

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

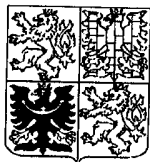
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1832-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **10. 12. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **14.12.95, 16.02.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/008634, 96/9603369**

(33) Země priority: **US, GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16. 09. 98**
(Věstník č. 9/98)

(86) PCT číslo: **PCT/US96/19443**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/21703**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 401/12
A 61 K 31/40
C 07 D 403/12
C 07 D 471/04
C 07 D 413/12
C 07 D 413/14
C 07 D 401/14

(71) Přihlášovatel:

MERCK AND CO., INC., Rahway, NJ, US;

(72) Původce:

Goulet Mark, Rahway, NJ, US;

Chu Lin, Rahway, NJ, US;

Fisher Michael H., Rahway, NJ, US;

Girotra Narindar N., Rahway, NJ, US;

Lin Peter, Rahway, NJ, US;

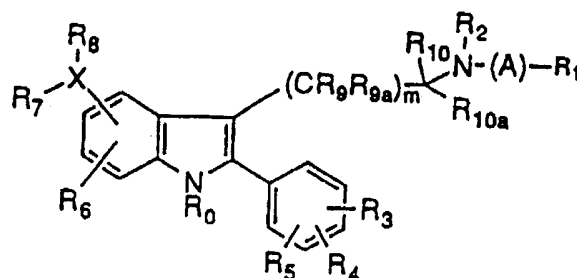
Walsh Thomas F., Rahway, NJ, US;

Wyvratt Matthew J., Rahway, NJ, US;

Ashton Wallace T., Rahway, NJ, US;

(74) Zástupce:

**Korejzová Zdeňka JUDr., Břehová 1, Praha
1, 11000;**



I

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Nepeptidové deriváty, antagonistující
hormon, uvolňující gonadotropin**

(57) Anotace:

Sloučeniny vzorce /I/ a jejich farmaceuticky přijatelné soli, které jsou použitelné jako sloučeniny antagonistující GnRH a mohou být tedy použitelné pro léčení řady stavů spojených s pohlavními hormony a dalších stavů u žen i mužů.

Nepeptidové deriváty antagonizující hormon uvolňující gonadotropin

Oblast techniky

Vynález se týká nepeptidových sloučenin a jejich farmaceuticky
5 přijatelných solí, které jsou použitelné jako antagonisté hormonu
uvolňujícího gonadotropin, a jsou použitelné pro léčbu řady stavů
spojených s pohlavními hormony u mužů i u žen, a farmaceutických
prostředků s obsahem uvedených sloučenin použitelných u savců.

10 Dosavadní stav techniky

Hormon uvolňující gonadotropin (GnRH), označovaný také jako
hormon uvolňující luteinizační hormon (LHRH) je dekaeptid, který
hraje klíčovou úlohu při reprodukci člověka. Hormon se uvolňuje
z hypothalamu a působí v hypofýze stimulaci biosyntézy a sekrece
15 luteinizačního hormonu (LH) a folikuly stimulujícího hormonu (FSH).
LH uvolňovaný z hypofýzy je primárně odpovědný za regulaci
produkce steroidů v pohlavních žlázách u obou pohlaví, kde FSH
reguluje tvorbu spermií u mužů a folikulární vývoj u žen. Antagonisté
a agonisté GnRH se ukázaly jako účinné při léčení určitých stavů,
20 které vyžadují inhibici uvolňování LH/FSH. Léčení založená na GnRH
se ukázala být účinná zvláště při léčení endometriózy, děložních
fibroidů, onemocnění polycystickými ovarii, předčasné puberty
a zhoubných nádorů pohlavních žláz závislých na steroidních
hormonech, zvláště rakoviny prostaty, mléčných žláz a vaječníků.
25 Agonisté a antagonisté GnRH byly také používány při různých
metodách umělého oplodnění a byly zkoumány jako možné
antikoncepční látky u mužů i u žen. Byla také zjištěna jejich možná
použitelnost při léčení pituitárních gonadotrofních adenomů, období

zástavy dechu v průběhu spánku, syndromu dráždivého střeva, premenstruačního syndromu, benigní hyperplasie prostaty, nadměrného ochlupení, jako pomocných prostředků při léčení růstovým hormonem u dětí s nedostatkem růstového hormonu a u myších modelů lupus. Sloučeniny podle vynálezu mohou také být
5 použity v kombinaci s bisfosfonáty (bisfosfonovými kyselinami) a jinými prostředky, jako jsou látky napomáhající sekreci růstového hormonu, například MK-0677, při léčení a prevenci poruch metabolismu vápníku, fosfátů a kostí, zvláště pro prevenci kostního
10 úbytku při léčení antagonisty GnRH, a v kombinaci s estrogy, progesterony, antiestrogeny, antiprogestiny a/nebo androgeny pro prevenci nebo léčení kostního úbytku nebo hypogonadálních symptomů, jako jsou návaly horkosti při léčení antagonisty GnRH.

Navíc může být sloučenina podle předkládaného vynálezu
15 podávána s inhibítozem 5 α -reduktázy 2, jako je finasterid nebo epristerid; inhibitor 5 α -reduktázy 1 jako 5,7 β -dimethyl-4-aza-5 α -cholestan-3-on, 3-oxo-4-aza-4,7 β -dimethyl-16 β -(4-chlorofenoxy)-5 α -androstán, a 3-oxo-4-aza-4,7 β -dimethyl-16 β -(fenoxy)-5 α -androstán, jak se uvádí ve WO 03/23420 a WO 95/11254; dvojité inhibitory 5 α -
20 reduktázy 1 a 5 α -reduktázy 2 jako 3-oxo-4-aza-17 β -(2,5-trifluormethylfenyl-karbamoyl)-5 α -androstán jak se popisuje ve WO 95/07927; antiandrogeny jako flutamid, casodex a cyproteronacetát, a alfa-1-blokátory jako prazosin, terazosin, doxazosin, tamsulosin a alfuzosin.

25 Sloučenina podle předkládaného vynálezu může být dále používána v kombinaci s růstovým hormonem, hormonem sekretujícím nebo uvolňujícím růstový hormon, pro zpoždění puberty u dětí s nedostatkem růstového hormonu, kterým umožní pokračovat v růstu před uzavřením epifýz a zástavou růstu v pubertě.

30 Běžní antagonisté GnRH jsou dekaeptidy podobné GnRH, které se obvykle podávají intravenózně nebo subkutánně z důvodů

jejich nepatrné aktivity při podávání ústy. Ty mají aminokyseliny substituovány obvykle v polohách 1, 2, 3, 6 a 10.

Nepeptidové látky antagonizující GnRH nabízejí možnost výhodného podávání ústy. Nepeptidové látky antagonizující GnRH
5 byly popsány v evropské přihlášce 0 219 292 a v De, B. a další, J. Med. Chem., 32, 2036 - 2038 (1989), ve WO 95/28405, WO 95/29900 a EP 0679642, vše Takeda Chemical Industries, Ltd.

Substituované indoly známé v oboru zahrnují sloučeniny popsané v následujících patentech a patentových přihláškách. US
10 patent No. 5,030,640 popisuje α -heterocyklické ethanolamino-alkylindoly, které jsou mocnými β -agonisty. US patent No. 4,544,663 popisuje indolaminové deriváty, které jsou údajně použitelné jako prostředky pro snížení mužské plodnosti. WO 90/05721 popisuje kyseliny alfa-amino-indol-3-octové použitelné jako prostředky proti
15 cukrovce, obezitě a skleróze. Francouzský patent 2,181,559 popisuje deriváty indolu se sedativním, neuroleptickým, analgetickým, hypotenzivním, antiserotoninovým a adrenolytickým účinkem. Belgický patent 879381 popisuje 5-thioamid 3-aminoalkyl-1-H-indolu a karboxamidové deriváty jako kardiovaskulární prostředky použitelné
20 pro léčení zvýšeného krevního tlaku, Raynaudovy choroby a migrény.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se týká sloučenin, které jsou nepeptidovými antagonisty GnRH, které mohou být použity pro léčení
25 řady stavů spojených s pohlavními hormony u mužů a žen, způsobů jejich výroby a farmaceutických prostředků s jejich obsahem použitelných pro léčení savců.

Pro svůj účinek antagonizující hormon GnRH jsou sloučeniny podle předkládaného vynálezu pro léčení řady onemocnění spojených
30 s pohlavními hormony u mužů i u žen. Tyto stavy zahrnují

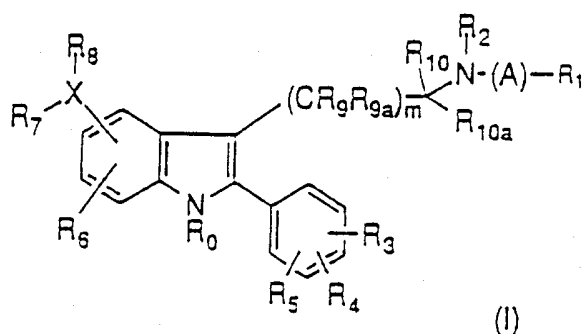
endometriózu, fibroidy dělohy, onemocnění polycystickými ovárii, nadměrné ochlupení, předčasná puberta, zhoubné nádory závislé na steroidních hormonech jako je rakovina prostaty, mléčných žláz a vaječníků, gonadotrofní adenomy hypofýzy, zástavy dechu
5 v průběhu spánku, syndrom dráždivého střeva, premenstruační syndrom a benigní hypertrofie prostaty. Jsou také použitelné jako doplňková látka pro léčení nedostatku růstového hormonu a malého vzrůstu a pro léčení systémové lupus erythematosus. Dále mohou být
10 sloučeniny podle vynálezu použitelné při oplodnění *in vitro* a jako antikoncepční prostředky. Sloučeniny mohou být také použitelné v kombinaci s androgeny, estrogeny, progesterony, antiestrogeny a antiprogestogeny pro léčení endometriózy, fibroidů a při antikoncepci. Mohou také být použity v kombinaci s testosteronem
nebo jinými androgeny nebo antiprogestogeny u mužů jako
15 antikoncepce. Tyto sloučeniny mohou být také použity v kombinaci s inhibitorem enzymu konvertujícím angiotensin, jako je enalapril nebo kaptopril, antagonistou receptoru angiotensinu II jako je losartan nebo inhibitorem reninu pro léčení fibroidů dělohy. Navíc mohou být
sloučeniny podle vynálezu použity tako v kombinaci s bisfosfonáty
20 (bisfosfonovými kyselinami) a dalšími prostředky pro léčení a prevenci poruch metabolismu vápníku, fosfátu a kostí, zvláště při prevenci kostního úbytku v průběhu léčení antagonisty GnRH a v kombinaci s estrogeny, progesterony a/nebo androgeny pro prevenci nebo léčení kostního úbytku nebo hypogonadálních příznaků jako jsou návaly
25 horkosti v průběhu léčení antagonisty GnRH.

Navíc může být sloučenina podle vynálezu podávána spolu s inhibitorem 5α -reduktázy 2, jako je finasterid nebo epristerid; inhibitorem 5α -reduktázy 1 jako je 4,7 β -dimethyl-4-aza- 5α -cholestan-3-on, 3-oxo-4-aza-4,7 β -dimethyl-16 β -(4-chlorfenoxi)- 5α -androstan,
30 a 3-oxo-4-aza-4,7 β -dimethyl-16 β -(fenoxi)- 5α -androstan, jak se popisuje ve WO 93/23420 a WO 95/11254; dvojité inhibitory 5α -

reduktázy 1 a 5 α -reduktázy 2 jako je 3-oxo-4-aza-17 β -(2,5-trifluormethylfenyl-karbamoyl)-5 α -androstan jak se popisuje ve WO 95/07927; antiandrogeny jako je flutamid, casodex a cyproteronacetát, a alfa-1 blokátory jako je prazosin, terazosin, doxazosin, tamsulozin a alfuzosin.

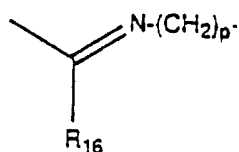
Dále může být sloučenina podle předkládaného vynálezu použita v kombinaci s růstovým hormonem, hormonem uvolňujícím nebo sekretujícím růstový hormon, pro zpoždění puberty u dětí s nedostatkem růstového hormonu, které jim umožní pokračovat v růstu před uzavřením epifýz a zastavením růstu v pubertě.

Předkládaný vynález se týká sloučenin obecného vzorce



kde

A je C₁-C₆ alkyl, substituovaný C₁-C₆ alkyl, C₃-C₇ cykloalkyl, substituovaný C₃-C₇ cykloalkyl, C₃-C₆ alkenyl, substituovaný C₃-C₆ alkenyl, C₃-C₆ alkynyl, substituovaný C₃-C₆ alkynyl, C₁-C₆ alkoxy, nebo C₀-C₅ alkyl-S(O)_n-C₀-C₅ alkyl, C₀-C₅ alkyl-O-C₀-C₅ alkyl, C₀-C₅ alkyl-NR₁₈-C₀-C₅ alkyl, kde R₁₈ a C₀-C₅ alkyl mohou být spojeny za vytvoření kruhu,



nebo jednoduchá vazba.

R_0 je atom vodíku, C_1 - C_6 alkyl, substituovaný C_1 - C_6 alkyl, kde substituenty jsou jak definovány níže; aryl, substituovaný aryl, aralkyl nebo substituovaný aralkyl, kde substituenty jsou jak definovány pro R_3 , R_4 a R_5 .

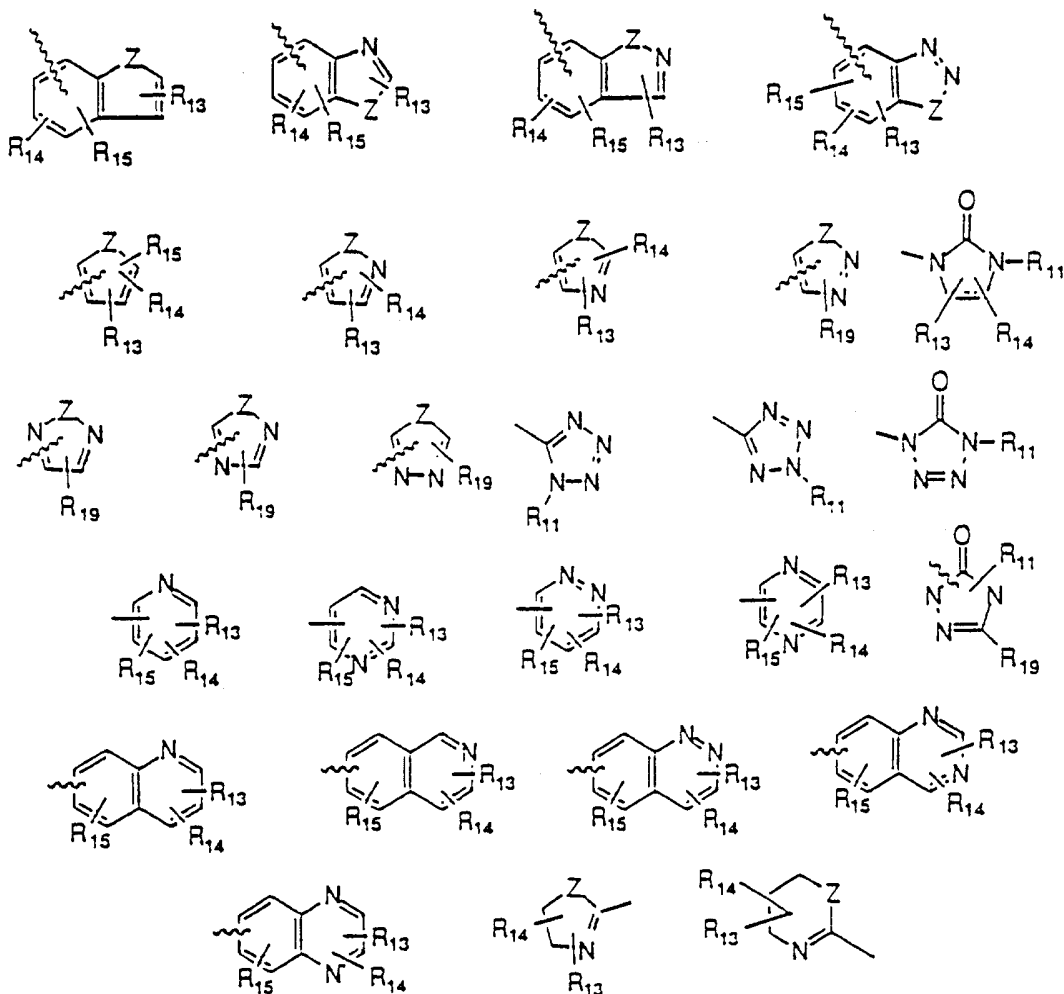
5

 R_1 je

10

15

20



R_2 je atom vodíku, C_1 - C_6 alkyl, substituovaný C_1 - C_6 alkyl, aralkyl, substituovaný aralkyl, aryl, substituovaný aryl, alkyl- OR_{11} , C_1 - $C_6(NR_{11}R_{12})$, C_1 - $C_6(CONR_{11}R_{12})$ nebo $C(NR_{11}R_{12})NH$;

25

R_2 a A spolu tvoří kruh o 5 až 7 atomech;

• R_3 , R_4 a R_5 jsou nezávisle atom vodíku, C_1 - C_6 alkyl, substituovaný C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, substituovaný C_2 -

5 C₆ alkenyl, CN, nitro, C₁-C₃ perfluoralkyl, C₁-C₃ perfluoralkoxy, aryl, substituovaný aryl, aralkyl, substituovaný aralkyl, R₁₁O(CH₂)_p-, R₁₁C(O)O(CH₂)_p-, R₁₁OC(O)(CH₂)_p-, -(CH₂)_pS(O)_nR₁₇, -(CH₂)_pC(O)NR₁₁R₁₂ nebo halogen; kde R₁₇ je atom vodíku C₁-C₆ alkyl, C₁-C₃ perfluoralkyl, aryl nebo substituovaný aryl;

R₃ a R₄ spolu tvoří karbocyklický kruh o 3 až 7 atomech uhlíku nebo heterocyklický kruh obsahující 1 - 3 heteroatomy zvolené z atomů N, O a S;

10 R₆ je atom vodíku, C₁-C₆ alkyl, substituovaný C₁-C₆ alkyl, aryl, substituovaný aryl, C₁-C₃ perfluoralkyl, CN, NO₂, halogen, R₁₁O(CH₂)_p-, NR₁₂C(O)R₁₁, NR₁₂C(O)NR₁₁R₁₂ nebo SO_nR₁₁;

15 R₇ je atom vodíku, C₁-C₆ alkyl nebo substituovaný C₁-C₆ alkyl, pokud je X atom vodíku nebo halogen, tak R₇ není přítomen;

20 R₈ je atom vodíku, C(O)OR₉, C(O)NR₁₁R₁₂, NR₁₁R₁₂, C(O)R₁₁, NR₁₂C(O)R₁₁, NR₁₂C(O)NR₁₁R₁₂, NR₁₂S(O)₂R₁₁, NR₁₂S(O)₂NR₁₁R₁₂, OC(O)R₁₁, OC(O)NR₁₁R₁₂, OR₁₁, SO_nR₁₁, S(O)_nNR₁₁R₁₂, C₁-C₆ alkyl nebo substituovaný C₁-C₆ alkyl, pokud X je atom vodíku nebo halogen, tak R₈ není přítomen; nebo

R₇ a R₈ spolu tvoří karbocyklický kruh o 3 - 7 atomech;

25 R₉ a R_{9a} jsou nezávisle atom vodíku, C₁-C₆ alkyl, substituovaný C₁-C₆ alkyl; aryl nebo substituovaný aryl, aralkyl nebo substituovaný aralkyl, kde m ≠ 0; nebo

R₉ a R_{9a} spolu tvoří karbocyklický kruh o 3 - 7 atomech nebo $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \end{array}$
kde m ≠ 0

30 R₉ a A spolu tvoří heterocyklický kruh obsahující 3 - 7 atomů uhlíku a jeden nebo více heteroatomů kde m ≠ 0; nebo

R_{10} a R_{10a} jsou nezávisle atom vodíku, C_1 - C_6 alkyl, substituovaný C_1 - C_6 alkyl, aryl, substituovaný aryl, aralkyl nebo substituovaný aralkyl; nebo

5 R_{10} a R_{10a} spolu tvoří karbocyklický kruh o 3 - 7 atomech nebo O ||;

R_9 a R_{10} spolu tvoří karbocyklický kruh o 3 - 7 atomech uhlíku nebo heterocyklický kruh obsahující jeden nebo více heteroatomů, kde $m \neq 0$; nebo

