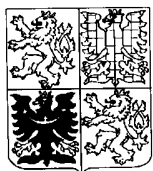


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **31.03.1999**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **31.03.1998**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/080143**
(33) Země priority: **US**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.03.2001**
(Věstník č. 3/2001)
(86) PCT číslo: **PCT/US99/07116**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/50268**

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 3607

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 417/06
C 07 D 209/10
A 61 K 31/428
A 61 K 31/404
A 61 P 3/08

(71) Přihlašovatel:
THE INSTITUTES FOR PHARMACEUTICAL
DISCOVERY, INC., Branford, CT, US;

(72) Původce:
Jones Michael L., Chapel Hill, NC, US;
Gunn David, Hamden, CT, US;
Jones John Howard, Stratford, CT, US;
Van Zandt Michael C., Guilford, CT, US;

(74) Zástupce:
Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
Substituované indolalkanové kyseliny

(57) Anotace:
Řešení se týká substituovaných indolalkanových kyselin, které jsou užitečné při léčbě chronických komplikací vznikajících z diabetes mellitus. Rovněž se týká farmaceutických prostředků zahrnujících sloučeniny podle vynálezu a způsobu léčby využívající tyto sloučeniny a rovněž metod jejich přípravy.

Substituované indolalkanové kyseliny.

Dosavadní stav techniky

Použití inhibitorů aldózoreduktázy (ARI) pro léčbu diabetických komplikací je známé. Komplikace jsou způsobovány zvýšenou úrovní glukózy v tkáních, jako jsou nervy, ledviny, sítnice a čočky, která vstupuje do polyolové cesty a je převáděna na sorbitol přes aldózoreduktázu. Vzhledem k tomu, že sorbitol snadno nepřechází přes buněčné membrány, kumuluje se uvnitř určitých buněk, což vede ke změnám osmotického tlaku, ke změnám v redoxním stavu pyridinových nukleotidů (tj. zvýšený poměr NADH/NAD^{*}) a k vyprázdnění intracelulárních úrovní myoinositolu. Tyto biochemické změny, které jsou spojovány s diabetickými komplikacemi mohou být regulovány za použití inhibitorů aldózoreduktázy.

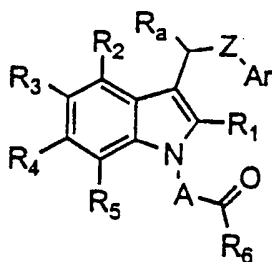
Použití inhibitorů aldóreduktázy pro léčbu diabetických komplikací je rozsáhle hodnoceno v následujících pracích: (a) *Textbook of Diabets*, 2. vydání; Pickup, J. C. a Williams, G. (vyd.); Blackwell Science, Boston, MA 1997; (b) Larson, E. R. ; Lipinski, C. A. a Sarges, R., *Medicinal Research Reviews*, 1988, 8 (2), 159-158; (c) Dvornik, D. *Aldose Redutase Inhibition*, Porte, D. (vyd.), Biochemical Information Corp., New York, NY. Mc Graw Hill 1987; (d) Petrash, J. M., Tarle, I., Wilson, D. K., Quiocho, F. A. *Perspectives in Diabetes, Aldose Reductase Catalysis and Crystallography: Insights From Recent Advances in Enzyme Structure and Function*, Diabetes, 1994, 43, 995; (e) Aotsuka, T.; Abe, N; Fukushima, K.; Ashizawa, N. a Yoshida, M., *Bioorg & Med. Chem. Letters*, 1997, 7, 1677, (f) Nagaki, Y; Ishii, A; Konishi, Y; Yago, H.; Seishi, S.; Okukado, N.; Okamoto, K., *J. Med. Chem.*, 1997, 40, 684; (g) Ashizawa, N.; Yoshida, M.; Sugiyama, Y.; Akaike, N.; Ohbayashi, S.; Aotsuka, T.; Abe, N.; Fukushima, K.; Matsuura, A., *Jpn. J. Pharmacol.* 1997, 73, 133; (h) Kador, P. F.; Sharpless, N. E., *Molecular Pharmacology*, 1983, 24, 521; (i) Kador, P. F.; Kinoshita, J. H.; Sharpless, N. E., *J. Med.*

Chem. 1985, 28 (7), 841; (j) Hotta, N., *Biomed. & Pharmacother.* 1995, 5, 232; (k) Mylar, B.; Larson, E. R.; Beyer, T. A.; Zembrovski, W. J.; Aldinger, C. E.; Dee, F. D.; Siegel, T. W.; Singleton, D. H., *J. Med. Chem.* 1991, 34, 108; (l) Dvornik, D. *Croatica Chemica Acta* 1996, 69 (2), 613.

Dříve popsané inhibitory, které jsou nejbližší k předkládanému vynálezu zahrnují ty, které jsou uvedeny v: (a) U.S. patent č. 5 700 819: *2-Substituted benzothiazole derivatives useful in the treatment of diabetic complications*, (b) U.S. patent č. 4 868 301: *Process and intermediates for the preparation of oxophthalaziny acetic acids having benzothiazole or other heterocyclic chains*, (c) U.S. patent č. 5 330 997: *1H-indazole-3-acetic acids as aldose reductase inhibitors*, a (d) U.S. patent č. 5 236 945: *1H-indazole-3-acetic acids as aldose reductase inhibitors*. Ačkoliv byla vyvinuta řada inhibitorů aldózoreduktázy, žádný z nich nevykazuje dostatečnou účinnost v klinických zkouškách na lidech bez podstatných nežádoucích vedlejších účinků. Proto nejsou ve Spojených státech v současné době žádná schválená terapeutická činidla na bázi inhibitorů aldózoreduktázy; a proto existuje podstatná potřeba pro nová, účinná a bezpečná léčiva pro léčbu diabetických komplikací.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález poskytuje sloučeniny které vzájemně reagují s nebo inhibují aldózoreduktázu. V širším aspektu vynález poskytuje sloučeniny obecného vzorce I:



I

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, kde

A je C_1-C_4 alkylenová skupina případně substituovaná C_1-C_2 alkylem nebo mono- nebo disubstituovaná halogenem, výhodně fluorem nebo chlorem;

Z je vazba, O, S, $C(O)NH$ nebo C_1-C_3 alkylen případně substituovaný C_1-C_2 alkylem;

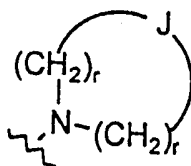
R_1 je vodík, alkyl obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogen, 2-, 3- nebo 4-pyridyl nebo fenyl, kde fenyl nebo pyridyl je případně substituován až třemi skupinami vybranými ze souboru, který zahrnuje halogen, hydroxy, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkyl, nitro, amino, nebo mono- nebo di(C_1-C_6)alkylamino;

R_2 , R_3 , R_4 a R_5 jsou vždy nezávisle vodík, halogen, nitro nebo alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku (která může být substituována jedním nebo více halogeny);

OR_7 , SR_7 , $S(O)R_7$, $S(O)_2(R_7)_2$, $C(O)N(R_7)_2$ nebo $N(R_7)_2$, kde každé R_7 je nezávisle vodík, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku (která může být substituována jedním nebo více halogeny) nebo benzyl, kde benzylová část je případně substituována až třemi skupinami nezávisle vybranými ze souboru, který zahrnuje halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, amino, mono- nebo di(C_1-C_6)alkylamino; fenyl nebo heteroaryl, jako je 2-, 3- nebo 4-imidazolyl nebo 2-, 3- nebo 4-pyridyl, přičemž každý fenyl nebo heteroaryl je případně substituován až třemi skupinami nezávisle vybranými ze souboru, který zahrnuje C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, amino, mono- nebo di(C_1-C_6)alkylamino;

fenoxy, kde fenylová část je případně substituována až třemi skupinami nezávisle vybranými ze souboru, který zahrnuje C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, amino a mono- nebo di(C_1-C_6)alkylamino; nebo

skupina obecného vzorce



kde

J je vazba, CH_2 , kyslík nebo dusík; a

každé r je nezávisle 2 nebo 3;

R_6 je hydroxy nebo skupina proléčiva;

R_a je vodík, C_1 - C_6 alkyl, fluor nebo trifluormethyl; a

Ar znamená aryl nebo heteroaryl, které jsou případně substituovány až pěti skupinami.

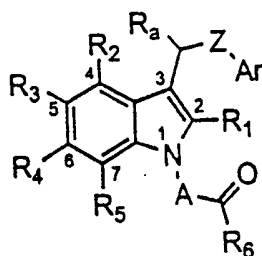
V dalším aspektu předkládaný vynález poskytuje způsob přípravy takových sloučenin.

Sloučeniny podle vynálezu inhibují aldózoreduktázu. Jelikož je aldózoreduktáza rozhodující k produkci vysokých úrovní sorbitolu u jedinců s diabetem, jsou inhibitory aldózoreduktázy užitečné při prevenci a/nebo léčbě různých komplikací spojených s diabetem. Sloučeniny podle vynálezu jsou proto účinné pro léčbu diabetických komplikací jako výsledek jejich schopnosti inhibovat aldózoreduktázu.

Tak podle dalšího aspektu vynález poskytuje metody pro léčbu a/nebo prevenci chronických komplikací spojených s diabetes mellitus, včetně například diabetických kataraktů, retinopatie, nefropatie a neuropatie.

V ještě dalším aspektu vynález poskytuje farmaceutické prostředky obsahující sloučeniny obecného vzorce I.

Systém číslování pro sloučeniny obecného vzorce je následující:



I

Jak bylo uvedeno shora, vynález poskytuje nové substituované alkanové kyseliny, užitečné při léčbě a/nebo prevenci komplikací spojených se zvyšujícími se úrovněmi glukózy u jedinců, trpících diabetem mellitus. Tyto sloučeniny jsou představovány obecným vzorcem 1 shora.

Ve sloučeninách obecného vzorce I, arylové a heteroarylové skupiny představované Ar zahrnují: fenylovou skupinu, případně substituovanou až 5 skupinami, nezávisle vybranými ze souboru, který zahrnuje halogen, alyklovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku (která může být substituována jedním nebo více atomy halogenu), nitro, OR_7 , SR_7 , $S(O)R_7$, $S(O)_2(R_7)$, nebo $N(R_7)_2$, kde každé R_7 je nezávisle vodík, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku (která může být substituována jedním nebo více halogeny) nebo benzyl, kde fenylová část je případně substituována až třemi skupinami nezávisle vybranými ze souboru, který zahrnuje halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, amino a mono- nebo di(C_1 - C_6)alkylamino nebo fenylová skupina může být kondenzována s benzoskupinou, kde benzoskupina je případně substituována jedním nebo dvěma atomy halogenu, kyano, nitro, trifluormethylem, perfluorethylem, trifluoracetylem nebo (C_1 - C_6)alkanoylem, hydroxy, (C_1 - C_6)alkylem, (C_1 - C_6)alkoxy, (C_1 - C_6)alkylthio, trifluormethoxy, trifluormethylthio, (C_1 - C_6)alkylsulfinylem, (C_1 - C_6)alkylsulfonylem;

heterocyklický 5-členný kruh obsahující jeden atom dusíku, kyslíku nebo síry, dva atomy dusíku, kde jeden z nich může být nahrazen atomem kyslíku nebo síry nebo tři atomy dusíku, kde jeden z nich může být nahrazen atomem kyslíku nebo síry, kde uvedený heterocyklický 5-členný kruh může být substituován jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru, který zahrnuje atomy fluoru, chloru, (C_1-C_6) alkyl nebo fenyl, nebo je kondenzován s benzoskupinou nebo je substituován jedním pyridylem, furylem nebo thienylem, přičemž uvedený fenyl a uvedená benzoskupina je případně substituována jedním atomem jodu, kyano, nitro, perfluorethylem, trifluoracetylem nebo (C_1-C_6) alkanoylem, jedním nebo dvěma atomy fluoru, chloru, bromu, hydroxy nebo skupinami vybranými ze souboru, který zahrnuje (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_6) alkylthio, trifluormethoxy, trifluormethylthio, (C_1-C_6) alkylsulfinyl, (C_1-C_6) alkylsulfonyl nebo trifluormethyl nebo dvěma atomy fluoru nebo dvěma trifluormethyly s jednou hydroxyskupinou nebo jednou (C_1-C_6) alkoxy, nebo jedním nebo výhodně dvěma atomy fluoru a jedním trifluormethylem nebo třemi atomy fluoru, kde uvedený pyridyl, furyl nebo thienyl je případně substituován ve 3-poloze fluorem, chlorem, bromem, (C_1-C_6) alkylem nebo (C_1-C_6) alkoxy;

heterocyklický 6-členný kruh obsahující jeden až tři atomy dusíku nebo jeden nebo dva atomy dusíku a jeden atom kyslíku nebo síry, kde uvedený heterocyklický 6-členný kruh může být substituován jedním nebo dvěma skupinami vybranými ze souboru, který zahrnuje (C_1-C_6) alkyl nebo fenyl, nebo je kondenzován s benzoskupinou nebo je substituován jedním pyridylem, furylem nebo thienylem, přičemž uvedený fenyl a uvedená benzoskupina je substituována jedním atomem jodu nebo trifluormethylthio nebo jedním nebo dvěma atomy fluoru, chloru, bromu, nebo skupinami vybranými

ze souboru, který zahrnuje (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_6) alkylthio, (C_1-C_6) alkylsulfinyl, (C_1-C_6) alkylsulfonyl nebo trifluormethyl, kde uvedený pyridyl, furyl nebo thienyl je případně substituován ve 3-poloze fluorem, chlorem, bromem, (C_1-C_6) alkylem nebo (C_1-C_6) alkoxy;

uvedené benzokondenzované heterocyklické 5-členné nebo 6-členné kruhy jsou případně substituovány na heterocyklickém 5-členném nebo 6-členném kruhu jedním atomem fluoru, chloru, bromu, methoxy nebo trifluormethylem;

oxazolový nebo thiazolový kruh kondenzovaný s 6-člennou aromatickou skupinou obsahující jeden nebo dva atomy dusíku, s thiofenem nebo furanem, přičemž každý je substituován jedním atomem fluoru, chloru, bromu, trifluormethylem, methylthio nebo methylsulfinylem;

imidazolopyridinový nebo triazolopyridinový systém, případně substituovaný jedním trifluormethylem, trifluormethylthio, bromem nebo C_1-C_6 alkoxy, nebo dvěma atomy fluoru nebo chloru;

thienothiofenový nebo thienofuranový systém, případně substituovaný jedním fluorem, chlorem nebo trifluormethylem; thienotriazolový systém, případně substituovaný jedním chlorem nebo trifluormethylem;

naftothiazol; naftoxazol; nebo thienoisothiazol.

Specifičtěji, sloučeniny podle vynálezu jsou ty sloučeniny obecného vzorce I, kde Ar je případně substituovaný benzothiazolyl, benzoxazolyl, isochinolyl, benzothiofen-yl, benzofuran-yl nebo benzimidazolyl nebo substituovaný oxadiazolyl nebo indolyl. Další specifičtější sloučeniny jsou ty sloučeniny obecného vzorce I, kde R_a je trifluormethyl, Z je kovalentní vazba nebo CH_2 , R_6 je hydroxy a každé R_2-R_5 je nezávisle vybráno ze souboru, který zahrnuje vodík, halogen, výhodněji brom nebo chlor, C_1-C_2 alkyl, fenoxo, benzyloxy nebo C_1-C_2 alkyloxy a R_1 je vodík nebo

methyl.

Výhodné sloučeniny podle vynálezu jsou ty sloučeniny, kde Z je kovalentní vazba, R_6 je hydroxy, Ar je případně substituovaný benzothiazol-2-yl, benzothiazol-5-yl, benzothiazol-3-yl, benzoxazol-2-yl, 2-chinolyl, 2-chinoxalyl, oxazol[4,5-b]pyridin-2-yl, benzothiofen-2-yl, benzofuran-2-yl nebo thiazolo[4,5-b]pyridin-2-yl, thieno[2,3-b]pyridin-2-yl, imidazo[1,5-a]pyridin-2-yl nebo indol-2-yl nebo substituovaný 1,2,4-oxadiazol-3-yl, 1,2,4-oxadiazol-5-yl, isothiazol-5-yl, isothiazol-4-yl, 1,3,4-oxadiazol-5-yl, 1,2,5-thiadiazol-3-yl, oxazol-2-yl, thiazol-2-yl nebo thiazol-4-yl, R_2 - R_5 jsou nezávisle vybrány ze souboru, který zahrnuje vodík, halogen, výhodněji brom nebo chlor, C_1 - C_2 alkyl, fenoxo, benzyloxy nebo fenyl, kde každá fenylová část je případně substituována C_1 - C_6 alkylalkylem, halogenem, C_1 - C_6 alkoxy, hydroxy, amino a mono- nebo di(C_1 - C_6)alkylamino; R_a je vodík, fluor nebo C_1 - C_2 alkyl a R_1 je vodík nebo methyl.

Další výhodné sloučeniny jsou ty sloučeniny, kde methylenový můstek spojující indolovou skupinu s Ar je umístěn v alfa poloze vzhledem k atomu dusíku v Ar, například kde Ar je benzoxazol-2-yl nebo 1,2,4-oxadiazol-3-yl uvedený shora.

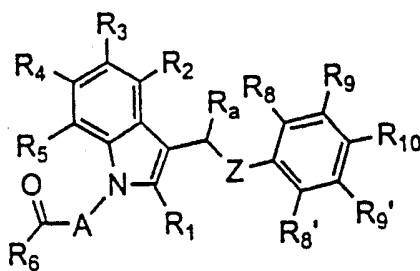
Další specifitější sloučeniny podle vynálezu jsou ty sloučeniny, kde Z je kovalentní vazba, R_6 je hydroxy, R_a je vodík, Ar je případně 4,5,6 nebo 7-benzosubstituovaný benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzimidazolyl, benzothiofenyl, benzofuranyl nebo indolyl nebo Ar je 2-benzothiazolyl substituovaný na benzenovém kruhu trifluoracetylem nebo trifluormethylthio nebo jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru, který zahrnuje fluor, chlor, brom, hydroxy, methyl, methoxy, trifluormethyl, trifluormethoxy, trifluormethylthio nebo jedním, výhodně dvěma atomy fluoru a jedním trifluormethylem nebo dvěma atomy fluoru nebo dvěma trifluormethyls s jednou methoxy nebo třemi atomy fluoru nebo 6,7-benzo a ty, kde jeden z R_2 a R_3 je vodík, fluor, chlor,

brom nebo methyl a jeden z R_4 a R_5 je vodík nebo chlor, brom, methyl, isopropyl, methoxy, nitro nebo trifluormethyl; nebo R_3 a R_4 je 5,6-difluor, R_a je vodík; a ty, kde Ar je případně substituovaný benzothiazol-2-yl nebo chinoxalyl a R_3 a R_4 jsou vždy chlor a R_1 je vodík nebo methyl.

