar), 7,4 (1H, s, Ar), 7,8 (1H, s, NHCO) in 10,7 (1H, s, NH).

Sol sinteznega primera 4Hidroklorid

Konc. HCl (1,0 ekv.) dodamo z dokapavanjem v mešano raztopino proste baze (1,1 g) v etanolu (5 ml) pri 5 °C. Dodatek etra v dobljeno zmes obori zeleni produkt kot belo trdno snov (1,1 g), tal. 235-236 °C (razp.).

Sintezni primer 5Alternativna priprava (\pm)-3-(1-metil-4-piperidil)-5-(1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indola(a) 1H-Indol-5-karbaldehid

Raney nikelj (6,7 g) dodamo v raztopino 5-cianoindola (Aldrich, 10,0 g) in natrijevega hipofosfita (20,0 g), v zmesi vode (73 ml), ledocetne kisline (73 ml) in piridina (145 ml) pri 45 °C. Dobljeno zmes mešamo na 45 °C 2 uri, jo nato ohladimo in filtriramo skozi Hyflo. Filtrat razredčimo z vodo in ekstrahiramo z etilacetatom. Združene ekstrakte speremo z vodo, z 10 %-no vodno citronsko kislino, 1N vodno HCl, z vodo in s slanico, posušimo in uparimo v vakuumu, tako da dobimo želeni produkt kot trdno snov, rjavorumene barve, ki jo rekristaliziramo iz kloroforma (7,5 g).

(b) 5-(2-Nitroetenil)-1H-indol

Zmes produkta iz koraka (a) (7,5 g), amonijevega acetata (1,5 g) in nitrometana (77 ml) segrevamo na 110 °C 2 uri, jo nato ohladimo in uparimo v vakuumu. Ostanek trituriramo z vodo, tako da dobimo želeni produkt, kot rumeno trdno snov, ki jo filtriramo in posušimo (9,2 g).

(c) 5-(2-Nitroetil)-1H-indol

Raztopino natrijevega borohidrida (2,0 g) in 40 mas.%/v vodnega NaOH dodamo z dokapavanjem v raztopino produkta iz koraka (b) v acetonitrilu (55 ml) pri 0 °C. pH vzdržujemo pri 3-6 s periodičnimi dodatki 2N vodne HCl. Nastalo raztopino mešamo pri 0 °C 2 uri, jo nato razredčimo z vodo in ekstrahiramo z DCM. Združene ekstrakte speremo s slanico, posušimo in uparimo v vakuumu, da dobimo rumeno olje, ki ga eluiramo skozi kolono silicijevega dioksida z uporabo kloroforma kot eluenta, tako da dobimo želeni produkt kot svetlorumeno olje (0,78 g).

(d) 3-(1-Metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-5-(2-nitroetil)-1H-indol

N-metil-4-piperidon (Aldrich, 4,2 g) dodamo v raztopino produkta iz koraka

(c) (2,3 g) v ledocetni kislini (35 ml) pri 100 °C. Dobljeno raztopino segrevamo na 100 °C 1 uro, jo ohladimo in vlijemo v zmes 0,88 NH₄OH (61 ml) in ledu (61 g). Dobljeno trdno snov filtriramo, jo posušimo in prekristaliziramo iz etanola, tako da dobimo želeni produkt kot belo trdno snov (1,6 g).

(e) (±)-3-[3-(1-Metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-1H-indol-5-il]-2-amino-1-propanol

K raztopini produkta iz koraka (d) (1,5 g) v DMF (15 ml) dodamo pri 0 °C natrijev metoksid (0,30 g). K nastali raztopini po kapljicah dodamo suspenzijo paraformaldehida (0,19 g) v DMF (20 ml). Nastalo zmes mešamo pri 0 °C 1,5 ure, jo nato vlijemo v vodo in ekstrahiramo z etilacetatom. Združene ekstrakte speremo z vodo in slanico, posušimo in uparimo v vakuumu, tako da dobimo rumeno olje, ki ga eluiramo preko kolone silicijevega dioksida z uporabo DCM/EtOH/NH₄OH (50:8:1) kot eluenta, tako da dobimo želeni produkt kot belkasto trdno snov (0,85 g), ki jo prekristaliziramo iz etanola.

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

Produkt iz koraka (e) (0,08 g) raztopimo v etanolu (25 ml) in dodamo 10 mas./mas. Pd/C (0,23 g). Zmes mešamo pod tlakom vodika 0,1 MPa 7 ur, dokler ni poraba končana. Zmes filtriramo skozi Celite in filtrat uparimo v vakuumu, tako da dobimo želeni produkt kot brezbarvno olje, ki ga eluiramo skozi kolono silicijevega dioksida ob uporabi DCM/EtOH/NH₄OH (50:8:1) kot eluenta.

(g) (±)-3-(1-Metil-4-piperidil)-5-(1,3-oksazolidin-4-il-metil)-1H-indol

Zmes produkta iz koraka (f) (1,6 g), dietilkarbonata (0,71 g) in kalijevega karbonata (0,08 g) segrevamo na 130 °C 5 ur. Zmes ohladimo, prevzamemo v metanol in netopni kalijev karbonat filtriramo. Filtrat uparimo v vakuumu in ostanek eluiramo skozi kolono silicijevega dioksida ob uporabi DCM/EtOH/NH₄OH (30:8:1) kot eluenta, tako da dobimo brezbarvno peno, ki jo kristaliziramo iz izopropnaola/etra, tako da dobimo želeni produkt kot brezbarvno kristalno trdno snov (1,1 g), tal. 191-192 °C. ¹H NMR in mikroanaliza kot za produkt sinteznega primera 4.

Sintezni primer 6Priprava (R)-2-[5-(1-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indol-3-il]etilamina(a) (R)-4-(4-Nitrobenzil)-1,3-oksazolidin-2-on

Raztopino D-4-nitrofenilalanina (Fluka, 53 g) v dimetoksietanu (250 ml) segrevamo na 67 °C in dodamo $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (Aldrich, 37 ml) v teku 1 ure. Dobljeno raztopino mešamo pri 67 °C 1 uro, jo nato segrejemo na 80 °C in v teku 1 ure pri 80-95 °C dodamo $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (Aldrich, 40 ml). Dobljeno raztopino segrevamo na 85 °C 4 ure, jo nato ohladimo in dodamo metanol (40 ml). Raztopino segrejemo na 85 °C in topila odločimo z destilacijo na 1/3 prvotne mase. 6 N vodne NaOH (136 ml) dodamo k vroči raztopini, ki jo nato segrevamo na 85 °C 0,5 ure, jo ohladimo in dodamo DCM (100 ml). Raztopino ohladimo na -15 do -10 °C in dodamo raztopino triklorometilkloroformiata (Aldrich, 18,2 ml) v DCM (23 ml) pod -10 °C. pH vzdržujemo na 9-11 s periodičnim dodajanjem 6N vodnega NaOH. Dobljeno raztopino mešamo pri sobni temperaturi 1 uro, jo nato razredčimo z vodo in ekstrahiramo z DCM. Združene ekstrakte izperemo z vodo in s slanico, posušimo in uparimo v vakuumu, tako da dobimo želeni produkt kot svetlo rjavo trdno snov, ki jo prekristaliziramo iz etilacetata, da dobimo svetlorumeno trdno snov (35 g), tal. 113-115 °C, $[\alpha]_D^{21} +46,47^\circ$ (c = 0,56, MeOH).

(b) (R)-4-(4-Aminobenzil)-1,3-oksazolidin-2-on hidroklorid

Produkt iz koraka (a) (10,0 g) suspendiramo v zmesi vode (120 ml), etanola (60 ml) in 2N vodne HCl in dodamo 10 % mas./mas. Pd/C. Zmes mešamo pod tlakom vodika 0,1 MPa 8 ur, dokler ni poraba popolna. Zmes filtriramo skozi Hyflo in filtrat uparimo v vakuumu, tako da dobimo želeni produkt kot brezbarvno steklo (10,3 g).

(c) (R)-4-(4-Hidrazinobenzil)-1,3-oksazolidin-2-on hidroklorid

Produkt iz koraka (b) (10,3 g) suspendiramo v vodi (53 ml) in dodamo z dokapavanjem konc. HCl (106 ml). Dobljeno zmes ohladimo na -5 °C in dodamo z dokapavanjem raztopino natrijevega nitrita (3,2 g) v vodi (30 ml) v mešano zmes v teku 15 minut, nakar sledi 30 minutno mešanje pri -5 do 0 °C.