10 R_9 a R_2 spolu tvoří heterocyklický kruh obsahující 3 - 7 atomů uhlíku a jeden nebo více heteroatomů, kde $m \neq 0$; nebo

R_{10} a R_2 spolu tvoří heterocyklický kruh obsahující 3 - 7 atomů uhlíku a jeden nebo více heteroatomů;

R_{10} a A spolu tvoří heterocyklický kruh obsahující 3 - 7 atomů uhlíku a jeden nebo více heteroatomů; nebo

15 R_{11} a R_{12} jsou nezávisle atom vodíku, C_1 - C_6 alkyl, substituovaný C_1 - C_6 alkyl, aryl, substituovaný aryl, aralkyl, substituovaný aralkyl, karbocyklický kruh o 3 - 7 atomů nebo substituovaný karbocyklický kruh obsahující 3 - 7 atomů;

20 R_{11} a R_{12} spolu mohou tvořit popřípadě substituovaný kruh s 3 - 7 atomy;

25 R_{13} je atom vodíku, OH, NR_7R_8 , $NR_{11}SO_2(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $NR_{11}SO_2(\text{substituovaný } C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $NR_{11}SO_2(\text{aryl})$, $NR_{11}SO_2(\text{substituovaný aryl})$, $NR_{11}SO_2(C_1-C_3 \text{ perfluoralkyl})$, $SO_2NR_{11}(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $SO_2NR_{11}(\text{substituovaný } C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $SO_2NR_{11}(\text{aryl})$, $SO_2NR_{11}(\text{substituovaný aryl})$, $SO_2NR_{11}(C_1-C_3 \text{ perfluoralkyl})$, $SO_2NR_{11}(C(O)C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $SO_2NR_{11}(C(O)\text{-substituovaný } C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $SO_2NR_{11}(C(O)\text{-aryl})$, $SO_2NR_{11}(C(O)\text{-substituovaný aryl})$, $S(O)_n(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $S(O)_n(\text{substituovaný } C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $S(O)_n(\text{aryl})$, $S(O)_n(\text{substituovaný aryl})$, $C_1-C_3 \text{ perfluoralkyl}$, C_1-C_3

30

perfluoralkoxy, C_1-C_6 alkoxy, substituovaný C_1-C_6 alkoxy, $COOH$, halogen, NO_2 nebo CN ;

R_{14} a R_{15} jsou nezávisle atom vodíku, C_1-C_6 alkyl, substituovaný C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, substituovaný C_2-C_6 alkenyl, CN , nitro, C_1-C_3 perfluoralkyl, C_1-C_3 perfluoralkoxy, aryl substituovaný aryl, aralkyl, substituovaný aralkyl, $R_{11}O(CH_2)_p$, $R_{11}C(O)O(CH_2)_p$, $R_{11}OC(O)(CH_2)_p$, $-(CH_2)_pS(O)_nR_{17}$, $-(CH_2)_pC(O)NR_{11}R_{12}$ nebo halogen; kde R_{17} je atom vodíku, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_3 perfluoralkyl, aryl nebo substituovaný aryl;

R_{16} je atom vodíku, C_1-C_6 alkyl, substituovaný C_1-C_6 alkyl, nebo $N(R_{11}R_{12})$;

R_{18} je atom vodíku, C_1-C_6 alkyl, substituovaný C_1-C_6 alkyl, $C(O)OR_9$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, $C(O)R_{11}$, $S(O)_nR_{11}$;

R_{19} je vždy jak definován pro R_{13} nebo R_{14} ;

X je atom vodíku, halogen, N , O , $S(O)_n$, $C(O)$, $(CR_{11}R_{12})_p$; C_2-C_6 alkenyl, substituovaný C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl nebo substituovaný C_2-C_6 alkynyl; kde X je atom vodíku nebo halogen, R_7 a R_8 nejsou přítomny; kde X je O , $S(O)_n$, $C(O)$, nebo $CR_{11}R_{12}$ je možné pouze R_7 nebo R_8 ;

Z je O , S nebo NR_{11} ;

m je 0 - 3;

n je 0 - 2;

p je 0 - 4; a

substituenty alkyl, alkenyl a alkynyl jsou zvoleny ze skupiny C_1-C_6 alkyl, C_3-C_7 cykloalkyl, aryl, substituovaný aryl, aralkyl substituovaný aralkyl, hydroxy, oxo, kyano, C_1-C_6 alkoxy, fluor, $C(O)OR_{11}$, aryl C_1-C_3 alkoxy, substituovaný

aryl C_1-C_3 alkoxy, a arylové substituenty jsou jak definovány pro R_3 , R_4 a R_5 ;

nebo jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí nebo hydrátů, nebo kde je to použité, geometrického nebo optického
5 izomeru nebo racemické směsi.

Pokud není uvedeno nebo označeno jinak, v popisu a nárocích budou platit následující definice.

Jestliže se v některé složce vzorce I vyskytuje jakákoliv proměnná (např. aryl, heterocykl, R_1 apod.) více než jednou, její
10 definice u každého výskytu je nezávislá na její definici u každého dalšího výskytu. Kombinace substituentů a/nebo proměnných jsou přípustné pouze v tom případě, jestliže těmito kombinacemi vznikají stabilní sloučeniny.

Termín „alkyl“ označuje jak rozvětvené tak i přímé nasycené
15 alifatické uhlovodíkové skupiny se specifikovaným počtem atomů uhlíku, např. methyl (Me), ethyl (Et), propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, oktyl, nonanyl, decyl, undecyl, dodecyl a jejich izomery, jako je izopropyl (i-Pr), izobutyl (i-Bu), sek.-butyl (s-Bu), terc.-butyl (t-Bu), izopentan, izohexan atd.

20 Termín „aryl“ zahrnuje fenyl a naftyl. S výhodou je arylem fenyl.

Termín „halogen“ nebo „halo“ má označovat fluor, chlor, brom a jód.

Jak se zde používá, termín „prostředek“ má zahrnovat produkt obsahující specifické složky ve specifikovaných množstvích, stejně
25 jako jakýkoliv produkt, který vznikne, přímo nebo nepřímo z kombinace specifických složek ve specifikovaných množstvích.

Předpokládá se, že propojovací skupina A může být navázána na jakýkoliv z dostupných atomů uhlíku nebo heteroatomů heteroaromatických skupin R_1 , včetně obou kruhů na benzenový kruh
30 fuzovaných heterocyklických skupin, a podobně R_{13} , R_{14} a R_{15} mohou

být navázány na jakýkoliv z dostupných atomů uhlíku, heteroaromatických skupin R_1 .

Navíc je odborníkům v oboru dobře známo, že mnoho z uváděných heterocyklických skupin může existovat ve více než
5 jedno tautomerní formě. Předpokládá se, že všechny tyto tautomery jsou v rámci vynálezu zahrnuty.

V rámci vynálezu jsou zahrnuty tyto optické izomerní formy, tj. směsi enantiomerů nebo diastereomerů, například racemátů, stejně jako jednotlivé enantiomery nebo diastereomery uváděných sloučenin.
10 Tyto jednotlivé enantiomery se označují běžným způsobem podle jimi způsobené optické rotace symboly (+) a (-), (L) a (D), (l) a (d) nebo jejich kombinacemi. Tyto izomery mohou být také označeny podle jejich absolutní prostorové konfigurace písmeny (S) a (R), znamenajícími sinister a rectus.

15 Jednotlivé optické izomery mohou být připraveny s použitím běžných rozdělovacích postupů, například působením vhodné opticky aktivní kyseliny, rozdělením diastereomerů a zpětným získáním požadovaného izomeru. Navíc mohou být jednotlivé optické izomery vyrobeny asymetrickou syntézou.

20 Daný chemický vzorec nebo název bude navíc zahrnovat farmaceuticky přijatelné adiční soli a solváty, jako jsou hydráty.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu, pokud jsou samy účinné, mohou být podávány v prostředcích ve formě jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí z důvodů zajištění stability,
25 snadnosti krystalizace, zvýšené rozpustnosti a jiných požadovaných vlastností.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být podávány ve formě farmaceuticky přijatelných solí. Termín „farmaceuticky přijatelná sůl“ má zahrnovat všechny přijatelné soli. Příklady kyselin použitelných
30 pro vytváření solí jsou kyselina chlorovodíková, dusičná, sírová,

fosforečná, mravenčí, octová, trifluoroctová, propionová, maleinová, jantarová, malonová, methansulfonová apod., které mohou být použity jako dávkovací forma pro modifikaci rozpustnosti nebo charakteristik hydrolýzy nebo mohou být použity pro získání zpožděného uvolňování
5 nebo pro získání prekurzorů. V závislosti na konkrétních funkčních skupinách přítomných ve sloučeninách podle předkládaného vynálezu zahrnují farmaceuticky přijatelné soli sloučenin podle vynálezu soli vytvořené z kationtů jako je sodík, draslík, hliník, vápník, lithium, hořčík, zinek, a z bází jako je amonný iont, ethylendiamin, N-
10 methylglutamin, lyzin, arginin, ornitin, cholin, N,N'-dibenzylethylendiamin, chlorprokain, diethanolamin, prokain, N-benzylfenetylamin, diethylamin, piperazin, tris(hydroxymethyl)aminomethan, a tetramethylamoniumhydroxid. Tyto soli mohou být připraveny standardními postupy, například reakcí volné kyseliny
15 s vhodnou organickou nebo anorganickou bází nebo alternativně reakcí volné báze s vhodnou organickou nebo anorganickou kyselinou.

V případě, že je ve sloučenině přítomna také skupina kyseliny (-COOH) nebo alkoholu, mohou být také použity farmaceuticky
20 přijatelné estery, například methyl, ethyl, butyl, acetát, maleát, pivaloyloxymethyl apod. a estery známé ve stavu techniky pro modifikaci rozpustnosti nebo charakteristik hydrolýzy pro použití v prostředcích pro zpožděné uvolňování nebo s prekurzory.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou mít chirální
25 centra jiná než jsou centra, jejichž stereochemický stav je znázorněn ve vzorci I, a proto se mohou vyskytovat ve formě racemátů, racemických směsí a jako jednotlivé enantiomery nebo diastereomery, přičemž v rámci vynálezu jsou zahrnuty všechny tyto izomerní formy stejně jako jejich směsi. Navíc mohou existovat některé krystalické
30 formy sloučenin podle předkládaného vynálezu jako polymorfní a jako takové jsou rovněž zahrnuty v rámci předkládaného vynálezu. Navíc

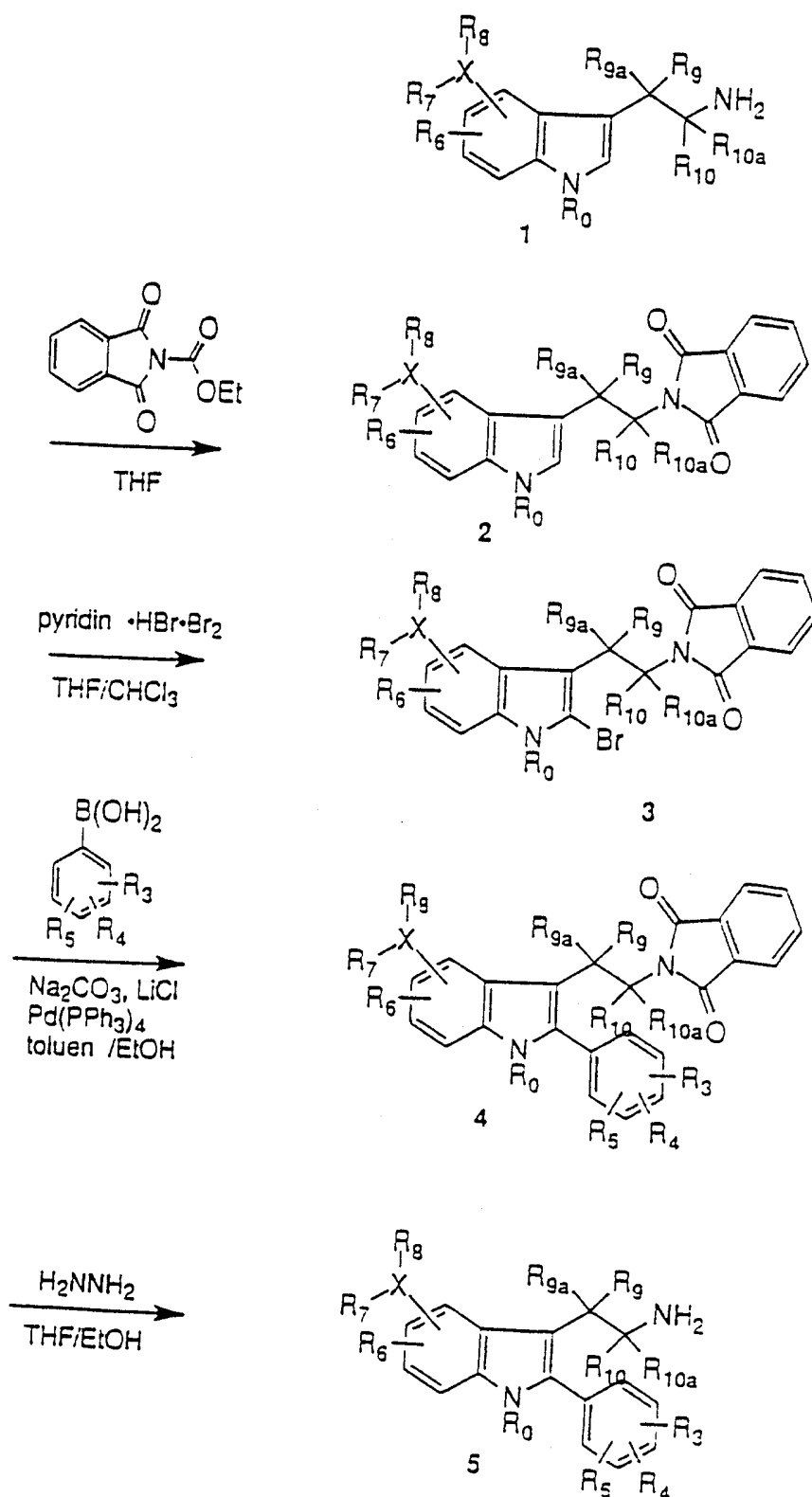
mohou některé sloučeniny podle předkládaného vynálezu vytvářet solváty s vodou nebo běžnými organickými rozpouštědly. Tyto solváty jsou rovněž zahrnuty v rámci vynálezu.

Sloučeniny podle vynálezu se připravují podle následujících
5 reakčních schémat. Všechny substituenty jsou jak definovány výše, pokud není uvedeno jinak.

17.07.98

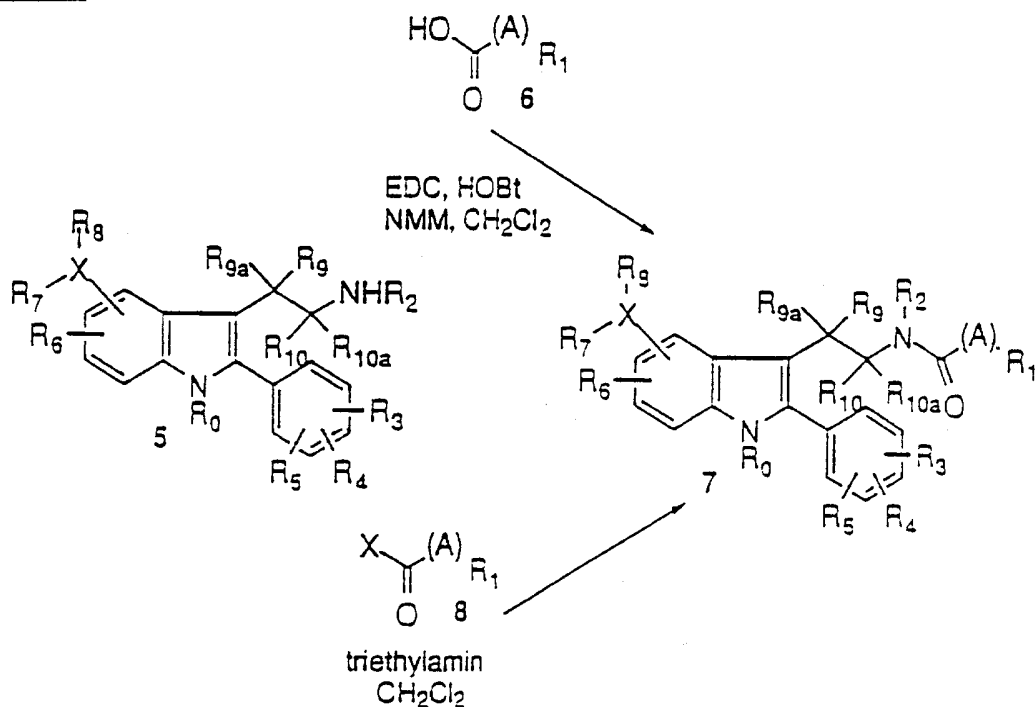
- 14 -

Schéma A

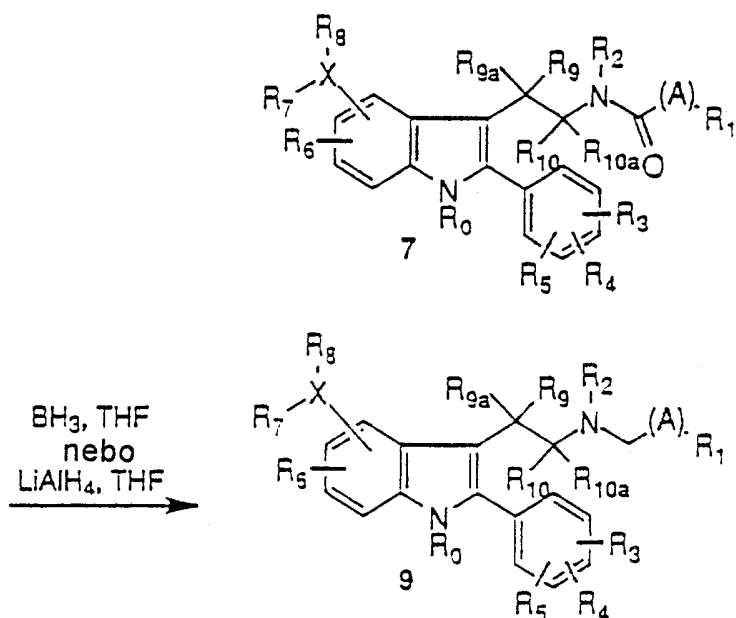


Reakční schéma A

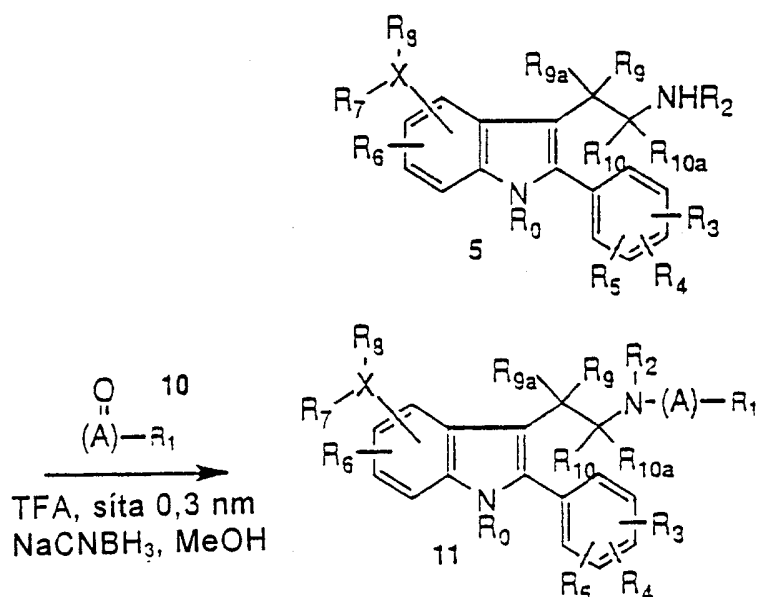
Jak je ukázáno v reakčním schématu A, působení N-karboxyftalimidu v inertním organickém rozpouštědle jako je tetrahydrofuran při teplotě 20 až 65 °C, s výhodou 65 °C, po dobu 12
5 až 48 hodin, na tryptamin (1) poskytuje odpovídající N-ftalimidotryptaminový derivát (2). N-ftalimidotryptamin (2) může být dále modifikován působením bromičného činidla jako je bromid perbromid pyridinia, tribromid pyrrolidonu apod. v inertním organickém rozpouštědle jako je tetrahydrofuran, methylenchlorid, chloroform
10 nebo jejich směsi při 0 až 25 °C po dobu 30 min až 4 hodin za vzniku 2-bromtryptaminu (3). Bromid (3) může reagovat s kyselinou arylboritou (vyrobenou podle popisu v: Gronowitz, S.; Hornfeldt, A. B.; Yang, A. H., *Chem. Scr.* 1986, 26, 311 - 314) s katalýzou paladia, slabou bází jako je vodný uhličitán sodný apod. a zdrojem
15 chloridových iontů jako je chlorid lithný v inertním rozpouštědle jako toluen, benzen, ethanol, propanol nebo jejich směsí při teplotě 25 až 100 °C, s výhodou 80 °C, po dobu 1 až 6 hodin za poskytnutí 2-aryltryptaminového derivátu (4). Nakonec je možno odstranit ftalimidovou skupinu působením vodného hydrazinu v inertním
20 rozpouštědle jako je methanol nebo ethanol při teplotě 0 až 25 °C po dobu 4 až 24 hodin na látku (4) za získání tryptaminu (5).