Další specifitější sloučeniny jsou ty sloučeniny, kde Z je kovalentní vazba, R_6 je hydroxy, Ar je případně substituovaný benzothiazol-2-yl, R_3 a R_4 jsou vodík a R_5 je methyl; ty, kde Z je kovalentní vazba, R_6 je hydroxy, R_3 , R_4 a R_5 jsou vodík, chlor, fluor, brom nebo C_1 - C_2 alkyl, R_a je vodík a Ar je případně 4,5,6 nebo 7 benzosubstituovaný benzothiazol-2-trifluormethyl, benzoxazolyl-2-trifluormethyl, benzimidazolyl-2-trifluormethyl, benzofuran-2-trifluormethyl, benzofuran-3-trifluormethyl, benzothiofen-2-trifluormethyl, benzothiofen-3-trifluormethyl, indolyl-2-trifluormethyl nebo indolyl-3-trifluormethyl; a ty, kde Z je CH_2 , R_6 je hydroxy, Ar je případně substituovaný benzothiazol-2-yl, benzothiazol-5-yl, benzoisothiazol-3-yl, benzoxazol-2-yl, 2-chinolyl, 2-chinoxalyl, oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl nebo thiazolo[4,5-b]pyridin-2-yl nebo substituovaný 1,2,4-oxadiazol-3-yl, 1,2,4-oxadiazol-5-yl, isothiazol-5-yl, isothiazol-4-yl, 1,3,4-oxadiazol-5-yl, 1,2,5-thiadiazol-3-yl, oxazol-2-yl, thiazol-2-yl nebo thiazol-4-yl, a R_3 , R_4 a R_5 jsou nezávisle vodík, chlor, fluor, brom, C_1 - C_2 alkyl nebo trifluormethyl a R_a je vodík.

Obecně je R_1 ve specifických sloučeninách popsanych shora vodík, halogen, výhodně chlor nebo fluor, C_1 - C_6 alkyl, nebo fenyl, případně substituovaný až třemi skupinami nezávisle vybranými ze souboru, který zahrnuje halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, amino a mono- nebo di(C_1 - C_6)alkylamino. Výhodně R_1 skupiny znamenají vodík a methyl.

Výhodné sloučeniny podle vynálezu zahrnují ty sloučeniny, kde Ar ve vzorci I je substituovaný fenyl, t.j. sloučeniny obecného vzorce II:



II

kde

A je C_1 - C_4 alkylenová skupina, případně substituovaná C_1 - C_2 alkylem;

Z je vazba, C_1 - C_3 alkylenová skupina, případně substituovaná C_1 - C_2 alkylem;

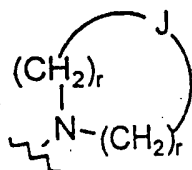
R_a je vodík, C_1 - C_6 alkyl, chlor, brom, fluor nebo trifluormethyl;

R_1 je vodík, C_1 - C_6 alkyl, fluor, chlor nebo fenyl, případně substituovaný s až třemi skupinami, nezávisle vybranými ze souboru, který zahrnuje halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, amino a mono nebo di(C_1 - C_6)alkylamino;

R_2 , R_3 , R_4 a R_5 jsou vždy nezávisle vodík, halogen, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku (která může být substituována jedním nebo více atomy halogenu), nitro, OR_7 , SR_7 , $S(O)R_7$, $S(O)_2(R_7)_2$, $C(O)N(R_7)_2$ nebo $N(R_7)_2$, kde každé R_7 je nezávisle vodík, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku (která může být substituována jedním nebo více halogeny) nebo benzyl, kde fenylová část je případně substituována až třemi skupinami nezávisle vybranými ze souboru, který zahrnuje halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, amino a mono- nebo di(C_1 - C_6)alkylamino;

fenyl nebo heteroaryl jako je 2-, 3- nebo 4-imidazolyl nebo 2-, 3- nebo 4-pyridyl, kde fenyl nebo heteroaryl je případně substituován až třemi skupinami nezávisle vybranými ze souboru, který zahrnuje halogen, C_1 - C_6

alkyl, C_1-C_6 alkoxy, amino a mono- nebo $di(C_1-C_6)$ alkylamino;
 fenoxý, kde fenýlová část je je případně substituována
 až třemi skupinami nezávisle vybranými ze souboru,
 který zahrnuje halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy,
 amino a mono- nebo $di(C_1-C_6)$ alkylamino; nebo
 skupina obecného vzorce



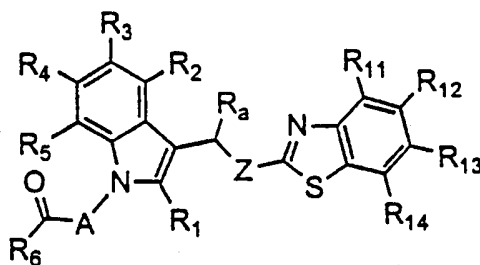
kde

J je vazba, CH_2 , kyslík nebo dusík; a
 každé r je nezávisle 2 nebo 3;

R_6 je vodík, alkoxy skupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo $-\text{O}^-\text{M}^+$,
 kde M^+ je kationt tvořící farmaceuticky přijatelnou
 sůl; a

R_8 , R_9 a R_{10} jsou nezávisle vodík, fluor, chlor, brom,
 trifluormethyl nebo nitro.

Další výhodné sloučeniny podle vynálezu zahrnují ty
 sloučeniny, kde Ar ve vzorci I je substituovaný
 benzothiazol, t.j. sloučeniny obecného vzorce III:



III

kde

A je C_1-C_4 alkylenová skupina, případně substituovaná C_1-C_2
 alkylem;

15.11.00

Z je vazba nebo C_1-C_3 alkylenová skupina, případně substituovaná C_1-C_2 alkylem;

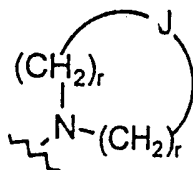
R_a je vodík, C_1-C_6 alkyl, chlor, brom, fluor nebo trifluormethyl;

R_1 je vodík, C_1-C_6 alkyl, halogen, výhodně chlor nebo fluor nebo fenyl, případně substituovaný s až třemi skupinami, nezávisle vybranými ze souboru, který zahrnuje halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, amino a mono- nebo di(C_1-C_6)alkylamino;

R_2 , R_3 , R_4 a R_5 jsou vždy nezávisle vodík, halogen, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku (která může být substituována jedním nebo více atomy halogenu), nitro, OR_7 , SR_7 , $S(O)R_7$, $S(O)_2(R_7)_2$, $C(O)N(R_7)_2$ nebo $N(R_7)_2$, kde každé R_7 je nezávisle vodík, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku (která může být substituována jedním nebo více halogeny) nebo benzyl, kde fenylová část je případně substituována až třemi skupinami nezávisle vybranými ze souboru, který zahrnuje halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, amino a mono- nebo di(C_1-C_6)alkylamino;

fenyl nebo heteroaryl jako je 2-, 3- nebo 4-imidazolyl nebo 2-, 3- nebo 4-pyridyl, kde fenyl nebo heteroaryl je případně substituován až třemi skupinami nezávisle vybranými ze souboru, který zahrnuje halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, amino a mono- nebo di(C_1-C_6)alkylamino;

fenoxy, kde fenylová část je je případně substituována až třemi skupinami nezávisle vybranými ze souboru, který zahrnuje halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, amino a mono- nebo di(C_1-C_6)alkylamino; nebo skupina obecného vzorce



kde

J je vazba, CH_2 , kyslík nebo dusík; a

každé r je nezávisle 2 nebo 3;

R_6 je hydroxy, alkoxy skupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo $-\text{O}^-\text{M}^+$,
kde M^+ je kationt tvořící farmaceuticky přijatelnou
sůl; a

R_{11} , R_{12} , R_{13} a R_{14} jsou nezávisle vybrány ze souboru, který
zahrnuje vodík, halogen, nitro, hydroxy, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl,
 $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkylthio, trifluormethyl,
trifluormethoxy, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkylsulfonyl nebo $\text{C}_1\text{-C}_6$
alkylsulfonyl.

Ve výhodných sloučeninách obecného vzorce III
substituenty R_2 , R_3 , R_4 a R_5 v kombinaci, znamenají jeden
brom, kyano nebo nitro, jeden nebo dva substituenty vybrané
ze souboru, který zahrnuje atom fluoru, chloru, hydroxy,
 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkoxy nebo trifluormethyl nebo dva
atomy fluoru nebo dvě methylové skupiny s jedním hydroxy nebo
jedním $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkoxy nebo jeden, nebo výhodně dva atomy
fluoru a jeden methyl nebo tři atomy fluoru. Zejména výhodné
substituenty R_2 , R_3 , R_4 a R_5 jsou nezávisle fluor, chlor,
nitro a trifluormethyl.

Ve výhodných sloučeninách obecného vzorce II a III je
A výhodně methylen, methylen substituovaný methylovou
skupinou nebo ethylenovou skupinou.

Výhodné sloučeniny obecného vzorce II shora zahrnují
ty sloučeniny, kde R_8 je fluor, R_9 je vodík a R_{10} je brom,
nebo ty substituenty, kde R_8 a R_{10} jsou atomy vodíku a R_9 je
nitro.

Výhodné sloučeniny obecného vzorce III shora jsou ty
sloučeniny, kde benzothiazolová část je substituována nitro,
jedním, dvěma nebo třemi atomy fluoru, jedním nebo dvěma
atomy chloru nebo alespoň jednou trifluormethylovou skupinou.
Výhodnější sloučeniny obecného vzorce II jsou ty sloučeniny, kde
A je methylen, R_1 je vodík nebo methyl, Z je vazba a R_6 je
hydroxy nebo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy.

Ještě výhodnější sloučeniny obecného vzorce II jsou ty

sloučeniny, kde R_{11} , R_{12} a R_{14} jsou atomy fluoru a R_{13} je vodík. Další výhodnější sloučeniny obecného vzorce II jsou ty sloučeniny, kde R_a je methyl nebo vodík, Z je methylen nebo výhodněji vazba, A je CHF nebo C_1-C_2 alkylen, výhodně methylen, R_1 je methyl nebo vodík a R_{11} , R_{12} a R_{14} jsou atomy halogenu nebo C_1-C_3 alkyl. Ještě výhodnější sloučeniny obecného vzorce III jsou ty sloučeniny, kde R_a je methyl nebo vodík, Z je methylen nebo výhodněji vazba, A je CHF nebo C_1-C_2 alkylen, R_1 je methyl nebo vodík a R_{11} , R_{12} a R_{14} jsou atomy fluoru nebo chloru.

Zvláště výhodné sloučeniny obecného vzorce I jsou ty sloučeniny, kde R_3 a R_4 jsou nezávisle vodík, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy nebo halogen a R_a je methyl nebo vodík, Z je vazba, A je methylen, methylem substituovaný methylen nebo ethylen, R_1 je methyl nebo vodík a R_{11} , R_{12} a R_{14} jsou atomy fluoru nebo chloru.

Výraz "skupina prekursoru léčiv" zahrnuje část, která se převede in vivo na aktivní sloučeninu obecného vzorce I, kde R_6 je hydroxy. Takové skupiny jsou obecně známé ve stavu techniky a zahrnují skupiny tvořící esterové skupiny, za vzniku esterového prekursoru léčiv, jako je benzyloxy, di(C_1-C_6)alkylaminoethyloxy, acetoxymethyl, pivaloyloxymethyl, ftalidoyl, ethoxykarbonyloxyethyl, 5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl methyl a (C_1-C_6) alkoxy, případně substituovaného N-morfolino a skupinami tvořícími amid, jako je di(C_1-C_6)alkylamino. Výhodné skupiny prekursoru léčiv zahrnují hydroxy, C_1-C_6 alkoxy nebo O^-M^+ , kde M^+ znamená kation. Výhodné kationty zahrnují sodík, draslík a amonium. Další kationty zahrnují hořčík a vápník. Další výhodné skupiny prekursoru léčiv zahrnují $O^=M^{++}$, kde M^{++} je dvojmocný kation, jako je hořčík nebo vápník.

V některých případech mohou sloučeniny podle vynálezu obsahovat jeden nebo více asymetrických atomů uhlíku, takže mohou sloučeniny existovat v různých stereoizomerních formách. Tyto sloučeniny mohou být například racemáty nebo opticky aktivní formy. V těchto případech se jednotlivé

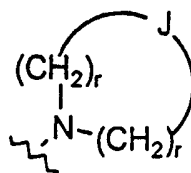
enantiomery, t.j. opticky aktivní formy mohou získat asymetrickými syntézami nebo štěpením racemátů. Štěpení racemátů se může provést například konvenčními způsoby, jako je krystalizace v přítomnosti štěpícího činidla, nebo chromatograficky, například chirální kolonou HPLC.

Reprezentativní sloučeniny podle předkládaného vynálezu zahrnují farmaceuticky přijatelné kyselé adiční soli sloučenin, kde R_6 zahrnuje báze atom dusíku, t.j. alkylaminovou nebo morfolinovou skupinu. Dále, jestliže se sloučenina nebo proléčivo podle vynálezu získá jako kyselá adiční sůl, volná báze se může získat alkalizací roztoku kyselé soli. Opačně, jestliže produkt je volná báze, adiční sůl, zejména farmaceuticky přijatelná adiční sůl se může získat rozpuštěním volné báze ve vhodném rozpouštědle a zpracováním roztoku kyselinou podle konvenčních postupů pro přípravu kyselých adičních solí z bázevých sloučenin.

Netoxické farmaceuticky přijatelné soli zahrnují soli s kyselinami, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina fosforečná, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina sulfinová, kyselina mravenčí, kyselina toluensulfonová, kyselina methansulfonová, kyselina dusičná, kyselina benzoová, kyselina citronová, kyselina vinná, kyselina maleinová, kyselina jodovodíková, kyselina alkanová, jako je kyselina octová, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{ACCOH}$, kde n je 0 až 4, a podobně. Netoxické farmaceutické bázevých adiční soli zahrnují soli bází, jako sodíku, draslíku, vápníku, amonia a podobně. Odborník může určit řadu netoxických farmaceuticky přijatelných solí.

Výrazy 2-benzothiazolyl a benzothiazol-2-yl jsou synonymy.

Reprezentativní skupiny obecného vzorce



zahrnují ty, kde J je kyslík a každé r je 2 (morfolinyl), J je dusík a každé r je 2 (piperazinyl) nebo jedno r je 2 a druhé 3 (homopiperazinyl) nebo J je CH₂ a každé r je 2 (piperidinyl) nebo jedno r je 2 a druhé je 3 (homopiperazinyl). Výhodné skupiny tohoto vzorce jsou morfolinyl a piperazinyl.

Heterocyklický 5-členný kruh, mající jeden až tři atomy dusíku, z nichž jeden může být nahrazen kyslíkem nebo sírou zahrnuje imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, thiadiazolyl a triazolyl.

Heterocyklický 6-členný kruh mající jeden až tři atomy dusíku nebo dva atomy dusíku a jeden atom kyslíku nebo síry zahrnuje triazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, oxazinyl a triazinyl.

Heterocyklický kruh může být kondenzován s benzoskupinou, takže je uvedený kruh vázán na dva sousední atomy uhlíku za vzniku fenylové skupiny. Takový benzoheterocyklický kruh může být vázán k Z buď přes heterocyklickou skupinu nebo přes benzenovou skupinu benzoheterocyklického kruhu.

Specificky, když je uvedený heterocyklický kruh kondenzován s benzoskupinou, zahrnuje benzoxazolyl, chinazolin-2-yl, 2-benzimidazolyl, chinazolin-4-yl a benzothiazolyl. Oxazol nebo thiazol kondenzovaný s 6-člennou aromatickou skupinou obsahující jeden nebo dva atomy dusíku zahrnují polohové izomery, jako oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl, thiazolo[4,5-b]pyridin-2-yl, oxazolo[4,5-c]pyridin-2-yl, thiazolo[4,5-c]pyridin-2-yl, oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl, thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl, oxazolo[5,4-c]pyridin-2-yl a thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl.

Následující sloučeniny podle vynálezu jsou uvedeny pro pochopení sloučenin podle vynálezu:

3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octová kyselina,
5-chlor-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octová kyselina,

2-methyl-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octová kyselina,
 5-methyl-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octová kyselina,
 7-methyl-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octová kyselina,
 6-chlor-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octová kyselina,
 5-benzyloxy-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octová kyselina,
 6-fluor-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octová kyselina,
 5-fluor-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octová kyselina,
 6-methyl-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octová kyselina,
 3-methyl-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-2-propionová kyselina,
 3-methyl-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-3-propionová kyselina,
 3-(5-trifluormethylbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octová kyselina,
 5-methyl-3-(5-trifluormethylbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octová kyselina,
 3-(3-nitrofenyl)methylindol-N-octová kyselina.

Shora uvedené sloučeniny, dále popsané v příkladech a dalším popisu vynálezu dále jsou uvedeny pouze pro ilustraci a v žádném případě neomezují rozsah vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou být podávány orálně, topicky, parenterálně, inhalací nebo ve spreji nebo rektálně v dávkových jednotkových formulacích, obsahujících netoxické, farmaceuticky přijatelné nosiče, pomocné látky a vehikula. Výraz "paranterálně" jak se zde používá zahrnuje subkutánní injekce, intravenózní, intramuskulární nebo intrasternální injekce nebo infuzní techniky. Dále, vynález

poskytuje farmaceutickou formulaci zahrnující sloučeninu obecného vzorce I a farmaceuticky přijatelný nosič. Jedna nebo více sloučenin obecného vzorce I může být přítomna ve spojení s jedním nebo více netoxickými, farmaceuticky přijatelnými nosiči a/nebo ředidly a/nebo adjuvanty a je-li to žádoucí, ostatními aktivními složkami. Farmaceutické prostředky obsahující sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I mohou být ve formě vhodné pro orální použití, například jako tablety, pilulky, pastilky, vodné nebo olejovité suspenze, dispergovatelné prášky nebo granule, emulze, tvrdé nebo měkké želatinové kapsle nebo sirupy nebo elixíry.

Prostředky předpokládané pro orální podání se mohou připravit podle metod známých ve stavu techniky pro přípravu farmaceutických prostředků a takové prostředky mohou obsahovat jedno nebo více činidel vybraných ze souboru, který zahrnuje sladidla, aromáty, barvicí činidla a konzervační činidla, aby se získali farmaceuticky atraktivní a stravitelné prostředky. Tablety obsahují aktivní složku ve směsi s netoxickými farmaceuticky přijatelnými pomocnými látkami, které jsou vhodné pro přípravu tablet. Pomocné prostředky mohou být například inertní ředidla, jako uhličitan vápenatý, uhličitan sodný, laktóza, fosforečnan vápenatý a fosforečnan sodný; granulační a dezintegrační činidla, jako je například kukuřičný škrob nebo kyselina alginová; pojiva, jako je například škrob, želatina nebo akácie a mazací činidla, jako je například stearát hořečnatý, kyselina stearová nebo mastek. Tablety mohou být nepovlečené nebo mohou být povlečené známými technikami, aby se zpozdila dezintegrace a absorpce v gastrointestinálním traktu a tím se poskytlo trvalé působení po dlouhou dobu. Například jako materiál, který zpožďuje čas, se může použít glycerolmonostearát nebo glyceroldistearát.

Formulace pro orální podání mohou být přítomné jako tvrdé želatinové kapsle, kde se aktivní složka smísí s inertním ředidlem, například uhličitanem vápenatým,

uhličitanem fosforečným nebo kaolinem, nebo jako měkké želatinové kapsle, kde se aktivní složka smísí s vodou, nebo olejem, jako je arašídový olej, kapalný parafin nebo olivový olej.