Raztopino nato dodamo pri 0 °C v teku 15 minut k mešani raztopini kositrovega (II) klorida (51 g) v konc. HCl (91 ml), čemur sledi triurno mešanje pri sobni temperaturi. Raztopino uparimo v vakuumu in preostanek trituriramo z etrom, tako da dobimo zeleni produkt kot svetlorumeno trdno snov (11 g).

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

Produkt iz koraka (c) (8,8 g) raztopimo v etanolu/vodi (500 ml) 5:1 v/v) in raztopino obdelamo s 4-klorobutanal dimetilacetalom (J. Amer.Chem.Soc. 1935 (1951), 5,5 g). Zmes refluktiramo 2 uri, topilo odločimo v vakuumu in ostanek eluiramo skozi kolono silicijevega dioksida ob uporabi DCM/EtOH/NH₄OH (30:8:1 v/v/v) kot eluenta. Želeni produkt dobimo kot svetlorumeno olje (0,60 g).

Sol sinteznega primera 6

Hidroklorid

Konc. HCl (0,06 ml) z dokapavanjem dodamo v mešano raztopino proste baze (0,16 g) v etanolu (2 ml) pri 0 °C. Hidrokloridna sol se obori kot snov rumenkasto rjave barve, tal. 269-271 °C, $[\alpha]_D^{21} +5,88^\circ$ (c = 0,27, MeOH).

Sintezni primer 7

Priprava (R)-N,N-dimetil-2-[5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indol-3-il]etilamina

Raztopino 35 %-ne mas./v vodnega formaldehida (0,3 ml) v metanolu (2,0 ml) dodamo v raztopino produkta iz koraka (d) sinteznega primera 6 (0,44 g) in natrijevega cianoborohidrida (0,13 g) v zmesi metanola (8,5 ml) in ledocetne kisline (0,51 g) pri 10 °C in nastalo zmes mešamo pri sobni temperaturi 2,5 ure. Dodamo 2N vodni NaOH (1,3 ml), nato natrijev borohidrid (0,19 g) in nato 2N vodna HCl (1,3 ml). Metanol uparimo v vakuumu in preostalo raztopino razredčimo z vodo, privedemo na pH 7 s trdnim kalijevim karbonatom in izperemo z etilacetatom. Dodamo še kalijevega karbonata do pH 11 in raztopino ekstrahiramo z etilacetatom.

Združene ekstrakte uparimo v vakuumu, tako da dobimo želeni produkt kot belo peno (0,45 g).

Sol sinteznega primera 7

Hidroklorid

Konc. HCl (0,16 ml) dodamo z dokapavanjem v mešano raztopino proste baze (0,45 g) v etanolu (4,5 ml) pri 0 °C. Zmes uparimo v vakuumu in dobljeno peno trituriramo z etilacetatom, tako da dobimo želeni produkt kot belo trdno snov, tal. 130 °C, $[\alpha]_D^{21} +5,15^\circ$ (c = 0,77, MeOH).

Sintezni primer 8

Priprava (S)-N,N-dimetil-2-[5-(2-tia-1,3-oksazolidin-4-il-metil)-1H-indol-3-il]-etilamin hidroklorida

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

Raztopino hidrokloridne soli produkta iz sinteznega primera 2 (0,33 g) v 2N vodnem KOH (10 ml) refluktiramo 4 ure, nakar jo ohladimo in ekstrahiramo z etilacetatom. Združene ekstrakte posušimo in uparimo v vakuumu, tako da dobimo želeni produkt kot brezbarvno olje (0,25 g).

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

Raztopino N,N'-tiokarbonilimidazola (Aldrich, 0,21 g) v THF (4 ml) dodamo z dokapavanjem v mešano raztopino produkta iz koraka (a) (0,31 g) v THF (4 ml) in zmes refluktiramo 23 ur, jo nato ohladimo in uparimo v vakuumu. Ostanek kromatografiramo preko kolone silicijevega dioksida z uporabo DCM/EtOH/NH₄OH (20:8:1) kot eluenta, tako da dobimo želeni produkt kot brezbarvno olje.

Sol sinteznega primera 8Hidroklorid

1 M etanolno HCl (1,0 ekv.) dodamo z dokapavanjem v prosto bazo in etanol uparimo v vakuumu. Dobljeno gumo liofiliziramo iz vode, da dobimo želeni produkt kot belo trdno snov (0,17 g), tal. 133-136 °C (se omehča 128 °C)

$[\alpha]^{24,5}_D -29,8^\circ$ (c = 0,5, voda).

Sintezni primer 9Priprava (S)-2-[5-(3-metil-2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indol-3-il]-etilamin hidroklorida(a) (S)-3-Metil-4-(4-nitrobenzil)-2-oksazolidinon

Natrijev hidrid (0,80 g kot 60 % mas./mas. disperzija v olju) dodamo pri sobni temperaturi v mešano raztopino produkta iz koraka (c) sinteznega primera 1 (4,4 g) v suhem THF (150 ml). Zmes mešamo 1,5 ure, nato dodamo dimetil-sulfat (2,1 ml) in mešanje nadaljujemo še 16 ur. Dodamo še natrijevega hidrida (0,40 g) in mešanje nadaljujemo še 2 uri. Zmes uparimo v vakuumu in ostanek suspendiramo v etilacetatu in filtriramo. Filtrat uparimo v vakuumu in ostanek kristaliziramo iz etil acetata/heksana, tako da dobimo želeni produkt kot rumene kristale (3,7 g), tal. 146-147 °C, $[\alpha]^{23}_D +64,5^\circ$ (c = 1,0, MeOH).

(b) (S)-3-Metil-4-(4-aminobenzil)-2-oksazolidinon hidroklorid

Suspencijo produkta iz koraka (a) (4,0 g) in 10 % mas./v Pd/C (0,20 g) v zmesi etanola (70 ml) in razredčene HCl (2N vodna HCl (12 ml) + voda (55 ml)) hidrogeneramo na 2379 kPa 1 uro. Zmes filtriramo skozi Hyflo in filtrat uparimo v vakuumu, tako da dobimo želeni produkt kot peno.

(c) (S)-3-Metil-4-(4-hidrazinobenzil)-2-oksazolidinon hidroklorid

Raztopino produkta iz koraka (b) (4,1 g) v vodi (24 ml) ohladimo na -5 °C in dodamo konc. HCl (40 ml). Nato dodamo raztopino natrijevega nitrita (1,2 g)

v vodi (12 ml) in mešanje nadaljujemo 0,5 ure. Dobljeno raztopino dodamo z dokapavanjem pri $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ na mešano raztopino kositrovega klorida dihidrata (18,8 g) v konc. HCl (34 ml). Dobljeno zmes mešamo pri $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 2,5 ure in jo nato uparimo v vakuumu. Ostanek prevzamemo v vodo, privedemo na pH 2,5 z uporabo 10 N vodnega NaOH in filtriramo. Filtrat uparimo v vakuumu in ostanek trituriramo z etanolom in filtriramo. Filtrat uparimo v vakuumu, tako da dobimo želeni produkt kot peno.

(d) (S)-2-[5-(3-Metil-2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indol-3-il]-etilamin hidroklorid

4-klorodimetilacetal (J. Amer. Chem. Soc. 1365 (1951), 2,3 g) dodamo v mešano raztopino produkta iz koraka (c) (4,4 g) v etanolu/vodi (150 ml/30 ml) in zmes refluktiramo 2 uri. Ohlajeno zmes uparimo v vakuumu in ostanek eluiramo skozi kolono silicijevega dioksida z uporabo DCM/MeOH/NH₄OH (60:8:1) kot eluenta, tako da dobimo rjavo olje (1,7 g). Del tega (0,25 g) prevzamemo v etanol in obdelamo s prebitkom HBr v očetni kislini (pribl. 45 % mas./v). Nastalo raztopino uparimo v vakuumu in preostanek trituriramo z etrom, nato kristaliziramo iz etanola/heksana, tako da dobimo želeni produkt kot svetlorumene kristale (0,14 g), tal. $203\text{-}205\text{ }^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +29,9^{\circ}$ ($c = 0,5$, MeOH). Elementna analiza in ¹H NMR sta konsistentna s predlagano strukturo.