Schéma BReakční schéma B

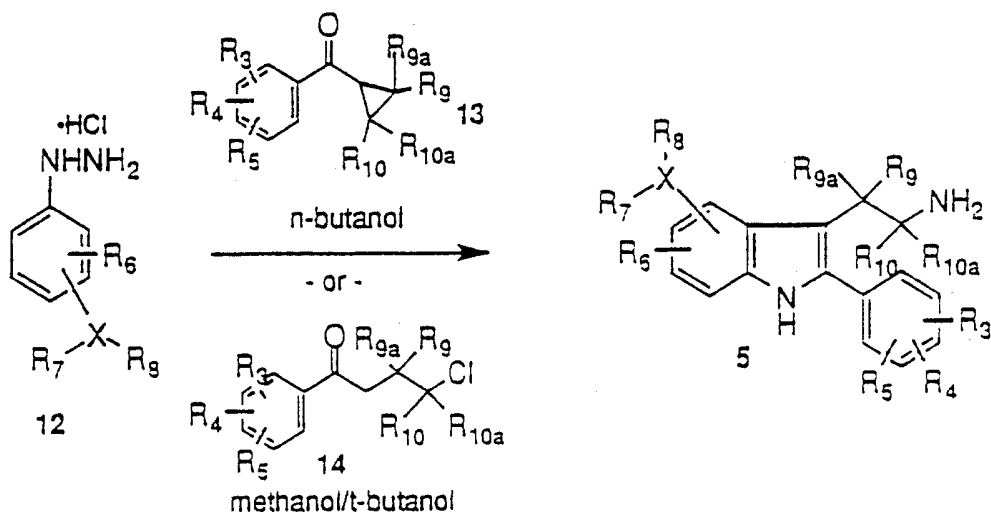
Jak je uvedeno v reakčním schématu B, 2-aryltryptamin může být kondenzován s karboxylovou kyselinou typu (6) s použitím vazebného činidla hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (EDC), 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu (DCC apod. s nebo bez přítomnosti 1-hydroxybenztriazolu (HOBT) a terciární aminové báze jako je N-methylmorfolin (NMM), triethylamin apod. v inertním organickém rozpouštědle jako je methylenchlorid, chloroform, dimethylformamid nebo jejich směsi při teplotě místnosti nebo podobné teplotě po dobu 3 až 24 hodin za poskytnutí odpovídajícího amidového derivátu (7). Alternativně se na 2-aryltryptamin (5) působí aktivním esterem nebo chloridem kyseliny typu (8) v inertním organickém rozpouštědle jako je methylenchlorid, chloroform, tetrahydrofuran, diethylether apod. a terciární aminovou bází jako je triethylamin, diizopropylethylamin, pyridin apod. při teplotě 0 až 25 °C po dobu 30 min až 4 hodiny za poskytnutí látky (7).

Schéma CReakční schéma C

Jak je ukázáno na reakčním schématu C, amidový karbonyl látky (7) může být redukován působením boranu, lithiualuminiumhydridu nebo ekvivalentních zdrojů hydridu v inertním organickém rozpouštědle jako je tetrahydrofuran, diethylether, 1,4-dioxan apod. při teplotě 25 až 100 °C, s výhodou 65 °C, po dobu 1 až 8 hodin za poskytnutí odpovídající aminové sloučeniny (9).

Schéma DReakční schéma D

Jak je vidět na reakčním schématu D, může být 2-aryltryptamin
 (5) modifikován působením aldehydu nebo ketonu typu (10)
 15 v přítomnosti slabé kyseliny jako je kyselina trifluoroctová (TFA),
 octová apod. v přítomnosti nebo nepřítomnosti vysoušecího
 prostředku jako jsou molekulová síta 0,3 nm nebo síran hořečnatý a
 zdroje hydridu jako je borohydrid nebo kyanoborohydrid sodný
 v inertním organickém rozpouštědle jako je methanol, ethanol,
 20 izopropylalkohol, tetrahydrofuran, dichlormethan, chloroform nebo
 jejich směsi při teplotě 0 až 25 °C po dobu 1 až 12 hodin za poskytnutí
 odpovídajícího sekundárního nebo terciárního aminového derivátu
 (11).

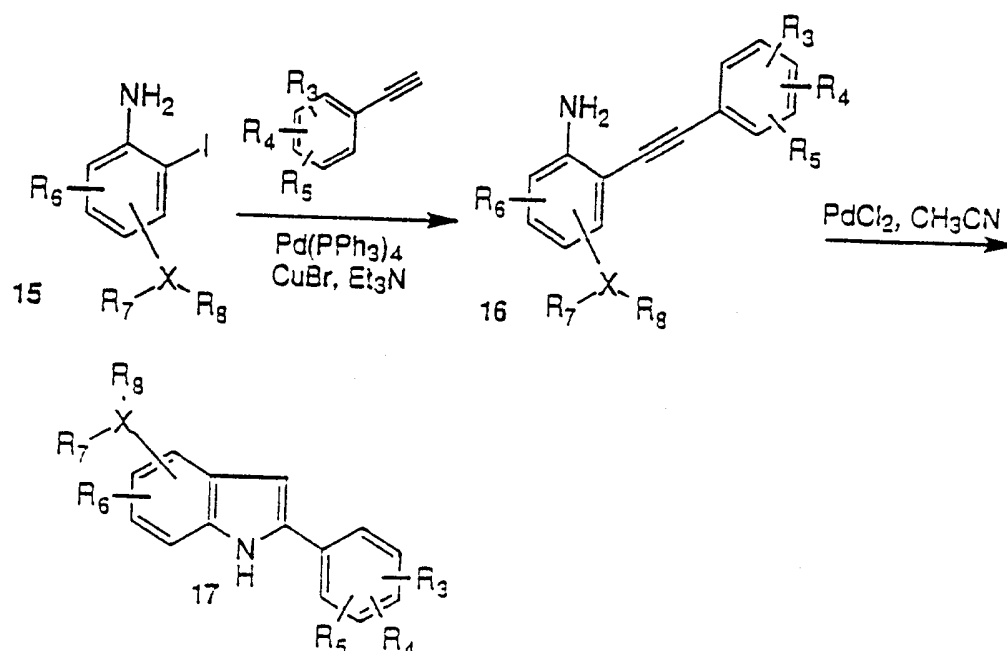
Schéma E

10

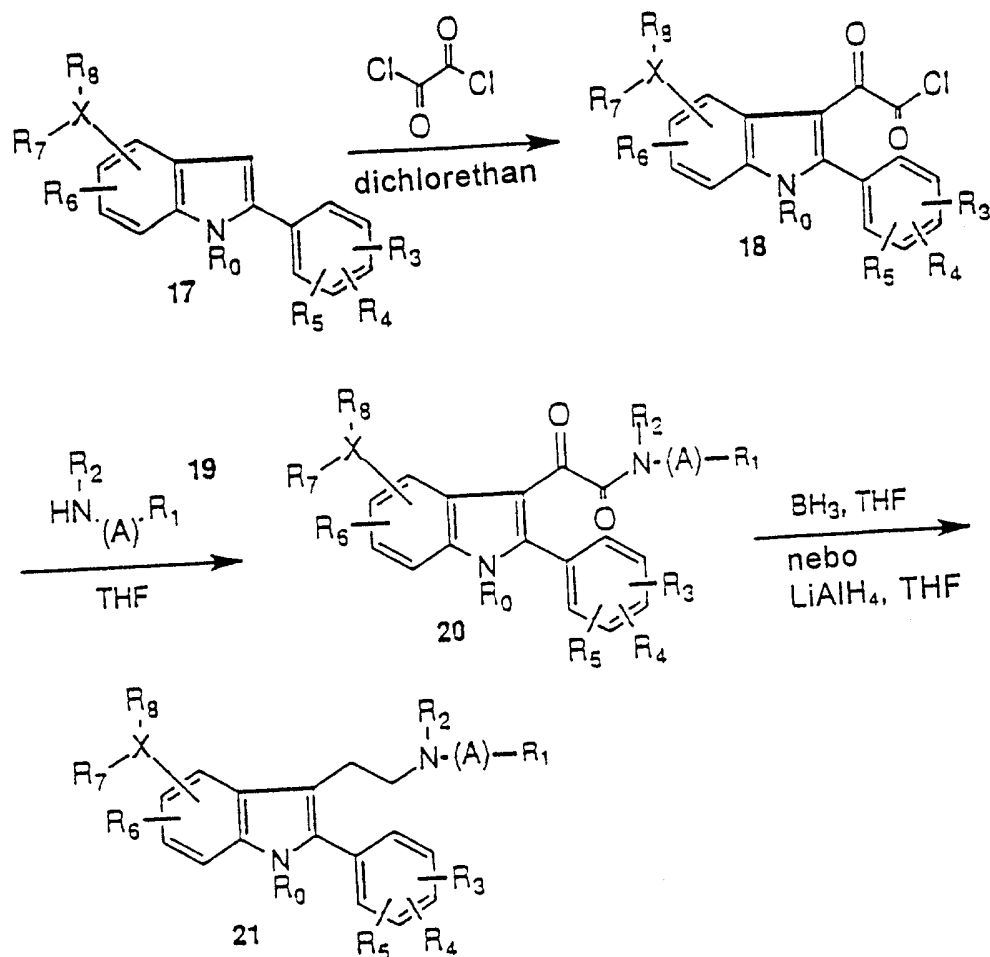
Reakční schéma E

Jak je ukázáno v reakčním schématu E, působení arylcyclopropylketonu typu (13) v polárním organickém rozpouštědle jako je methanol, ethanol, n-propanol, izopropylalkohol, n-butanol, t-butanol, s výhodou n-butanol, při teplotě 70 až 120 °C po dobu 8 až 24 hodin na arylhydrazin nebo chlorid arylhydrazinu (12) poskytne 2-aryltryptamin (5). Alternativně, jestliže se na arylhydrazin nebo chlorid arylhydrazinu (12) působí arylbutylketonem typu (14) obsahujícím odštěpitelnou skupinu (chlorid, bromid, jodid, O-methansulfonát, O-trifluormethansulfonát apod.) v poloze 4 v polárním rozpouštědle jako je methanol, ethanol, n-propanol, izopropylalkohol, n-butanol, t-butanol nebo jejich směsi při pokojové teplotě po dobu 30 minut až 2 hodin a poté se směs zahřívá na teplotu 65 až 100 °C po dobu 4 až 24 hodin, získá se 2-aryltryptamin (5).

25

Schéma FReakční schéma F

- 15 Jak je ukázáno na reakčním schématu F, jodaniliny typu (15) mohou reagovat s arylacetyleny, vhodným paladiovým katalyzátorem jako je tetrakis(trifenylfosfin)paladium, halogenidem měďným jako je bromid měďný v inertním organickém rozpouštědle jako triethylamin při teplotě 50 až 88 °C po dobu 30 min až 5 hodin za vzniku
- 20 diarylacetylenů (16). Acetylen (16) může být dále modifikován působením paladnatým katalyzátorem jako je chlorid paladnatý nebo octan paladnatý v inertním organickém rozpouštědle jako acetonitril při teplotě 50 až 82 °C po dobu 30 minut až 6 hodin za poskytnutí 2-arylindolu (17).

Schéma GReakční schéma G

Jak je uvedeno v reakčním schématu G, působením oxalylchloridu samotného nebo v inertním organickém rozpouštědle jako je methylenchlorid, chloroform, dichlorethan, tetrahydrofuran apod. při teplotě 25 až 65 °C po dobu 3 až 24 hodin na 2-arylindol (17) poskytne acylchloridový addukt (18). Surový produkt (18) může reagovat s aminem typu (19) v inertním organickém rozpouštědle jako diethylether, tetrahydrofuran, methylenchlorid, chloroform apod. a aminové báze jako triethylamin, diizopropylethylamin nebo pyridin při teplotě 0 až 25 °C po dobu 30 minut až 4 hodin za poskytnutí amidového derivátu (20). Amid (20) může být dále modifikován

5

[illegible]

20

Jak je ukázáno v reakčním schématu H, N-benzylové deriváty typu (22a) nebo N-benzyloxykarbonylové deriváty typu (22b) mohou
být redukovány za poskytnutí sekundárních aminových analogů (7) působením vodíku (0,1 MPa) a vhodného katalyzátoru jako je paladium na uhlí, hydroxid paladnatý na uhlí apod. v inertním

5

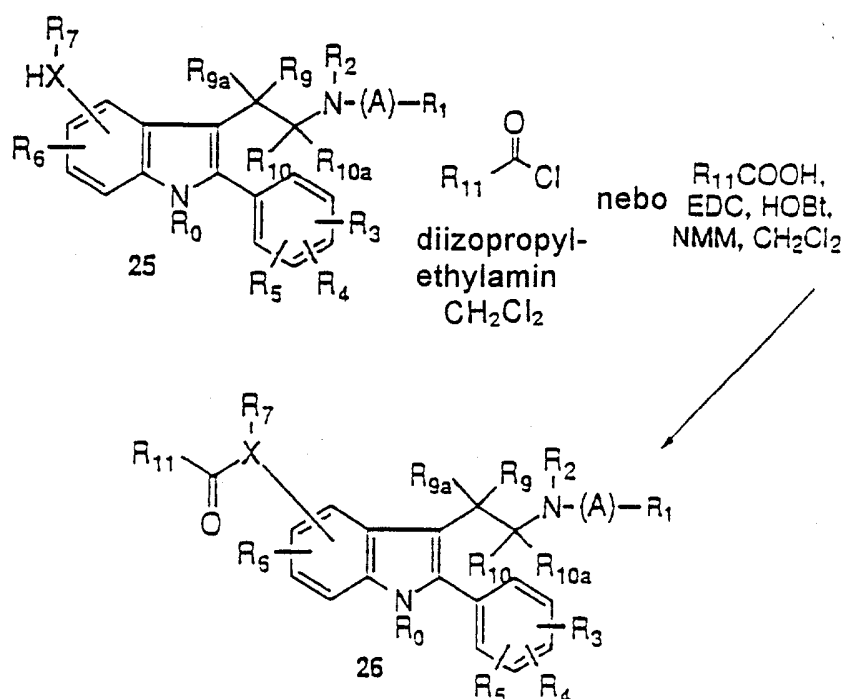
Schéma I



Reakční schéma I

20

Schéma J



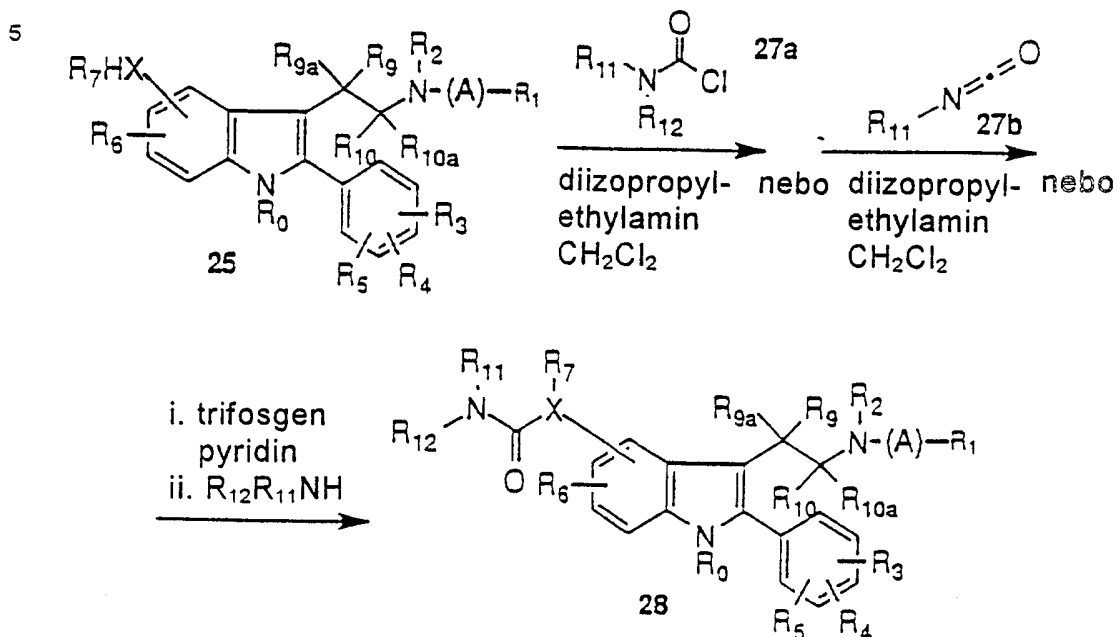
10

Reakční schéma J

Jak je ukázáno v reakčním schématu J, amino- nebo hydroxyindol (25) může být modifikován acylací při různých podmínkách. Například působením chloridu kyseliny, anhydridu kyseliny nebo aktivního esteru a aminové báze jako je triethylamin, diisopropylethylamin, pyridin apod. na látku (25) v inertním organickém rozpouštědle jako je methylenchlorid, chloroform, tetrahydrofuran nebo jejich směsi při 0 °C za pokojové teploty po dobu 1 až 12 hodin vzniknou odpovídající amidové nebo esterové deriváty (26). Alternativně může reagovat sloučenina (25) s karboxylovou kyselinou působením jednoho z mnoha běžně používaných dehydratačních činidel. Například působením vhodné karboxylové kyseliny a hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (EDC), 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu (DCC) apod. na aminoindol (25) s nebo bez 1-hydroxybenztriazolu (HOBt) a terciární aminové báze jako je N-methylmorfolin (NMM), triethylamin apod. v inertním organickém rozpouštědle jako je methylenchlorid, chloroform, dimethylformamid nebo jejich směsi při teplotě blízké

pokožové teplotě 3 až 24 hodin vznikne odpovídající amidový nebo esterový derivát (26).