Vodné suspenze obsahují aktivní materiál ve směsi s pomocnými látkami vhodnými pro přípravu vodných suspenzí. Takové pomocné látky jsou suspenzační činidla, například karboxymethylcelulóza, methylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, alginát sodný, polyvinylpyrrolidon, tragakantová guma a akáciová guma; dispergační nebo smáčecí činidla mohou být v přírodě se vyskytující fosfatidy, například lecitin nebo kondenzační produkty alkylenoxidu s mastnými kyselinami, jako je například polyoxyethylenstearát nebo kondenzační produkty ethylenoxidu s alifatickými alkoholy s dlouhým řetězcem, jako je například heptadekaethylenoxycetanol nebo kondenzační produkty ethylenoxidu s částečnými estery odvozených od mastných kyselin hexitolu, jako je polyoxyethylensorbitol monooleát nebo kondenzační produkty ethylenoxidu s částečnými estery odvozenými od mastných kyselin a anhydridů hexitolu, jako je například polyethylensorbitanmonooleát. Vodné suspenze mohou také obsahovat jedno nebo více konzervačních látek, jako je například ethyl nebo n-propyl p-hydroxybenzoát nebo jedno nebo více barvících činidel, jedno nebo více aromatizačních činidel a jedno nebo více sladidel, jako je sacharóza nebo sacharin.

Olejové suspenze mohou být formulovány suspendováním aktivních složek v rostlinném oleji, jako je například arašídový olej, sezamový olej nebo kokosový olej nebo v minerálním oleji, jako je kapalný parafin. Olejové suspenze mohou obsahovat zahušťovadlo, například včelí vosk, tvrdý parafin nebo cetylalkohol. K poskytnutí stravitelných prostředků se mohou přidat sladidla uvedená shora a aromatizační činidla. Prostředek může být konzervován přidáním antioxidantu, jako je kyselina askorbová.

Dispergovatelné prášky a granule vhodné pro přípravu

vodných suspenzí přidáním vody poskytují aktivní složku ve směsi s dispergačním nebo smáčecím činidlem a jedním nebo více konzervačními činidly. Vhodná dispergační nebo smáčecí činidla a suspenzační činidla jsou uvedena shora. Rovněž se mohou přidat další pomocné látky, například sladidla, aromáty nebo barvící činidla.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu mohou být také ve formě emulzí olej ve vodě. Olejová fáze může být rostlinný olej, například olivový olej nebo arašidový olej nebo minerální olej, například kapalný parafin nebo jejich směsi. Vhodná emulgační činidla mohou být v přírodě se vyskytující se gummy, například akáciová guma, tragakantová guma, v přírodě se vyskytující fosfatidy, například sojové boby, lecitin a estery nebo částečné estery odvozené od mastných kyselin a hexitolu, anhydridy, například sorbitanmonooleát a kondenzační produkty uvedených částečných esterů s etylenoxidem, například polyoxyethylensorbitanmonooleát. Emulze mohou také obsahovat sladidla a aromáty.

Sirupy a elixíry mohou být formulovány se sladidly, jako je například glycerol, propylenglykol, sorbitol nebo sacharóza. Takové formulace mohou obsahovat uklidňující léčiva, konzervační činidla, aromáty a barvící činidla. Farmaceutické prostředky mohou být ve formě sterilních injektovatelných vodných olejovitých susenzí. Tato suspenze může být formulována podle způsobů známých ve stavu techniky za použití těch vhodných dispergačních nebo smáčecích činidel, které jsou uvedeny shora. Sterilní injektovatelný prostředek může být sterilní roztok nebo suspenze v netoxickém, parenterálně přijatelném ředidle nebo rozpouštědle, jako je například roztok 1,3-butandiolu. Mezi přijatelná vehikula a rozpouštědla, která mohou být použita jsou zahrnuta voda, Ringerův roztok a isotonický roztok chloridu sodného. Dále jsou jako rozpouštědla nebo suspenzační medium použity sterilní, stálé oleje. Pro tyto účely se může použít jakákoliv směs stálého oleje, včetně syntetických mono nebo diglyceridů. Dále se mohou použít

mastné kyseliny jako je kyselina olejová.

Sloučeniny podle obecného vzorce I mohou být také podány ve formě čípků pro rektální podání léčiva. Tyto prostředky se mohou připravit smícháním léčiva s vhodnou nedráždivou pomocnou látkou, která je pevná při teplotě okolí, ale je kapalná při teplotě rekta a taje v rektu a uvolňuje léčivo. Takové materiály jsou kakaové máslo a polyethylenglykoly.

Sloučeniny obecného vzorce i mohou být podány parenterálně ve sterilním médiu. Léčivo může být v závislosti na použitém vehikulu a použité koncentraci buď suspendováno nebo rozpuštěno ve vehikulu. Výhodně mohou být ve vehikulu rozpuštěny pomocné látky, jako lokální anestetika, konzervační činidla a pufrová činidla.

Úrovně dávek od okolo 0,1 mg do okolo 140 mg/kg tělesné hmotnosti denně jsou užitečné k léčbě shora indikovaných stavů (okolo 0,5 mg do okolo 7 g pacientovi denně). Množství aktivní složky, která může být kombinována s nosičovými materiály k získání jednotkové dávkové formy se bude lišit podle léčeného hostitele a zejména způsobu podání. Dávková jednotka bude obecně obsahovat od okolo 1 mg do okolo 1000 mg aktivní složky.

Je třeba vzít v úvahu, že specifická úroveň dávky pro konkrétního pacienta bude záviset na řadě faktorů, zahrnující aktivitu specifické sloučeniny která se použije, věku, tělesné hmotnosti, obecném zdraví, pohlaví, potravě, době podání, cestě podání a rychlosti vylučování, kombinace léčiva a vážnosti nemoci, která se má léčit.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se mohou připravit za použití známých chemických reakcí a postupů. Obecné metody pro přípravu sloučenin jsou uvedeny dále. Je třeba vzít v úvahu, že povaha substituentů požadovaných pro žádanou cílovou sloučeninu často určí výhodný způsob přípravy. Všechny tyto metody jsou popsány obecně v popise, pokud nejsou specificky definované dále. Podrobnější postupy pro

zvláštní příklady jsou uvedeny v experimentální části.

Způsoby přípravy

Sloučeniny podle vynálezu, kde Ar je benzothiazolyl se mohou konvenčně připravit ze substituovaných indolů za použití obecného schéma A popsané dále.

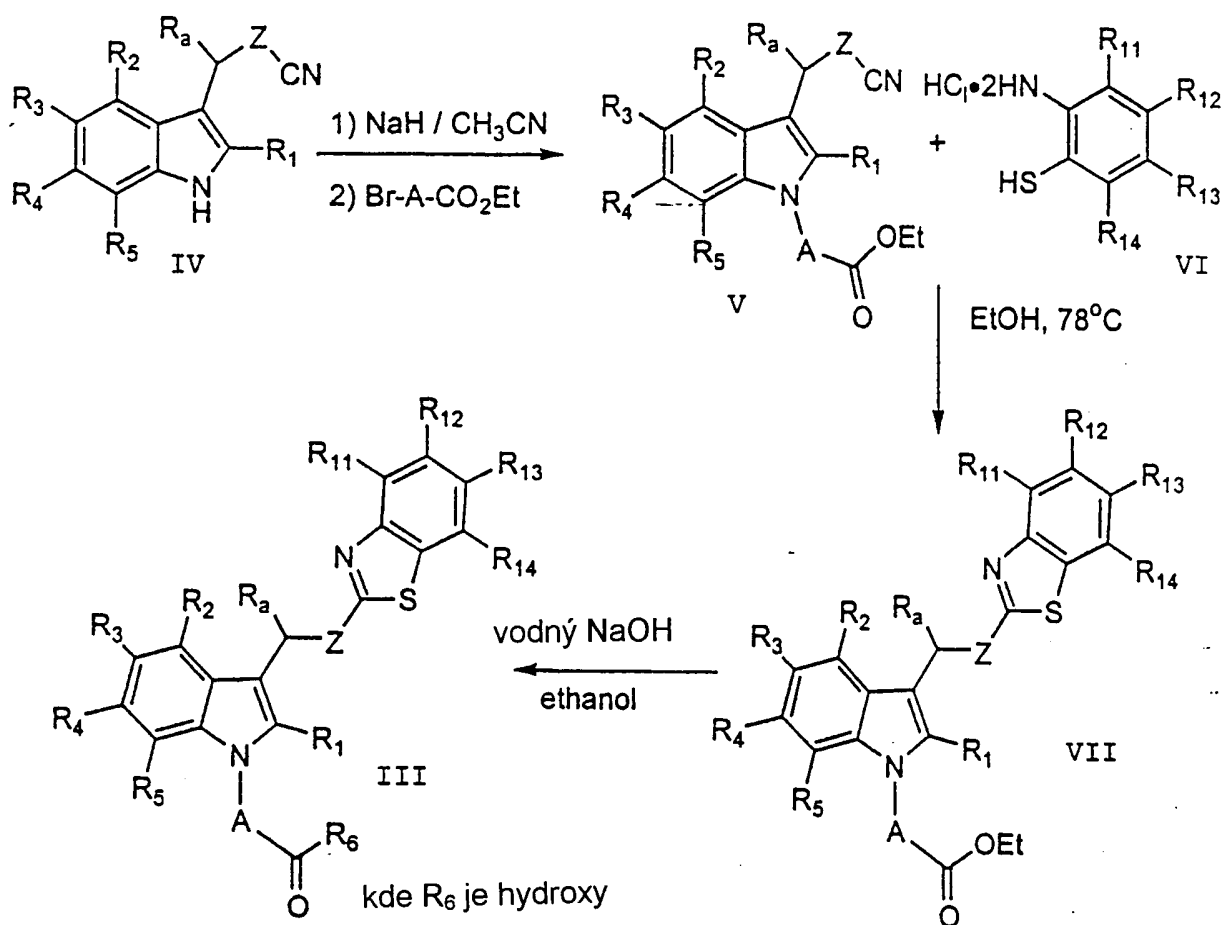


Schéma A

Zpracování nitrilindolu IV silnou bází, jako je například hydrid sodný, butyllithium nebo terc.butoxid litný v polárním organickém rozpouštědle, jako je acetonitril, tetrahydrofuran nebo N,N-dimethylformamid, následované zpracováním s alkylačním činidlem, například ethyl nebo terc.butylbromacetátem poskytuje žádaný N-alkylovaný produkt V. Alternativně se může použít katalýza fázovým přenosem v

dvoufázovém rozpouštědlovém systému. Obecný přehled takových alkylací lze nalézt v Sundberg, R. J. *Indoles*; kapitola 11, Academic Press Inc., San Diego, CA, 1996. Kondenzace s vhodnou 2-aminothiofenolhydrochloridovou solí VI poskytuje benzothiazolový meziprodukt VII. Tyto reakce se většinou provádějí v alkoholových rozpouštědlech při zvýšené teplotě; nicméně, mohou se použít jiná rozpouštědla, jako N,N-dimethylformamid a N-methylpyrrolidon nebo může být reakce také provedena při absenci rozpouštědel. Rozsah reakčních podmínek používaných pro tuto přeměnu je popsán dříve (U.S. patent č 5 700 819). Obecné metody pro přípravu různě substituovaných 2-aminothiofenolů jsou rovněž známy (*J. Med. Chem.* 1991, 34, 108 a *Chem. Pharm. Bull.* 1994, 42, 1264). Obecně, nejlepší způsob přípravy je určen takovými faktory, jako je dostupnost výchozích materiálů a snadnost syntézy. Deprotekce části alkanové kyseliny VII se může provést metodami, které jsou odborníkovi známy, za získání sloučeniny obecného vzorce III. Metody použité k deprotekcí závisí na typu chránicí skupiny. Popis takových chránících skupin a způsoby jejich odstranění lze nalézt v: *Protective Groups in Organic Synthesis*, druhé vydání, T. W. Green a P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, New York, 1991. Jestliže se použije methyl nebo ethylester, potom se k jeho odstranění použije vodný roztok hydroxidu sodného v ethanolu nebo dimethoxyethanu.

Pokud není nitril IV komerčně dostupný, může se připravit jak je popsáno dále ve schématu B, znázorňujícím tvorbu indolů substituovaných 3-acetonitrilem obecného vzorce IV, kde Z je vazba. Indolová část ve slabě kyselém roztoku, jako je například kyselina octová v ethanolu, se zpracuje vodným formaldehydem a dimethylaminem v alkoholovém rozpouštědle. 3-(Dimethylamino)methyl indolový produkt se potom zpracuje kyanidem sodným nebo draselným v N,N-dimethylformamidu při zvýšené teplotě za poskytnutí indolového meziproduktu substituovaného 3-acetonitrilem. Alternativně se může použít k přípravě 3-(dimethylamino)methyl

indolového meziproduktu iminiová sůl, jako je N,N-dimethylmethylenamonium chlorid.

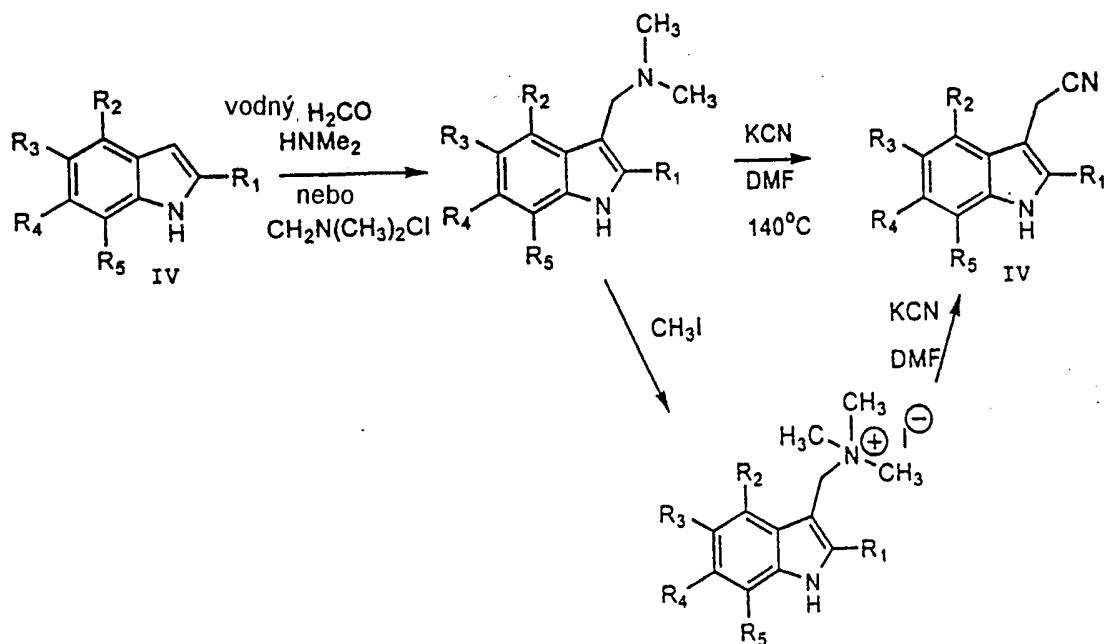


Schéma B

3-(Dimethylamino)methylindolový meziprodukt se může také převést na indolový meziprodukt substituovaný 3-acetonitrilem přes trimethylamoniovou sůl. Tato sůl se může připravit zpracováním graminového meziproduktu s alkylačním činidlem, jako je methyljodid. Sůl trimethylamoniového meziproduktu se potom může převést na nitril zpracováním s kyanidem sodným nebo draselným v rozpouštědle jako je N,N-dimethylformamid. Obecně, konverze na acetonitril probíhá za mnohem mírnějších podmínek než když se použije trimethylamoniová sůl.

Obecně, za použití obecné metody uvedené ve schématu C se mohou připravit další sloučeniny, jako jsou ty, kde Z-Ar představuje různě substituované heterocykly. Substituované

indolové meziprodukty, kde X je aktivační skupina, jako je hydroxyl, halogen, dialkylamino, trialkylamonium nebo benzotriazol se kopulují se skupinami Q-Z-Ar za použití metod používaných v chemii indolů. Příklady těchto metod, kde Q je Na nebo H a Z je síra, kyslík, dusík, uhlík nebo vazba jsou popsány v (A) Tidwell, J. H.; Peat, A. J.; Buchvald, S. L. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 7164; (B) Bruneau, P.; Delvare, C.; Edwards, M. P.; McMillan, R. M. *J. Med. Chem.* 1991, 34, 1028; (C) Gan, T.; Cook, J. M. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 1301; (D) Cerreto, F.; Villa, A.; Retico, A.; Scalzo, M. *Eur. J. Med. Chem.* 1992, 27, 701; (E) Majchrzak, M. W.; Zobel, J. N.; Obradovich, D. J.; *Synth. Commun.* 1997, 27, 3201; (F) DeLeon, C. Y.; Ganem, B. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 8730; (G) Katritzky, A. R.; Toader, D.; Xie, L., *J. Org. Chem.* 1996, 61, 7571.

Je třeba vzít v úvahu, že v závislosti na použité specifické chemii může být požadována chránící skupina P. Obecně, P představuje skupiny, jako acyloxy, alkyl, sulfonyl nebo A-COOR. Použití těchto obecných metod je uvedeno v *Protective Groups in Organic Synthesis*, druhé vydání, T. W. Green a P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, New York, 1991.

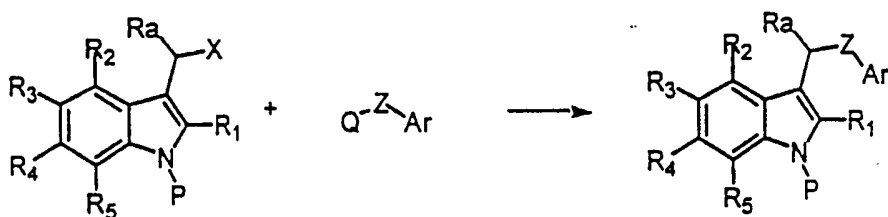


Schéma C

Obecně, meziproduktová sloučenina, kde R₂₋₆ je aryl nebo heteroaryl se může připravit způsobem ilustrovaným ve schématu D dále. Například zpracováním draselné soli případně substituovaného bromindolu s terc.butyllithiem při nízké teplotě v etherovém rozpouštědle, jako je ether nebo

tetrahydrofuran, následované adicí elektrofilu představuje obecnou metodu pro získání substituovaných indolů, jak popsal Rapport, H. (*J. Org. Chem.* 1986, 51, 5106). Diskusi přípravy, kde R je acyl, viz. *Biorg. Med. Chem. Lett.* 1999, 9, 333; kde R je thiomethyl, viz. *Heterocycles*, 1992, 34, 1169; a kde R je cykloalkyl, viz *J. Med. Chem.* 1999, 42, 526.

Specifičtěji, adice trialkylborátu následující kyselým zpracováním poskytuje žádané indolboronové kyseliny (*Heterocycles*, 1992, 34, 1169). Indolboronové kyseliny se mohou použít v dobře formulovaných kopulačních reakcích katalyzovaných přechodovým kovem, jako je Suzukiho reakce, za poskytnutí aryl a heteroarylindolů. Tyto reakce se většinou provádějí ve směsi etherových a alkoholových rozpouštědel s vodnou bází, v přítomnosti palladiového katalyzátoru, jako je $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ w/ PPh_3 nebo $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, jak je popsáno v *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 4467, *J. Org. Chem.* 1999, 64, 1372 a *Heterocycles* 1992, 34, 1395.