Sintezni primer 10

Priprava (S)-N,N-dimetil-2-[5-(3-metil-2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indol-3-il]etilamin maleat 0,75 hidrata

Natrijev cianoborohidrid (0,14 g) kateremu sledi ledocetna kislina (0,54 ml), dodamo pri sobni temperaturi k mešani raztopini proste baze (0,52 g) iz koraka (d) sinteznega primera 9 v metanolu (9,0 ml). Ko je penjenje končano, dodamo raztopino 37 % mas./v vodnega formaldehida (0,16 g) v metanolu (2,0 ml) in zmes mešamo 1 uro, jo nato razredčimo z vodo, nasitimo s kalijevim karbonatom in ekstrahiramo z etilacetatom. Združene ekstrakte uparimo v vakuumu in ostanek eluiramo skozi kolono silicijevega dioksida ob uporabi DCM/MeOH/NH₄OH (60:8:1) kot eluenta, tako da dobimo prosto bazo želenega produkta kot brezbarvno olje (10 ml). Le-to razredčimo v etanolu (10 ml), obdelamo z raztopino maleinske kisline (0,09 g) v

etanolu (1 ml) in nastalo raztopino uparimo v vakuumu, tako da dobimo olje, ki ga trituriramo z etrom, nato liofiliziramo iz vode, tako da dobimo želeni produkt kot brezbarvno steklo $[\alpha]_D^{22} +24,5^\circ$ ($c = 0,5$, MeOH). Elementna analiza, ^1H NMR in MS so konsistentni s predlagano strukturo.

Sintezni primer 11

Priprava (S)-N-benzil-2-[5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indol-3-il]-etilamin maleat 0,75 hidrata

Pri sobni temperaturi dodamo benzaldehid (0,70 g) v mešano raztopino spojine iz sinteznega primera 1 (1,7 g) v etanolu (20 ml). Raztopino mešamo 36 ur, nato po deležih dodamo natrijev borohidrid (0,25 g) in mešanje nadaljujemo še 2 uri. Raztopino uparimo v vakuumu in ostanek ohladimo, nakisamo z 2N vodno HCl, naalkalimo z natrijevim bikarbonatom, nasitimo s kalijevim karbonatom in ekstrahiramo z etilacetatom. Združene ekstrakte uparimo v vakuumu, da dobimo olje, ki ga eluiramo preko kolone silicijevega dioksida ob uporabi DCM/EtOH/NH₄OH (100:8:1) kot eluenta, tako da dobimo prosto bazo želenega produkta kot rumeno peno (1,6 g). Del te (0,13 g) raztopimo v etanolu (10 ml), obdelamo z raztopino maleinske kisline (43 mg) v etanolu (1 ml) in nastalo raztopino uparimo v vakuumu. Ostanek liofiliziramo iz vode, da dobimo želeni produkt kot svetlorumen prah (0,16 g), $[\alpha]_D^{24} +1,4^\circ$ ($c = 0,5$, MeOH). Elementna analiza, ^1H NMR in MS so konstitentni s predlagano strukturo.

Sintezni primer 12

Priprava (S)-N-benzil-N-metil-2-[5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indol-3-il]etilamin maleat hidrata

Brezvodni kalijev karbonat (0,34 g) dodamo pri sobni temperaturi v raztopino proste baze iz sinteznega primera 11 (0,45 g) v DMF (8,0 ml). Suspenzijo mešamo 0,5 ure, nato dodamo raztopino dimetilsulfata (0,17 g) v DMF (2,0 ml) in mešanje nadaljujemo še 3 ure. Dodamo vodo (40 ml) in zmes ekstrahiramo z etilacetatom. Združene ekstrakte uparimo v vakuumu, tako da dobimo rumeno olje, ki ga eluiramo skozi kolono silicijevega dioksida ob uporabi DCM/EtOH/NH₄OH (100:8:1) kot eluenta, tako da dobimo prosto bazo želenega produkta kot brezbarvno olje (0,32 g). Del tega (73 mg) raztopimo v etanolu (10 ml), obdelamo z raztopino

maleinske kisline (23 mg) v etanolu (1 ml) in dobljeno raztopino uparimo v vakuumu. Ostanek liofiliziramo iz vode, tako da dobimo želeni produkt kot svetlorumen prah $[\alpha]_D^{24} +3,1^\circ$ ($c = 0,5$, MeOH). Elementna analiza, ^1H NMR in MS so konsistentni s predlagano strukturo.

Sintezni primer 13

Priprava (S)-N-metil-2-[5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indol-3-il]-etilamin maleata 0,5 hidrata

Suspenzijo proste baze produkta iz sinteznega primera 12 (0,25 g) in 10 % mas./mas. Pd/C (0,10 g) v etanolu (25 ml) hidrogeniramo 16 ur. Zmes filtriramo skozi Hyflo in filtrat uparimo v vakuumu. Ostanek eluiramo skozi kolono silicijevega dioksida ob uporabi DCM/EtOH/NH₄OH (30:8:1) kot eluenta, tako da dobimo prosto bazo želenega produkta (0,14 g). Le-to raztopimo v etanolu (10 ml), obdelamo z raztopino maleinske kisline (0,06 g) v etanolu (1 ml) in dobljeno raztopino uparimo v vakuumu. Ostanek liofiliziramo iz vode, tako da dobimo želeni produkt kot higroskopsko trdno snov $[\alpha]_D^{25} -5,4^\circ$ ($c = 0,5$, MeOH). Elementna analiza in ^1H NMR sta konsistentna s predlagano strukturo.

Sintezni primer 14

Priprava (S)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indol-0,33 metanolata 0,75 hidrata

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

Feniltioacetaldehid dietilacetal (JCS, Chem. Soc. 924 (1978), 9,1 g) dodamo pri sobni temperaturi v mešano raztopino produkta iz koraka (e) sinteznega primera 1 (9,8 g) v zmesi etanola (150 ml) in vode (100 ml). Dodamo konc. HCl (5 kapljic) in zmes mešamo pri sobni temperaturi 2 dni, nato pa jo delno uparimo v vakuumu. Dobljeno vodno suspenzijo ekstrahiramo z etilacetatom in združene ekstrakte izperemo z vodo in uparimo v vakuumu, tako da dobimo rjavo olje. Le-to eluiramo skozi kolono silicijevega dioksida ob uporabi DCM/EtOH/NH₄OH (150:8:1) kot eluenta, da dobimo želeni produkt kot svetlo rumeno olje (5,0 g).

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

Raney nikelj (3,0 g) dodamo k raztopini produkta iz koraka (a) (3,1 g) v IPA (150 ml) in suspenzijo refluktiramo 1 uro. Dodamo še več Raney niklja (2,0 g) in refluktiranje nadaljujemo nadaljnji 2 uri. Suspenzijo še vročo filtriramo skozi Hyflo in filtrat uparimo v vakuumu, tako da dobimo olje. Le-to eluiramo skozi kolono silicijevega dioksida ob uporabi etilacetata kot eluenta, tako da dobimo želeni produkt kot peno (1,3 g). ^1H NMR in MS sta konsistentna s predlagano strukturo.

(c) (S)-3-(1-Metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indol 0,33 metanolat 0,75 hidrat

1-metil-piperidon (0,47 g, Aldrich) dodamo v mešano raztopino produkta iz koraka (b) (0,30 g) v ledocetni kislini (2,0 ml) in zmes mešamo pri 100 °C 2 uri. Ohlajeno zmes vlijemo na led/ NH_4OH (20 ml) in dobljeno trdno snov filtriramo. Le-to eluiramo skozi kolono silicijevega dioksida ob uporabi DCM/ $\text{EtOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (60:8:1) kot eluenta in kristaliziramo iz etilacetata, tako da dobimo želeni produkt kot brezbarvno trdno snov (0,11 g), tal. 225-227 °C, $[\alpha]_D^{20}$ -45,4° (c = 0,5, 1N vodna HCl). Elementna analiza in ^1H NMR sta konsistentna s predlagano strukturo.