Schéma K

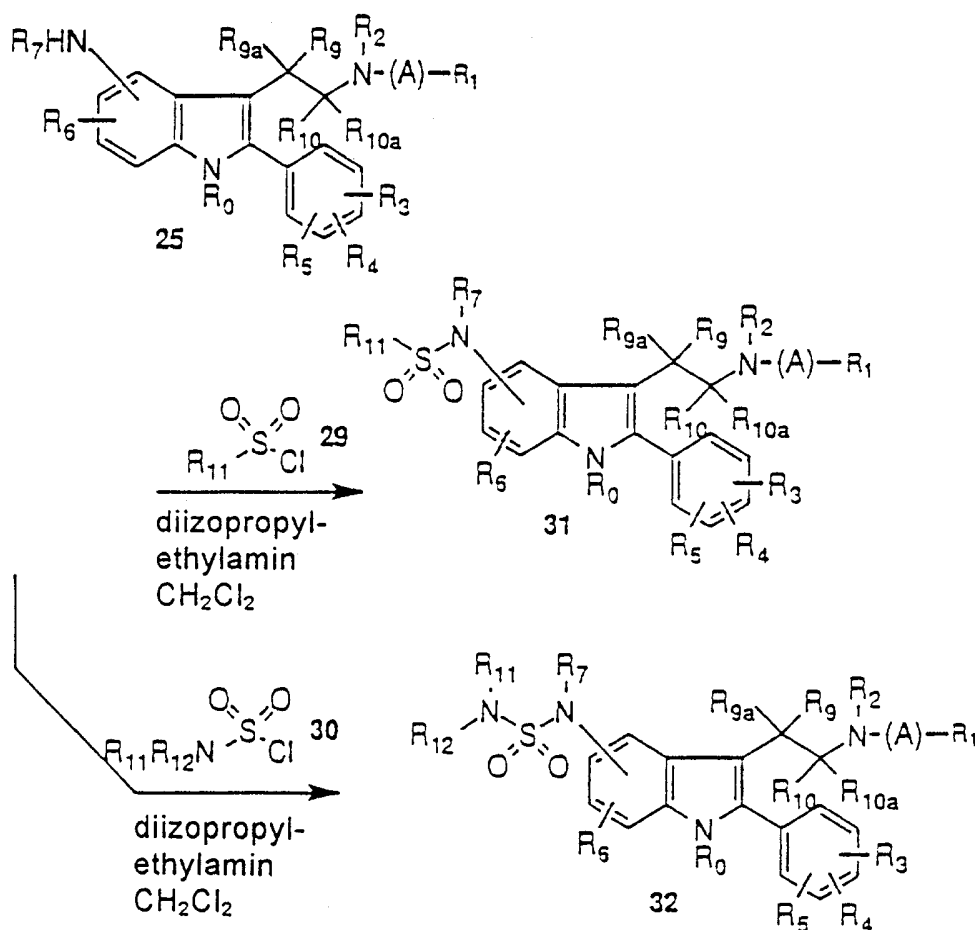


Reakční schéma K

- 15 Jak je ukázáno v reakčním schématu K, močovinnové nebo karbamátové deriváty látky (25) mohou být připraveny reakcí s karbamoylchloridem typu (27a), nebo alternativně s izokyanátovým činidlem typu (27b) a aminovou bází jako je pyridin, triethylamin, diizopropylethylamin, N-methylmorfolin apod. v inerním organickém
- 20 rozpouštědle jako je methylenchlorid, chloroform, dimethylformamid, tetrahydrofuran nebo jejich směsi při teplotě 0 až 65 °C po dobu 1 až 72 hodin za vzniku sloučeniny (28). Sloučenina (25) může být také modifikována působením bis(elektrofilního)činnidla jako je fosgen, trifosgen, 1,1'-karbonyldiimidazol, N,N'-disukcinimidylkarbonát apod.
- 25 s nebo bez přidavku aminové báze jako je pyridin, triethylamin, diizopropylethylamin, N-methylmorfolin v inerním rozpouštědle jako je methylenchlorid, chloroform apod. při teplotě - 20 až 0 °C po dobu 20 min až 2 hodin. Po této době se na reakční směs působí vhodným

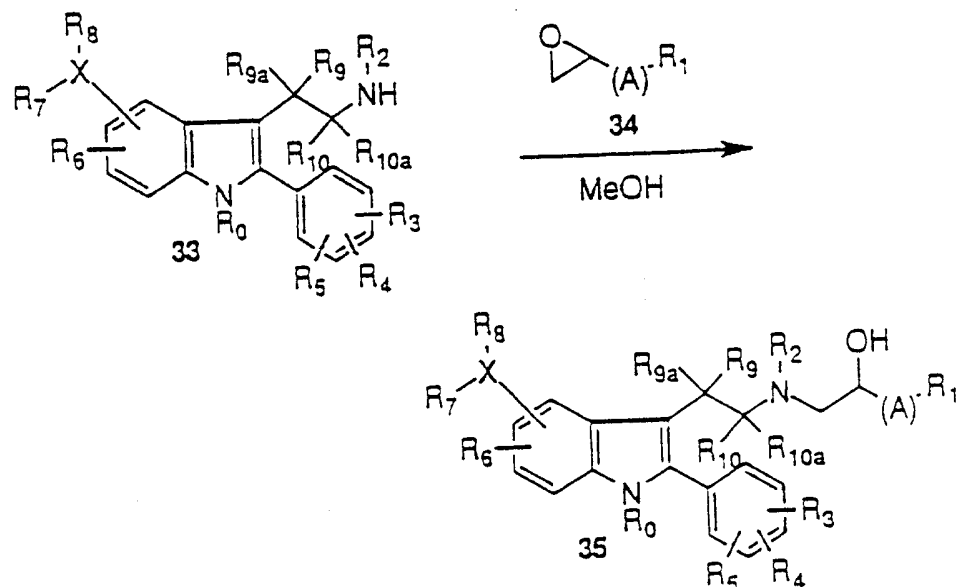
mono- nebo disubstituovaným aminem při teplotě - 20 až - 25 °C po dobu 1 až 5 hodin za poskytnutí analogu močoviny nebo karbamátu (28).

5 Schéma L

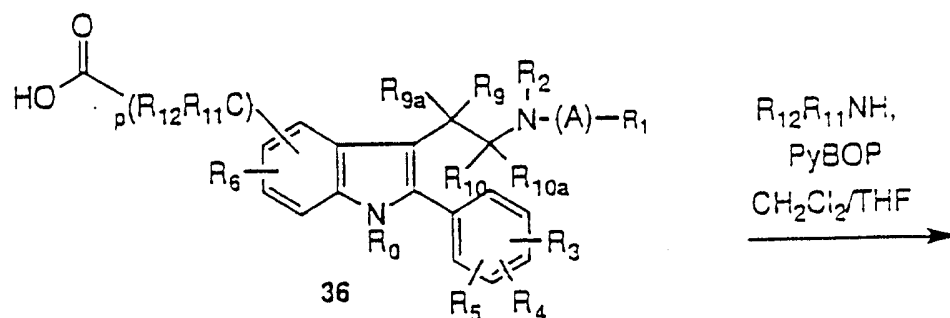


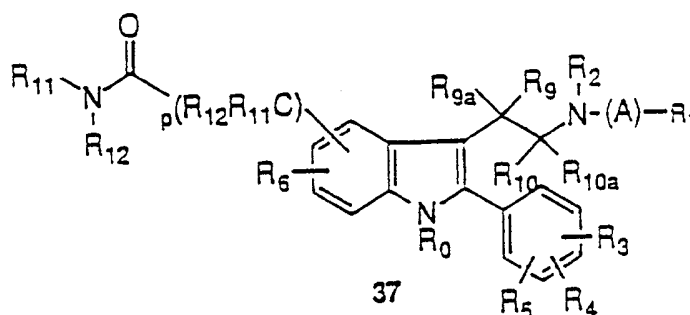
20 Reakční schéma L

Jak je uvedeno v reakčním schématu L, amin (25) může být modifikován působením vhodného sulfonylchloridu typu (29) nebo sulfamylchloridu typu (30) spolu s aminovou bází jako je pyridin, triethylamin, diisopropylethylamin, N-methylmorfolin v inertním rozpouštědle jako je methylenchlorid, chloroform, dichlorethan apod. při teplotě - 20 až - 25 °C po dobu 20 min až 2 hodin za poskytnutí odpovídajícího N-sulfonamidu (31) nebo N-sulfamylamidu (32).

Schéma MReakční schéma M

Jak je ukázáno v reakčním schématu M, 2-aryltryptamin (33) může být modifikován působením epoxidu jako (34) v inertním organickém rozpouštědle jako je methanol, ethanol, izopropylalkohol, butanol, terc.-butanol nebo jejich směsi při teplotě 65 až 110 °C po dobu 8 až 20 hodin za poskytnutí odpovídajícího aminoalkoholového derivátu (35).

20 Schéma N



Reakční schéma N

Jak je ukázáno na reakčním schématu N, amidové deriváty indolového derivátu obsahujícího kyselinu jako (36) mohou být připraveny působením vhodného aminu ($R_{12}R_{11}NH$) a vhodného vazebného činidla jako je benztriazol-1-yloxy-tris(pyrrolidino)fosfonium hexafluorofosfát (PyBOP), benztriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)fosfonium hexafluorofosfát (BOP), 1-(3-dimethylethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (EDC), 1,3-dicyklohexylkarbodiimid (DCC) apod. s nebo bez 1-hydroxybenztriazolu (HOBt) a terciární aminové báze jako je N-methylmorfolin (NMM), triethylamin nebo podobné látky v inertním organickém rozpouštědle jako je methylenchlorid, chloroform, tetrahydrofuran, dimethylformamid nebo jejich směsi při teplotě blízké pokojové teplotě po dobu 3 až 24 hodin za vzniku odpovídajícího amidového derivátu (37).

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou použitelné při léčení různých stavů spojených s pohlavními hormony u mužů a žen. Tato skutečnost se projevuje v jejich schopnosti působit jako antagonistující látky neuropeptidového hormonu GnRH, jak je ukázáno aktivitou v následujících testech in vitro.

Test vazby na receptor pro GnRH krysí hypofýzy:

Surové plazmatické membrány připravené z tkání krysí hypofýzy byly inkubovány v pufru Tris.HCL (50 mM, pH 7,5) s obsahem bovinního sérového albuminu (0,1 %), [I-125]D-t-Bu-Ser6-Pro9-

ethylamid-GnRH, a požadované koncentrace testované sloučeniny. Testovací směsi byly inkubovány 90 až 120 min při teplotě 4 °C a potom rychle zfiltrvány a opakovaně promyty na filtru ze skleněných vláken. Radioaktivita na membráně navázaných radioligandů byla stanovena gama-čítačem. Z těchto dat byla odhadnuta hodnota IC_{50} vazby radioligandu na receptory pro GnRH v přítomnosti testované sloučeniny.

Test inhibice uvolňování LH:

Aktivní sloučeniny z testu vazby na receptor pro GnRH byly dále vyhodnocovány v testu uvolňování LH in vitro pro potvrzení jejich antagonistické aktivity (blokování GnRH-indukované uvolňování LH).

1. Příprava vzorku.

Testované sloučeniny byly rozpuštěny a zředěny v DMSO. Konečná koncentrace DMSO v inkubačním médiu byla 0,5 %.

2. Test.

Samci krys Wistar (150 - 200 g) byli získáni z laboratoře Charles River Laboratories (Wilmington, MA). Krysy byly udržovány při konstantní teplotě (25 °C) v cyklu 12 hodin světlo a 12 hodin tma. Strava a voda byly k dispozici podle libosti. Zvířata byla usmrcena dekapitací a hypofýzy byly asepticky odstraněny a umístěny v roztoku Hank's Balances Salt Solution (HBSS) v 50 ml polypropylenové centrifugační kyvetě. Kyveta byla centrifugována 5 min při 250 x g a HBSS byl odstraněn odsátím. Hypofýzy byly převedeny do jednorázové Petriho misky a nadrobno rozkrájeny pomocí skalpelu. Rozkrájená tkáň byla potom převedena do 50 ml jednorázové centrifugační kyvety suspendováním fragmentů tkáně třikrát po sobě v 10 ml HBSS obsahující 0,2 % kolagenázu a 0,2 % hyaluronidázu. Buněčná disperze byla převedena do vodní lázně o teplotě 37 °C za mírného míchání na 30 minut. Na konci inkubace byly buňky 20 až 30 x nasáty pipetou a nerozštěpené fragmenty hypofýz byly ponechány

3 až 5 minut usadit. Suspendované buňky byly odstraněny odsátím a potom centrifugovány 5 min při 12 000 g. Potom byly buňky resuspendovány v kultivačním médiu. Nerozštěpené části hypofýz byly štěpeny 30 ml alikvoty štěpicích enzymů jako výše celkem třikrát směsí kolagenáza/hyaluronidáza. Výsledné buněčné suspenze byly spojeny, počítány a zředěny na koncentraci 3×10^5 buněk/ml, a 1,0 ml této suspenze bylo umístěno do každé jamky 24-jamkové misky (Costar, Cambridge, MA). Buňky byly udržovány v atmosféře vlhkého 5 % CO_2 - 95 % vzduchu při teplotě 37 °C 3 až 4 dny. Kultivační médium se skládalo z DMEM s obsahem 0,37 % NaHCO_3 , 10 % koňského séra, 2,5 % fetálního bovinního séra, 1 % neesenciálních aminokyselin, 1 % glutaminu a 0,1 % gentamycinu. V den experimentu byly buňky promyty třikrát 1,5 hod před experimentem a ještě dvakrát bezprostředně před začátkem experimentu médiem DMEM s obsahem 0,37 % NaHCO_3 , 10 % koňského séra, 2,5 % fetálního bovinního séra, 1 % neesenciálních aminokyselin (100 x), 1 % glutaminu (100 x) 1 % penicilin/streptomycinu (10 000 jednotek penicilinu a 10 000 μg streptomycinu na ml) a 25 mM HEPES pH 7,4). Uvolňování LH bylo iniciováno přidavkem 1 ml čerstvého média obsahujícího testované sloučeniny v přítomnosti 2 nM GnRH do každé jamky v duplikátech. Inkubace byla prováděna při teplotě 37 °C po dobu 3 hod. Po inkubaci bylo médium odstraněno a centrifugováno 15 min při 2000 x g pro odstranění veškerého buněčného materiálu. Supernatant byl odstraněn a testován na přítomnost LH postupem RIA s dvojí protilátkou s použitím materiálů získaných od Dr. A. F. Parlow (Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, CA).

Sloučeniny vzorce I jsou použitelné v řadě oblastí ovlivňovaných GnRH. Mohou být použity při léčení stavů spojených s pohlavními hormony, rakovin závislých na pohlavních hormonech, benigní hypertrofie prostaty nebo myomu dělohy. Rakoviny závislé na sexuálních hormonech, které mohou být úspěšně léčeny podáváním sloučenin podle tohoto vynálezu zahrnují rakovinu prostaty, dělohy,

mléčných žláz a gonadotrofní adenomy hypofýzy. Další stavy závislé na pohlavních hormonech, které se mohou zlepšovat při podávání sloučenin podle předkládaného vynálezu zahrnují endometriózu, onemocnění polycystickými ovarii, fibroidy dělohy a předčasnou
5 pubertu. Sloučeniny mohou být také použity v kombinaci s inhibíto-rem enzymu konvertujícího angiotensin jako je enalapril nebo kaptopril nebo antagonistou receptoru angiotensinu II, jako je losartan nebo inhibíto-rem reninu pro léčení fibroidů dělohy.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být také použitélné pro řízení
10 těhotenství, jako antikoncepční prostředky u mužů a žen, pro oplodňování in vitro, při léčbě premenstruačního syndromu, při léčbě lupus erythematosus, při léčbě nadměrného ochlupení, syndromu dráždivého střeva a poruch spánku jako je přerušení dýchání ve spánku.

15 Další použití sloučenin podle vynálezu je jako pomocných látek při léčení růstovým hormonem u dětí s nedostatkem růstového hormonu. Sloučeniny mohou být podávány s růstovým hormonem nebo sloučeninou zvyšující endogenní produkci nebo uvolňování růstového hormonu. Byly vyvinuty určité sloučeniny, které stimulují
20 uvolňování endogenního růstového hormonu. Peptidy známé jako stimulující uvolňování endogenního růstového hormonu zahrnují hormon uvolňující růstový hormon, peptidy GHRP-6 a GHRP-1 uvolňující růstový hormon (popisované v US patentu No. 4,411,890, PCT zveřejněné patentové přihlášce No. WO 89/07110 a zveřejněné
25 PCT patentové přihlášce No. WO 89/07111) a GHRP-2 (popisovaný ve zveřejněné PCT patentové přihlášce No. WO 93/04081) stejně jako hexarelin (J. Endocrinol Invest., 15 (dodatek 4), 45 (1992). Další sloučeniny, které stimulují uvolňování endogenního růstového hormonu se například popisují v následující literatuře: US patent No.
30 3,239,345; US patent No. 4,036,979; US patent No. 4,411,890; US patent No. 5,206,235; US patent No. 5,283,241; US patent No.

5,284,841; US patent No. 5,310,737; US patent No. 5,317,017; US patent No. 5,374,721; US patent No. 5,430,144; US patent No. 5,434,261; US patent No. 5,438,136; zveřejněná patentová přihláška EPO No. 0,144,230; zveřejněná patentová přihláška EPO 0,513,974; 5 zveřejněná patentová přihláška PCT No. WO 94/07486; zveřejněná patentová přihláška PCT No. WO 94/08583; zveřejněná patentová přihláška PCT No. WO 94/11012; zveřejněná patentová přihláška PCT No. WO 94/13696; zveřejněná patentová přihláška PCT No. WO 94/19367; zveřejněná patentová přihláška PCT No. WO 95/03289; 10 zveřejněná patentová přihláška PCT No. WO 95/03290; zveřejněná patentová přihláška PCT No. WO 95/09633; zveřejněná patentová přihláška PCT No. WO 95/11029; zveřejněná patentová přihláška PCT No. WO 95/12598; zveřejněná patentová přihláška PCT No. WO 95/13069; zveřejněná patentová přihláška PCT No. WO 95/14666; 15 zveřejněná patentová přihláška PCT No. WO 95/16675; zveřejněná patentová přihláška PCT No. WO 95/16692; zveřejněná patentová přihláška PCT No. WO 95/17422; zveřejněná patentová přihláška PCT No. WO 95/17423; Science, 260, 1640 - 1643 (11. 6. 1993); Ann. Rep. Med. Chem., 28, 177 - 186 (1993); Bioorg. Med. Chem. Ltrs., 4 (22), 2709 - 2714 (1994); a Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92, 7001 - 7005 20 (červenec 1995).

Příklady výhodných látek pro sekreci růstového hormonu použité v předkládané kombinaci zahrnují:

- 25 1) N-[1(R)-[(1,2-dihydro-1-methansulfonylspiro[3H-indol-3,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-2-(1H-indol-3-yl)ethyl]-2-amino-2-methylpropanamid;
- 2) N-[1(R)-[(1,2-dihydro-1-methankarbonylspiro[3H-indol-3,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-2-(1H-indol-3-yl)ethyl]-2-amino-2- 30 methylpropanamid;

- 3) N-[1(R)-[(1,2-dihydro-1-benzensulfonylspiro[3H-indol-3,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-2-(1H-indol-3-yl)ethyl]-2-amino-2-methylpropanamid;
- 4) N-[1(R)-[(3,4-dihydro-spiro-[2H-1-benzopyran-2,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-2-(1H-indol-3-yl)ethyl]-2-amino-2-methylpropanamid;
- 5) N-[1(R)-[(2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydrospiro-[izochinolin-4,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-2-(indol-3-yl)ethyl]-2-amino-2-methylpropanamid;
- 6) N-[1(R)-[(1,2-dihydro-1-methansulfonylspiro-[3H-indol-3,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-2-(fenylmethyloxy)ethyl]-2-amino-2-methylpropanamid;
- 7) N-[1(R)-[(1,2-dihydro-1-methansulfonylspiro-[3H-indol-3,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-2-(fenylmethyloxy)ethyl]-2-amino-2-methylpropanamid methansulfonát;
- 8) N-[1(R)-[(1,2-dihydro-1-methansulfonylspiro-[3H-indol-3,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-2-(2',6'-difluorfenylmethyloxy)ethyl]-2-amino-2-methylpropanamid;
- 9) N-[1(R)-[(1,2-dihydro-1-methansulfonyl-5-fluorspiro[3H-indol-3,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-2-(fenylmethyloxy)ethyl]-2-amino-2-methylpropanamid;
- 10) N-[1(S)-[(1,2-dihydro-1-methansulfonylspiro[3H-indol-3,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-2-(fenylmethylthio)ethyl]-2-amino-2-methylpropanamid;
- 11) N-[1(R)-[(1,2-dihydro-1-methansulfonylspiro[3H-indol-3,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-3-fenylpropyl]-2-amino-2-methylpropanamid;
- 12) N-[1(R)-[(1,2-dihydro-1-methansulfonylspiro[3H-indol-3,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-3-cyklohexylpropyl]-2-amino-2-methylpropanamid;
- 13) N-[1(R)-[(1,2-dihydro-1-methansulfonylspiro[3H-indol-3,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-4-fenylbutyl]-2-amino-2-methylpropanamid;

- 14) N-[1(R)-[(1,2-dihydro-1-methansulfonylspiro[3H-indol-3,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-2-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl]-2-amino-2-methylpropanamid;
- 15) N-[1(R)-[(1,2-dihydro-1-methansulfonyl-5-fluorspiro[3H-indol-3,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-2-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl]-2-amino-2-methylpropanamid;
- 16) N-[1(R)-[(1,2-dihydro-1-(2-ethoxykarbonyl)methylsulfonylspiro[3H-indol-3,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-2-(1H-indol-3-yl)ethyl]-2-amino-2-methylpropanamid;
- 17) N-[1(R)-[(1,2-dihydro-1,1-dioxospiro[3H-benzothiofen-3,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-2-(fenylmethyloxy)ethyl]-2-amino-2-methylpropanamid;
- a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být také použity v kombinaci s bisfosfonáty (bisfosfonovými kyselinami) a dalšími prostředky, jako jsou látky napomáhající sekreci růstového hormonu například MK-0677, pro léčení a prevenci poruch metabolismu vápníku, fosfátu a kostí, zvláště pro prevenci kostního úbytku v průběhu léčení antagonisty GnRH, a v kombinaci s estrogeny, progesterony a/nebo androgeny pro prevenci a léčení kostního úbytku nebo hypogonadálních symptomů jako jsou návaly horkosti v průběhu léčení antagonistou GnRH.