Alternativně, případně substituovaný bromindol se může zpracovat s arylboronovou kyselinou a palladiovým katalyzátorem za poskytnutí arylindolů ve větším množství (*Synlett* 1994, 93). Obený přehled Suzukiho křížových kopulací mezi boronovými kyselinami a arylhalogenidy může být nalezen v Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457.

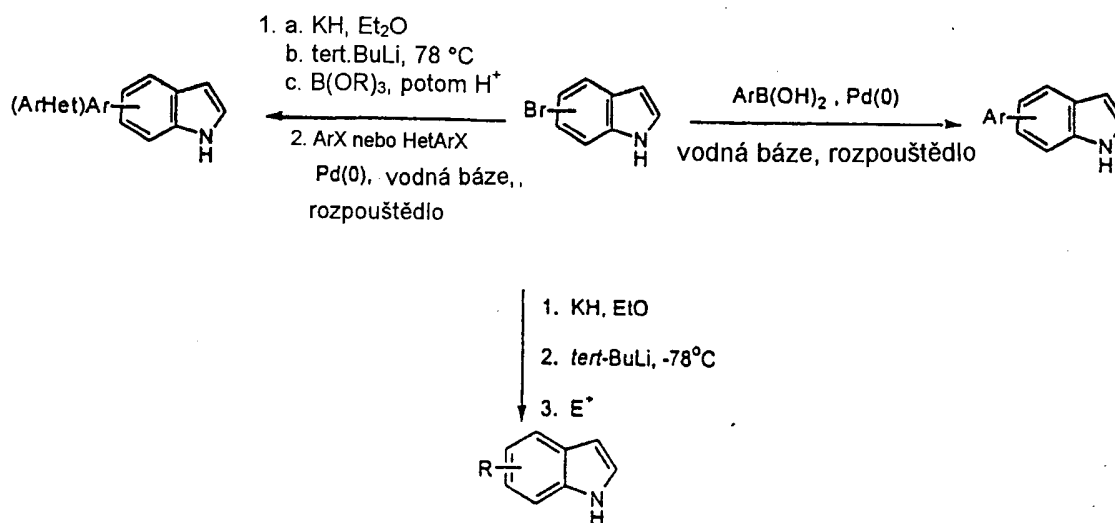


Schéma D

Například zpracováním pokročilého meziproduktového indolu X s aryl nebo heteroarylboronovou kyselinou za použití Pd-zprostředkovaných kopulačních podmínek poskytuje žádaný arylový a heteroarylový indolový produkt XI, jak je uvedeno ve schématu E. Obecně, užitečnost této metody je určena snadností syntézy pokročilého meziproduktu typu X a komerční dostupností aryl a heteroarylboronových kyselin.

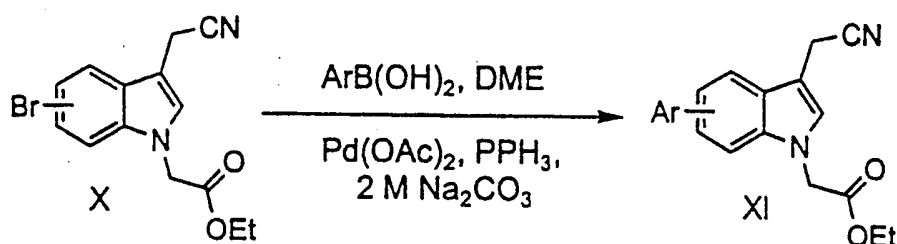
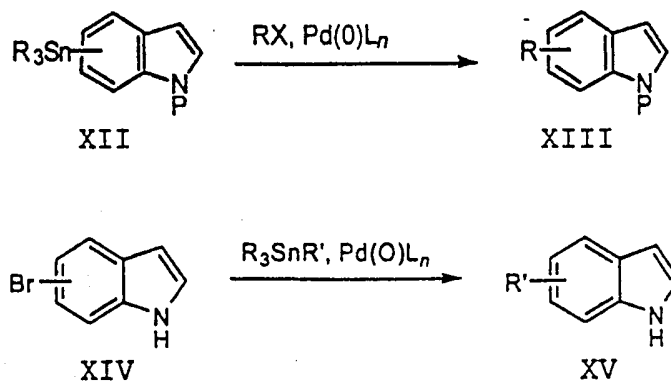
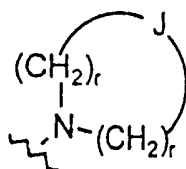


Schéma E

Dále, některé organokovové reakce eliminují potřebu pro opětnou konstrukci indolových jader. Například Stilleho reakce slouží jako obecná metoda pro syntézu regiokontrolované substituce indolových meziproduktů, jak popsal Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W., *Organic Reactions*, 1998, 50, 1-652. Jak je indikováno ve schématu dále, indol může sloužit jako organokovová sloučenina cínu nebo arylhalogenid. Stannylindol XII, kde P je vhodná chránicí skupina, jako [2-(trimethyl)ethoxy]methyl (SEM) nebo alkylsubstituent se zpracuje s řadou sloučenin (například vinyl/allylové halogenidy, vinyltrifláty, aryl/heteroarylhalidy a acylhalidy) v přítomnosti katalyzátoru $\text{Pd(O)}\text{L}_n$ za poskytnutí žádaných indolů XII (*Synlett* 1993, 771, *Helv. Chim. Acta* 1993, 76, 2356 a *J. Org. Chem.* 1994, 59, 4250). Opačně, haloindol XIV se zpracuje s řadou cínových činidel při Stilleho podmínkách a získají se žádané substituované indoly XV jak je popsáno v *Heterocycles* 1988, 27, 1585 a *Synth. Comm* 1992, 22, 1627).



Obecný postup pro přípravu meziproduktových sloučenin za použití aminů obecného vzorce NR_xR_{x2} (NR_1R_2 ve schématu dále) je uveden ve schématu F dále. Ve schématu F, R_x a R_{x2} jsou stejné nebo různé a představují vodík, C_1 - C_6 alkyl nebo R_x a R_{x2} společně znamenají skupinu obecného vzorce:



kde J a každé r má význam definovaný shora pro vzorec I.

Jak je uvedeno ve schématu F, nukleofilní substituce X (X je halogen, výhodně fluor) v aromatickém systému je metoda často používaná k substituci aromatických kruhů aminovými a etherovými funkčními skupinami. Oba 4- a 5-fluor-2-nitrotolueny jsou dostatečně aktivovány, aby mohly být substituovány aminy v přítomnosti K_2CO_3 v polárním aprotickém rozpouštědle, jako je například DMSO, jak je popsáno v *J. Med. Chem.* 1993, 36, 2716. Leimgruber-Batchova dvoustupňová metoda je obecný postup pro tvorbu indolového kruhového systému z vhodného o-nitrotoluenu. Tato reakce zahrnuje kondenzaci o-nitrotoluenu s dimethylacetalem N,N-dimethylformamidu následovaná reduktivní cyklizací při vhodných podmínkách, jako je vodík s palladiovým katalyzátorem nebo Zn/HOAc jak

popsal Sundberg, R. J. *Indoles*; Kapitola 2, Academic Press Inc., San Diego, CA, 1996. Reprezentativní popis postupu lze také nalézt v *Organic Synthesis*, 1984, 63, 214.

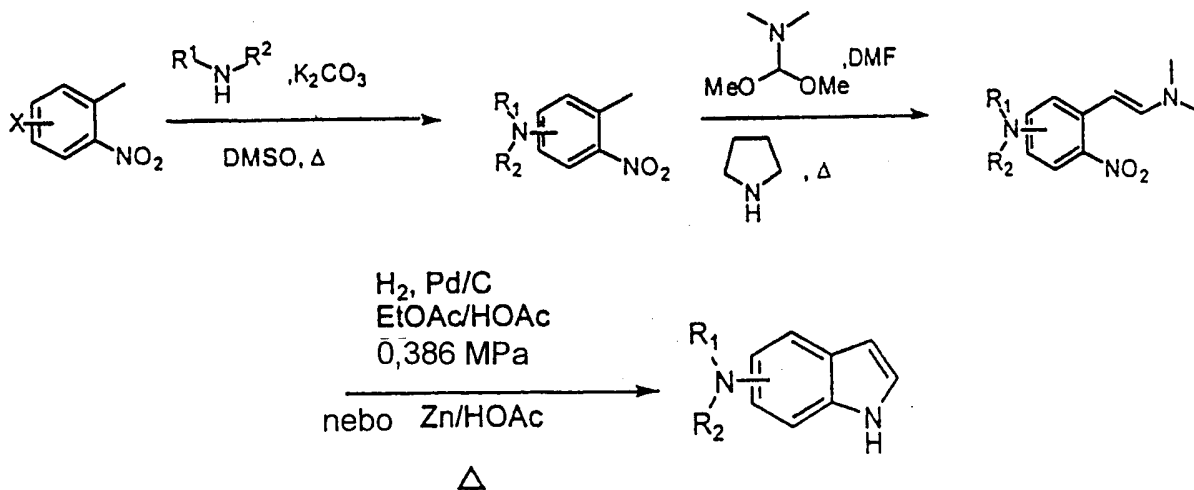


Schéma F

Obecný postup pro přípravu meziproduktových sloučenin, kde R je aromatická, heteroaromatická nebo alkylová skupina je uveden ve schématu G dále. Jak bylo popsáno shora, nukleofilní substituce halogenu, výhodně fluoru v aromatickém systému je metoda často používaná k substituci aromatických kruhů s aminem a dalšími funkčními skupinami. Oba 4- a 5-fluor-2-nitrotolueny jsou dostatečně aktivovány, aby mohly být substituovány alkoholy nebo fenoly v přítomnosti K_2CO_3 v polárním aprotickém rozpouštědle, jako je například DMSO. podobný systém využívající KOH a fenol je popsán v *J. Med. Chem.* 1994, 37, 1955. Alternativně, metody katalýzy pevná látka-kapalina fázovým přenosem (PTC) se použijí k přípravě meziproduktových etherů tohoto typu, jak je popsáno v *Synth. Comm.* 1990, 20, 2855. Vhodně substituovaný o-nitrotoluen se může konvertovat na vhodný indol za použití Leimgruber-Batchovy metody popsané shora.

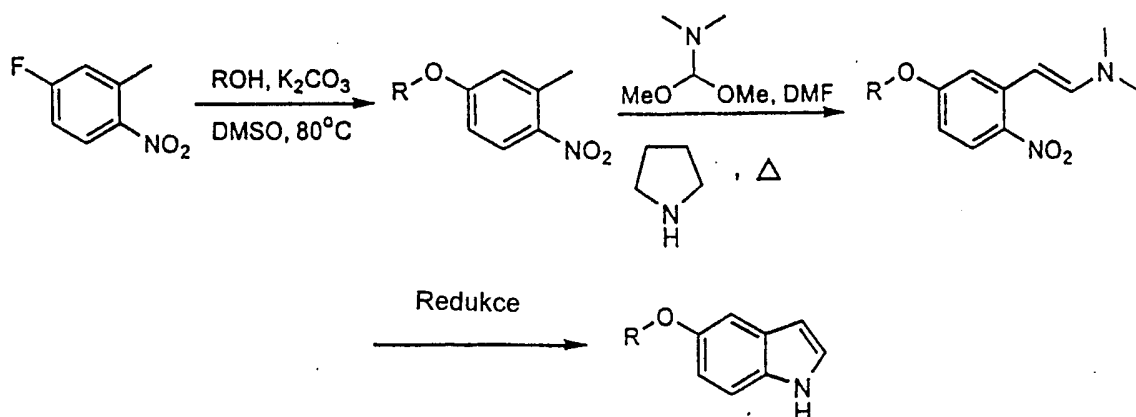


Schéma G

Příprava meziproduktových alkoxyindolových sloučenin, kde R je C₁-C₆ alkyl je uvedena ve schématu H dále. Komerčně dostupné nitrofenoly se mohou alkylovat při mírných podmínkách bází, jako je například K₂CO₃ nebo Cs₂CO₃ v polárním aprotickém rozpouštědle, například CH₃CN s řadou různých alkylhalogenidů. Viz *Synth. Comm.* 1995, 25, 1367, Alkoxy o-nitrotoluen se pak může konvertovat na žádané indolové sloučeniny, jak je popsáno shora.

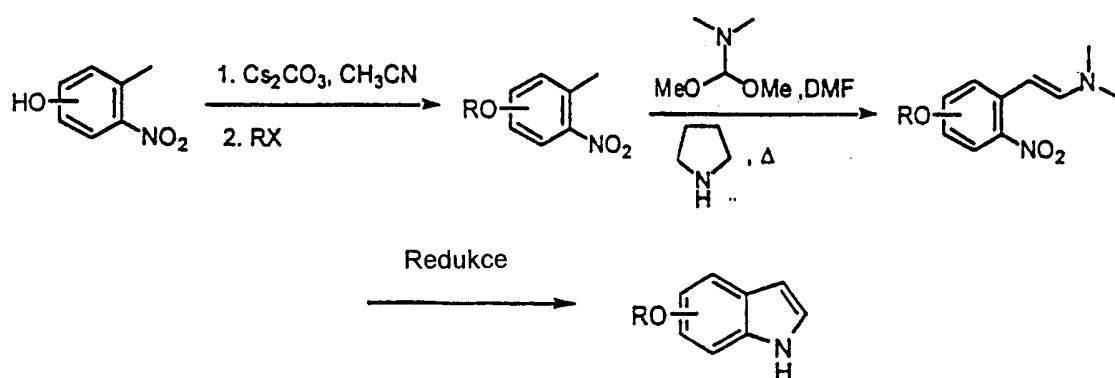


Schéma H

Alternativně, některé příklady podle vynálezu, kde Z je vazba a Ar je substituovaný heterocykl, jako je thiazol; nebo Z je amid a Ar je substituovaný fenyl se mohou konvenčně

připravit z derivátu indol-3-octové kyseliny, jak je uvedeno ve schématu I. Užitím této metody se část karboxylové kyseliny aktivuje a kopuluje s arylaminem. Některé příklady aktivačních metod, které jsou velmi dobře odborníkovi známe zahrnují tvorbu chloridu kyseliny, směsných anhydridů a kopulačních činidel, jako je 1,3-dicyklohexylkarbodiimid (DCC). Přehled takových metod lze nalézt v Bodanszky, M. *Principles of Peptide Synthesis*; Springer-Verlag: New York, 1984. Například kde Z je vazba a Ar je substituovaný benzothiazol nebo benzoxazol, meziproductový amid nebo thioamid se může cyklizovat na aromatický kruh. Příklady těchto reakcí tvořících heterocykl jsou uvedeny v Mylar, B. L. a kol. *J. Med. Chem.* 1991, 34, 108. Dále, karboxylová kyselina může být konvertována na chlor- nebo brommethylketon a kondenzována s nukleofily, jako jsou thioamidy nebo 2-aminothiofenoly za vzniku thiazolových nebo benzothiazinových derivátů. Příklady metod k přípravě chlor- a brommethylketonů jsou uvedeny v Rotella, D. P.; *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 5453 a Albeck, A.; Persky, R.; *Tetrahedron* 1994, 50, 6333. V závislosti na reakčních podmínkách v dané syntetické sekvenci se může zvolit chránicí skupina. Je také třeba vzít v úvahu, že specifické pořadí jednotlivých stupňů použitých v syntéze závisí na konkrétní připravované sloučenině. P může představovat H, A-COOH, A-COO-nižší alkyl nebo jednoduchou chránicí skupinu, která může být odstraněna v posledním stupni syntézy. Jestliže se použije taková chránicí skupina, skupina A-CO₂R₆ se zavede téměř ke konci syntézy, po sestavení skupiny Z-Ar. Způsob zavedení skupiny Z-Ar je podobný způsobu popsaném shora.

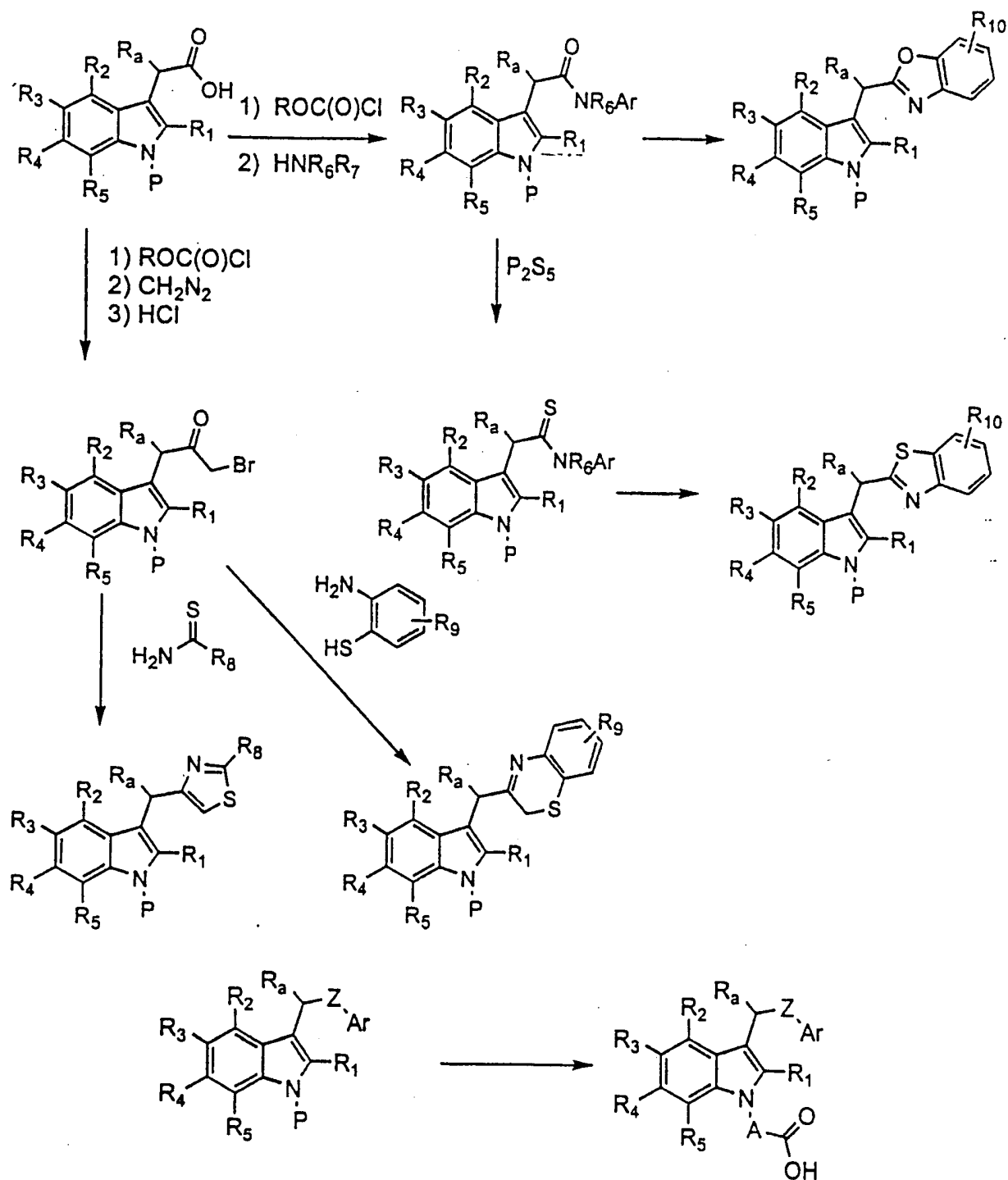


Schéma I

Další strategie zahrnuje syntézu substituovaných indolů intramolekulární cyklizací anilinového dusíku na

substituovaný alkin, jak je uvedeno ve schématu J. Typický způsob využívá komerčně dostupných o-jodanilinových derivátů. Jestliže jsou meziprodukty nedostupné, ke generování požadovaného meziprodktu se použije regioselektivní ortoiodace aromatických aminů (*J. Org. Chem.* 1996, 61, 5804). Například jodfenylové meziprodukty se zpracují trimethylsilylacetylenem v přítomnosti Pd katalyzátoru a zdroje Cu(I), jako je jodid měďnatý, za získání alkyilanilinů. Viz. *Heterocycles*, 1996, 43, 2471 a *J. Org. Chem.* 1997, 62, 6507. Další zpracování o-alkylianilinu na žádaný indol se může provést mědí zprostředkovanou cyklizací nebo báží indukovaným aminovým uzavřením kruhu na alkinovou funkční skupinu (*J. Med. Chem.* 1996, 39, 892). Alternativní modifikace se provedou v acetylenových derivátech za vzniku komplikovanějších struktur, jak je popsáno v *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 6689, *Tetrahedron Lett.* 1993, 24, 2823 a *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 6471.