Sintezni primer 15Priprava (S)-3-(1-metil-4-piperidil)-5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indol hidrobromida

Suspenzijo produkta sinteznega primera 14 (0,35 g) in 10 % mas./mas. Pd/C (0,10 g) v zmesi metanola (10 ml), vode (10 ml) in 1 N vodne HCl hidrogeniramo 5 ur. Zmes filtriramo skozi Hyflo in filtrat uparimo v vakuumu. Ostanek naalkalimo z NH_4OH , uparimo v vakuumu in eluiramo skozi kolono silicijevega dioksida ob uporabi DCM/ $\text{EtOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (45:8:1) kot eluenta, tako da dobimo olje. Le-to prevzamemo v etanol (5,0 ml) in obdelamo s prebitkom HBr v oetni kislini (pribl. 45 % mas./v), da dobimo želeni produkt kot brezbarvne kristale (0,20 g), tal. 260-261 °C $[\alpha]_D^{21}$ -5,2° (c = 0,5, voda). Elementna analiza in ^1H NMR sta konsistentna s predlagano strukturo.

Sintezni primer 16Priprava (R)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indol hidrata(a) (R)-4-(4-Hidrazinobenzil)-1,3-oksazolidin-2-on hidroklorid

S koraki, ki so identični korakom (a) do (c) sinteznega primera 6, D-4-nitrofenilalanin prevedemo v (R)-4-(4-hidrazinobenzil)-2-oksazolidinon hidroklorid.

(b) (R)-3-(1-Metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indol hidrat

S koraki, ki so analogni korakom (a) do (c) sinteznega primera 14, produkt iz koraka (a) prevedemo v (R)-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indol hidrat, tal. 229-231 °C, $[\alpha]_D^{18} +24,9^\circ$ (c = 0,5, 1N vodna HCl). Elementna analiza in ^1H NMR sta konsistentna s predlagano strukturo.

Sintezni primer 17Priprava (R)-3-(1-metil-4-piperidil)-5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indol hidrobromida

S postopkom, ki je analogen postopku sinteznega primera 15, produkt iz sinteznega primera 16 prevedemo v (R)-3-(1-metil-4-piperidil)-5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indol hidrobromid, tal. 260-261 °C, $[\alpha]_D^{19} +4,6^\circ$ (c = 0,5, voda). Elementna analiza in ^1H NMR sta konsistentna s predlagano strukturo.

Sintezni primer 18Priprava (R)-3-(1-benzil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indol hidrata

1-benzil-4-piperidon (Aldrich, 2,8 g) dodamo k mešani suspenziji (R)-5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indola (1,0 g), ki je neposredni prekurzor produkta sinteznega primera 16, v ledocetni kislini (20 ml) in mešamo pri 100 °C 3 ure. Ohlajeno zmes uparimo v vakuumu in ostanek prevzamemo v metanol, naalkalimo z NH₄OH in uparimo v vakuumu, da dobimo temen katran. Le-tega eluiramo skozi kolono silicijevega dioksida z uporabo DCM/EtOH/NH₄OH (100:8:1) kot eluenta in obdelamo z DCM. Dobljeno oborino filtriramo, tako da dobimo želeni produkt v obliki rumenih kristalov (0,25 g), tal. 169-170,5 °C. Elementna analiza in ¹H-NMR sta konsistentna s predlagano strukturo.

Sintezni primer 19Priprava (R)-3-(4-piperidil)-5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indol hidrobromida

Suspenzijo produkta iz sinteznega primera 18 (0,25 g) in 10 % mas./mas. Pd/C (0,10 g) v metanolu (25 ml) hidrogeniramo pri 620,6 kPa 20 ur, ko poraba preneha. Zmes filtriramo skozi Hyflo in filtrat uparimo v vakuumu. Ostanek eluiramo skozi kolono silicijevega dioksida ob uporabi DCM/EtOH/NH₄OH (30:8:1) kot eluenta, tako da dobimo olje. Le-to prevzamemo v IPA in obdelamo s prebitkom HBr v očetni kislini (pribl. 45 % mas./v), da dobimo higroskopno trdno snov, ki jo liofiliziramo iz vode, tako da dobimo želeni produkt kot svetlo rjav prah. Elementna analiza in ¹H NMR sta konsistentna s predlagano strukturo.

Sintezni primer 20Priprava (±)-N,N-dimetil-2-[5-(1-tio-3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indol-3-il]-etilamin acetata

Ogljikov disulfid (90 μl) dodamo k mešani raztopini produkta koraka (a) iz sinteznega primera 8 (0,31 g) in kalijevega hidroksida (0,08 g) v etanolu (3,8 ml) in zmes refluktiramo, nato pa jo uparimo v vakuumu. Ostanek ekstrahiramo z etrom,

nakisamo in kromatografiramo ob uporabi HPLC kolone silicijevega dioksida z reverzno fazo in eluiranjem z 10-90 % v/v zmesi voda/acetoneitril z 0,1 M vodnim amonijevim acetatnim pufrom pri pH 4,0 v teku 20 minut, tako da dobimo želeni produkt (0,01 g) in, po obdelavi s HCl, produkt sinteznega primera 8 (0,11 g). Oba liofiliziramo iz vode dasta sta ^1H NMR in MS, ki sta konsistentna s predlaganima strukturama.

Sintezni primer 21

Priprava (\pm)-N,N-dimetil-2-[5-(2-okso-2,3-oksazolidin-5-il-metil)-1H-indol-3-il]etilamin hidroklorida

(a) (\pm)-Nitrometil-2-feniletanol

Natrijev metoksid (2,1 g) dodamo v mešano raztopino nitrometana (Aldrich, 12,2 g) v metanolu (100 ml) pri 0 °C in zmes mešamo 10 minut. Z dokapavanjem dodamo raztopino fenilacetaldehida (Aldrich, 24,0 g) v metanolu (50 ml) v teku 15 minut in zmes mešamo 45 minut pri 0 °C, nato privedemo na sobno temperaturo v teku 1 ure in mešamo preko noči. Zmes uparimo v vakuumu in ostanek prevzamemo v vodo in ekstrahiramo z etrom. Združene ekstrakte speremo z vodo in slanico in uparimo v vakuumu, da dobimo želeni produkt kot rumeno olje (29,0 g).

(b) (\pm)-Aminometil-2-feniletanol hidroklorid

Suspenzijo produkta iz koraka (a) (10,0 g) in 10 % mas./mas. Pd/C (1,0 g) v etanolu (250 ml) hidrogeniramo, dokler poraba ne preneha. Zmes filtriramo preko Hyflo in filtrat uparimo v vakuumu. Ostanek prevzamemo v etilacetat in ekstrahiramo z 2N vodno HCl. Združene ekstrakte izperemo z etilacetatom, nato pa jih uparimo v vakuumu, tako da dobimo želeni produkt kot roza belo trdno snov (6,8 g).

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

Raztopino KOH (9,4 g) v vodi (85 ml) dodamo v mešano raztopino produkta iz koraka (b) (5,1 g) v toluenu (150 ml) pri 0 °C. V teku 15 minut dodamo z dokapavanjem raztopino fosgena (9,8 g) v toluenu (78,4 ml, 12,5 % mas./v)

in zmes privedemo na sobno temperaturo, nato pa jo mešamo preko noči. Vodno fazo odločimo in ekstrahiramo z etilacetatom. Združene ekstrakte uparimo v vakuumu, tako da dobimo želeni produkt kot belo trdno snov (2,2 g), tal. 106-108 °C. Elementna analiza je konsistentna s predlagano strukturo.

(d) (±)-5-(4-Nitrobenzil)-1,3-oksazolidin-2-on

Konc. H₂SO₄ (1,6 ml) dodamo v produkt iz koraka (c) pri 0 °C in nato konc. HNO₃ (0,33 ml, okoli 0,05 ml/5 minut), prav tako pri 0 °C. Zmes mešamo 0,5 ure pri 0 °C in nato 0,5 ure pri sobni temperaturi. Dodamo led/vodo (100 ml) in zmes ekstrahiramo z etilacetatom. Združene ekstrakte uparimo v vakuumu, tako da dobimo rumeno olje, ki ga prekristaliziramo iz etilacetata, tako da dobimo želeni produkt kot bel prah (0,4 g), tal. 143-146 °C.