Bisfosfonáty (bisfosfonové kyseliny) jsou známy jako sloučeniny inhibující resorpci kostí a jsou použitelné pro léčení lithiázy kostí jak se popisuje v US patentu 4,621,077 Rosini, a další.

V literatuře se popisuje řada bisfosfonových kyselin, použitelných při léčení a prevenci onemocnění týkajících se resorpce kostí. Reprezentativní příklady je možno nalézt v následujících spisech: US patent No. 3,251,907; US patent No. 3,422,137; US patent No. 3,584,125; US patent No. 3,940,436; US patent No. 3,944,599; US patent No. 3,962,432; US patent No. 4,054,598; US

patent No. 4,267,108; US patent No. 4,327,039; US patent No. 4,407,761; US patent No. 4,578,376; US patent No. 4,621,077; US patent No. 4,624,947; US patent No. 4,746,654; US patent No. 4,761,406; US patent No. 4,922,007; US patent No. 4,942,157; US
5 patent No. 5,227,506; US patent No. 5,270,365; zveřejněná přihláška EPO No. 0,252,504; a J. Org. Chem., 36, 3843 (1971).

Výroba bisfosfonových kyselin a halogenbisfosfonových kyselin je v oboru dobře známa. Příklady je možno nalézt ve výše uvedených odkazech, které popisují tyto sloučeniny jako užitečné při léčení
10 poruch metabolismu vápníku nebo fosfátu, zvláště jako inhibitory resorpce kostí. Výhodné bisfosfonáty se volí ze skupiny následujících sloučenin: kyselina alendronová, kyselina etidrononová, kyselina klodronová, kyselina pamidronová, kyselina tiludronová, kyselina risedronová, kyselina
15 6-amino-1-hydroxyhexylidenbisfosfonová, a kyselina 1-hydroxy-3(methylpentylamino)-propylidenbisfosfonová; a jejich farmaceuticky přijatelných solí. Zvláště výhodným bisfosfonátem je kyselina alendronová (alendronát) nebo její farmaceuticky přijatelná sůl. Zvláště výhodným bisfosfonátem je alendronát sodný, včetně trihydrátu alendronátu sodného. Alendronát
20 sodný byl schválen pro uvedení na trh ve Spojených Státech pod obchodní známkou FOSAMAX®.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být navíc podávány s inhibítozem 5 α -reduktázy 2, jako je finasterid nebo epristerid; inhibitor 5 α -reduktázy 1 jako je 4,7 β -dimethyl-4-aza-5 α -
25 cholestan-3-on, 3-oxo-4-aza-4,7 β -dimethyl-16 β -(4-chlorfenoxy)-5 α -androstan, a 3-oxo-4-aza-4,7 β -dimethyl-16 β -(fenoxy)-5 α -androstan, jak se popisuje ve WO 93/23420 a WO 95/11254; s dvojitými inhibitory 5 α -reduktázy 1 a 5 α -reduktázy 2 jako je 3-oxo-4-aza-17 β -(2,5-trifluormethylfenyl-karbamoyl)-5 α androstan, popisovaný ve WO
30 95/07927; antiandrogeny, jako je flutamid, casodex a cyproteronacetát

a alfa-1 blokátory jako je prazosin, terazosin, doxazosin, tamsulosin a alfuzosin.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být dále použity v kombinaci s růstovým hormonem, hormonem uvolňujícím
5 růstový hormon nebo látkami napomáhajícími sekreci růstového hormonu pro zpoždění puberty u dětí s nedostatkem růstového hormonu, což jim umožní dále růst před uzavřením epifýz a zastavením růstu v pubertě.

Pro kombinované léčení více než jednou aktivní složkou, kde
10 aktivní složky jsou v oddělených dávkovacích formách, mohou být aktivní složky podávány odděleně nebo společně. Navíc může být podávání jedné složky provedeno před, současně nebo po podání další složky.

Farmaceutické prostředky obsahující aktivní složku mohou být
15 ve formě vhodné pro orální použití, například jako tablety, pastilky, pilulky, vodné nebo olejové suspenze, dispergovatelné prášky nebo granule, emulze, tvrdé nebo měkké kapsle, sirupy nebo elixíry. Prostředky zamýšlené pro orální použití mohou být připraveny některou v oboru známou metodou a tyto prostředky mohou obsahovat
20 jednu nebo více látek zvolených ze skupiny sladidel, ochucovacích látek, barviv a ochranných látek pro získání farmaceuticky elegantních a pro pacienty přijatelných farmaceutických prostředků. Tablety obsahují aktivní složku ve směsi s netoxickými farmaceuticky přijatelnými pomocnými látkami, vhodnými pro výrobu tablet. Tyto
25 pomocné látky mohou být například inertní řediva, jako je uhličitán vápenatý, uhličitán sodný, laktóza, fosforečnan vápenatý nebo fosforečnan sodný, granulační a rozvolňovací prostředky, například kukuřičný škrob nebo kyselina alginová, vazné látky jako například škrob, želatina nebo akácie a kluzné látky jako například stearan
30 hořečnatý, kyselina stearová nebo talek. Tablety mohou být nepotahované nebo mohou být potaženy známými způsoby pro

zpoždění rozpadávání a absorpce v gastrointestinálním traktu a tím poskytnutí zpožděného účinku v průběhu delší doby. Mohou být použity například zpožďující látky jako je monostearát glycerolu nebo distearát glycerolu. Prostředky mohou být také potahovány způsoby
5 popsanými v US patentu 4,256,108; 4,166,452; a 4,265,874 za vytvoření osmotických terapeutických tablet pro řízené uvolňování.

Prostředky pro orální použití mohou být také ve formě tvrdých želatinových kapslí, přičemž aktivní složka se mísí s inertním pevným ředivem, jako například uhličitanem vápenatým, fosforečnanem
10 vápenatým nebo kaolinem, nebo jako měkké želatinové kapsle, kde je aktivní složka smísena s vodou nebo olejovým prostředím, například podzemnicovým olejem, kapalným parafinem nebo olivovým olejem.

Vodné suspenze obsahují aktivní látku ve směsi s pomocnými látkami vhodnými pro výrobu vodných suspenzí. Těmito pomocnými
15 látkami jsou suspendující prostředky, například sodná sůl karboxymethylcelulózy, methylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, alginát sodný, polyvinylpyrrolidon, tragakantová guma a akáciová guma, dispergující nebo smáčecí prostředky, kterými mohou být v přírodě se vyskytující fosfatidy, například lecitin, nebo kondenzační
20 produkty alkylenoxidu s mastnými kyselinami, například polyoxyethylenstearát, nebo kondenzační produkty ethylenoxidu s alifatickými alkoholy s dlouhým řetězcem, například heptadekaethylenoxycetanol, nebo kondenzační produkty ethylenoxidu s parciálními estery odvozenými z mastných kyselin a
25 hexitolu, jako je polyoxyethylensorbitol monooleát, nebo kondenzační produkty ethylenoxidu s parciálními estery odvozenými z mastných kyselin a anhydridů hexitolu, například polyethylensorbitan monooleát. Vodné suspenze mohou také obsahovat jednu nebo více ochranných látek, například ethyl, nebo n-propyl-p-hydroxybenzoát, jednu nebo
30 více barvicích látek, jednu nebo více ochucujících látek a jedno nebo více sladidel, jako je sacharóza, sacharin nebo aspartam.

Olejové suspenze mohou být připraveny suspendováním aktivní složky v rostlinném oleji, například arašídovém oleji, olivovém oleji, sezamovém oleji nebo kokosovém oleji nebo v minerálním oleji jako je tekutý parafín. Olejové suspenze mohou obsahovat zahušťující prostředek, např. včelí vosk, tuhý parafín nebo cetylalkohol. Pro získání přijatelných orálních prostředků mohou být přidána sladidla jako jsou sladidla uvedená výše a ochucovací prostředky. Tyto prostředky je možno chránit přídavkem antioxidantu, jako je kyselina askorbová.

Dispergovatelné prášky a granule vhodné pro výrobu vodné suspenze přídavkem vody poskytují aktivní složku ve směsi s dispergujícím nebo smáčecím prostředkem, suspendujícím činidlem a jednou nebo více ochrannými látkami. Vhodné dispergující nebo smáčecí a suspendující prostředky jsou ve formě příkladů již uvedeny výše. Mohou být také přítomny další pomocné látky, například sladidla, ochucovací prostředky a barviva.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu také mohou být ve formě emulzí olej ve vodě. Olejovou fází může být rostlinný olej, např. olivový olej nebo arašídový olej, nebo minerální olej, například tekutý parafín nebo jejich směsi. Vhodné emulgační prostředky mohou být v přírodě se vyskytující fosfatidy, například ze sojových bobů, lecitin a estery nebo parciální estery odvozené z mastných kyselin a anhydridů hexitolu, např. sorbitan monooleát, a kondenzační produkty uvedených částečných esterů s ethylenoxidem, např. polyoxyethylensorbitan monooleát. Emulze mohou také obsahovat sladidla a ochucovací látky.

Sirupy a elixíry mohou být formulovány s použitím sladidel, např. glycerolu, propylenglykolu, sorbitolu nebo sacharózy. Tyto prostředky mohou také obsahovat tišící látku, ochrannou látku a ochucující a barvicí prostředky. Farmaceutické prostředky mohou být ve formě sterilní injikovatelné vodní nebo olejové suspenze. Tato

suspenze může být sestavena podle znalostí v oboru s použitím takových dispergujících nebo smáčecích prostředků a suspendujících prostředků, které byly uvedeny výše. Sterilními injikovatelnými prostředky může také být sterilní injikovatelný roztok nebo suspenze
5 v netoxickém parenterálně přijatelném diluentu nebo solventu, například jako roztok v 1,3-butandiolu. Mezi přijatelná vehikula a rozpouštědla, která mohou být použita, patří voda, Ringerův roztok a izotonický roztok chloridu sodného. Navíc se běžně používají jako rozpouštědla nebo suspendující prostředí sterilní fixované oleje. Pro
10 tento účel může být použita jakákoliv směs fixovaného oleje včetně syntetických mono- nebo diglyceridů. Navíc naleznou použití v prostředcích pro injekční použití mastné kyseliny jako je kyselina olejová.

Sloučeniny vzorce I mohou být také podávány ve formě čípků
15 určených pro rektální podávání léčiva. Tyto prostředky mohou být připraveny mísením léčiva s vhodným nedráždivým nosičem, který je při normálních teplotách pevný, ale zkapalní při rektální teplotě, a proto se bude tavit za uvolnění léčiva. Použitelnými materiály jsou kakaové máslo a polyethylenglykoly.

20 Pro místní použití se používají krémy, masti, gely, roztoky nebo suspenze apod., obsahující sloučeniny vzorce I. (Pro účely této přihlášky bude místní aplikace zahrnovat ústní výplachy a kloktadla.)

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být podávány v intranazální formě místním použitím vhodného intranazálního nosiče
25 nebo transdermální cestou s použitím takových forem transdermálních kožních náplastí, které jsou v oboru běžně známy. Pro podávání ve formě transdermálního systému bude podávání samozřejmě v průběhu dávkovacího režimu kontinuální spíše než přerušované. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být také poskytovány ve formě
30 čípků s použitím základů jako je kakaové máslo, glycerolovaná želatina, hydrogenované rostlinné oleje, směsi polyethylenglykolů

různých molekulových hmotností a estery mastných kyselin s polyethylenglykolem.

Dávkovací režim využívající sloučeniny podle předkládaného vynálezu se volí podle řady faktorů včetně typu, druhu, věku, hmotnosti, pohlaví a zdravotního stavu pacienta; vážnosti léčeného stavu; cesty podávání, ledvinové a jaterní funkce pacienta; a konkrétní použité sloučeniny. Lékař nebo veterinární lékař s běžnou zkušeností v oboru může snadno určit a předepsat účinné množství léčiva požadované pro prevenci, zamezení, zastavení nebo zabránění postupu léčeného stavu. Optimální přesnost při dosažení koncentrace léčiva v účinném rozmezí bez toxického působení vyžaduje režim založený na kinetice dostupnosti léčiva cílovým místům. To vyžaduje vzít v úvahu distribuci, rovnováhu a vylučování léčiva. S výhodou se budou dávky sloučeniny obecného vzorce I podle předkládaného vynálezu pohybovat od 0,01 do 1000 mg na dospělého člověka za den. Výhodněji se budou dávky pohybovat od 0,1 do 500 mg/den. Pro orální podávání se prostředky s výhodou poskytují ve formě tablet obsahujících 0,01 až 1000 mg aktivní složky, konkrétně 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100 a 500 mg aktivní složky pro symptomatické nastavení dávky u léčeného pacienta. Účinné množství léčiva se obvykle podává v dávce od přibližně 0,0002 mg/kg do přibližně 50 mg/kg tělesné hmotnosti za den. Rozsah je zvláště od přibližně 0,001 do 1 mg/kg tělesné hmotnosti za den.

S výhodou se aktivní látka podle předkládaného vynálezu podává v jedné denní dávce, nebo může být celková denní dávka podána v rozdělených dávkách dvakrát, třikrát nebo čtyřikrát denně.

Množství účinné složky může být kombinováno s nosnými materiály za vytvoření jednotlivé dávkovací formy, která se bude lišit v závislosti na léčeném pacientovi a použitém způsobu podávání.

Rozumí se samozřejmě, že specifická dávka u každého pacienta bude záviset na řadě faktorů včetně věku, tělesné hmotnosti,

Následující příklady ilustrují výrobu některých sloučenin podle
5 vynálezu a nemají být považovány za omezující.

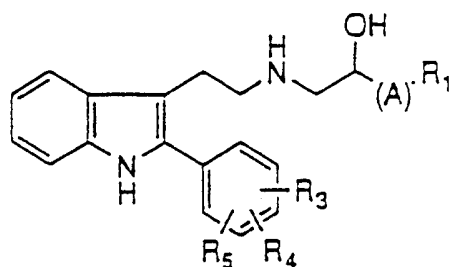
Příklad 1



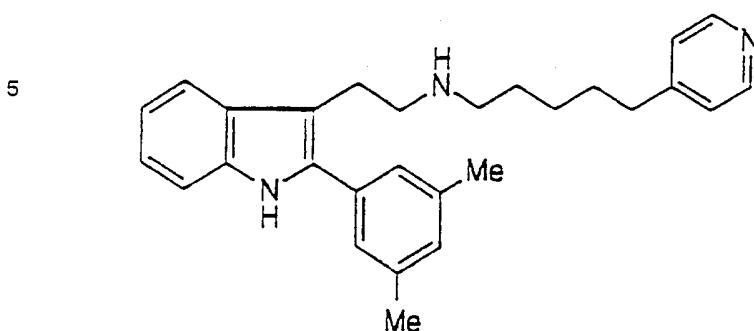
15

20

25



Příklad #	R ₁	R ₃ , R ₄ , R ₅	A	m/e
1A	Pyridin-4-NH-COOCH ₃	3,4-OMe	CH ₂ -O	--
1B	Pyridin-4-NH ₂	3,4-OMe	CH ₂ .O	463(M+H)

Příklad 2.1

10 {2-[2-(3,5-dimethylfenyl)-1H-indol-3-yl]-ethyl}-(5pyridin-4-yl-pentyl)-amin

Krok 2.1A

2-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]izoindol-1,3-dion

15 K míchané suspenzi 2-(1H-indol-3-yl)ethylaminu (2,0 g v 20 ml suchého tetrahydrofuranu) byl přidán N-karbethoxyfthalimid (2,85 g) a směs byla zahřívána na olejové lázni pod zpětným chladičem. Po 48 hod byla reakční směs ochlazená na pokojovou teplotu, zfiltrována a filtrát zakoncentrován ve vakuu. Získaná pevná látka byla
20 suspendována ve směsi hexan/methylenchlorid (2,5:1) a zfiltrována. Vyčištěním získaných pevných frakcí bleskovou chromatografií (methylenchlorid:methanol, 97:3) byla získána v názvu uvedená sloučenina (3,1 g).

Krok 2.1B

2-[2-(2-brom-1H-indol-3-yl)-ethyl]-izoindol-1,3-dion

K roztoku 2-[2-(1H-indol-3-yl)ethyl]-izoindol-1,3-dionu (1,0 g ve
5 směsi 10 ml suchého tetrahydrofuranu a 10 ml suchého chloroformu)
při 0 °C byl přidán pyridiniumbromidperbromid (1,14 g) a reakční směs
byla míchána při 0 °C. Po 50 min byla reakce přerušena přidávkem
nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahována
ethylacetátem. Organická část byla promyta nasyceným roztokem
10 hydrogenuhličitanu sodného (3 x) a 0,3 M hydrogensíranem sodným
(3 x) a potom usušena nad síranem hořečnatým. Koncentrát byl čištěn
bleskovou chromatografií na silikagelu (hexan:ethylacetát, 3:1)
za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny (1,2 g).

15 Krok 2.1C

2-{2-[2-(3,5-dimethylfenyl)-1H-indol-3-yl]-ethyl}-izoindol-1,3-dion

K roztoku 2-[2-(2-bromo-1H-indol-3-yl)-ethyl]-izoindol-1,3-dionu
(150 mg ve směsi 5 ml toluenu a 5 ml ethanolu) byla přidána kyselina
3,5-dimethylfenylboritá (85 mg) a potom 1,0 ml 1 M uhličitanu
20 sodného. K míchanému roztoku byl přidán chlorid lithný (60 mg) a
potom tetrakis(trifenyfosfin)paladium (28 mg) a směs byla vařena pod
zpětným chladičem v olejové lázni. Po 4 hod byla směs ochlazena na
pokojovou teplotu a zakoncentrována ve vakuu. Čištění bleskovou
chromatografií na silikagelu (hexan:ethylacetát, 5:1) poskytlo v názvu
25 uvedenou sloučeninu (146 mg).

Krok 2.1D

2-[2-(3,5-dimethylfenyl)-1H-indol-3-yl]-ethylamin

K roztoku 2-{2-[2-(3,5-dimethylfenyl)-1H-indol-3-yl]ethyl}-
30 izoindol-1,3-dionu (87 mg ve směsi 4 ml tetrahydrofuranu a 4 ml

ethanolu) bylo přidáno 0,6 ml 95 % vodného hydrazinu a reakční směs byla míchána při pokojové teplotě. Po 18 hod byla směs zakoncentrována ve vakuu a čištěna bleskovou chromatografií na silikagelu (methylenchlorid:methanol:hydroxid amonný, 9:6:1) za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny (54 mg).

Krok 2.1E

{2-[2-(3,5-dimethylfenyl)-1H-indol-3-yl]ethyl}-(5-pyridin-4-yl-pentyl)-amin

10 K roztoku 2-[2-(3,5-dimethylfenyl)-1H-indol-3-yl]-ethylaminu (162 mg) a 5-(4-pyridyl)-pentanal (100 mg v 2 ml suchého chloroformu) byl přidán bezvodý síran hořečnatý (735 mg) a směs byla míchána 15 min při 0 °C. Současně byl přidán borohydrid sodný (92,7 mg) a potom 3 ml suchého methanolu a směs byla míchána při 0 °C.

15 Po 1 hod byla reakce přerušena vlitím do vody (25 ml), míchána 30 min a potom extrahována methylenchloridem (4 x 25 ml). Spojené organické fáze byly sušeny nad uhlíčitanem draselným, koncentrovány ve vakuu a zbytek byl čištěn bleskovou chromatografií na silikagelu (methylenchlorid:methanol, 95:5) za poskytnutí v názvu uvedené

20 sloučeniny (172 mg). m/e = 412 (M+H).

Výroba syntetických meziproduktů

Krok A:

5-(4-pyridyl)-4-pentin-1-ol

25 Hydrochlorid 4-brompyridinu (3,89 g) byl rozpuštěn ve směsi rozpouštědel obsahující triethylamin (25 ml) a vodu (5 ml). K pyridinové soli byl přidán bezvodý chlorid lithný (848 mg), práškový bromid měďný (30 mg) a 5-pent-4-in-1-ol (1,68 g) a směs byla míchána za probublávání proudem dusíku po dobu: přibližně 15 min;

30 potom bylo přidáno tetrakis(trifenylfosfin)paladium (231,1 mg).