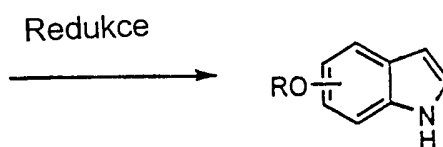


Schéma J

Odborník pozná, že výchozí materiály mohou být měněny a že mohou být použity další stupně k přípravě sloučenin spadajících do rozsahu vynálezu, jak je demonstrováno následujícími příklady. V některých případech může být nezbytné chránit určité reaktivní funkční skupiny, aby bylo dosaženo některých ze shora uvedených transformací. Obecně, potřeba takových chráněných skupin bude odborníkovi zřejmá, stejně tak jako připojení a odstranění takových skupin.

Popisy všech článků a odkazů, včetně patentů se zde uvádějí jako odkaz.

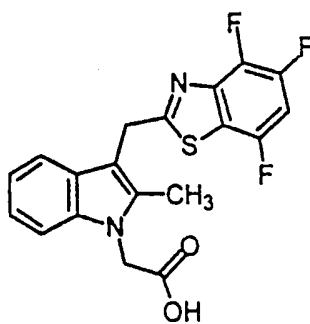
Příprava sloučenin podle vynálezu je ilustrována dále

následujícími příklady, které mají pouze ilustrativní charakter a v žádném případě neomezují rozsah a podstatu vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

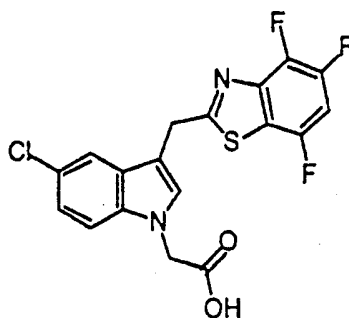
Příprava 2-methyl-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)-methylindol-N-octové kyseliny



2-Methyl-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octová kyselina se připraví způsobem, který je analogický způsobu popsaném v příkladu 2, s výjimkou, že se použije 2-methylindol místo 5-chlorindolu ve stupni 1: 178 až 180 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,75-7,62 (m, 1 H), 7,45 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,08 (t, J = 9 Hz, 1 H), 6,99 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 5,00 (s, 2 H), 4,60 (s, 2 H), 2,38 (s, 3 H); LRMS vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 390,0; nalezeno 391,0 ($\text{M} + 1$) $^+$. Analýza: Vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 58,46; H, 3,36; N, 7,18; S, 8,21. Nalezeno: C, 58,47; H, 3,29; N, 7,12; S, 8,18.

Příklad 2

Příprava 5-chlor-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)-methylindol-N-octové kyseliny



5-Chlorindol-3-acetonitril

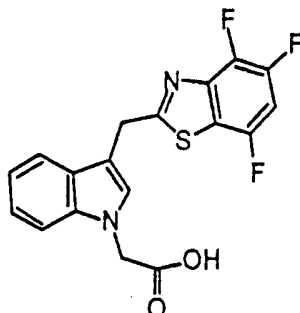
Roztok vodného formaldehydu (37%, 2,95 ml, 66,0 mmol) a dimethylaminu (40%, 5,30 ml, 66,0 mmol) v 20 ml EtOH se ochladí na 0 °C. Potom se rozpustí 5-chlorindol (4,0 g, 26,4 mmol) ve směsi HOAc:EtOH (1:1, 40 ml) a po kapkách se přidá k reakční směsi. Směs se míchá při této teplotě po dobu 2 hodin a směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se přes noc. Směs se přidá k nasycenému roztoku NaHCO₃ a přidá se 1 N NaOH k úpravě pH na 9 až 10. Vzniklá směs se extrahuje s CH₂Cl₂ (3x). Organické látky se spojí a promyjí se nasyceným vodným NaCl, suší se nad MgSO₄, filtrují se a koncentrují ve vakuu a získá se 4,65 g (85 %) 5-chlor-3-[(dimethylamino)-methyl]indolu jako žlutý prášek. Bez dalšího čištění se 5-chlor-3-[(dimethylamino)methyl]indol (4,65 g, 22,4 mmol) rozpustí při teplotě místnosti a za míchání v dimethylformamidu (80 ml). K této směsi se přidá KCN (2,18 g, 33,5 mmol) v H₂O (10 ml). Směs se zahřeje na 140 °C a míchá se 14 hodin. Potom se přidá H₂O a směs se extrahuje s EtOAc (2x). Organické látky se spojí a promyjí se nasycenou solankou, suší se nad MgSO₄, filtrují a koncentrují se ve vakuu. Zbytek se čistí SiO₂ mžikovou chromatografií (3:2, heptan:EtOAc) a získá se 2,65 g (63 %) 5-chlorindol-3-acetonitrilu. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 11,30 (br s, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,42-7,38 (m, 2 H), 7,05 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 5,70 (s, 2 H).

5-Chlor-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octová kyselina

5-Chlor-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octová kyselina se připraví způsobem, který je analogický způsobu popsaném v příkladu 3 (stupně 1 až 7), s výjimkou, že se 5-chlorindol-3-acetonitril použije místo 3-indolylacetonitrilu ve stupni 5: teplota tání 188 až 189 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) 7,73-7,68 (m, 1 H), 7,63 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,45 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,14 (dd, $J_1 = 9,0$, $J_2 = 2,4$ Hz, 1 H), 5,04 (s, 2 H), 4,65 (s, 2 H); LRMS vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{SCl}$: 410,0; nalezeno 411,0 ($M + 1$). Analýza: Vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{SCl}$: C, 52,63; H, 2,45; 2 N, 6,82; S, 7,81. Nalezeno: C, 52,56; H, 2,40; N, 6,71; S, 7,72.

Příklad 3

Příprava 3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)-methylindol-N-octové kyseliny



2,3,5,6-Tetrafluoracetanilid

Roztok 2,3,5,6-tetrafluoranilinu (200 g, 1,21 mol) v bezvodém pyridinu (103 ml, 1,27 mol) se zpracuje s anhydridem kyseliny octové (120 ml, 1,27 mol) a zahřívá se na 120 °C po dobu 2 hodin. Po ochlazení na teplotu místnosti se roztok vlije do směsi led-studená voda (500 ml). Vzniklá sraženina se filtruje, rozpustí se v ethylacetátu, suší se nad MgSO_4 , filtruje a koncentruje. Pevný materiál se promyje heptanem (200 ml) a sušením se získá 2,3,5,6-tetrafluoracetanilid jako bílá krystalická pevná látka (206 g, 82 %): teplota tání 136 až 137 °C; R_f 0,48 (50% ethylacetát v heptanu); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 10,10 (s, 1 H), 7,87 - 7,74 (m, 1 H),

2,09 (s, 3 H). Analýza: Vypočteno pro $C_8H_5F_4NO$: C, 46,39; H, 2,43; N, 6,67. Nalezeno C, 46,35; H, 2,39; N, 6,68.

2,3,5,6-Tetrafluorthioacetanilid

Plamenem sušená čtyřhrdlá 5000 ml baňka s kulatým dnem se naplní sulfidem fosforečným (198 g, 0,45 mol) a zředí se bezvodým benzenem (3000 ml, 0,34 M). V jedné dávce se přidá 2,3,5,6-tetrafluoracetanilid (185 g, 0,89 mol) a světle žlutá suspenze se zahřívá při mírném zpětném toku 3 hodiny. Roztok se ochladí na 0 °C a filtruje. Nerozpustný materiál se promyje etherem (2 x 250 ml) a spojené filtráty se extrahují 10% vodným NaOH (750 ml, 500 ml). Po ochlazení vodné vrstvy na 0 °C se tato vrstva opatrně okyselí koncentrovanou HCl (pH 2 až 3). Vysrážený produkt se sebere filtrací a promyje se vodou (500 ml). Žluto-oranžový materiál se rozpustí v ethylacetátu (1000 ml), suší se nad $MgSO_4$ a aktivním uhlím (3 g), filtruje se přes polštářek silikagelu (50 g) a koncentruje se. Vzniklá pevná látka se trituruje s heptanem (500 ml) a filtruje se a získá se 2,3,5,6-tetrafluorthioacetanilid (174,9 g, 88 %): teplota tání 103 až 104 °C; R_f 0,67 (50% ethylacetát v heptanu); 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 11,20 (s, 1 H), 8,00-7,88 (m, 1 H), 2,66 (s, 3 H). Analýza: Vypočteno pro $C_8H_5F_4NS$: C, 43,05; H, 2,26; N, 6,28. Nalezeno C 43,10; H, 2,23; N, 6,19.

4,5,7-Trifluor-2-methylbenzothiazol

Plamenem vysušená 5000 ml baňka opatřená míchadlem se naplní hydridem sodným (15,9 g, 0,66 mol) a zředí se bezvodým toluenem (3000 ml, 0,2 M). Suspenze se ochladí na 0 °C a zpracuje se 2,3,5,6-tetrafluorthioacetanilidem (134 g, 0,60 mol) v jedné dávce. Roztok se zahřívá na teplotu místnosti 1 hodinu a potom se zahřívá při mírném zpětném toku. Po 30 minutách se přidá opatrně dimethylformamid (400 ml) a směs se míchá další 2 hodiny. Roztok se ochladí na 0 °C a přidá se ke směsi led-voda (2000 ml). Roztok se extrahuje ethylacetátem

(1500 ml) a promyje se nasyceným vodným NaCl (1000 ml). Organická vrstva se koncentruje do sucha, zředí se heptanem a postupně se promyje vodou (300 ml) a nasyceným vodným NaCl (1000 ml). Organická vrstva se suší nad MgSO_4 a koncentrací se získá 4,5,7-trifluor-2-methylbenzothiazol (116,8 g, 96 %) jako světle hnědá pevná látka: teplota tání: 91 až 92 °C; R_f 0,56 (30% ethylacetát v heptanu); ^1H NMR (DMO-d_6 , 300 MHz) δ 7,76-7,67 (m, 1 H), 2,87 (s, 3 H); Analýza: Vypočteno pro $\text{C}_8\text{H}_4\text{F}_3\text{NS}$: C, 47,29; H, 1,98; N, 6,82; S, 15,78. Nalezeno C, 47,56; H, 2,07; N, 6,82; S, 15,59.

Hydrochlorid 2-amino-3,4,6-trifluorthiofenolu

Roztok 4,5,7-trifluor-2-methylbenzothiazolu (25,0 g, 123 mmol) v ethylenglykolu (310 ml, 0,4 M) a 30% vodném NaOH (310 ml, 0,4 M) se odplyní za použití proudu dusíku a zahřívá se při mírném zpětném toku (125 °C) po dobu 3 hodin. Roztok se ochladí na 0 °C a okyselí se na pH 3 až 4 za použití koncentrované HCl (přibližně 200 ml). Roztok se extrahuje etherem (750 ml) a promyje se vodou (200 ml). Organická vrstva se suší nad Na_2SO_4 , filtruje se a zpracuje se s 2,2-di-terc.butyl-4-methylfenolem (0,135 g, 0,5 mol. %). Po koncentraci do sucha se surový produkt rozpustí v bezvodém methanolu (200 ml) a zpracuje se HCl roztokem v 1,4-dioxanu (37 ml, 4 N, 148 mmol). Vzniklá směs se koncentruje do sucha, trituruje se isopropyletherem (100 ml) a filtrací se získá hydrochlorid 2-amino-3,4,6-trifluorthiofenolu (19,3 g, 73 %) jako světle hnědá pevná látka, která se použije bez dalšího čištění. Teplota tání 121 až 124 °C; R_f 0,43 (30% ethylacetát v heptanu); Analýza: Vypočteno pro $\text{C}_6\text{H}_5\text{ClF}_3\text{NS}$: C, 33,42; H, 2,34; N, 6,50; S, 14,87. Nalezeno C, 33,45; H, 2,27; N, 6,48; S, 14,96.

Ethylester 3-kyanomethylindol-N-octové kyseliny

Pod atmosférou dusíku se zpracuje roztok 3-indolyl-acetonitrilu (25,0 g, 160 mmol) v suchém acetonitrilu (530 ml, 0,3 M) hydridem sodným (95%, 4,2 g, 168 mmol) a směs se

míchá 30 minut. Potom se přidá po kapkách během 10 minut ethylbromacetát (21,3 ml, 192 mmol) a roztok se míchá při teplotě místnosti 16 hodin. Po koncentraci za sníženého tlaku se vzniklý zbytek rozpustí v ethylacetátu a promyje se nasyceným vodným NaCl. Organické extrakty se suší nad MgSO_4 , filtrují se a koncentrují. Surový produkt se rekrystalizuje z heptanu a ethylacetátu a získá se žádaná sloučenina jako bílá krystalická pevná látka (19 g, 49 %): teplota tání 98 až 99 °C; R_f 0,29 (30% ethylacetát v heptanu); ^1H NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 7,59 (dd, $J_1 = 7,8$ Hz, $J_2 = 0,6$ Hz, 1 H), 7,40 (dd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 0,6$ Hz, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,18 (b t, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,10 (b t, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 4,14 (q, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 4,06 (s, 2 H), 1,20 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H); LRMS vypočteno pro $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$: 242,3; nalezeno 243,0 ($M + 1$)⁺. Analýza: Vypočteno pro $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 69,49; H, 5,82; N, 11,56. Nalezeno C, 69,39; H, 5,89; N, 11,59.

Ethylester 3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octové kyseliny

Pod atmosférou dusíku se zpracuje roztok ethylesteru 3-acetonitrilindol-N-octové kyseliny (11,0 g, 45,4 mmol) v bezvodém ethanolu (90 ml, 0,5 M) s hydrochloridem 2-amino-3,4,6-trifluorthiofenolu (12,7 g, 59,0 mmol) a směs se zahřívá mírně při zpětném toku 16 hodin. Po ochlazení na teplotu místnosti se roztok koncentruje za sníženého tlaku, zředí se ethylacetátem a promyje se 2N HCl a nasyceným vodným NaCl. Organická vrstva se suší nad MgSO_4 , filtruje a koncentruje. Čištěním MPLC (10 až 50% ethylacetát v heptanu, 23 ml/min., 150 minut) se získá ethylester 3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octové kyseliny (6,0 g, 36%) jako bílá krystalická pevná látka: teplota tání 110 až 111 °C; R_f 0,41 (30% ethylacetát v heptanu); ^1H NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 7,74-7,66 (m, 1 H), 7,54 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,15 (br t, $J = 6,9$ Hz, 1 H), 7,04 (br t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 5,14 (s, 2H), 4,66 (s, 2 H), 4,14 (q, $J = 7,2$ Hz, 3 H); LRMS vypočteno pro

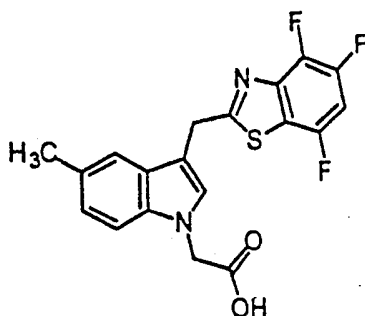
$C_{20}H_{15}F_3N_2O_2S$: 404,4; nalezeno 405,0 ($M + 1$)⁺. Analýza:
Vypočteno pro $C_{20}H_{15}F_3N_2O_2S$: C, 59,40; H, 3,74; N, 6,39; S, 7,93. Nalezeno C, 59,52; H, 3,72; N, 6,92; S, 8,04.

3-(4,5,7-Trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octová
kyselina

Roztok ethylesteru 3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octové kyseliny (5,91 g, 14,6 mmol) v 1,2-dimethoxyethanu (73 ml, 0,2 M) se ochladí na 0 °C a po kapkách se během 15 minut přidá vodný NaOH (1,25 N, 58 ml, 73,1 mmol). Po skončení přidávání se roztok míchá dalších 30 minut, okyselí se na pH 3 použitím 2N HCl a koncentruje se za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu (200 ml) a promyje se nasyceným NaCl (30 ml). Organický extrakt se suší nad Na_2SO_4 , filtruje se a koncentruje. Vzniklý materiál se míchá jako suspenze v heptanu, filtruje se a sušením se získá 3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octová kyselina (5,38 g, 98 %) jako světle žlutá pevná látka: teplota tání 177 až 178 °C; R_f 0,44 (20% methanol v dichlormethanu); 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,74-7,65 (m, 1 H), 7,53 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,40 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,15 (b t, $J = 6,9$ Hz, 1 H), 7,03 (b t, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 5,03 (s, 2 H), 4,65 (s, 2 H); LRMS vypočteno pro $C_{18}H_{11}F_3N_2O_2S$: 376,4; nalezeno 375,0 ($M - 1$)⁻. Analýza:
Vypočteno pro $C_{18}H_{11}F_3N_2O_2S$: C, 57,44; H, 2,95; N, 7,44; S, 8,52. Nalezeno C, 57,58; H, 2,99; N, 7,38; S, 8,51.

Příklad 4

Příprava 5-methyl-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octové kyseliny



5-Methyl-3-(4,5,7-trifluorobenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octová kyselina se připraví způsobem, který je analogický způsobu popsaném v příkladu 2, s výjimkou, že se použije 5-methylindol místo 5-chlorindolu ve stupni 1: teplota tání 131 až 133 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,73-7,62 (m, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,30 (s, 1H), 7,27 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 6,96 (dd, $J_1 = 9,0$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1 H), 4,98 (s, 2 H), 4,60 (s, 2H), 2,32 (s, 3H); LRMS vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 390,0; nalezeno 391 ($M + 1$) $^+$ Analýza: Vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 58,46; H, 3,36; N, 7,18; S, 8,21. Nalezeno C, 58,36; H, 3,30; N, 7,10; S, 8,20.

Příklad 5

Příprava 7-methyl-3-(4,5,7-trifluorobenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octové kyseliny

7-Methyl-3-(4,5,7-trifluorobenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octová kyselina se připraví způsobem, který je analogický způsobu popsaném v příkladu 2, s výjimkou, že se použije 7-methylindol místo 5-chlorindolu ve stupni 1: teplota tání 216 až 218 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,73-7,63 (m, 1 H), 7,36-7,32 (m, 2H), 6,92-6,88 (m, 2 H), 5,17 (s, 2 H), 4,60 (s, 2 H), 2,55 (s, 3 H); LRMS vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 390,0; nalezeno 391 ($M + 1$) $^+$ Analýza: Vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 58,46; H, 3,36; N, 7,18; S, 8,21. Nalezeno C, 58,37; H, 3,37; N, 7,11; S, 8,13.