(e) (±)-5-(4-Aminobenzil)-1,3-oksazolidin-2-on hidroklorid

Suspenzijo produkta iz koraka (d) (1,4 g) in 10 % mas./mas. Pd/C (0,14 g) v zmesi vode (21 ml), etanola (28 ml) in 2 N vodne HCl (3,23 ml) hidrogeniramo 2 uri, ko poraba preneha. Zmes filtriramo skozi Hyflo in filtrat uparimo v vakuumu, tako da dobimo želeni produkt kot svetlo rumeno peno (1,4 g).

(f) (±)-N,N-Dimetil-2-[5-(2-okso-1,3-okso-1,3-oksazolidin-5-ilmetil)-1H-indol-3-il]etilamin hidroklorid

Konc. HCl (14,5 ml) dodamo k mešani raztopini produkta iz koraka (e) (1,4 g) v vodi (8,5 ml) pri 0 °C. V teku 15 minut dodamo pri 0 °C z dokapavanjem raztopino natrijevega nitrita (0,43 g) v vodi (4,3 ml) in zmes mešamo 0,5 ure pri 0 °C. Zmes nato v teku 15 minut pri 0 °C z dokapavanjem dodamo v mešano raztopino kositrovega (II) klorida (6,8 g) v konc. HCl (12,4 ml). Zmes v teku 1 ure privedemo na sobno temperaturo, nato pa jo uparimo v vakuumu. Ostanek prevzamemo v vodo (30 ml), privedemo na pH 2,5 z uporabo 10 N vodnega NaOH in oborjene soli filtriramo. K filtratu dodamo 4-dimetilaminobutanal dietilacetal (Croatica Chemica Acta 36, 103, (1964), 1,1 g) in nato ionsko izmenjevalno smolo "Amberlyst 15" (Aldrich, 3,0 g) in zmes segrevamo 3 ure na 100 °C, jo filtriramo in filtrat uparimo v vakuumu. Ostanek obdelamo z vročim etanolom, filtriramo in filtrat uparimo v

vakuumu. Ostanek trituriramo z etilacetatom, filtriramo in filtrat uparimo v vakuumu. Ostanek prekrizaliziramo iz etanola, tako da dobimo želeni produkt kot svetlo rumeno trdno snov (0,75 g), tal. 280-281 °C. ¹H NMR in MS sta konsistentna s predlagano strukturo.

Sintezni primer 22

Priprava (S)-N,N-dimetil-2-[5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-il-metil)-1H-indol-3-il]etilamina

(a) (S)-5-(4-Nitrobenzil)-1,3-imidazolidin-2,4-dion

Benzilizocianat (Aldrich, 3,2 g) dodamo v raztopino 1,4-nitrofenilalanina (Aldrich, 4,2 g) in kalijevega hidroksida (1,3 g) v vodi (40 ml) pri 0 °C. Zmes v teku 2 ur segrejemo na 60-70 °C, jo filtriramo in filtrat nakisamo s konc. HCl, tako da dobimo belkasto trdno snov, ki jo filtriramo, suspendiramo v 2N vodni HCl (20 ml) in refluktiramo 2 uri. Ohlajeno zmes razredčimo z vodo in jo filtriramo, tako da dobimo želeni produkt kot belo trdno snov (5,6 g).

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

S koraki, ki so identični korakom (d) do (f) sinteznega primera 1 in sinteznega primera 2 ali korakoma (d) in (e) iz sinteznega primera 1 in sinteznega primera 3 in korakom (e) do (h) iz sinteznega primera 4, produkt iz koraka (a) prevedemo v (S)-N,N-dimetil-2-[5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indol-3-il]etilamin.

Sintezni primer 23

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

(a) (S)-4-(4-Hidrazinobenzil)-1,3-oksazolidin-2-on hidroklorid

S koraki, ki so analogni korakom (a) do (c) iz sinteznega primera 6, L-4-

nitrofenilalanin prevedemo v (S)-4-(4-hidrazinobenzil)-1,3-oksazolidin-2-on hidroklorid.

(b) (S)-4-[4-[2-(3-Cianopropiliden)hidrazino]benzil]-1,3-oksazolidin-2-on

1M vodno HCl (4,0 ml) dodamo v raztopino produkta iz koraka (a) (2,4 g) v vodi (35 ml). Dodamo 3-ciano-propanal-dietilacetal (Aldrich, 1,7 g) pri sobni temperaturi in zmes mešamo 2 uri. Dodamo še acetala (0,20 g) in zmes mešamo še 20 minut. Vodno fazo oddekantiramo od dobljene gume in ekstrahiramo z etilacetatom. Ekstrakte združimo z gumo in uparimo v vakuumu, tako da dobimo zeleni produkt (2,5 g).

(c) (S)-3-Cianometil-5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indol

Raztopino produkta iz koraka (b) (2,5 g) in polifosfatni ester (20,0 g) v kloroformu (40 ml) refluktiramo 20 minut. K ohlajeni zmesi dodamo led in kloroform uparimo v vakuumu. Preostalo vodno fazo ekstrahiramo z etilacetatom in združene ekstrakte uparimo v vakuumu, tako da dobimo zeleni produkt kot svetlorumeno olje (1,8 g).

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

Suspenzijo produkta iz koraka (c) (1,3 g) in 10 % mas./mas. Pd/C (10 g) v 30 mas.%/v etanolnem dietilaminu (25 ml) hidrogeniramo 24 ur in filtriramo skozi Hyflo. K filtratu dodamo svež Pd/C (0,7 g) in etanolni dimetilamin (5 ml) in hidrogeniranje nadaljujemo še 16 ur. Zmes filtriramo skozi kolono silicijevega dioksida z uporabo DCM/EtOH/NH₄OH (40:8:1) kot eluenta, tako da dobimo zeleni produkt kot brezbarvno peno (0,3 g). Elementna analiza in ¹H NMR sta konsistentna s predlagano strukturo.

Sintezni primeri 24 do 31

S postopki, ki so analogni tistim, opisanim v sinteznih primerih 1 do 23, pripravimo naslednje spojine s formulo (I). NMR in mikroanaliza za vsako spojino sta bila konsistentna s predlagano strukturo.

- 24) 2-[5-(3-metil-2-oksoimidazolidin-4-ilmetil)-1H-indol-3-il]-etilamin maleat 0,75 hidrat, tal. 94-98 °C;
- 25) 2-[5-(3-metil-2-oksoimidazolidin-4-ilmetil)-1H-indol-3-il]-N,N-dimetiletilamin maleat, 0,95 hidrat (bel liofolat);
- 26) 2-(5-[2-(2,5-dioksimidazolidinil)etil]-1H-indol-3-il)-etilamin hidroklorid hidrat, tal. 83-85 °C;
- 27) 2-(5-[2-(2,5-dioksimidazolidinil)etil]-1H-indol-3-il)-N,N-dimetiletilamin maleat hidrat (svetlorumen liofolat);
- 28) 5-[2-(2,5-dioksimidazolidinil)etil]-3-(1-metil-4-piperidinil)-1H-indol hidroklorid, tal. 320-322 °C (razp.);
- 29) 2-[5-(5-metil-2-oksoimidazolidin-4-iletal)-1H-indol-3-il]-etilamin maleat hidrat, tal. 99 °C (se mehča na 88 °C);
- 30) 5-[3-(4-piperidil)-1H-indol-5-ilmetil-2,4-imidazolidindion acetat 1,4 hidrat, tal. 92-93 °C (se mehča na 86 °C); in
- 31) 2-[5-(1-metil-2-okso-4-imidazolidinilmetil)-1H-indol-3-il]-etilamin diacetat 2,75 hidrat (svetlorumen liofolat).

Primeri farmacevtskih formulacij

V naslednjih primerih je lahko "aktivna sestavina" katerakoli spojina s formulo (I) in/ali njena fiziološko sprejemljiva sol, solvat ali njen fiziološko sprejemljiv funkcionalni derivat.