Reakční směs byla zahřáta k varu pod zpětným chladičem v atmosféře dusíku a udržována při této teplotě 2,5 hod. Potom bylo zahřívání zastaveno a reakční směs byla odstavena a ponechána při pokojové teplotě. Reakční produkty byly izolovány rozdělením mezi ether a roztok soli. Vodná vrstva byla dále extrahována etherem (4 x 50 ml) a spojené frakce byly sušeny práškovým bezvodým síranem sodným. Extrakt byl zfiltrován a odpařen za sníženého tlaku za poskytnutí tmavě hnědého oleje. Chromatografií na koloně s použitím čistého ethylacetátu jako eluentu bylo z hnědého oleje získáno 2,1 g žlutého oleje, 5-(4-pyridyl)-4-pentin-1-olu, který pomalu tuhl a mírně tmavnul při stání při pokojové teplotě.

Krok B:

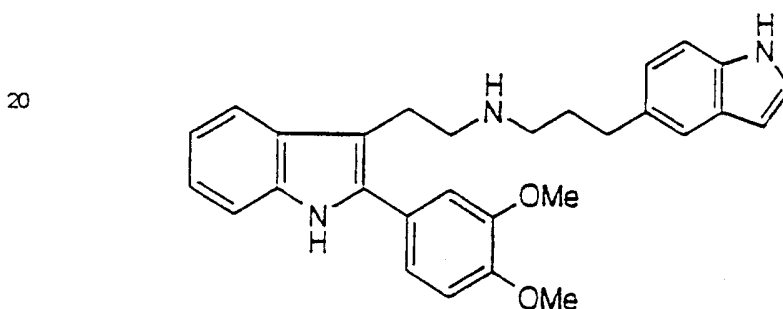
5-(4-pyridyl)-pentan-1-ol

5-(4-pyridyl)-pentin-1-ol (1,5 g) získaný v předchozím kroku byl rozpuštěn v methanolu (35 ml) v Parrově hydrogenační láhvi a byl přidán oxid platičitý (Adamsův katalyzátor) (0,3 g). Parrova láhev byla vložena do Parrova hydrogenačního přístroje a roztok byl hydrogenován při tlaku 276 kPa po dobu 5,5 hod; po této době byl výchozí materiál podle analýzy TLC spotřebován. Spotřebovaný katalyzátor byl odstraněn filtrací přes celitové lože, které bylo opatrně promyto dalším methanolem. Spojené filtráty byly odpařeny za sníženého tlaku na rotační odparce a olejovité zbytky potom čištěny chromatografií na krátké silikagelové koloně s použitím čistého ethylacetátu jako eluentu za získání v názvu uvedené sloučeniny (1,4 g).

Krok C:

5-(4-pyridyl)-pentanal

Oxalychlorid (2 ml 2 M roztoku v suchém methylenchloridu) byl vložen do chladné v sušárně usušené baňky a ochlazen na - 78 °C s použitím lázně suchého ledu a acetonu a po kapkách byl v průběhu 3 min přidáván roztok DMSO (632 mg) v suchém methylenchloridu (1 ml). Roztok byl potom míchán další 3 minuty. Do reakční nádoby byl přidán v průběhu přibližně 3 min roztok 5-(4-pyridyl)-4-pentan-1-olu (0,6 g) v suchém methylenchloridu (5 ml) a reakční směs byla míchána 15 min. Byl přidán bezvodý triethylamin (2,82 ml) a reakční směs byla míchána další 2 hod, přičemž se ledová lázeň ohřála na pokojovou teplotu. Reakce byla ukončena přidavkem nasyceného roztoku soli a reakční směs byla rozdělena methylenchloridem. Vodná vrstva byla slita a methylenchloridový extrakt sušen nad práškovým bezvodým síranem sodným, zfiltrován a odpařen za sníženého tlaku za poskytnutí olejovitého zbytku. Produkt byl izolován chromatografií na koloně silikagelu s použitím ethylacetátu jako eluentu (488 mg).

Příklad 2.2

{2-[2-(3,4-dimethoxyfenyl)-1H-indol-3-yl]ethyl}-[3-(1H-indol-5-yl)propyl]amin

Krok 2.2A

N-{2-[2-(3,4-dimethoxyfenyl)-1H-indol-3-yl]ethyl}-3-1H-indol-5-yl)propionamid

K roztoku kyseliny 3-(1H-indol-5-yl)propionové (50 mg v 2,5 ml N,N-dimethylformamidu) byl při teplotě 0 °C přidán 1-
5 hydroxybenztriazol (43 mg) a potom 71 mg chloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu a směs byla ponechána ohřát na pokojovou teplotu. Po 23 min bylo přidáno 155 mg 2-[2-(3,4-dimethoxyfenyl)-1H-indol-3-yl]-ethylaminu a směs byla míchána další hodinu při pokojové teplotě. Reakce byla potom přerušena přidavkem
10 vody a směs byla extrahována ethylacetátem. Spojené organické fáze byly promyty vodou a roztokem soli, sušeny nad síranem sodným a zakoncentrovaný olej byl čištěnbleskovou chromatografií na silikagelu (methylenchlorid:methanol, 95:5) za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny (111 mg).

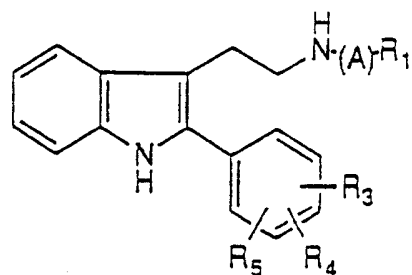
15

Krok 2.2B

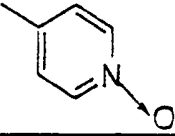
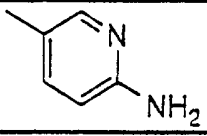
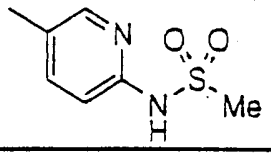
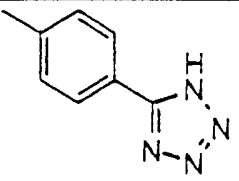
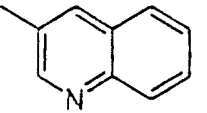
{2-[2-(3,4-dimethoxyfenyl)-1H-indol-3-yl]ethyl}-[3-(1H-indol-5-yl)propyl]amin

K roztoku N-{2-[2-(3,4-dimethoxyfenyl)-1H-indol-3-yl]ethyl}-3-
20 (1H-indol-5-yl)propionamidu (60 mg v 2,0 ml suchého tetrahydrofuranu) bylo při 0 °C přidáno 26 mg lithiumaluminiumhydridu a směs byla zahřáta na olejové lázni na 77 °C. Po 5,5 hod byla směs ochlazená na 0 °C a reakce byla přerušena přidavkem 0,025 ml vody a důkladně míchána 30 min, potom byla zfiltrována přes lože síranu
25 sodného a filtrát byl zakoncentrován ve vakuu. Čištěníbleskovou chromatografií (methylenchlorid:methanol, 92:8) poskytlo v názvu uvedenou sloučeninu (32 mg). m/e = 454 (M+H).

Podobným postupem jako byl popsán v příkladech 2.1 a 2.2 byly připraveny následující sloučeniny:



Příklad #	R ₁	R ₃ ,R ₄ ,R ₅	A=(CH ₂) _n	m/e
2A	3-fenyltriazin	3,4-OMe	1	428 (M + H)
2B	5-indol	3,4-OMe	1	426 (M + H)
2C	5-benzimidazol	3,4-OMe	1	427 (M + H)
2D	4-indol	3,4-OMe	1	426 (M + H)
2E	3-pyridyl	3,5-Me	5	412 (M + H)
2F	4-pyridyl	3,5-Me	4	398 (M + H)
2G	2-pyridyl	3,5-Me	4	398 (M + H)
2H	3-pyridyl	3,5-Me	4	398 (M + H)
2I	5-pyrimidin	3,5-Me	4	399 (M + H)
2J		3,5-Me	4	453 (M + H)
2K		3,5-Me	4	455 (M + H)
2L		3,5-Me	4	428 (M + H)
2M		3,5-Me	4	415 (M + H)

2N		3,5-Me	4	414 (M + H)
2O		3,5-Me	4	413 (M + H)
2P		3,5-Me	4	491 (M + H)
2Q	4-pyridyl	3,5-Me	2	370 (M + H)
2R	3-pyridyl	3,5-Me	2	370 (M + H)
2S	2-pyridyl	3,5-Me	2	370 (M + H)
2T	4-imidazolyl	3,5-Me	2	359 (M + H)
2U	4-pyridyl	3,5-Me	1	356 (M + H)
2V	2-pyridyl	3,5-Me	1	356 (M + H)
2W	3-pyridyl	3,5-Me	1	356 (M + H)
2X	3-pyridyl	3,5-Me	3	384 (M + H)
2Y	4-pyridyl	3,5-Me	3	384 (M + H)
2Z	3-chinolinyl	3,5-Me	4	448 (M + H)
2AA		3,5-Me	4	481 (M + NH ₃)
2BB		3,5-Me	4	

Příklad 3

[3-(3-H-benzimidazol-5-yl)-allyl]-{2-[2-(3,4-dimethoxyfenyl)-1H-indol-3-yl]ethyl}-amin

5 Krok 3A

{2-[2-(3,4-dimethoxyfenyl)-1H-indol-3-yl]ethyl}-[3-(1-methansulfonyl-1H-benzimidazol-5-yl)-allyl]amin

K roztoku 3-(1H-benzimidazol-5-yl)-prop-2-en-1-olu (44 mg) ve směsi 2 ml methylenchloridu a 0,1 ml N,N-dimethylformamidu) při 0 °C
10 bylo postupně přidáno 346 mg tetrabutylamoniumbromidu, 0,110 ml diizopropylethylaminu a 100 mg anhydridu kyseliny methansulfonové a směs byla ponechána ohřát na pokojovou teplotu. Po 1 hod byla tato směs přidána k roztoku 2-[2-(3,4-dimethoxyfenyl)-1H-indol-3-yl]-ethylaminu (300 mg ve směsi 6 ml methylenchloridu a 1,5 ml N,N-
15 dimethylformamidu) a nepřerušovaně míchána po dobu 2,5 hod. Potom byla směs koncentrována ve vakuu a zbytek byl čištěn bleskovou chromatografií na silikagelu (methylenchlorid:methanol, 91:9) za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny (24 mg).

20 Krok 3B

[3-(3H-benzimidazol-5-yl)-allyl]-{2-[2-(3,4-dimethoxyfenyl)-1H-indol-3-yl]ethyl}-amin

K roztoku {2-[2-(3,4-dimethoxyfenyl)-1H-indol-3-yl]ethyl}-[3-(1-methansulfonyl-1H-benzimidazol-5-yl)-allyl]aminu (24 mg v 1,5 ml
25 methanolu) bylo při 0 °C přidáno 0,225 ml 2 N roztoku hydroxidu draselného a směs byla ponechána ohřát na pokojovou teplotu. Po 1,5 hod byla reakce přerušena přidavkem 0,30 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové, koncentrována ve vakuu a čištěna bleskovou chromatografií na silikagelu (methylenchlorid:methanol, 88:12) za
30 poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny (12 mg). m/e = 453 (M+H).

Výroba syntetických meziproduktů

Krok A

5 N,N-methoxymethylamid kyseliny 1H-benzimidazol-5-karboxylové

K suspenzi kyseliny 1H-benzimidazol-5-karboxylové (500 mg v 7 ml N,N-dimethylformamidu) bylo při 0 °C přidáno 500 mg 1-hydroxybenztriazolu (HOBt) a potom 828 mg chloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (EDC) a směs byla
10 ponechána ohřát na pokojovou teplotu. Po 42 min bylo přidáno 1,05 g N,O-dimethylhydroxylaminhydrochloridu a 1,5 ml triethylaminu a míchání pokračovalo při pokojové teplotě. Reakce byla přerušena po 1 hod přidavkem vody a produkt byl izolován extrakcí ethylacetátem. Čištění koncentráту bleskovou chromatografií na silikagelu
15 (methylenchlorid:methanol, 90:10) poskytlo v názvu uvedenou sloučeninu (458 mg).

Krok B

1H-benzimidazol-5-karboxaldehyd

20 K roztoku N,N-methoxy,methylamidu kyseliny 1H-benzimidazol-5-karboxylové (458 mg ve směsi 5 ml diethyletheru a 10 ml tetrahydrofuranu) při -78 °C bylo přidáno 3,7 ml 1,5 M roztoku diizobutylaluminiumhydridu v toluenu a směs byla míchána při nízké teplotě. Po 1 hod byla reakční směs jehlou převedena do 1 M roztoku
25 vínanu sodnodraselného při teplotě 0 °C. Získaná kaše byla 2 hod důkladně míchána při pokojové teplotě a potom byla extrahována ethylacetátem. Spojené organické fáze byly promyty vodou, sušeny nad síranem sodným a koncentrovány ve vakuu za poskytnutí surové v názvu uvedené sloučeniny (250 mg).

Krok C

Methylester kyseliny 3-(1H-benzimidazol-5-yl) akrylové

K roztoku 1H-benzimidazol-5-karboxaldehydu (250 mg ve 12 ml suchého tetrahydrofuranu) bylo při 0 °C přidáno 1,43 g
 5 methyl(trifenylfosforanyliden)acetátu a směs byla ponechána ohřát na pokojovou teplotu. Po 24 hod byla směs koncentrována ve vakuu a čištěna
 bleskovou chromatografií na silikagelu (methylenchlorid:methanol, 93:7) za poskytnutí v názvu uvedené
 sloučeniny (257 mg).

10

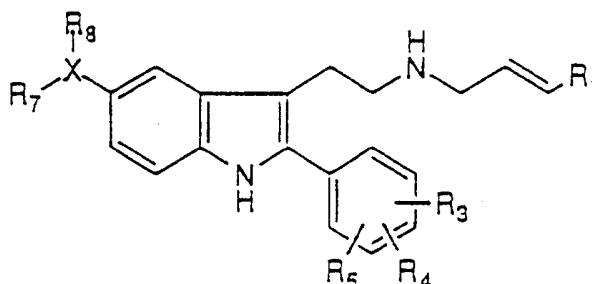
Krok D

3-(1H-benzimidazol-5-yl)-prop-2-en-1-ol

K roztoku methylesteru kyseliny 3-(1H-benzimidazol-5-yl)-akrylové (50 mg v 1 ml suchého tetrahydrofuranu) bylo při - 78 °C
 15 přidáno 1,24 ml 1 M roztoku tri-sek.-butylborohydridu lithného v tetrahydrofuranu a směs byla míchána 4 hod při - 78 °C a potom ohřívána další 4 hod na teplotu - 40 °C. Reakce byla přerušena
 přidavkem vodného methanolu, zakoncentrována ve vakuu a čištěna
 bleskovou chromatografií na silikagelu (methylenchlorid:methanol,
 20 87:13) za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny (44 mg).

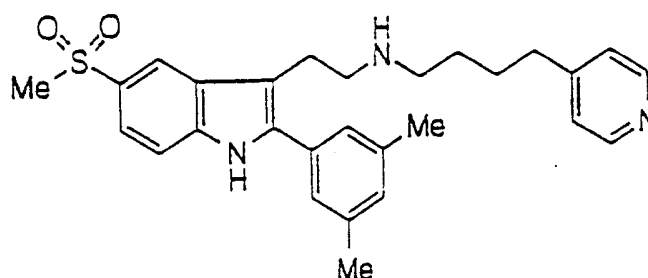
Podobným postupem jako byl popsán výše byla připravena následující sloučenina:

25



Příklad #	X-R ₇ , R ₈	R ₁	R ₃ , R ₄ , R ₅	m/e
3A	H	5-benzimidazol-N-SO ₂ Me	3,4-OMe	--

Příklad 4.1



2-[2-(3,5-dimethylfenyl)-5-methansulfonyl-1H-indol-3-yl]ethyl-(4-pyridin-4-yl-butyl)amin

Krok 4.1A

2-[2-(3,5-dimethylfenyl)-5-methansulfonyl-1H-indol-3-yl]ethylamin

Suspenze 4-(methansulfonyl)fenylhydrazinu (3,0 g, 16,1 mmol) a 3-chlorpropyl-3,5-dimethylfenylketonu (3,4 g, 16,1 mmol) v t-butanolu (25 ml) byla míchána při pokojové teplotě 20 min a rychle zahřáta na parní lázni. Methanol (250 ml) byl přidán a směs byla zahřívána pod zpětným chladičem přes noc. Potom byla směs zakoncentrována do malého objemu, krystaly byly odfiltrovány a promyty chladným methanolem. Spojené filtráty byly odpařeny až do zanechání zbytku, který byl rozdělen mezi ethylether a vodu. Etherová vrstva byla potom extrahována dvakrát vodou a spojené vodné extrakty byly promyty ethyletherem a zalkalizovány 5 N hydroxidem sodným. Produkt byl extrahován třikrát ethylacetátem. Spojené organické extrakty byly promyty vodou, sušeny nad síranem sodným a odpařeny na sirup (3,1 g). Surový materiál byl čištěn bleskovou

chromatografií na silikagelu (methylenchlorid:methanol, 9:1) za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny (1,99 g, 36 %), R_f 0,19 (reaguje s ninhydrinem).

5 Krok 4.1B

N-[2-[2-(3,5-dimethylfenyl)-5-methansulfonyl-1H-indol-3-yl]ethyl]-4-pyridin-4-yl-butynamid

Směs 2-[2-(3,5-dimethylfenyl)-5-methansulfonyl-1H-indol-3-yl]ethylaminu (1,29 g, 3,77 mmol), kyseliny 4-(4-pyridyl)butanové
10 (1,37 g, 8,29 mmol), 4-methylmorfolinu (1,25 ml, 11,33 mmol), 1-hydroxybenztriazolu (1,53 g, 11,33 mmol), a chloridu 2-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (1,74 g, 9,08 mmol) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) byla míchána 14 hod při pokojové teplotě. Potom byl roztok společně destilován s n-butanolem (3 x) za poskytnutí zbytku, který byl čištěn bleskovou chromatografií na
15 silikagelu (methylenchlorid:methanol, 97:3) za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny (1,45 g, 79 %).

Krok 4.1C

20 [2-[2-(3,5-dimethylfenyl)-5-methansulfonyl-1H-indol-3-yl]ethyl]-(4-pyridin-4-yl-butyl)amin

Směs boran - THF (1,0 M roztok v tetrahydrofuranu, 27 ml) byl po kapkách přidáván k roztoku N-[2-[2-(3,5-dimethylfenyl)-5-methansulfonyl-1H-indol-3-yl]ethyl]-4-pyridin-4-yl-butynamidu (1,45 g,
25 2,96 mmol) v suchém tetrahydrofuranu (20 ml) a roztok byl 2 hod zahříván pod zpětným chladičem. Potom byl přidán methanol pro odstranění nadbytečného boranu a zbylý roztok byl odpařen dosucha. Zbytek byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (20 ml) a byl přidán N,N-dimethylethanolamin (8,9 ml, 88,86 mmol). Zbytek byl zahříván pod
30 zpětným chladičem po dobu 2,5 hod a potom zakoncentrován

dosucha. Surový materiál byl čištěn bleskovou chromatografií na silikagelu (methylenchlorid:methanol, 95:5) za získání v názvu uvedené sloučeniny (1,0 g, 71 %). $m/e = 476 (M+H)$

5 Krok 4.1D

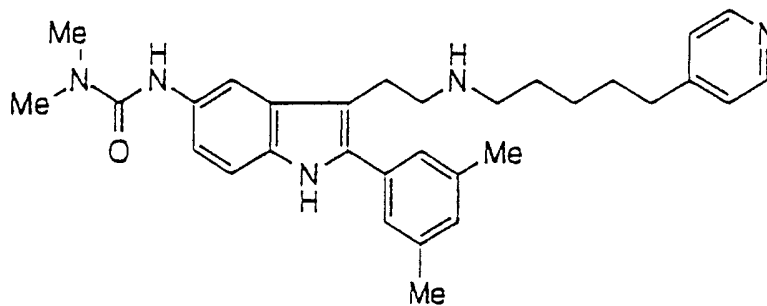
4[2-[2-(3,5-dimethylfenyl)-5-methansulfonyl-1H-indol-3-yl]ethyl]-(4-pyridin-4-yl-butyl)amin (dihydrochlorid)

K roztoku [2-[2-(3,5-dimethylfenyl)-5-methansulfonyl-1H-indol-3-yl]ethyl]-(4-pyridin-4-yl-butyl)aminu (300 mg, 0,63 mmol) v suchém tetrahydrofuranu (20 ml) byl při teplotě 0 °C po kapkách přidáván
10 roztok chlorovodíku v ethyletheru (1,0 M, 1,4 ml). Po 10 min byl nadbytek chlorovodíku a rozpouštědel odpařen za poskytnutí pevné hmoty. Produkt byl dále sušen ve vysokém vakuu při 50 °C za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny.