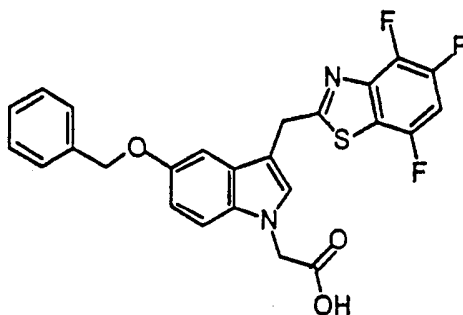
Příklad 6

Příprava 6-chlor-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octové kyseliny

6-Chlor-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octová kyselina se připraví způsobem, který je analogický způsobu popsaném v příkladu 2, s výjimkou, že se použije 6-chlorindol místo 5-chlorindolu ve stupni 1: teplota tání 194 až 195 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,73-7,63 (m, 1 H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,00 (dd, J_1 = 8,4 Hz, J_2 = 2,1 Hz, 1 H), 4,76 (s, 2 H), 4,62 (s, 2 H); LRMS vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{SCl}$: 410,0; nalezeno 411 ($M + 1$) $^+$ Analýza: Vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{SCl}$: C, 52,63; H, 2,45; N, 6,82; S, 7,81. Nalezeno C, 52,50; H, 2,44; N, 6,74; S, 7,69.

Příklad 7

Příprava 5-benzyloxy-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octové kyseliny



5-Benzyloxy-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octová kyselina se připraví způsobem, který je analogický způsobu popsaném v příkladu 2, s výjimkou, že se použije 5-benzyloxyindol místo 5-chlorindolu ve stupni 1: teplota tání 165 až 168 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,73-7,65 (m, 1 H), 7,40-7,30 (m, 3 H), 7,28 - 7,10 (m, 4 H), 7,10 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,87-6,80 (m, 1 H), 5,05 (s, 2 H), 4,95 (s, 2 H), 4,57 (s, 2 H); LRMS vypočteno pro $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 482,0;

nalezeno 483,0 ($M + 1$)⁺.

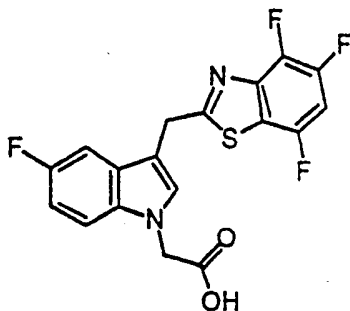
Příklad 8

Příprava 6-fluor-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octové kyseliny

6-Fluor-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octová kyselina se připraví způsobem, který je analogický způsobu popsaném v příkladu 2, s výjimkou, že se použije 6-fluorindol místo 5-chlorindolu ve stupni 1: teplota tání 200 až 203 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,73-7,65 (m, 1 H), 7,53 (dd, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 3,3 Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,34 (dd, J₁ = 10,5 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1 H), 6,93-6,68 (m, 1 H), 5,11 (s, 2H), 4,64 (s, 2 H); LRMS vypočteno pro C₁₈H₁₀F₄N₂O₂S: 394,0; nalezeno 395,0 ($M + 1$)⁺.

Příklad 9

Příprava 5-fluor-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octové kyseliny



5-Fluor-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octová kyselina se připraví způsobem, který je analogický způsobu popsaném v příkladu 2, s výjimkou, že se použije 5-fluorindol místo 5-chlorindolu ve stupni 1: teplota tání 193 až 195 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,65 (m, 1 H), 7,51 (s, 1H), 7,42 (br dd, J₁ = 9,0 Hz, J₂ = 4,8 Hz, 1H), 7,34 (br dd, J₁ = 9,9 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1 H), 7,02-6,96 (m,

1 H), 5,03 (s, 2H), 4,62 (s, 2 H); LRMS vypočteno pro $C_{18}H_{10}F_4N_2O_2S$: 394,0; nalezeno 395,0 ($M + 1$)⁺.

Příklad 10

Příprava 6-methyl-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octové kyseliny

6-Methyl-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octová kyselina se připraví způsobem, který je analogický způsobu popsaném v příkladu 2, s výjimkou, že se použije 6-methylindol místo 5-chlorindolu ve stupni 1: teplota tání 211 až 213 °C; R_f 0,50 (10% methanol v dichlormethanu); 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,72-7,63 (m, 1 H), 7,37 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 7,35 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 2,37 (s, 3H).

Příklad 11

Příprava 3-(5-trifluormethylbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octové kyseliny

3-(5-Trifluormethylbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octová kyselina se připraví způsobem, který je analogický způsobu popsaném v příkladu 3 (stupně 5 až 7) s výjimkou, že se použije hydrochlorid 2-amino-4-(trifluormethyl)benzenthionu místo hydrochloridu 2-amino-3,4,6-trifluorthiofenolu ve stupni 6: teplota tání 233 až 234 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,29 (s, 1H), 8,19 (br d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,68 (br d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,49 (br d, J = 6,9 Hz, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,38 (br d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,12 (br t, J = 6,9 Hz, 1 H), 7,00 (br t, J = 6,9 Hz, 1 H), 5,01 (s, 2 H), 4,60 (s, 2 H).

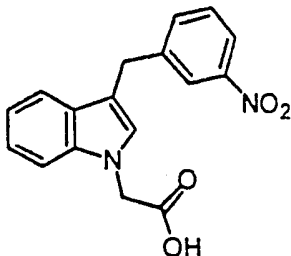
Příklad 12

Příprava 5-methyl-3-(5-trifluormethylbenzothiazol-2-yl)-
methylinol-N-octové kyseliny

5-Methyl-3-(5-trifluormethylbenzothiazol-2-yl)-
methylinol-N-octová kyselina se připraví způsobem, který je
analogický způsobu popsaném v příkladu 2 s výjimkou, že se
použije 5-methylinol místo 5-chlorindolu ve stupni 1
a hydrochlorid 2-amino-4-(trifluormethyl)benzenthionu místo
hydrochloridu 2-amino-3,4,6-trifluorthiofenolu ve stupni 2
(příklad 3, stupeň 6): teplota tání 248 až 249 °C; ^1H NMR
(DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,27 (s, 1 H), 8,20 (d, J = 8,4 Hz, 1
H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,27 (s, 1 H),
7,25 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,95 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 4,96
(s, 2 H), 4,57 (s, 2 H), 2,31 (s, 3 H); LRMS vypočteno pro
 $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: nalezeno 405 (M + H).

Příklad 13

Příprava 3-(3-nitrofenyl)methylinol-N-octové kyseliny



Příprava ethylesteru indol-N-octové kyseliny

Pod atmosférou dusíku se zpracuje roztok indolu (15,0
g, 128 mmol) v suchém acetonitrilu (300 ml, 0,4 M) s hydridem
sodným (95%, 3,69 g, 153 mmol) a směs se míchá 30 minut. Po
kapkách se přidá během 10 minut ethylbromacetát (17,0 ml, 153
mmol) a roztok se míchá při teplotě místnosti 16 hodin. Po
koncentraci za sníženého tlaku se vzniklý zbytek rozpustí v
ethylacetátu a promyje se s nasyceným vodným NaCl. Organické
extrakty se suší nad MgSO_4 , filtrují a koncentrují. Surový
produkt se čistí mžikovou chromatografií (50% ethylacetát v

heptanu): R_f 0,25 (40% ethylacetát v heptanu) ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,53 (d, J = 6,3 Hz, 1 H), 7,38 - 7,31 (m, 2 H), 7,11 (br t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,02 (br t, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,45 - 6,43 (m, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 4,12 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3 H).

Příprava ethylesteru 3-(3-nitrofenyl)methylindol-N-octové kyseliny

Ethylester indol-N-octové kyseliny (0,500 g, 2,50 mmol) se rozpustí v 1,4-dioxanu (5 ml) při teplotě místnosti za míchání. K tomuto roztoku se přidá Ag_2CO_3 /celit (50 % hmotn., 0,500 g, 0,9 mmol). Směs se ohřeje na 90 °C a udržuje se přes noc. K reakční směsi se přidá H_2O a následuje extrakce s EtOAc (2x). Organické extrakty se promyjí s nasyceným roztokem solanky, suší se nad MgSO_4 a koncentrují se ve vakuu. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií na SiO_2 (3:2 heptan:EtOAc) a získá se 180 mg (22 %) světle žlutého oleje. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,10 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,75 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,59-7,57 (m, 1 H), 7,46-7,39 (m, 1 H), 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 7,13-6,89 (m, 2 H), 5,06 (s, 2 H), 4,19 (s, 2 H), 4,13 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,18 (t, J = 7,2 Hz, 3 H).

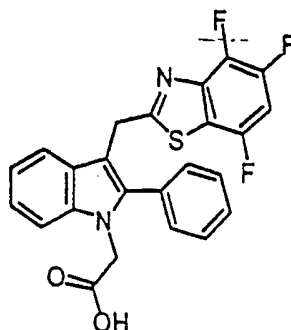
Příprava 3-(3-nitrofenyl)methylindol-N-octové kyseliny

Ethylester 3-(3-nitrofenyl)methylindol-N-octové kyseliny (0,175 g, 0,5 mmol) se rozpustí ve směsi THF:EtOH (1:4, 5 ml) při teplotě místnosti a za míchání. Směs se ochladí na 0 °C a zpracuje se 1 N NaOH (1,55 ml, 1,6 mmol). Směs se míchá při této teplotě 2 hodiny. Přidá se 1 N HCl a směs se extrahuje s EtOAc (2x). Organické vrstvy se spojí s nasycenou solankou, suší se nad MgSO_4 , filtrují a koncentrují se ve vakuu. Zbytek se trituruje s heptanem a vakuově se filtruje s heptanovými promývacími kapalinami a získá se 110 mg (69 %) žádané sloučeniny jako ne zcela bílý prášek. teplota tání 163 až 165 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,11 (s, 1 H), 8,03 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,75 (d, J = 8,1 Hz, 1

H), 7,53 (t, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,45 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,33 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 7,11 (t, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 6,97 (t, $J = 7,2$ Hz, 1 H, 1 H), 4,96 (s, 2 H), 4,18 (s, 2 H); LRMS vypočteno pro $C_{17}H_{14}N_2O_4S$: 310,0; nalezeno 311 ($M + 1$)⁺.

Příklad 14

Příprava 2-fenyl-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)-methylinol-N-octové kyseliny



2-Fenyl-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)-methylinol-N-octová kyselina se připraví způsobem, který je analogický způsobu popsáném v příkladu 2 s výjimkou, že se použije 2-fenylindol místo 5-chlorindolu ve stupni 1: teplota tání 238 až 239 °C; R_f 0,60 (10% methanol v chloroformu); 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,60-7,70 (m, 1 H), 7,39-7,58 (m, 7 H), 7,20 (t, $J = 9$ Hz, 1 H), 7,07 (t, $J = 9$ Hz, 1 H), 4,80 (s, 2 H), 4,45 (s, 2 H); LRMS vypočteno pro $C_{24}H_{15}F_3N_2O_2S$: 452,0; nalezeno 453,0 ($M + 1$)⁺ Analýza: Vypočteno pro $C_{24}H_{15}F_3N_2O_2S$: C, 63,71; H, 3,34; N, 6,19; S, 7,09. Nalezeno C, 63,46; H, 3,32; N, 6,11; S, 6,96.

Příklad 15

Příprava 5-fenyl-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)-methylinol-N-octové kyseliny

Ethylester 3-kyanomethyl-5-fenylindol-N-octové kyseliny

Ethylester 5-brom-3-kyanomethylindol-N-octové kyseliny (1,0 g, 3,1 mmol) a fenylboronová kyselina (0,418 g, 3,4 mmol) se rozpustí v bezvodém DMF při teplotě místnosti pod atmosférou dusíku a zpracuje se s $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2,1 mg, 0,0093 mmol) a PPh_3 (7,4 mg, 0,028 mmol). Tato směs se zahřívá při zpětném toku a injekční stříkačkou se přidá 2 M Na_2CO_3 (3,11 ml, 6,2 mmol). Po 12 hodinách se směs ochladí na teplotu místnosti a přidá se H_2O (50 ml). Vzniklá směs se extrahuje s EtOAc (2x, 100 ml) a organické látky se spojí a promyjí se nasyceným vodným roztokem NaCl, suší se nad MgSO_4 , filtrují a koncentrují se ve vakuu. Zbytek se čistí SiO_2 mžikovou chromatografií (heptan až 2:1 heptan/EtOAc) a získá se žádaný materiál jako bílá pevná látka (445 mg, 45 %); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 7,64-7,74 (m, 4 H), 7,39-7,44 (m, 4 H), 7,29-7,34 (m, 1 H), 5,20 (s, 2 H), 4,15 (q, 7,2 Hz, 2 H), 4,08 (s, 2 H), 1,20 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H).

5-Fenyl-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octová kyselina

5-Fenyl-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)-methylindol-N-octová kyselina se připraví způsobem, který je analogický způsobu popsaném v příkladu 2 s výjimkou, že se použije 5-fenylindol místo 5-chlorindolu ve stupni 1: teplota tání 156 až 159 °C; R_f 0,55 (10% methanol v chloroformu); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 7,66-7,69 (m, 4 H), 7,57-7,60 (m, 1 H), 7,39-7,47 (m, 3 H), 7,29-7,35 (m, 2 H), 5,06 (s, 2 H), 4,66 (s, 2 H); LRMS vypočteno pro $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 452,0; nalezeno 453,0 ($M + 1$)⁺ Analýza: Vypočteno pro $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 63,71; H, 3,34; N, 6,19; S, 7,09. Nalezeno C, 63,54; H, 3,32; N, 6,13; S, 7,01.

Příklad 16

Příprava 6-fenyl-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octové kyseliny

Stupeň 1: 6-Fenylindol

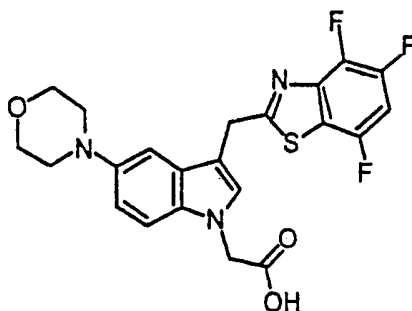
Roztok 6-bromindolu (2,0 g, 10,20 mmol) v bezvodém toluenu (20 ml) pod atmosférou dusíku se zpracuje s $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph}_3)]_4$ (10% mol). Směs se míchá 30 minut, přidá se kyselina fenylboronová (1,87 g, 15,30 mol) v bezvodém EtOH (10 ml) a poté se přidá nasycený NaHCO_3 (6 ml). Dvoufázová směs se zahřívá při zpětném toku 24 hodin. Po ochlazení na teplotu místnosti se směs přidá k nasycenému roztoku solanky a extrahuje se s EtOAc (2x). Organická vrstva se suší nad MgSO_4 , filtruje se a koncentruje ve vakuu. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií (1:1 CH_2Cl_2 /heptan) a získá se žádaný materiál jako bílý prášek (900 mg, 45 %) ^1H NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 11,15 (be s, 1 H), 7,58-7,66 (m, 4 H), 7,41-7,47 (m, 2 H), 7,36 (m, 1 H), 7,26-7,31 (m, 2H), 6,42 (m, 1 H).

Příprava 6-fenyl-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)-methylindol-N-octové kyseliny

6-Fenyl-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)-methylindol-N-octová kyselina se připraví způsobem, který je analogický způsobu popsaném v příkladu 2 s výjimkou, že se použije 6-fenylindol místo 5-chlorindolu ve stupni 1: teplota tání 156 až 159 °C; R_f 0,50 (10% methanol v chloroformu); ^1H NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 7,65-7,75 (m, 4 H), 7,57-7,62 (m, 1 H), 7,41-7,50 (m, 3 H), 7,26-7,38 (m, 2 H), 5,12 (s, 2 H), 4,68 (s, 2 H); LRMS vypočteno pro $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 452,0; nalezeno 453,0 ($M + 1$)⁺ Analýza: Vypočteno pro $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 63,71; H, 3,34; N, 6,19; S, 7,09. Nalezeno C, 63,46; H, 3,33; N, 6,10; S, 6,96.

Příklad 17

Příprava 5-morfolino-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)-methylindol-N-octové kyseliny



5-Morfolino-2-nitrotoluen

Směs 5-fluor-2-nitrotoluen (5,11 g, 32,9 mmol), morfolinu (4,31 ml, 49,4 mmol) a K_2CO_3 (6,83 g, 49,4 mmol) se zředí za míchání v bezvodém DMSO (80 ml) při teplotě místnosti. Směs se zahřívá na 80 °C po dobu 24 hodin. Po ochlazení na teplotu místnosti se přidá H_2O a vzniklá směs se extrahuje s EtOAc (3x, 50 ml). Organická vrstva se promyje s nasyceným vodným NaCl (100 ml), suší se nad $MgSO_4$, filtruje se a koncentruje se ve vakuu. Zbývající pevná látka se trituruje v heptanu (200 ml) a filtrací se získá žádaný materiál (7,10 g, 97 %) jako žlutý prášek: R_f 0,40 (75 % heptan/25% ethylacetát). 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,96 (d, J = 9,9 Hz, 1 H), 8,85-8,88 (m, 2 H), 3,70 (t, J = 5,0 Hz, 4 H), 3,35 (t, J = 5,0 Hz, 4 H), 2,53 (s, 3 H).

Příprava 5-morfolinindolu

Pod atmosférou dusíku se zpracuje roztok 5-morfolinyl-2-nitrotoluen (7,0 g, 31,5 mmol) v DMF (100 ml) s dimethylacetalem dimethylformamidu (4,81 ml, 36,2 mmol) a pyrrolidinem (2,62 ml, 31,5 mmol). Směs se zahřeje na 100 °C a při této teplotě se udržuje 12 hodin. Po ochlazení se směs koncentruje ve vakuu a získá se žádaný meziprodukt jako cihlově červená pevná látka.

Meziproduktový enamin se rozpustí v EtOAc (200 ml) a přidá se do Parrovy nádoby předem naplněné s 10% Pd/C (600 mg) v EtOAc (40 ml). Směs se hydrogenuje v Paarově šejkru při 0,38 MPa po dobu 2,5 hodiny. Katalyzátor se filtruje přes celitovou zátku za několikerého promytí s EtOAc a zbývající

filtrát se koncentruje ve vakuu. Zbytek se čistí SiO_2 mžikovou chromatografií (1:1 heptan/EtOAc) a získá se 2,0 g (31 % během 2 stupňů) žádaného indolu jako krémový prášek: R_f 0,30 (10% methanol v chloroformu); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 10,77 (br s, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,18-7,20 (m, 1 H), 6,97 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 6,81 (dd, $J_1 = 8,7$ Hz, $J_2 = 2,1$ Hz, 1 H), 6,25 (dd, $J_1 = 3,0$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz, 1 H), 3,7 (t, $J = 4,50$ Hz, 4 H), 2,96 (t, $J = 4,50$ Hz, 4 H).