(1) Formulacije tablet(i) Oralnamg/tableto

	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>
Aktivna sestavina	25	25	25
Avicel	13	-	7
Laktoza	78	47	-
Škrob (koruzni)	-	9	-
Škrob (preželiran, NF15)	-	-	32
Natrijev škrobni glikolat	5	-	-
Povidon	3	3	-
Magnezijev stearat	1	1	1
	—————	—————	—————
	125	85	65

(ii) Sublingualnamg/tableto

	<u>D</u>	<u>E</u>
Aktivna sestavina	25	25
Avicel	10	-
Laktoza	-	36
Manitol	51	57
Saharoza	-	3
Akacija	-	3
Povidon	3	-
Magnezijev stearat	1	1
	—————	—————
	90	125

Formulacije A do E lahko pripravimo z mokro granulacijo prvih šest sestavin s povidonom in nato z dodajanjem magnezijevega stearata in stiskanjem.

(iii) Bukalna

	<u>mg/tableto</u>
Aktivna sestavina	25
Hidroksipropilmetilceluloza (HPMC)	25
Polikarbofil	39
Magnezijev stearat	1
	—
	90

Formulacijo lahko pripravimo z neposrednim stiskanjem pomešanih sestavin.

(2) Formulacije kapsul

(f) Prah

	<u>mg/kapsulo</u>	
	<u>F</u>	<u>G</u>
Aktivna sestavina	25	25
Avicel	45	-
Laktoza	153	-
Škrob (1500 NF)	-	117
Natrijev škrobni glikolat	-	6
Magnezijev stearat	2	2
	—	—
	225	150

Formulaciji F in G lahko pripravimo z mešanjem sestavin in polnjenjem dvodelnih želatinskih kapsul z dobljeno zmesjo.

(ii) Polnjenje tekočine

	<u>mg/kapsulo</u>	
	<u>H</u>	<u>I</u>
Aktivna sestavina	25	25
Macrogol 4000 BP	200	-
Lecitin	-	100
Orehovo olje	-	100
	—	—
	225	225

Formulacijo H lahko pripravimo s taljenjem Macrogol-a 4000 BP, dispergiranjem aktivne sestavine v talini in polnjenjem dvodelnih trdnih želatinskih kapsul z njo. Formulacijo I lahko pripravimo z dispergiranjem aktivne sestavine v lecitinu in orehovemu olju in polnjenjem mehkih elastičnih želatinskih kapsul z disperzijo.

(iii) Nadzorovano sproščanje

	<u>mg/kapsulo</u>
Aktivna sestavina	25
Avicel	123
Laktoza	62
Trietilcitrat	3
Etilceluloza	12
	—
	225

Formulacijo lahko pripravimo z mešanjem in ekstrudiranjem prvih štirih sestavin ter sferonizacijo in sušenjem ekstrudata. Posušene pelete prevlečemo z etilcelulozo kot membrano za nadzorovanje sproščanja in polnimo jih v dvodelne trde želatinske kapsule.

(3) Formulacija za intravenozno injekcijo

		<u>% masni</u>
Aktivna sestavina		2 %
Klorovodikova kislina)	q.s. do	pH 7
Citratni pufer)		
Voda za injekcije	do	100 %

Aktivno sestavino damo v citratni pufer in dodamo dovolj klorovodikove kisline, da izvedemo raztapljanje in naravnamo pH na 7. Nastalo raztopino dopolnimo potrebnega do volumna in filtriramo skozi mikroporozni filter v sterilne steklene fiole, ki jih zapremo in zatalimo.

(4) Intranazalna formulacija

		<u>% masni</u>
Aktivna sestavina		0,5 %
Klorovodikova kislina)	q.s. do	pH 7
Citratni pufer)		
Metilhidroksibenzoat		0,2 %
Propilhidroksibenzoat		0,02 %
Voda za injekcije	do	100 %

Aktivno sestavino damo v zmes hidroksibenzoatov in citratnega pufra ter dodamo dovolj klorovodikove kisline, da izvedemo raztapljanje in naravnamo na pH 7. Nastalo raztopino dopolnimo do volumna in filtriramo preko mikroporoznega filtra v sterilne steklene fiole, ki jih zapremo in zatalimo.

(5) Formulacija intramuskularne injekcije

Aktivna sestavina	0,05 g
Benzilalkohol	0,10 g
Glikofurol 75	1,45 g
Voda za injekcije q.s. do	3,00 ml

Aktivno sestavino raztopimo v glikofurolu. Dodamo benzilalkohol in raztopimo ter dodamo vodo do 3 ml. Zmes filtriramo preko mikroporoznega filtra v sterilne stek-

lene fiole, ki jih zapremo in zatalimo.

(6) Formulacija sirupa

Aktivna sestavina	0,05 g
Raztopina sorbitola	1,50 g
Glicerol	1,00 g
Natrijev benzoat	0,005 g
Aroma	0,0125 ml

Natrijev benzoat raztopimo v delu prečiščene vode in dodamo raztopino sorbitola. Dodamo aktivno sestavino in jo raztopimo. Nastalo raztopino zmešamo z glicerolom in dopolnimo do zahtevanega volumna s prečiščeno vodo.

(7) Formulacija supozitorija

	<u>mg/supozitorij</u>
Aktivna sestavina (63 μm)*	50
Trda maščoba, BP (Witepsol H15- Dynamit Nobel)	<u>1950</u> 2000

* Aktivno sestavino uporabimo kot prah, v katerem je najmanj 90 % delcev s premerom 63 μm ali manjšim.

Eno petino Witepsol-a H15 stalimo v ponvi, ki ima plašč za paro, pri maksimalno 45 °C. Aktivno sestavino sifoniziramo skozi sito s 200 μm in zmešamo s staljeno osnovo z uporabo mešalnika Silverson, ki je opremljen z glavo za sekanje, dokler ne dobimo gladke disperzije. Ob vzdrževanju zmesi na 45 °C dodamo v suspenzijo, ki jo mešamo tako, da zagotovimo homogeno mešanico, preostali Witepsol H15. Celotno suspenzijo nato spustimo skozi 250 μm jekleno sito iz nerjavnega jekla in ob kontinuirnem mešanju pustimo, da se ohladi na 40 °C. Pri temperaturi 38-40 °C napolnimo alikvote s po 2,0 g zmesi v primerne plastične kalupe in pustimo, da se supozitoriji ohladijo na sobno temperaturo.

(8) Formulacija pesarija

	<u>mg/pesarija</u>
Aktivna sestavina (63 μm)	50
Brezvodna dekstroza	470
Krompirjev škrob	473
Magnezijev stearat	473
	—
	1000

Gornje sestavine neposredno zmešamo in s stiskanjem nastale zmesi pripravimo pesarje.

BIOLOŠKI TEST

Spojine s formulo (I) pripravljene v sinteznih primerih 1 do 17, posamično testiramo na njihovo aktivnost kot agonistov za "5-HT₁-podobno" receptorsko posredovanje kontrakcije gladkih mišic s pomočjo naslednjega postopka.

Desne in leve golenične vene, dobimo iz samcev novozelandskih zajcev (2,4-2,7 kg), ki smo jih usmrtili s pomočjo intravenozne injekcije pentobarbiton natrija (60 mg/kg). Obročaste segmente (3-5 mm široke), pripravljene iz vsake vene, suspendiramo med dvema žičnatima kavljema in potopimo v kopeli s po 20 ml za organ, ki vsebujejo Krebsovo raztopino (pH 7,4) z naslednjo sestavo (mM): NaCl 118,41, NaHCO₃ 25,00, KCl 4,75, KH₄PO₄ 1,19, glukoza 11,10 in CaCl₂ 2,50. V Krebsovi raztopini je bil prisoten kokain (30 μm) tekom celotnega eksperimenta, da preprečimo porabo amina s strani simpatičnih nevronov. Krebsovo raztopino vzdržujemo pri 37 °C in jo kontinuirno preprihavamo s 95 % kisika/5 % ogljikovega dioksida. Povečanje v izometrijski sili tkiva merimo z uporabo transducerja za tiskanje Grass FT03C in zabeležimo na rekorderju s peresom Gould BD-212.

Na vsakem preparatu uporabimo silo mase 1,0 g in le-to vzpostavimo 2-krat v zaporednem obdobju 30 minut. V tem obdobju tkiva izpostavimo pargilinu (50 μm) da se ireverzibilno inhibira monoamin oksidaza in fenoksibenzaminu (0,1 μm) da inaktiviramo α₁-adrenoceptorje. Na koncu 30 minut inhibitorje odstranimo z večkratno menjavo Krebsove raztopine v kopeli za organ.