15

Příklad 4.2

20



3-[2-(3,5-dimethylfenyl)-3-[2-(5-pyridin-4-yl-pentylamino)ethyl]-1H-indol-5-yl]-1,1-dimethylurea

25 Krok 4.2A

2-[2-(3,5-dimethylfenyl)-5-nitro-1H-indol-3-yl]ethylamin,
hydrochloridová sůl

1-(4-chloro-1-oxo-butyl)-3,5-dimethylbenzen (2,5 g) byl
rozpuštěn ve 12 ml t-butanolu a míchán při pokojové teplotě a potom
5 byl přidán 4-nitrofenylhydrazin (1,65 g). Reakční směs byla míchána
20 min při pokojové teplotě a potom byla přidána voda (12 ml) a
methanol (108 ml) a směs byla zahřívána pod zpětným chladičem
a udržována za varu 17 hod. Potom byla reakční směs ochlazená na
pokojovou teplotu a těkavá rozpouštědla byla odstraněna za
10 sníženého tlaku na rotační odparce. Zbytky byly odpařeny dosucha
s použitím proudu plynného dusíku přes noc. Pevné suché zbytky byly
rozetřeny s ethylacetátem (přibližně 100 ml) a byla započata
krystalizace pomocí škrábání a vzorek byl umístěn v lednici 8 hod.
Získaný pevný materiál byl umístěn v nálevce ze sintrovaného skla za
15 podtlaku a promyt suchým ethylacetátem. Bylo získáno 1,4 g pevné
látky.

Krok 4.2B

Terc.-butylester kyseliny {2-[2-(3,5-dimethylfenyl)-5-nitro-1H-indol-3-
20 yl]ethyl}-karbamové

Hydrochlorid 2-[2-(3,5-dimethylfenyl)-5-nitro-1H-indol-3-
yl]ethylaminu (1 g) byl suspendován v suchém methylenchloridu
a bylo přidáno 0,806 ml triethylaminu a směs byla míchána 5 min při
pokojové teplotě. V malých částech byl v průběhu 5 min přidán [2-
25 (terc.-butoxykarbonyloxyimino)fenylacetonitril] (890 mg) k tryptaminu a
reakční směs byla ponechána míchat přes noc při pokojové teplotě.
Reakční směs byla rozdělena mezi methylenchlorid a 5 % kyselinu
citronovou. Methylenchloridová vrstva byla rozdělena a promyta
roztokem soli a sušena nad bezvodým práškovým síranem sodným.
30 Extrakt byl filtrován a odpařen dosucha. Produkt byl izolován
chromatografií na koloně s použitím silikagelu a eluentu ethylacetátu

a směsi hexanů (36:65 objemových dílů). Výtěžek v názvu uvedené sloučeniny byl 1 g.

Krok 4.2C

5 Terc.-butylester kyseliny {2-[5-amino-2-(3,5-dimethylfenyl)-1H-indol-3-yl]ethyl}karbamové

Terc.-butylester kyseliny {2-[2-(3,5-dimethylfenyl)-5-nitro-1H-indol-3-yl]ethyl}-karbamové (0,4 g) byl rozpuštěn v methanolu (25 ml) a byl přidán oxid platičitý (40 mg). Směs byla vložena do Parrova
10 hydrogenačního přístroje a hydrogenována 4 hod při tlaku 310 kPa; za tu dobu byl výchozí materiál spotřebován a přeměněn na produkt. Katalyzátor byl odstraněn filtrací a filtráty byly odpařeny za sníženého tlaku s použitím rotační odparky a stopové množství rozpouštědel bylo odstraněno použitím vysokého vakua přes noc. Amin (338 mg) byl
15 získán ve formě prášku.

Krok 4.2D

Terc.-butylester kyseliny {2-[2-(3,5-dimethylfenyl)-5-(3,3-dimethylureido)-1H-indol-3-yl]ethyl}-karbamové

20 Terc.-butylester kyseliny {2-[5-amino-2-(3,5-dimethylfenyl)-1H-indol-3-yl]ethyl}-karbamové v jemně rozptýleném stavu (265 mg) byl suspendován v suchém tetrahydrofuranu (5 ml) a byly přidány diizopropylethylamin (0,146 ml) a dimethylkarbamoylchlorid (0,077 ml). Reakční směs byla míchána 2,5 dne při pokojové teplotě. Reakční
25 směs byla zakoncentrována na rotační odparce a zbytek byl nanesen na 4 (20 x 20 cm, 1000 µm) desky preparativního silikagelu a eluován systémem rozpouštědel obsahujícím methanol a methylenchlorid v poměru 1:9 objemových dílů. Produkt (299 mg) byl izolován jako hustá guma, která delším stáním ztuhla.

Krok 4.2E

3-[3-(2-aminoethyl)-2-(3,5-dimethylfenyl)-1H-indol-5-yl]-1,1-dimethylurea

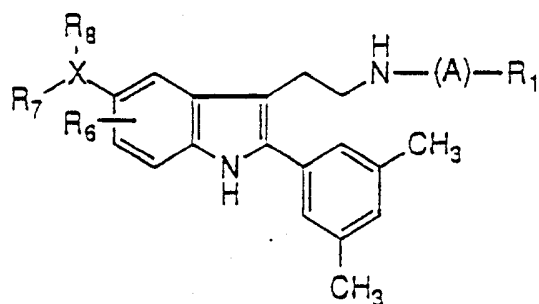
Terc.-butylester kyseliny {2-[2-(3,5-dimethylfenyl)-5-(3,3-dimethylureido)-1H-indol-3-yl]ethyl}-karbamové (295 mg) byl
5 rozpouštěn v ternární směsi rozpouštědel obsahující methylenchlorid (6 ml), kyselinu trifluoroctovou (2 ml) a anisol (2 ml) po dobu 2,5 hod. Těkavé složky rozpouštědel byly odstraněny na rotační odparce a zbytek byl převeden do methanolu a čištěn na čtyřech
10 preparativních silikagelových deskách (20 x 20 cm, 1000 µm) a eluován systémem rozpouštědel obsahujícím methanol a methylenchlorid v objemovém poměru 1:9. Produkt (222 mg) byl izolován jako pěnovitý materiál.

15 Krok 4.2F

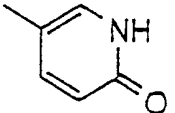
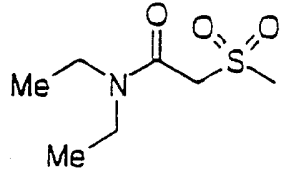
3-[2-(3,5-dimethylfenyl)-3-[2-(5-pyridin-4-yl-pentylamino)-ethyl]-1H-indol-5-yl]1,1-dimethylurea

3-[3-(2-aminoethyl)-2-(3,5-dimethylfenyl)-1H-indol-5-yl]1,1-dimethylurea (25 mg) z předcházejícího kroku byla rozpuštěna
20 v tetrahydrofuranu (1 ml) a deuterovaném chloroformu (1 ml) při teplotě přibližně 0 °C a byl přidán 5-(4-pyridyl)pentanal (10,6 mg). Reakční směs byla při této teplotě udržována 15 min a potom byl přidán jemně práškový borohydrid sodný a potom bezvodý methanol. Reakční směs byla míchána 15 min při teplotě přibližně 0 °C a potom
25 byla reakce přerušena přidavkem 20 kapek 2 N kyseliny chlorovodíkové a vody (1 ml). Těkavé podíly byly odstraněny na rotační odparce a voda s použitím proudu plynného dusíku. Zbytky byly nanесeny na čtyři preparativní silikagelové desky (20 x 20 cm, 500 µm) a eluovány systémem rozpouštědel obsahujícím methanol
30 a methylenchlorid v objemovém poměru 1:9. Produkt (14,2 mg) byl izolován jako hustý olej.

Postupem podobným postupu popsanému v příkladech 4.1 a 4.2 byly připraveny následující sloučeniny:



Příklad #	X-R7,R8	A = (CH ₂) _n	R ₁	m/e
4A	*	4	4-pyridyl	443 (M + H)
4B	Br	**	4-pyridyl	476 (M + H)
4C	-NH ₂	4	4-pyridyl	413 (M + H)
4D	-NH-COCH ₃	4	4-pyridyl	455 (M + H)
4E	-NH-CO-N(CH ₂ CH ₃) ₂	4	4-pyridyl	512 (M + H)
4F	-NH-CO-N(CH ₂ CH ₃) ₂	4	3-pyridyl	512 (M + H)
4G	-NH-CO-N(CH ₂ CH ₃) ₂	4	6-methoxy- 3-pyridyl	542 (M + H)
4H	-NH-CO-N(CH ₃) ₂	5	3-pyridyl	498 (M + H)
4I	-NH-CO-N(CH ₂ CH ₃) ₂	5	3-pyridyl	526 (M + H)
4J	-NH-CO-N(CH ₂ CH ₃) ₂	5	4-pyridyl	526 (M + H)
4K	-NH-CO-N(CH ₃) ₂	4	6-methoxy- 3-pyridyl	514 (M + H)
4L	-SO ₂ -CH ₂ -CO-Me	4	4-pyridyl	518 (M + H)
4M		4	4-pyridyl	520 (M + H)
4N		4	4-pyridyl	502 (M + H)
4O		4	4-pyridyl	504 (M + H)
4P	MeSO ₂ -	4	3-pyridyl	518 (M + H)

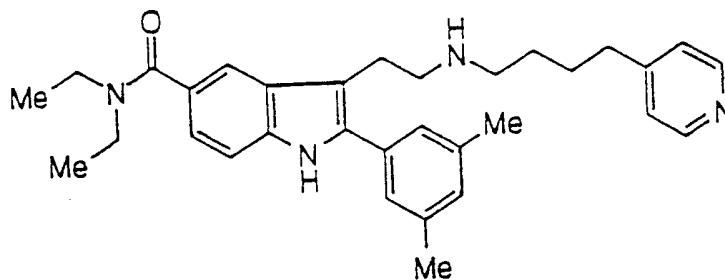
4Q	MeSO ₂ -	4	6-methoxy-3-pyridyl	506 (M + H)
4R	MeSO ₂ -	4		492 (M + H)
4S	MeSO ₂ -	5	4-pyridyl	490 (M + H)
4T	MeSO ₂ -	5	3-pyridyl	490 (M + H)
4U		4	4-pyridyl	575 (M + H)

(*) - R₆ = 5-NO₂

(**) - R₆ = Br

Příklad 5.1

15



20

Dihydrochlorid diethylamidu kyseliny 2-(3,5-dimethylfenyl)-3-[2-[4-(pyridin-4-yl)butylamino]ethyl]-1H-indol-5-karboxylové

Krok 5.1A

Ethylester kyseliny 3-(2-aminoethyl)-2-(3,5-dimethylfenyl)-1H-indol-5-karboxylové

25

Směs 7,60 g (50 mmol) kyseliny 4-hydrazinbenzoové, 10,55 g (50 mmol) 3-chlorpropyl-3,5-dimethylfenylketonu a 200 ml absolutního

ethanolu byla míchána pod dusíkem a vařena pod zpětným chladičem. Po 12 hod byla směs ochlazena a zfiltrována. Pevná látka na filtru byla promyta dalšími malými objemy ethanolu. K filtrátu byly přidány 4 ml koncentrované kyseliny sírové a směs byla míchána pod zpětným
5 chladičem v atmosféře dusíku 4 dny. Ochladená směs byla míchána ve vodní lázni a po kapkách byl přidáván roztok ethoxidu sodného (21 % hmotnostních v ethanolu), dokud se směs nestala při měření pH papírky alkalickou. Směs byla filtrována a zakoncentrována ve vakuu při 30 °C. Zbytek byl rozdělen mezi diethylether a vodu, přičemž pro
10 usnadnění oddělování vrstev bylo přidáno určité množství nasyceného vodného roztoku chloridu sodného. Vodná fáze byla promyta dalšími 100 ml etheru. Spojené organické extrakty byly sušeny nad síranem sodným, zfiltrovány a koncentrovány ve vakuu. Získaná guma byla čištěna bleskovou chromatografií na silikagelu (eluze směsí
15 methylenchlorid:methanol:hydroxid amonný 97:3:0,3 a potom 95:5:0,5) za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny (4,8 g). 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) bylo v souladu s požadovanou strukturou. Hmotnostní spektrum ($\text{PB-NH}_3/\text{Cl}$): $m/e=337$ ($\text{M}+\text{H}$).

20 Krok 5.1B

Ethylester kyseliny 2-(3,5-dimethylfenyl)-3-[2-[4-(pyridin-4-yl)butylamino]-ethyl]-1H-indol-5-karboxylové

Do suché baňky bylo přidáno 5,0 g (14,9 mmol) ethylesteru kyseliny 3-(2-aminoethyl)-2-(3,5 dimethylfenyl)-1H-indol-5-
25 karboxylové, 1,98 g (13,5 mmol) 4-(pyridin-4-yl)butyraldehydu (připraveného přesně podle popisu v příkladu 2.1; zředěného 0,5 ml CDCl_3), 8,12 g (67,7 mmol) bezvodého síranu sodného a magnetická míchací tyčinka. Baňka byla promývána dusíkem, ochlazena na - 10 °C a míchána, přičemž pomocí stříkačky bylo postupně přidáváno
30 11,5 ml suchého CDCl_3 . Potom bylo septum odstraněno a rychle bylo přidáno 670 mg (17,6 mmol) borohydridu sodného. Septum bylo opět

ihned nasazeno a systém byl znovu propláchnut dusíkem. Směs byla
míchána pod dusíkem při teplotě přibližně - 5 °C a postupně bylo
stříkačkou přidáváno 10 ml suchého methanolu. Po několika minutách
při této teplotě byla reakční směs z chladicí lázně odstraněna
5 a rozdělena mezi 80 ml ethylacetátu a 100 ml vody. Organická vrstva
byla sušena nad síranem sodným, zfiltrována a koncentrována ve
vakuu. Zbytek byl čištěn bleskovou chromatografií na silikagelu (eluce
gradientem 4 - 9 % methanolu v methylenchloridu; znovu opakováno
s použitím gradientu 5 - 15 % methanolu v methylenchloridu za
10 poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny (3,19 g). 500 MHz ¹H NMR
(CDCl₃) bylo v souladu s požadovanou strukturou. Hmotnostní
spektrum (PB-NH₃/Cl): m/e=470,4 (M+H). Bylo také izolováno dalších
1,91 g méně čistého materiálu.

15 Krok 5.1C

Ethylester kyseliny 3-[2-[benzyloxykarbonyl]-4-(pyridin-4-yl)butyl]amino]ethyl-2-(3,5-dimethylfenyl)1H-indol-5-karboxylové

Roztok 3,19 g (6,83 mmol) ethylesteru kyseliny 2-(3,5-
dimethylfenyl)-3[2-[4-(pyridin-4-yl)butylamino]ethyl]-1H-indol-5-
20 karboxylové ve 25 ml suchého methylenchloridu byl míchán pod
dusíkem a ochlazen na - 78 °C v lázni suchý led - aceton za přidání
2,38 ml (1,76 g, 13,7 mmol) N,N-diizopropylethylaminu a potom
postupného přidání 3,4 ml (4,06 g; 23,7 mmol) benzylochloformátu
pomocí stříkačky. Po přibližně 2,5 hod byl roztok z chladicí lázně
25 odstraněn a byl ponechán ohřát na pokojovou teplotu. Potom byl
rozdělen mezi ethylacetát a 5 % vodný roztok hydrogensíranu
draselného. Organická fáze byla sušena nad síranem hořečnatým,
filtrována a koncentrována ve vakuu. Čištěním zbytku bleskovou
chromatografií na silikagelu (eluce gradientem 0,5 - 10 % methanol
30 v methylenchloridu) vznikl produkt v kvantitativním výtěžku ve formě
žluté pěny. 500 MHz ¹H NMR byla v důsledku existence rotamerů

komplexní, ale v souladu s požadovanou strukturou. Hmotnostní spektrum (PB-NH₃/Cl): m/e=604,3 (M+H).

Krok 5.1D

5 Chlorid kyseliny 3-[2-[benzyloxykarbonyl-[4-(pyridin-4-yl)butyl]amino]-2-(3,5-dimethylfenyl)-1H-indol-5-karboxylové

Roztok 4,11 g (6,83 mmol) ethylesteru kyseliny 3-[2-[benzyloxykarbonyl-[4-(pyridin-4-yl)butyl]amino]ethyl]-2-(3,5-dimethylfenyl)-1H-indol-5-karboxylové ve 161 ml (80,5 mmol) 0,50 N hydroxidu draselného v methanolu byl míchán při přibližně 60 °C za postupného přidávání 19 ml vody. Míchání pokračovalo za varu pod zpětným chladičem přes noc. Ochlazená směs byla koncentrována ve vakuu za poskytnutí žluté pevné látky, která byla rozdělena mezi 250 ml směsi ethylacetát - tetrahydrofuran 1:1 a 250 ml 0,5 N kyseliny chlorovodíkové. Organická fáze byla dvakrát promyta 0,5 N kyselinou chlorovodíkovou, potom sušena nad síranem hořečnatým, zfiltrována a koncentrována ve vakuu. Získaná pevná látka byla rozetřena s diethyletherem a shromážděna na filtru za poskytnutí (po usušení) 3,46 g žluté pevné látky s teplotou tání 133,5 - 137,5 °C; látka je 20 homogenní podle TLC (95:5:0,5 CH₂Cl₂-MeOH-AcOH). 500 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆) bylo v souladu s požadovanou strukturou. Hmotnostní spektrum (ESI): m/e=576,4 (M+H).

Krok 5.1E

25 Benzylester kyseliny [2-[5-diethylkarbamoyl-2-(3,5-dimethylfenyl)-1H-indol-3-yl]ethyl]-[4-(pyridin-4-yl)butyl]karbamové

Směs 846 mg (1,38 mmol) chloridu kyseliny 3-[2-[benzyloxykarbonyl-[4-(pyridin-4-yl)butyl]amino]ethyl]-2-(3,5-dimethylfenyl)-1H-indol-5-karboxylové, 862 mg (1,66 mmol) benzotriazol-1-yloxy-tris(pyrrolidino)fosfonium hexafluorofosfátu 30

(PyBOP) a 8,5 ml suchého methylenchloridu bylo smíseno s 1,16 ml (839 mg; 8,29 mmol) triethylaminu, a po několika minutách bylo přidáno 0,715 ml (505 mg, 6,91 mmol) diethylaminu. Výsledný roztok byl míchán pod dusíkem při pokojové teplotě přes noc a potom
5 rozdělen mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla sušena nad síranem sodným, zfiltrována a zakoncentrována ve vakuu. Čištění zbytku bleskovou chromatografií na silikagelu (gradientní eluce 1 - 5 % methanolu v methylenchloridu) poskytla požadovaný produkt v kvantitativním
10 výtěžku; homogenní na TLC 95:5 CH₂Cl₂-MeOH. 500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) bylo v důsledku přítomnosti rotamerů komplexní, ale v souladu s požadovanou strukturou. Hmotnostní spektrum (ESI): m/e=631,5 (M+H).

15 Krok 5.1F

Diethylamid kyseliny 2-(3,5-dimethylfenyl)-3-[2-[4-(pyridin-4-yl)butylamino]-ethyl]-1H-indol-5-karboxylové

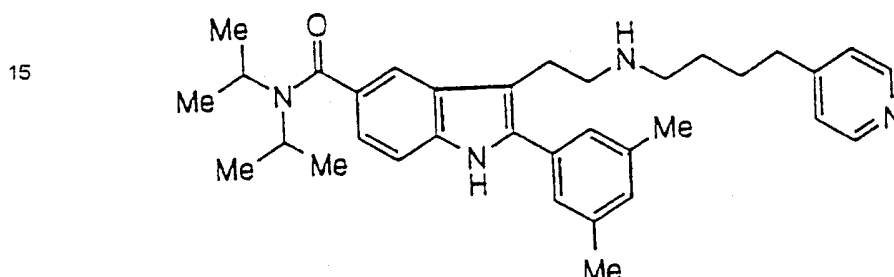
Směs 871 mg (1,38 mmol) benzylesteru kyseliny [2-[5-diethylkarbamoyl-2-(3,5-dimethylfenyl)-1H-indol-3-yl]ethyl]-[4-pyridin-
20 4-yl]butyl]karbamové, 300 mg 20 % hydroxidu paladnatého na uhlí a 40 ml 2-methoxyethanolu bylo třepáno s vodíkem (přibližně 310 kPa) v tlakové nádobě po dobu 2,3 hod. Katalyzátor byl odstraněn filtrací přes křemelinu a filtrát byl koncentrován ve vakuu. Zbytek byl čištěn bleskovou chromatografií na silikagelu (eluce gradientem 99:1:0,1 až
25 93:7:0,7 CH₂Cl₂-MeOH-konc. (NH₄OH) za poskytnutí 454 mg (66 %) žluté pěny; homogenní na TLC 95:5:0,5 CH₂Cl₂-MeOH-konc. NH₄OH. 500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) bylo v souladu s požadovanou strukturou. Hmotnostní spektrum (ESI): m/e=497,5 (M+H).