Příprava 5-morfolino-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)-methylinol-N-octové kyseliny

5-Morfolino-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)-methylinol-N-octová kyselina se připraví způsobem, který je analogický způsobu popsaném v příkladu 2 s výjimkou, že se použije 5-morfolinindol místo 5-chlorindolu.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 7,64-7,72 (m, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,26 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,06 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 6,91 (dd, $J_1 = 9,0$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1 H), 4,95 (s, 2 H), 4,60 (s, 2 H), 3,70-3,73 (m, 4 H), 2,93-3,00 (m, 4 H); LRMS vypočteno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 461,0; nalezeno 462,0 ($M + 1$)⁺ Analýza: Vypočteno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 1\text{H}_2\text{O}$: C, 55,11; H, 4,20; N, 8,76; S, 6,69. Nalezeno C, 55,11; H, 4,05; N, 8,57; S, 6,50.

Příklad 18

Příprava 6-morfolino-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)-methylinol-N-octové kyseliny

Příprava 4-morfolino-2-nitrotoluenu

Směs 4-fluor-2-nitrotoluenu (15,34 g, 98,9 mmol), morfolinu (12,94 ml, 49,4 mmol) a K_2CO_3 (6,83 g, 148,3 mmol) se zředí za míchání v bezvodém DMSO (250 ml) při teplotě místnosti. Směs se zahřívá na 120 °C po dobu 24 hodin. Po ochlazení na teplotu místnosti se přidá H_2O a vzniklá směs se

extrahuje EtOAc (3x, 75 ml). Organická vrstva se promyje nasycenou solankou (100 ml), suší se nad MgSO_4 , filtruje se a koncentruje ve vakuu. Zbývající pevná látka se trituruje s heptanem (200 ml) a filtruje se a získá se žádaný materiál (8,00 g, 36,4 %) jako žlutý prášek: R_f 0,40 (25% ethylacetát v heptanu). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 7,40 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 7,30 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 7,20 (dd, $J_1 = 8,7$ Hz, $J_2 = 2,7$ Hz, 1 H), 3,70 (t, $J = 4,8$ Hz, 4 H), 3,35 (t, $J = 4,8$ Hz, 4 H), 2,36 (s, 3 H).

Příprava 6-morfolinindolu

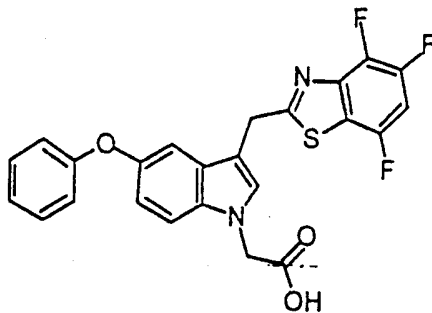
Pod atmosférou dusíku se zpracuje roztok 4-morfolinyl-2-nitrotoluenu (7,1 g, 31,9 mmol) v DMF (100 ml) s dimethylacetalem dimethylformamidu (4,92 ml, 37,1 mmol) a pyrrolidinem (2,67 ml, 31,9 mmol). Směs se zahřeje na 100 °C a při této teplotě se udržuje 12 hodin. Po ochlazení se směs koncentruje ve vakuu a získá se žádaný meziprodukt jako cihlově červená pevná látka. Surový meziprodukt se rozpustí v ledové HOAc (250 ml) a zahřeje se na 85 °. K roztoku se přidá po částech během 30 minut Zn (18,17 g, 0,278 mol). Směs se zahřívá 4 hodiny. Po ochlazení na teplotu místnosti se směs neutralizuje nasyceným NaHCO_3 a extrahuje se s Et_2O (3x 300 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí nasycenou solankou, suší se nad MgSO_4 , filtrují a koncentrují se ve vakuu. Zbytek se čistí SiO_2 mžikovou chromatografií (heptan až 2:1 heptan/EtOAc) a získá se žádaný materiál jako krystalický prášek (1,0 g, 11 % během 2 stupňů: R_f 0,50 (2:1 heptan/EtOAc); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 10,73 (br s, 1 H), 7,35 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,11 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 6,73 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1 H), 6,25 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 3,72 (t, $J = 4,8$ Hz, 4 H), 3,02 (t, $J = 4,8$ Hz, 1 H).

Příprava 6-morfolino-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)-methylinol-N-octové kyseliny

6-Morfolino-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)-methylindol-N-octová kyselina se připraví způsobem, který je analogický způsobu popsaném v příkladu 2 s výjimkou, že se použije 6-morfolinindol místo 5-chlorindolu. teplota tání 178 až 180 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,66-7,72 (m, 1 H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,06 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,96 (s, 2 H), 4,58 (s, 2 H), 3,37-3,75 (m, 4 H), 3,09-3,13 (m, 4 H); LRMS vypočteno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 461,0; nalezeno 462,0 (M + 1) $^+$ Analýza: Vypočteno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: C, 49,74; H, 3,72; N, 7,57; S, 5,77. Nalezeno C, 49,73; H, 3,36; N, 7,69; S, 5,58.

Příklad 19

Příprava 5-fenoxy-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)-methylindol-N-octové kyseliny



5-Fenoxy-2-nitrotoluen

Roztok fenolu (12,16 g, 0,129 mol) v bezvodém DMSO se zpracuje s K_2CO_3 (17,88 g, 0,129 mol) a míchá se při teplotě místnosti 15 minut. Potom se přidá k roztoku injekční stříkačkou 5-fluor-2-nitrotoluen (13,38 g, 0,086 mol). Vzniklá směs se zahřívá na 80 °C po dobu 12 hodin. Po ochlazení na teplotu místnosti se směs vlije do H_2O (100 ml). Po extrakci s EtOAc (2x, 100 ml) se organické fáze spojí a promyjí se nasyceným roztokem solanky, suší se nad MgSO_4 , filtrují a koncentrují ve vakuu. Zbytek se čistí mžikovou sloupcovou chromatografií (heptan až 8:1 heptan/EtOAc) a získá

se žádaný materiál jako žlutá krystalická pevná látka (12,50 g, 63 %): R_f 0,60 (85% heptan/15% EtOAc); 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,05 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,44-7,47 (m, 2 H), 7,23-7,29 (m, 1 H), 7,12-7,16 (m, 2 H), 7,04 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 6,90 (dd, J_1 = 9,0 Hz, J_2 = 2,7 Hz, 1 H), 2,51 (s, 3 H).

5-Fenoxyindol

Roztok 5-fenoxy-2-nitrotoluenu (10,03 g, 0,0428 mol) v bezvodém DMF se zpracuje s dimethylacetalem N,N-dimethylformamidu (6,73 ml, 0,0508 mol) a pyrrolidinem (3,63 ml, 0,0438 mol). Směs se zahřeje na 110 °C a při této teplotě se udržuje 2,5 hodiny. Po ochlazení na teplotu místnosti se směs zředí EtOAc (500 ml) a promyje se H_2O (500 ml). Organické fáze se suší nad $MgSO_4$, filtrují se a koncentrují ve vakuu. Surový meziprodukt se rozpustí v ledové HOAc (250 ml) a zahřeje se na 85 °. K roztoku se přidá po částech během 30 minut Zn (24,62 g, 0,377 mol). Směs se zahřívá 4 hodiny. Po ochlazení na teplotu místnosti se směs neutralizuje nasyceným $NaHCO_3$ a extrahuje se s Et_2O (3x 300 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí nasycenou solankou, suší se nad $MgSO_4$, filtrují a koncentrují se ve vakuu. Zbytek se čistí SiO_2 mžikovou chromatografií (heptan až 2:1 heptan/EtOAc) a získá se žádaný materiál jako krystalický bílý prášek (3,1 g, 34 % během 2 stupňů: R_f 0,50 (2:1 heptan/EtOAc); 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 11,12 (br s, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,30-7,38 (m, 1 H), 7,25-7,29 (m, 2 H), 7,17 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 6,89-7,02 (m, 1 H), 6,86-6,88 (m, 2 H), 6,80 (dd, J_1 = 8,7 Hz, J_2 = 2,4 Hz, 1 H), 6,37 (m, 1 H).

Příprava 5-fenoxy-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)-methylindol-N-octové kyseliny

2-Fenoxy-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)-methylindol-N-octová kyselina se připraví způsobem, který je analogický způsobu popsáném v příkladu 2 s výjimkou, že se

použije 5-fenoxyindol místo 5-chlorindolu ve stupni 1: teplota tání 128 až 130 °C; R_f 0,45 (10% methanol v chloroformu); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,65-7,70 (m, 1 H), 7,47 (m, 1 H), 7,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,21-7,27 (m, 3 H), 6,98 (m, 1 H), 6,83-6,90 (m, 3 H), 5,02 (s, 2 H), 4,60 (s, 2 H); LRMS vypočteno pro $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 468,0; nalezeno 467,0 ($M - 1$)⁻ Analýza: Vypočteno pro $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 55,11; H, 4,20; N, 8,76; S, 6,69. Nalezeno C, 55,11; H, 4,05; N, 8,57; S, 6,50.

Příklad 20

Příprava 7-fluor-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)-methylinol-N-octové kyseliny

7-Fluor-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)-methylinol-N-octová kyselina se připraví způsobem, který je analogický způsobu popsaném v příkladu 2 s výjimkou, že se použije 7-fluorindol místo 5-chlorindolu ve stupni 1: teplota tání 194 až 196 °C; R_f 0,60 (10% methanol v chloroformu); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,67-7,73 (m, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,35 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 6,89-6,99 (m, 2 H), 5,06 (s, 2 H), 4,64 (s, 2 H); LRMS vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$: 394,0; nalezeno 395,0 ($M + 1$)⁺ Analýza: Vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 50,23; H, 3,28; N, 6,51; S, 7,45. Nalezeno C, 50,70; H, 2,52; N, 6,60; S, 7,57.

Příklad 21

Příprava 7-brom-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)-methylinol-N-octové kyseliny

7-Brom-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)-methylinol-N-octová kyselina se připraví způsobem, který je analogický způsobu popsaném v příkladu 2 s výjimkou, že se použije 7-bromindol místo 5-chlorindolu ve stupni 1: teplota tání 228 až 230 °C; R_f 0,40 (10% methanol v chloroformu); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,65-7,74 (m, 1 H), 7,57 (d, $J =$

7,8 Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,32 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,94 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 4,65 (s, 2 H); LRMS vypočteno pro $C_{18}H_{10}F_3N_2O_2SBr$: 454,0 pro (^{79}Br) a 456,0 pro (^{81}Br) ; nalezeno 453,0 (M - 1)⁻ Analýza: Vypočteno pro $C_{18}H_{10}F_3N_2O_2SBr$: C, 47,49; H, 2,21; N, 6,15; S, 7,04. Nalezeno C, 47,65; H, 2,27; N, 6,15; S, 6,98.

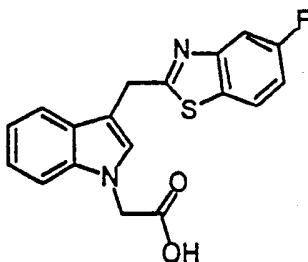
Příklad 22

Příprava 7-chlor-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)-methylinol-N-octové kyseliny

7-Chlor-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)-methylinol-N-octová kyselina se připraví způsobem, který je analogický způsobu popsaném v příkladu 2 s výjimkou, že se použije 7-chlorindol místo 5-chlorindolu ve stupni 1: teplota tání 228 až 230 °C; R_f 0,38 (10% methanol v chloroformu); 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,62-7,73 (m, 1 H), 7,52 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,15 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,00 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 5,25 (s, 2 H), 4,65 (s, 2 H); LRMS vypočteno pro $C_{18}H_{10}F_3N_2O_2SCl$: 410,0; nalezeno 409,0 (M - 1)⁻ Analýza: Vypočteno pro $C_{18}H_{10}F_3N_2O_2SCl$: C, 52,63; H, 2,45; N, 6,82; S, 7,81. Nalezeno C, 52,60; H, 2,54; N, 6,66; S, 7,59.

Příklad 23

3-[5-Fluorbenzothiazol-2-yl]methylinol-N-octová kyselina



3-[5-Fluorbenzothiazol-2-yl]methylinol-N-octová

kyselina se připraví způsobem, který je analogický způsobu popsaném v příkladu 3, s výjimkou, že se použije hydrochlorid 2-amino-4-fluorthiofenolu místo hydrochloridu 2-amino-4,5,7-trifluorthiofenolu ve stupni 6: teplota tání 280 °C (rozklad); R_f 0,10 (10% methanol v dichlormethanu) 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 12,91 (s, 1 H), 7,98 (dd, J = 8,9, 5,6 Hz, 1 H), 7,78 (dd, J = 10,0, 2,6 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,26 (dt, J = 8,9, 2,4 Hz, 1 H), 7,13 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,01 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 5,01 (s, 2 H), 4,56 (s, 2 H); LRMS m/z 341,0 ($M + 1$)⁺, 339,0 ($M - 1$). Analýza: Vypočteno pro $C_{18}H_{13}FN_2O_2S$: C, 63,52; H, 3,85; N, 8,23; S, 9,42; Nalezeno: C, 63,40; H, 3,80; N, 8,37; S, 9,43.

Příklad 24

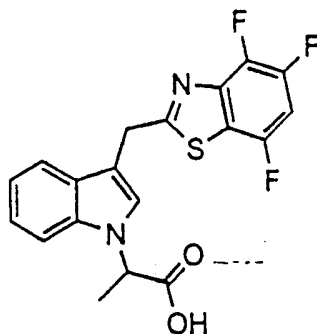
3-[6-Fluorbenzothiazol-2-yl]methylinol-N-octová kyselina

3-[6-Fluorbenzothiazol-2-yl]methylinol-N-octová kyselina se připraví způsobem, který je analogický způsobu popsaném v příkladu 3, s výjimkou, že se použije hydrochlorid 2-amino-5-fluorthiofenolu místo hydrochloridu 2-amino-4,5,7-trifluorthiofenolu ve stupni 6: teplota tání 203 °C (rozklad); R_f 0,13 (10% methanol v dichlormethanu) 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 12,91 (s, 1 H), 7,95 (dd, J = 8,9, 5,0 Hz, 1 H), 7,86 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,40-7,35 (m, 2 H), 7,32 (dt, J = 8,9, 2,7 Hz, 1 H), 7,13 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,00 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 5,01 (s, 2 H), 4,54 (s, 2 H); LRMS m/z 341,0 ($M + 1$)⁺, 339,0 ($M - 1$). Analýza: Vypočteno pro $C_{18}H_{13}FN_2O_2S$: C, 63,52; H, 3,85; N, 8,23; S, 9,42; Nalezeno: C, 63,52; H, 3,86; N, 8,35; S, 9,53.

Sloučeniny příkladů 25 až 32 se připraví v podstatě podle postupů popsaných shora v příkladech 1 a/nebo 2 s vhodnou náhradou výchozích materiálů.

Příklad 25

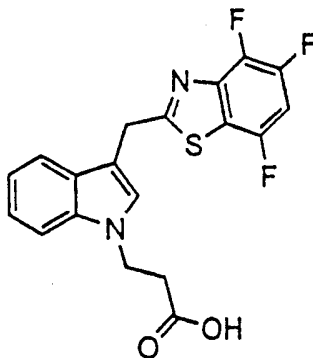
3-(4,5,7-Trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-2-propionová
kyselina



teplota tání 176 až 177 °C; R_f 0,34 (20% methanol v dichlormethanu); 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,60-7,73 (m, 1 H), 7,60 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,02 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 5,35 (q, J = 8,1 Hz, 1 H), 4,64 (s, 2 H), 1,72 (d, J = 8,1 Hz, 3 H); LRMS vypočteno pro $C_{19}H_{13}F_3N_2O_2S$: 390,0; Nalezeno 391,0 ($M + 1$)⁺. Analýza: Vypočteno pro $C_{19}H_{13}F_3N_2O_2S \cdot H_2O$: C, 55,88; H, 3,70; N, 6,86; S, 7,85. Nalezeno: C, 56,09; H, 3,31; N, 6,89; S, 7,99.

Příklad 26

3-(4,5,7-Trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-3-propionová
kyselina



teplota tání 200 až 201 °C; R_f 0,50 (20% methanol v

dichlormethanu); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,63-7,71 (m, 1 H), 7,51 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 3,0$ Hz, 2 H), 7,14 (t, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,00 (t, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 4,61 (s, 2 H), 4,39 (t, $J = 6,6$ Hz, 2 H), 2,75 (t, $J = 6,6$ Hz, 2 H); LRMS vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 390,0; Nalezeno 391,0 ($M + 1$)⁺. Analýza: Vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 58,46; H, 3,36; N, 7,18; S, 8,21. Nalezeno: C, 58,63; H, 3,40; N, 7,20; S, 8,30.

Příklad 27

Příprava 6-brom-3-(5-trifluormethylbenzothiazol-2-yl)-methylindol-N-octové kyseliny

teplota tání 265 až 267 °C; R_f 0,19 (20% methanol v dichlormethanu); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,28 (s, 1 H), 8,22 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 7,67-7,69 (m, 2 H), 7,43-7,47 (m, 2 H), 7,14 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 5,04 (s, 2 H), 4,61 (s, 2 H); LRMS vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{SBr}$: 469,0; Nalezeno 469,0 ($M + 1$)⁺ pro Br = 79. Analýza: Vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{SBr}$: C, 48,63; H, 2,58; N, 5,97; S, 6,83. Nalezeno: C, 48,60; H, 2,63; N, 5,88; S, 6,91.

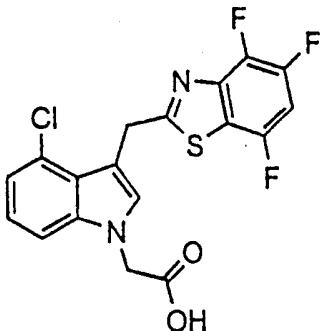
Příklad 28

6-Methoxy-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octová kyselina

teplota tání 118 až 120 °C; R_f 0,27 (20% methanol v dichlormethanu); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,63-7,73 (m, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,28 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 6,78 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 4,97 (s, 2 H), 4,61 (s, 2 H), 3,07 (s, 3 H); LRMS vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 406,0; Nalezeno 407,0 ($M + 1$)⁺ Analýza: Vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 53,77; H, 3,56; N, 6,60; S, 7,56. Nalezeno: C, 53,87; H, 3,56; N, 6,67; S, 7,67.

Příklad 29

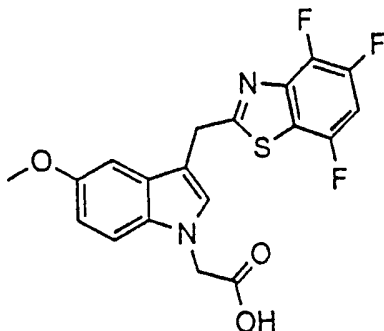
4-Chlor-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octová kyselina



teplota tání 203 až 206 °C; R_f 0,24 (20% methanol v dichlormethanu); 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,63-7,71 (m, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,33 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,12 (dd, J_1 = 9,0, J_2 = 7,8 Hz, 1 H), 7,03 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 4,78 (s, 2 H); LRMS vypočteno pro $C_{18}H_{10}F_3N_2O_2SCl$: 410,0; Nalezeno 411,0 ($M + 1$)⁺ a 409,0 ($M - 1$)⁻.

Příklad 30

5-Methoxy-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octová kyselina



teplota tání 165 až 167 °C; R_f 0,37 (20% methanol v dichlormethanu); 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,61-7,70 (m, 1 H), 7,35 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,26 (s, 1H), 6,90 (s, 1 H), 6,64 (d, J = 9,0 Hz), 4,79 (s, 2 H); 4,56 (s, 2H), 3,72 (s, 3H); LRMS vypočteno pro $C_{10}H_{13}F_3N_2O_2$: 406,0; Nalezeno 407,0

$(M + 1)^+$ a 405,0 $(M-1)^-$.