Aktivnost agonistov ocenimo s kumulativnimi dodatki testirane spojine, pri čemer njeno koncentracijo povečujemo v enotskih povečevanjih s po 0,5 log₁₀, medtem ko nadaljnja povečevanja niso izzvala nadaljnje spremembe v sili tkiva. V vsakem eksperimentu smo aktivnost testirane spojine primerjali z aktivnostjo 5-HT. Aktivnost je izražena v p[A₅₀]($-\log_{10}[M]$), kjer je M molarna koncentracija agonista, ki je potrebna za proizvodnjo polovice maksimalnega učinka). Dobljeni rezultati za spojine sinteznih primerov 2/3 in 4/5 so prikazani v tabeli 1.

Tabela 1

<u>Primer</u>	<u>Aktivnost</u>
2/3	<u>p[A₅₀]</u> 7,0
4/5	6,3

PODATKI O TOKSIČNOSTI

Hidrokloridno sol spojine sinteznih primerov 2/3 smo dajali oralno s pomočjo sonde podganam Wistar kot raztopino v destilirani vodi z dozami od 100 in 200 mg/kg baze in psem Beagle z dozami 0,25, 0,50, 1,0 in 2,0 mg/kg baze enkrat dnevno tekom štirinajst dni. V ločeni študiji na psih tekom 30 dni smo dozo proste baze povečevali od 2 mg/kg na dan 1 do 100 mg/kg na dan 30. Prosto bazo prav tako dajemo cinomolgus opicam oralno v dozi 50 mg/kg enkrat dnevno tekom 15 dni.

V katerikoli izmed predhodno omenjenih študij nismo opazili nikakršnega dokaza o toksičnosti v kakršnikoli izmed uporabljenih doz.

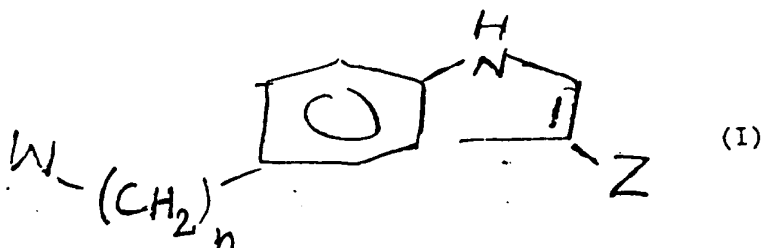
Za

THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED:

PATENTNA PISARNA
LJUBLJANA

PATENTNI ZAHTEVKI

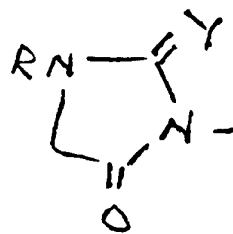
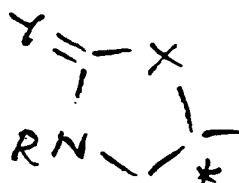
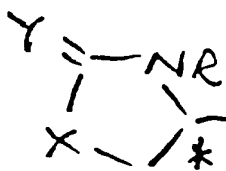
1. Spojina s formulo (I):



označena s tem, da je:

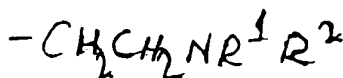
n celo število od 0 do 3;

W skupina s formulo (i), (ii) ali (iii):



kjer je R vodik ali C₁₋₄-alkil, je X -O-, -S-, -NH- ali -CH₂-, je Y kisik ali žveplo in je kiralni center * v formuli (i) ali (ii) v svoji (S) ali (R) obliki ali je njuna zmes v kakršnihkoli razmerjih; in

Z je skupina s formulo (iv), (v) ali (vi):



kjer sta R¹ in R² neodvisno izbrana iz skupine, ki vsebuje vodik in C₁₋₄-alkil in je R³ vodik ali C₁₋₄-alkil;

in njene soli, solvati in fiziološko funkcionalni derivati.

2. Spojina s formulo (I), kot je prikazana v zahtevku 1, označena s tem, da je:

$n = 1$,

je W skupina s formulo (i) in

je Z skupina s formulo (iv) ali (vi),

in njene fiziološko sprejemljive soli, solvati in fiziološko funkcionalni derivati.

3. Spojina s formulo (I), kot je prikazano v zahtevku 1, označena s tem, da je:

$n = 1$,

W skupina s formulo (i), kjer je R vodik, je X -O- in je Y kisik, in

Z skupina s formulo (iv) ali (vi), kjer je $R^1 = R^2 =$ vodik ali metil,

in njene farmacevtsko sprejemljive soli, solvati in fiziološko funkcionalni derivati.

4. Spojina s formulo (I), kot je zahtevano v zahtevku 1, označena s tem, da je spojina:

N,N-dimetil-2-[5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indol-3-il]etilamin ali

3-(1-metil-4-piperidil)-5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indol

ali v njuni (S) ali (R) obliki ali kot njuna zmes v kakršnihkoli razmerjih, ali njegova fiziološko sprejemljiva sol, solvat ali fiziološko funkcionalni derivat.

5. Spojina s formulo (I), kot je zahtevana v zahtevku 4, označena s tem, da je spojina (S)-N,N-dimetil-2-[5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indol-3-il]etilamin ali njegova fiziološko sprejemljiva sol, solvat ali njegov fiziološko funkcionalni derivat.

6. Spojina s formulo (I), kot je zahtevano v kateremkoli od zahtevkov 1 do 5, ali njena fiziološko sprejemljiva sol, solvat ali fiziološko funkcionalni derivat, za uporabo kot terapevtsko sredstvo.

7. Spojina s formulo (I), kot je zahtevano v kateremkoli od zahtevkov 1 do 5, ali njena fiziološko sprejemljiva sol, solvat ali fiziološko funkcionalni derivat, za uporabo v profilaksi ali zdravljenju kliničnega stanja, za katero je indiciran "5-HT₁-podoben" receptorski agonist.

8. Spojina s formulo (I), ki je zahtevana v kateremkoli od zahtevkov 1 do 5, ali njena fiziološko sprejemljiva sol, solvat ali fiziološko funkcionalni derivat, za uporabo v profilaksi ali zdravljenju migrene.

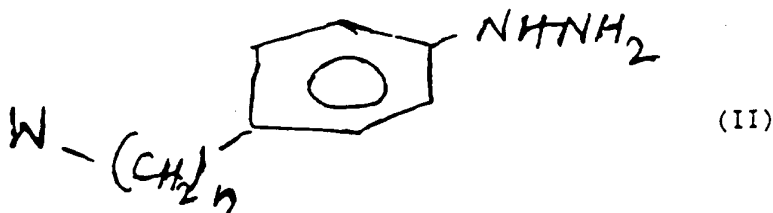
9. Uporaba spojine s formulo (I), kot je zahtevana v kateremkoli od zahtevkov 1 do 5, ali njene fiziološko sprejemljive soli, solvata ali fiziološko funkcionalnega derivata, v proizvodnji zdravila za profilakso ali zdravljenje kliničnega stanja, za katerega je indiciran "5-HT₁-podoben" receptorski agonist.

10. Uporaba spojine s formulo (I), kot je zahtevana v kateremkoli od zahtevkov 1 do 5, ali njene fiziološko sprejemljive soli, solvata ali fiziološko funkcionalnega derivata, v proizvodnji zdravila za profilakso ali zdravljenja migrene.

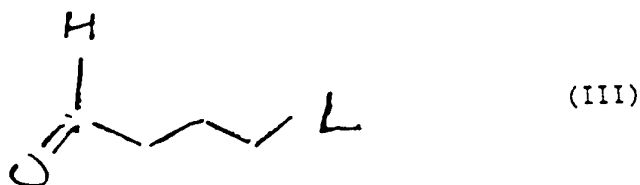
11. Zdravilo, ki obsega spojino s formulo (I), kot je zahtevana v kateremkoli od zahtevkov 1 do 5, ali njeno fiziološko sprejemljivo sol ali solvat ali fiziološko funkcionalni derivat, farmacevtsko sprejemljiv nosilec in, v danem primeru, eno ali več drugih fiziološko aktivnih sredstev.

12. Zdravilo po zahtevku 11, označeno s tem, da je v obliki tablete ali kapsule.

13. Postopek za pripravo spojine s formulo (I), kot je zahtevana v zahtevku 1, kjer je Z skupina s formulo (iv), označen s tem, da obsega reakcijo spojine s formulo (II):



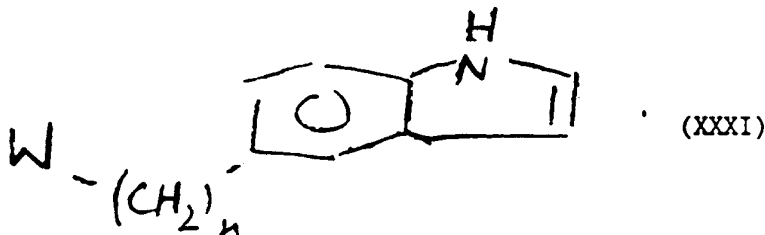
kjer sta n in W kot je definirano v zahtevku 1, s spojino s formulo (III):



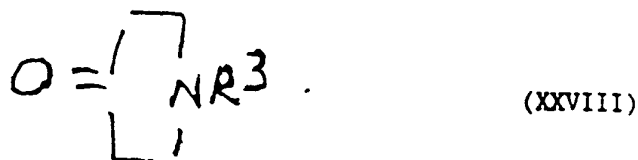
ali njenim karbonilno-zaščitnim derivatom, kjer je L primerna odhodna skupina ali zaščitena amino skupina, ki se jo da prevesti in situ v amino skupino, ali je -NR¹R², kjer sta R¹ in R² kot je to definirano v zahtevku 1,

in v danem primeru, konverzijo tako izdelane spojine s formulo (I) v ustrezno sol, solvat ali fiziološko funkcionalni derivat.

14. Postopek za pripravo spojine s formulo (I) po zahtevku 1, kjer je Z skupina s formulo (v), označen s tem, da obsega reakcijo spojine s formulo (XXXI):



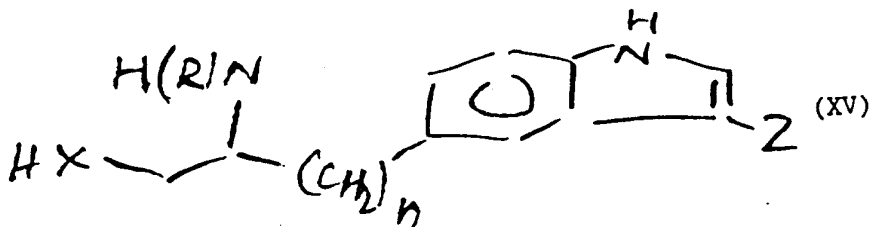
v kateri sta n in W kot je definirano v zahtevku 1, s spojino s formulo (XXVIII):



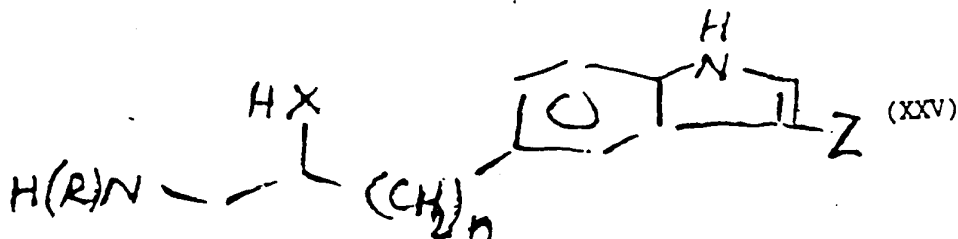
v kateri je R^3 kot je definirano v zahtevku 1,

in, v danem primeru, konverzijo tako izdelane spojine s formulo (I) v ustrezno sol, solvat ali fiziološko funkcionalni derivat.

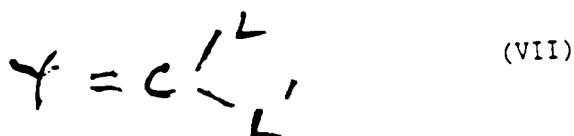
15. Postopek za pripravo spojine s formulo (I), kot je zahtevana v zahtevku 1, kjer je Z skupina s formulo (vi), označen s tem, da obsega redukcijo spojine s formulo (I), kjer sta n in W kot je definirano v zahtevku 1 in je Z skupina s formulo (v), ali v primeru, kadar je W skupina s formulo (i) ali (ii), reakcijo spojine s formulo (XV):



ali (XXV) :



kjer so n, R in X kot je definirano v zahtevku 1 in je Z skupina s formulo (vi), s spojino s formulo (VII):



v kateri je Y kot je definirano v zahtevku 1 in sta L in L', ki sta lahko enaka ali različna, primerni odhodni skupini,

in, v danem primeru, konverzijo tako izdelane spojine s formulo (I) v ustrezno sol, solvat ali fiziološko funkcionalni derivat.

16. Postopek za pripravo zdravila, označen s tem, da obsega:

- (a) pripravo spojine s formulo (I) ali njene fiziološko sprejemljive soli, solvata ali njenega fiziološko funkcionalnega derivata s postopkom po kateremkoli od zahtevkov 13 do 15; in
- (b) mešanje produkta iz koraka (a) s farmacevtsko sprejemljivim nosilcem in, v danem primeru, z enim ali več drugimi fiziološko aktivnimi sredstvi.

17. Postopek po zahtevku 16, označen s tem, da obsega dodatni korak (c), v katerem zmes iz koraka (b) oblikujemo v tableto ali kapsulo.

18. Spojina (S)-N,N-dimetil-2-[5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indol-3-il]etilamin ali njegova farmacevtsko sprejemljiva sol.

19. Spojina (S)-N-metil-2-[5-(2-okso-1,3-oksazolidin-4-ilmetil)-1H-indol-3-il]etilamin ali njegova farmacevtsko sprejemljiva sol.

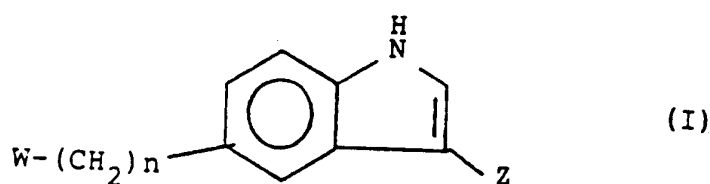
Za

THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED:
 PATENTNA PISARNA Ljubljana
 LJUBLJANA, ČOPOVA 14

IZVLEČEK

3,5-disubstituirani indolni derivati kot "5-HT₁-podobni" receptorski agonisti

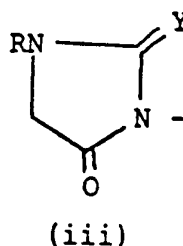
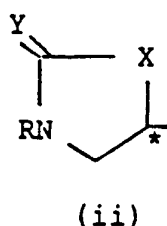
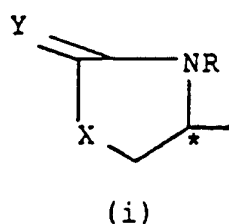
Predloženi izum se nanaša na spojine s formulo (I):



v kateri je:

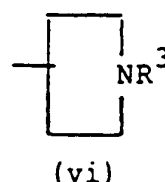
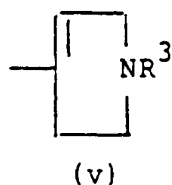
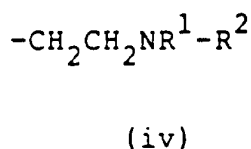
n celo število od 0 do 3,

W skupina s formulo (i), (ii) ali (iii):



v kateri je R vodik ali C₁₋₄-alkil, je X -O-, -S-, -NH-, ali -CH₂-, je Y kisik ali žveplo in je kiralni center * v formuli (i) ali (ii) v svoji (S) ali (R) obliki ali je njuna zmes v katerihkoli razmerjih; in

je Z skupina s formulo (iv), (v) ali (vi):



v kateri sta R¹ in R² neodvisno izbrana izmed vodika in C₁₋₄-alkila in je R³ vodik ali C₁₋₄-alkil, in njihove soli, solvati in fiziološko funkcionalni derivati, in na postopke za njihovo pripravo, na zdravila, ki jih vsebujejo in na njihovo uporabo kot terapevtskih sredstev, zlasti v profilaksi in zdravljenju migrene.