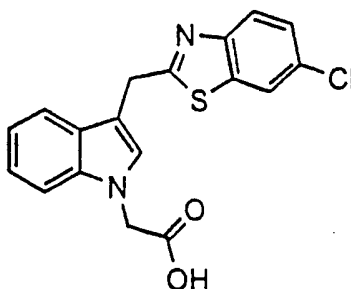
Příklad 31

5-Brom-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octová kyselina

teplota tání 209 až 294 °C; R_f 0,18 (20% methanol v dichlormethanu); 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,78 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,65 - 7,73 (m, 1H), 7,49 (s, 1 H), 7,61 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,25 (dd, J_1 = 9,0 Hz, J_2 = 1,8 Hz, 1 H), 5,04 (s, 2 H), 4,64 (s, 2 H); LRMS vypočteno pro $C_{18}H_{10}F_3N_2O_2SBr$: 455,0; Nalezeno 455,0 $(M + 1)^+$ pro Br 79 a 457 $(M + 1)^+$ pro Br 81.

Příklad 32

3-(6-Chlorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octová kyselina



Reprezentativní sloučeniny podle vynálezu byly zkoušeny na svojí sílu, selektivitu a účinnost jako inhibitory aldózoreduktázy. Síla nebo inhibiční účinnost aldózoreduktázy sloučenin byla zkoušena způsoby, které jsou podobné způsobům, které popsal Butera a kol. v *J. Med. Chem.* 1989, 32, 757. Za použití těchto zkoušek se stanovila koncentrace požadovaná k inhibici aktivity lidské aldózoreduktázy (hALR2) na 50 % (IC50).

V druhé zkoušce byla zkoušena řada sloučenin na svojí

schopnost inhibovat aldehydreduktázu (hALR1), strukturně příbuzný enzym. Zkušební metoda byla v podstatě shodná s metodou kterou popsal Ishii a kol., *J. Med. Chem.* 1996 39: 1924. Za použití této zkoušky se určovaly koncentrace potřebné k inhibici lidské aldehydreduktázy na 50 % (IC50).

Z těchto dat byly stanoveny poměry hALR1/hALR2. Jelikož je žádoucí velká síla testovaných sloučenin jako inhibitorů aldózoreduktázy, jsou požadovány nízké hodnoty IC50 hALR2. Na druhé straně, jelikož je nežádoucí velká síla testovaných sloučenin jako inhibitorů aldózoreduktázy, jsou požadovány vysoké hodnoty IC50 hALR1. Proto se poměr hALR1/hALR2 použije k určení selektivity testovaných sloučenin. Důležitost této selektivity popsal Kotani a kol., *J. Med. Chem.* 40: 684, 1997.

Výsledky všech těchto zkoušek jsou spojeny a jsou uvedeny v tabulce 1.

Příklad #	hALR2 (IC50)	HALR1 (IC50)	HALR1/hALR2
1	8 nM	13000 nM	1200
2	10 nM	11000 nM	1100
3	5 nM	27000 nM	5400
4	8 nM	34000 nM	4250
5	6 nM	21000 nM	3500
6	8 nM	2700 nM	340
7	12 nM	4800 nM	400
8	7 nM	7500 nM	1100
9	11 nM	21000 nM	1900
10	5 nM	13000 nM	2600
11	99 nM	5600 nM	57
12	102 nM	10000 nM	98
13	73 nM	13000 nM	178
14	101 nM	16000 nM	160
15	53 nM	10000 nM	190
16	25 nM	6200 nM	248
17	8 nM	41000 nM	5100
18	15 nM	>100 nM	>6700
19	30 nM	11000 nM	370
20	7 nM	7000 nM	1000
21	14 nM	18000 nM	1300
22	9,1 nM	19000 nM	2100
23	9 nM	6500	720
24	1040 nM	4500 nM	4
25	160 nM	6500 nM	41
26	17 nM	88000 nM	5200
27	52 nM	<5000 nm	<96
28	5 nM	12000 nM	2400
29	11 nM	14000 nM	1270
30	7,7 nM	21000 nM	2700
31	13 nM	9700	746
32	660 nM	netestováno	netestováno

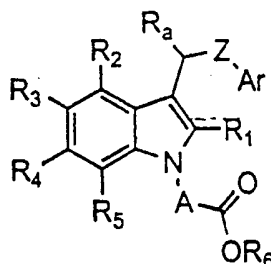
Výsledky ukazují na vynikající sílu, selektivitu a účinnost reprezentativních sloučenin podle vynálezu. Tyto sloučeniny jsou užitečné při léčbě chronických komplikací způsobených diabetes mellitus, jako je diabetická katarakta, retinopatie a neuropatie. Podle toho, aspektem vynálezu je léčba takových komplikací se sloučeninami podle vynálezu; léčba zahrnuje jak prevenci, tak zmírnění. Sloučeniny jsou užitečné při léčbě například diabetické katarakty, retinopatie, nefropatie a neuropatie.

V případné třetí sadě experimentů mohou být sloučeniny zkoušeny na schopnost normalizovat nebo redukovat akumulaci sorbitolu v ischiatickém nervu streptozotocinem indukovaném diabetu u krys. Zkušební metody použité ke stanovení účinnosti jsou v podstatě shodné s metodami, které popsal Mylari a kol., *J. Med. Chem.* 34: 108, 1991.

Předkládaný vynález, způsob přípravy a použití sloučenin podle vynálezu je blíže popsán tak, že umožňuje odborníkovi jeho využití. Je třeba vzít v úvahu, že shora uvedený popis zahrnuje výhodná provedení vynálezu a že mohou být provedeny různé modifikace, aniž by tím byl omezena podstata nebo rozsah vynálezu uvedený v nárocích.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce:



kde

A je C_1 - C_4 alkylenová skupina případně substituovaná C_1 - C_2 alkylem nebo mono- nebo disubstituovaná halogenem;

Z je vazba, O, S, $C(O)NH$ nebo C_1 - C_3 alkylen případně substituovaný C_1 - C_2 alkylem;

R_1 je vodík, alkyl obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogen, 2-, 3- nebo 4-pyridyl nebo fenyl, kde fenyl nebo pyridyl je případně substituován až třemi skupinami vybranými ze souboru, který zahrnuje halogen, hydroxy, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkyl, nitro, amino, nebo mono- nebo di(C_1 - C_6)alkylamino;

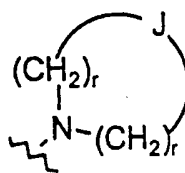
R_2 , R_3 , R_4 a R_5 jsou vždy nezávisle vodík, halogen, nitro nebo alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku (která může být substituována jedním nebo více halogeny);

OR_7 , SR_7 , $S(O)R_7$, $S(O)_2(R_7)_2$, $C(O)N(R_7)_2$ nebo $N(R_7)_2$, kde každé R_7 je nezávisle vodík, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku (která může být substituována jedním nebo více halogeny) nebo benzyl, kde benzylová část je případně substituována až třemi skupinami nezávisle vybranými ze souboru, který zahrnuje halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, amino, mono- nebo di(C_1 - C_6)alkylamino;

fenyl nebo heteroaryl, jako je 2-, 3- nebo

4-imidazolyl nebo 2-, 3- nebo 4-pyridyl, přičemž každý fenyl nebo heteroaryl je případně substituován až

třemi skupinami nezávisle vybranými ze souboru, který zahrnuje C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, amino, mono- nebo di(C_1-C_6)alkylamino;
 fenoxý, kde fenylová část je případně substituována až třemi skupinami nezávisle vybranými ze souboru, který zahrnuje C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, amino a mono- nebo di(C_1-C_6)alkylamino; nebo
 skupina obecného vzorce



kde

J je vazba, CH_2 , kyslík nebo dusík; a
 každé r je nezávisle 2 nebo 3;

R_6 je hydroxy nebo skupina proléčiva;

R_a je vodík, C_1-C_6 alkyl, fluor nebo trifluormethyl;

a Ar znamená

fenylovou skupinu, případně substituovanou až 5 skupinami, nezávisle vybranými ze souboru, který zahrnuje halogen, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku (která může být substituována jedním nebo více atomy halogenu), nitro, OR_7 , SR_7 , $S(O)R_7$, $S(O)_2(R_7)$, nebo $N(R_7)_2$, kde R_7 je nezávisle vodík, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku (která může být substituována jedním nebo více halogeny) nebo benzyl, kde fenylová část je případně substituována až třemi skupinami nezávisle vybranými ze souboru, který zahrnuje halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, amino a mono- nebo di(C_1-C_6)alkylamino nebo fenylová skupina může být kondenzována s benzoskupinou, kde benzoskupina je případně substituována jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru, který zahrnuje atomy halogenu, kyano, nitro, trifluormethyl, perfluorethyl, trifluoracetyl nebo (C_1-C_6) alkanoyl,

hydroxy, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy,
 (C₁-C₆)alkylthio, trifluormethoxy, trifluormethylthio,
 (C₁-C₆)alkylsulfinyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl;
 heterocyklický 5-členný kruh obsahující jeden atom dusíku,
 kyslíku nebo síry, dva atomy dusíku, kde jeden z nich
 může být nahrazen atomem kyslíku nebo síry nebo tři
 atomy dusíku, kde jeden z nich může být nahrazen
 atomem kyslíku nebo síry, kde uvedený heterocyklický
 5-členný kruh může být substituován jedním nebo dvěma
 substituenty vybranými ze souboru, který zahrnuje
 atomy fluoru, chloru, (C₁-C₆)alkyl nebo fenyl,
 nebo je kondenzován s benzoskupinou nebo je
 substituován jedním pyridylem, furylem nebo thienylem,
 přičemž uvedený fenyl a uvedená benzoskupina je
 případně substituována jedním atomem jodu, kyano, nitro,
 perfluorethylem, trifluoracetylem nebo
 (C₁-C₆)alkanylem, jedním nebo dvěma atomy fluoru,
 chloru, bromu, hydroxy nebo skupinami vybranými ze
 souboru, který zahrnuje (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy,
 (C₁-C₆)alkylthio, trifluormethoxy, trifluormethylthio,
 (C₁-C₆)alkylsulfinyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl nebo
 trifluormethyl nebo dvěma atomy fluoru nebo dvěma
 trifluormethyly s jednou hydroxyskupinou nebo jednou
 (C₁-C₆)alkoxy, nebo jedním nebo výhodně dvěma atomy
 fluoru a jedním trifluormethylem nebo třemi atomy
 fluoru, kde uvedený pyridyl, furyl nebo thienyl je
 případně substituován ve 3-poloze fluorem, chlorem,
 bromem, (C₁-C₆)alkylem nebo (C₁-C₆)alkoxy;
 heterocyklický 6-členný kruh obsahující jeden až tři atomy
 dusíku nebo jeden nebo dva atomy dusíku a jeden atom
 kyslíku nebo síry, kde uvedený heterocyklický
 6-členný kruh může být substituován jedním nebo dvěma
 skupinami vybranými ze souboru, který zahrnuje
 (C₁-C₆)alkyl nebo fenyl, nebo je kondenzován
 s benzoskupinou nebo je substituován jedním pyridylem,
 furylem nebo thienylem, přičemž uvedený fenyl

a uvedená benzoskupina je substituována jedním atomem jodu nebo trifluormethylthio nebo jedním nebo dvěma atomy fluoru, chloru, bromu, nebo skupinami vybranými ze souboru, který zahrnuje (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkylthio, (C₁-C₆)alkylsulfinyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl nebo trifluormethyl a kde uvedený pyridyl, furyl nebo thienyl je případně substituován ve 3-poloze fluorem, chlorem, bromem, (C₁-C₆)alkylem nebo (C₁-C₆)alkoxy;

uvedené benzokondenzované heterocyklické 5-členné nebo 6-členné kruhy jsou případně substituovány na heterocyklickém 5-členném nebo 6-členném kruhu jedním atomem fluoru, chloru, bromu, methoxy nebo trifluormethylem;

oxazolový nebo thiazolový kruh kondenzovaný s 6-člennou aromatickou skupinou obsahující jeden nebo dva atomy dusíku, s thiofenem nebo furanem, přičemž každý je substituován jedním atomem fluoru, chloru, bromu, trifluormethylem, methylthio nebo methylsulfinylem;

imidazolopyridinový nebo triazolopyridinový systém, případně substituovaný jedním trifluormethylem, trifluormethylthio, bromem nebo C₁-C₆alkoxy, nebo dvěma atomy fluoru nebo chloru;

thienothiofenový nebo thienofuranový systém, případně substituovaný jedním fluorem, chlorem nebo trifluormethylem;

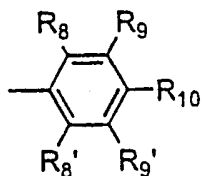
thienotriazolový systém, případně substituovaný jedním chlorem nebo trifluormethylem;

naftothiazol; naftoxazol; nebo thienoisothiazol.

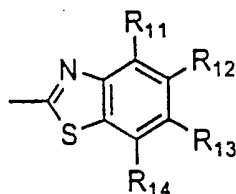
2. Sloučenina podle nároku 1, kde Ar je aryl nebo heteroaryl, kde každý je substituován až 4 skupinami vybranými ze souboru, který zahrnuje vodík, fluor, chlor, brom, trifluormethyl a nitro.

3. Sloučenina podle nároku 1, kde Ar je substituovaný fenyl

obecného vzorce II nebo substituovaný benzothiazol obecného vzorce III



II



III

kde R₈, R_{8'}, R₉, R_{9'}, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ a R₁₄ jsou nezávisle vybrány ze souboru, který zahrnuje vodík, fluor, chlor, brom, trifluormethyl nebo nitro.

4. Sloučenina podle nároku 3, kde A je methylen a Z je vazba.

5. Sloučenina podle nároku 3, kde R_a je vodík a Z je vazba.

6. Sloučenina podle nároku 3, kde A je methylen, R_a je vodík a Z je vazba.

7. Sloučenina podle nároku 6, kde Ar je substituovaný benzothiazol obecného vzorce III.

8. Sloučenina podle nároku 7, kde alespoň jedno z R₁₁, R₁₂, R₁₃, a R₁₄ je trifluormethyl.

9. Sloučenina podle nároku 8, R₁₂ je trifluormethyl.

10. Sloučenina podle nároku 7, kde R₁₁, R₁₂, R₁₄ jsou atomy fluoru a R₁₃ je vodík.

11. Sloučenina podle nároku 10, kde R₄ je vodík.

12. Sloučenina podle nároku 10, kde R₆ je C₁-C₆ alkyl.

13. Sloučenina podle nároku 6, kde Ar je substituovaný fenyl obecného vzorce II.
14. Sloučenina podle nároku 13, kde alespoň jedno z R_8 , R_8' , R_9 , R_9' , R_{10} , je trifluormethyl.
15. Sloučenina podle nároku 14, kde R_9 je trifluormethyl.
16. Sloučenina podle nároku 15, kde R_8 , R_8' , R_9 , R_9' , R_{10} , jsou atomy fluoru a R_{13} je vodík.
17. Sloučenina podle nároku 16, kde R_6 je vodík.
18. Sloučenina podle nároku 16, kde R_6 je C_1 - C_6 alkyl.
19. Sloučenina podle nároku 1, kterou je ethylester 3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octové kyseliny.
20. Sloučenina podle nároku 1, kterou je 3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octová kyselina.
21. Sloučenina podle nároku 1, kterou je 5-chlor-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octová kyselina.
22. Sloučenina podle nároku 1, kterou je 5-chlor-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octová kyselina.
23. Sloučenina podle nároku 1, kterou je 2-methyl-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octová kyselina.
24. Sloučenina podle nároku 1, kterou je 5-methyl-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octová kyselina.
25. Sloučenina podle nároku 1, kterou je 7-methyl-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octová kyselina.

26. Sloučenina podle nároku 1, kterou je 6-chlor-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octová kyselina.
27. Sloučenina podle nároku 1, kterou je 5-benzyloxy-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octová kyselina.
28. Sloučenina podle nároku 1, kterou je 6-fluor-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octová kyselina.
29. Sloučenina podle nároku 1, kterou je 5-fluor-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octová kyselina.
30. Sloučenina podle nároku 1, kterou je 6-methyl-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octová kyselina.
31. Sloučenina podle nároku 1, kterou je 3-(5-trifluormethylbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octová kyselina.
32. Sloučenina podle nároku 1, kterou je 5-methyl-3-(5-trifluormethylbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octová kyselina.
33. Sloučenina podle nároku 1, kterou je 3-(3-nitrofenyl)methylindol-N-octová kyselina.
34. Sloučenina podle nároku 1, kterou je ethylester 3-(3-nitrofenyl)methylindol-N-octové kyseliny.
35. Sloučenina podle nároku 1, kterou je 3-(3-nitrofenyl)methylindol-N-octová kyselina.
36. Sloučenina podle nároku 1, kterou je 2-fenyl-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octová kyselina.
37. Sloučenina podle nároku 1, kterou je 5-fenyl-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octová kyselina.

38. Sloučenina podle nároku 1, kterou je 6-fenyl-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octová kyselina.

39. Sloučenina podle nároku 1, kterou je 5-morfolino-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octová kyselina.

40. Sloučenina podle nároku 1, kterou je 6-morfolino-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octová kyselina.

41. Sloučenina podle nároku 1, kterou je 5-fenoxy-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octová kyselina.

42. Sloučenina podle nároku 1, kterou je 7-fluor-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octová kyselina.

43. Sloučenina podle nároku 1, kterou je 7-brom-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octová kyselina.

44. Sloučenina podle nároku 1, kterou je -chlor-3-(4,5,7-trifluorbenzothiazol-2-yl)methylindol-N-octová kyselina.

45. Sloučenina podle nároku 1, kterou je 3-[[5-fluorbenzothiazol-2-yl]methyl]indol-N-octová kyselina.

46. Sloučenina podle nároku 1, kterou je 3-[[6-fluorbenzothiazol-2-yl]methyl]indol-N-octová kyselina.

47. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje účinné množství sloučeniny podle kteréhokoliv nároku 1.

48. Způsob prevence nebo zmírnění chronických komplikací vznikajících z diabetes mellitus, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se zahrnuje podání savci v případě potřeby takové léčby, účinného množství sloučeniny podle nároku 1.

49. Způsob podle nároku 48, v y z n a č u j í c í s e t í m, že komplikace jsou vybrány ze skupiny zahrnující diabetické katarakty, retinopatii, nefropatii a neuropatii.

50. Sloučenina podle nároku 3, kde Ar je substituovaný benzothiazol obecného vzorce III, R_{12} je trifluormethyl, A je methylen, methylen substituovaný methylovou skupinou nebo ethylen a substituenty R_2 , R_3 , R_4 a R_5 v kombinaci, znamenají jeden brom, kyano nebo nitro, jeden nebo dva substituenty vybrané ze souboru, který zahrnuje atom fluoru, chloru, hydroxy, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy nebo trifluormethyl nebo dva atomy fluoru nebo dvě methylové skupiny s jedním hydroxy nebo jedním (C_1-C_6) alkoxy nebo jeden, nebo výhodně dva atomy fluoru a jeden methyl nebo tři atomy fluoru.