30 Step 5.1G

Dihydrochlorid diethylaminu kyseliny 2-(3,5-dimethylfenyl)-3-[2-[4-(pyridin-4-yl)butylamino]ethyl]-1H-indol-5-

- K roztoku 452 mg (0,914 mmol) diethylamidu kyseliny 2-(3,5-dimethylfenyl)-3-[2-[4-(pyridin-4-yl)butylamino]ethyl]-1H-indol-5-
- 5 karboxylové v 45 ml methanolu bylo přidáno 1,83 ml (3,66 mmol) 2 N kyseliny chlorovodíkové. Po několika minutách byl roztok odpařen dosucha. Zbytek byl znovu zakoncentrován z methanolu a potom rozetřen s diethyletherem. Pevná látka byla shromážděna na filtru, promyta dalším diethyletherem a sušena za poskytnutí 455 mg (87 %)
- 10 nažloutlého prášku s teplotou tání 154 - 157 °C. 500 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆) bylo v souladu s požadovanou strukturou.

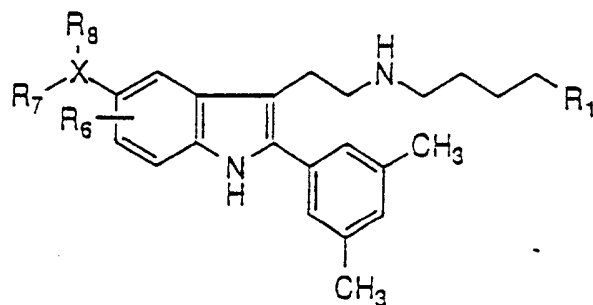
Příklad 5.2



- Postupem podobným jako byl postup v příkladu 5 byly
- 20 připraveny následující sloučeniny:

17.07.98

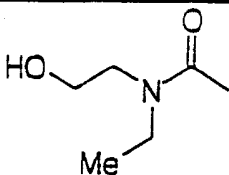
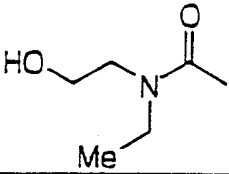
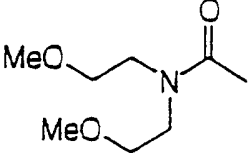
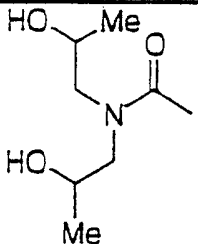
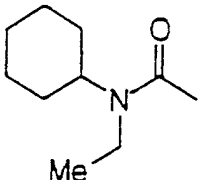
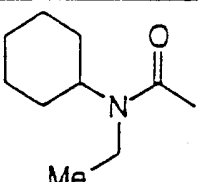
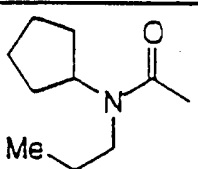
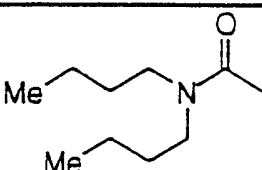
- 66 -

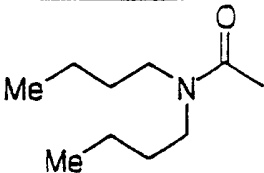
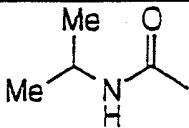
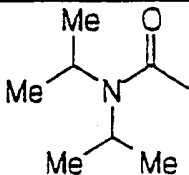
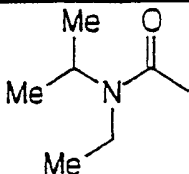
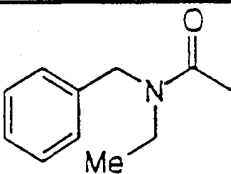
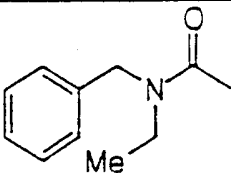
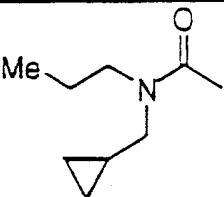
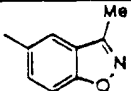
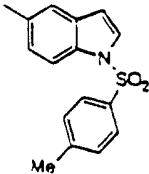


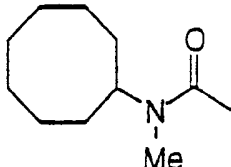
Příklad #	X-R7,R8	R6	R1	m/e
5A		H	4-pyridyl	470 (M + H)
5B		H	3-pyridyl	470 (M + H)
5C		H	3-pyridyl	469 (M + H)
5D		H	4-pyridyl	469 (M + H)
5E		H	3-pyridyl	497 (M + H)
5F		H	4-pyridyl	605 (M + H)

17.07.98

- 67 -

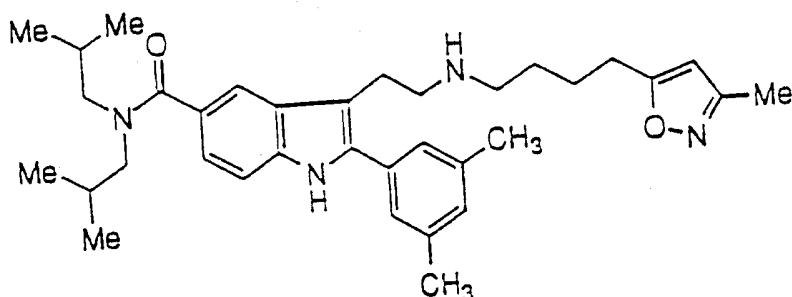
5G	 <chem>CN(C)CCO</chem>	H	3-pyridyl	513 (M + H)
5H	 <chem>CN(C)CCO</chem>	H	4-pyridyl	513 (M + H)
5I	 <chem>CN(CCOC)CCOC</chem>	H	3-pyridyl	557 (M + H)
5J	 <chem>CC(O)CN(C)CC(O)C</chem>	H	3-pyridyl	557 (M + H)
5K	 <chem>CN(C)C(=O)N1CCCCC1</chem>	H	3-pyridyl	551 (M + H)
5L	 <chem>CN(C)C(=O)N1CCCCC1</chem>	H	4-pyridyl	551 (M + H)
5M	 <chem>CN(C)C(=O)N1CCCC1</chem>	H	4-pyridyl	551 (M + H)
5N	 <chem>CC(C)CCN(C)CC(C)C</chem>	H	3-pyridyl	553 (M + H)

5O		H	4-pyridyl	553 (M + H)
5P		H	3-pyridyl	483 (M + H)
5Q		H	4-pyridyl	525 (M + H)
5R		H	3-pyridyl	511 (M + H)
5S		H	3-pyridyl	559 (M + H)
5T		H	4-pyridyl	559 (M + H)
5U		H	3-pyridyl	537 (M + H)
5V	-CON(Et) ₂	H		551 (M + H)
5W	-COOMe	6-Cl	4-pyridyl	490 (M + H)
5X	-CON(iBu) ₂	6-Cl	4-pyridyl	587 (M + H)
5Y	-CON(Et) ₂	H		689 (M + H)

5Z	-CON(CH ₂ CH ₂ CN)- cyklohexyl	H	4-pyridyl	576 (M + H)
5AA		H	4-pyridyl	565 (M + H)
5BB	-COOMe	4-Cl	4-pyridyl	490 (M + H)
5CC	-CON(iBu) ₂	4-Cl	4-pyridyl	587 (M + H)
5DD	-CON(Et) ₂	6-Cl	4-pyridyl	531 (M + H)

Příklad 6

10



15 Diizobutylamid kyseliny 2-(3,5-dimethylfenyl)-3-{2-[4-(3-methylizoxazol-5-yl)butylaminol-ethyl]-1H-indol-5-karboxylové

K roztoku diizobutylamidu kyseliny 3-(-aminoethyl)-2-(3,5-dimethylfenyl)-1H-indol-5-karboxylové (vyrobené podle popisu v příkladu 5.1, 83 mg v 2,5 ml suchého CDCl₃) při 0 °C bylo přidáno
 20 240 mg síranu hořečnatého a potom 30,6 mg 4-(3-methylizoxazol-5-yl)-butyraldehydu a směs byla při nízké teplotě míchána. Po 15 min byl přidán chladný roztok borohydridu sodného (30,2 mg v 1,5 ml methanolu) a směs byla míchána dalších 15 min. Potom byla reakce
 25 přerušena přidavkem vody, extrahována ethylacetátem a potom byl methylenchlorid a spojené organické fáze sušeny nad síranem sodným. Čištění koncentráту preparativní TLC na silikagelu

(methylenchlorid:methanol, 9:1) poskytlo v názvu uvedenou sloučeninu (28 mg). $m/e=557$ (M+H).

Výroba syntetických meziproduktů

5 4-(3-methylizoxazol-5-yl)-butyraldehyd

Krok A

Terc.-butylhex-5-inyloxydimethylsilan

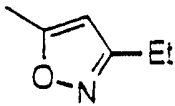
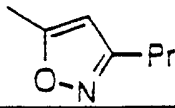
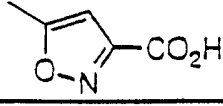
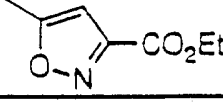
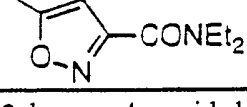
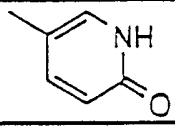
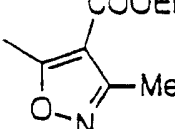
K roztoku hex-5-in-1-olu (1,96 g v 40 ml suchého methylenchloridu) při 0 °C bylo přidáno 3,48 ml tiethylaminu a potom 3,31 g terc.-butyldimethylsilylchloridu a směs byla míchána za mírného zahřívání na pokojovou teplotu. Po 60 hod byla směs filtrována pro odstranění pevných podílů a filtrát zakoncentrován ve vakuu. Čištění bleskovou chromatografií na silikagelu (ethylacetát:hexan, 1:9, potom 1:3) poskytlo v názvu uvedenou sloučeninu (1,62 g).

Krok B

5-[4-terc.-butyldimethylsilanyloxy)butyl]-3-methylizoxazol

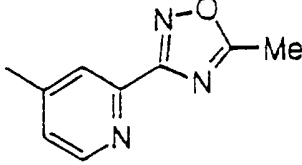
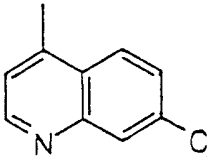
K roztoku terc.-butylhex-5-inyloxydimethylsilanu (1,0 g v 20 ml suchého toluenu) bylo přidáno 530 mg nitroethanu a potom 1,31 ml triethylaminu a 1,1 g 4-chlorfenylizokyanátu a směs byla míchána při pokojové teplotě. Po 1 hod byl obsah nádoby zahříván k varu pod zpětným chladičem na olejové lázni dalších 20 hod a potom ochlazen na pokojovou teplotu a zfiltrován pro odstranění pevných látek. Koncentrace filtrátu ve vakuu a čištění bleskovou chromatografií na silikagelu (ethylacetát:hexan, 1:9, potom 1:2) poskytlo v názvu uvedenou sloučeninu (388 mg).

30 Krok C

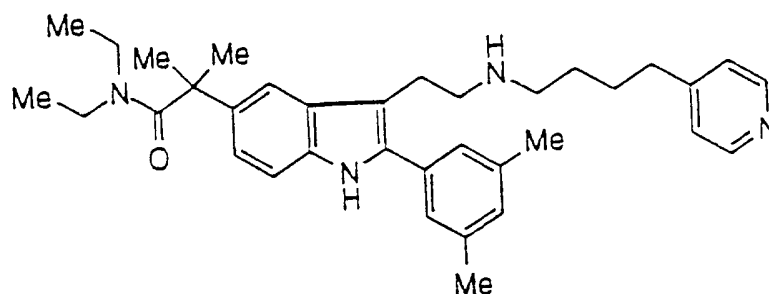
Příklad #	A = (CH ₂) _n	R ₁	m/e
6A	4	4-pyridyl	553 (M + H)
6B	4	3-pyridyl	553 (M + H)
6C	4	6-amino-3-pyridyl	568 (M + H)
6D	4	6-amino-3-pyridyl	583 (M + H)
6E	4	6-methoxy-3-pyridyl	583 (M + H)
6F	4		571 (M + H)
6G	4		585 (M + H)
6H	4		587 (M + H)
6I	4		615 (M + H)
6J	4		642 (M + H)
6K	4	2-kyano-4-pyridyl	578 (M + H)
6L	4		569 (M + H)
6M	4		629 (M + H)
6N	4	2-(CH ₂ NH-Boc)-4-pyridyl	--
6O	4	2-(CH ₂ NH ₂)-4-pyridyl	582 (M + H)
6P	4	6-(SMe)-3-pyridyl	599 (M + H)
6Q	4	5-karboethoxy-3-pyridyl	625 (M + H)
6R	4	6-(NHCOOEt)-3-pyridyl	--
6S	4	2,3,5,6-tetrafluor -4-pyridyl	625 (M + H)
6T	3	3-pyridyl	--

17.07.98

- 73 -

6U	4	6-[NHS(O) ₂ CF ₃]-3-pyridyl	--
6V	4	6-[NHS(O) ₂ CH ₃]-3-pyridyl	646 (M+H)
6W	4	5-kyano-3-pyridyl	—
6X	4		—
6Y	4	3,5-dichlor-4-pyridyl	621 (M+H)
6Z	4		638 (M+H)

15

Příklad 7.1

20

2-[2-(3,5-dimethylfenyl)-3-[2-[4-(pyridin-4-yl)butylamino]-ethyl]-1H-indol-5-yl]-N,N-diethylizobutyramid

25 Krok 7.1A

2-[3-(2-aminoethyl)-2-(3,5-dimethylfenyl)-1H-indol-5-yl]-N,N-diethylizobutyramid

Roztok 4,85 g (23 mmol) 3-chlorpropyl 3,5-dimethylfenylketonu a 6,87 g (27,6 mmol) N,N-diethyl-2-(4-hydrazinfenyl)izobutyramidu v 92 ml absolutního ethanolu byl míchán za varu pod zpětným chladičem 43 hod. Roztok byl potom ochlazen a zakoncentrován ve vakuu. Čištění zbytku bleskovou chromatografií na silikagelu (gradientní eluce 0 -5 % methanolu v methylenchloridu následovaná 95:5:0,5 methylenchlorid-methanol-hydroxid amonný a 92,5:7,5:0,75 methylenchlorid-methanol-hydroxid amonný) poskytlo 873 mg (9,4 %) cihlově červené tuhé pěny s dostatečnou čistotou na TLC 95:5:0,5 CH₂Cl₂-MeOH-konc. NH₄OH. 500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) bylo v souladu s požadovanou strukturou. Hmotnostní spektrum (PB-NH₃/Cl). m/e=406 (M+H).

15

Krok 7.1B

2-[2-(3,5-dimethylfenyl)3-[2-[4-(pyridin-4-yl)butylamino]ethyl]-1H-indol-5-yl]-N,N-diethylizobutyramid

Směs 93,3 mg (0,23 mmol) 2-[3-(2-aminoethyl)-2-(3,5-dimethylfenyl)-1H-indol-5-yl]-N,N-diethylizobutyramidu, 37,7 mg (0,253 mmol) 4-(pyridin-4-yl)butyraldehydu, a 138 mg (1,15 mmol) síranu hořečnatého byla propláchnuta dusíkem a ochlazená v lázni led - methanol na přibližně - 10 °C a postupně bylo stříkačkou přidáváno 0,50 ml CDCl₃. Směs byla míchána pod dusíkem při této teplotě 1 hod. Septum bylo odstraněno na dobu potřebnou k přidání 11,3 mg (0,30 mmol) borohydridu sodného a roztok byl znovu propláchnut dusíkem. Směs byla míchána při teplotě - 10 °C až - 5 °C za postupného přidávání 0,5 ml suchého methanolu a míchání při této teplotě pokračovalo. Po 35 min byla směs rozdělena mezi 5 ml ethylacetátu a 5 ml vody. Ethylacetátová vrstva byla promyta roztokem soli, potom sušena nad síranem sodným, zfiltrována a koncentrována

30

ve vakuu. Zbytek byl čištěn dvěma stupni preparativní TLC na deskách Analtech tapered silica gel GF plates (první vyvíjení směsí 90:10:1 methylenchlorid-methanol-hydroxid amonný a znovu ve směsi methylenchlorid-methanol 90:10). Izolace pruhů produktu poskytla
5 25,7 mg (21 %) zlatavého lesklého zbytku, homogenního na TLC v 92,5:7,5:0,75 CH₂Cl₂-MeOH-konc. NH₄OH. 500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) bylo v souladu s předpokládanou strukturou. Hmotnostní spektrum (ESI): m/e=539 (M+H).

10 Výroba syntetických meziproduktů

Krok A

4-chloro-N-methoxy-N-methylbutyramid

K roztoku 4-chlorbutyrylchloridu (10,0 g v 200 ml suchého
15 methylenchloridu) bylo přidáno 10,4 g N,O-dimethylhydroxylaminhydrochloridu. Směs byla míchána pod dusíkem a udržována pod 25 °C chlazením v ledové lázni podle potřeby a v průběhu 20 min byl po kapkách přidáván triethylamin (29,1 ml), což mělo za následek srážení. Po 1,5 hod při pokojové teplotě byla
20 směs koncentrována ve vakuu. Zbytek byl rozdělen mezi 100 ml diethyletheru a 100 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta dalšími 100 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a vodné frakce byly zpětně extrahovány etherem. Spojené organické fáze byly
25 sušeny nad síranem sodným, zfiltrovány a zakoncentrovány ve vakuu za poskytnutí 10,5 g (90 %) oleje, který měl při měření ¹H NMR (CDCl₃) uspokojivou čistotu. Hmotnostní spektrum (PB-NH₃/Cl): m/e=166 (M+H).

30 Krok B

3-chlorofyl 3,5-dimethylfenylketon

Roztok 10,2 ml (13,9 g; 72 mmol) 5-bromo-m-xyleny v 200 ml bezvodého tetrahydrofuranu byl pod dusíkem míchán při - 78 °C a po kapkách bylo přidáváno 35,8 ml (84 mmol) 2,5 M n-butyllithia v tetrahydrofuranu. Po 15 min při - 78 °C byl přidán roztok 10,0 g (60 mmol) 4-chlor-N-methoxy-N-methylbutyramidu ve 30 ml bezvodého tetrahydrofuranu v průběhu 25 - 30 min. Získaný roztok byl udržován 45 min na - 78 °C a potom byl ohřát krátce na pokojovou teplotu. Reakce byla ukončena přidavkem 40 ml 2 N kyseliny chlorovodíkové a potom byla reakční směs rozdělena mezi ethylacetát a vodu. Organická fáze byla promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a potom nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Organický roztok byl sušen nad síranem sodným, zfiltrován a koncentrován ve vakuu. Bleskovou chromatografií zbytku bylo získáno 8,91 g (70 %) oleje, který měl při měření ^1H NMR (CDCl_3) dostatečnou čistotu.

Krok AA

Chlorid kyseliny ethyl 2-(4-hydrazinfenyl)octové a chlorid kyseliny 2-(4-hydrazinfenyl)octové

Tato sloučenina (směs ethylesteru a karboxylové kyseliny) byla připravena z 13,4 g (75 mmol) ethyl 2-(4-aminofenyl)acetátu, diazotací a redukcí diazoniové soli chloridem cínatým metodou podle L. J. Street, a další, J. Med. Chem., 36, 1529 (1993). Materiál byl získán ve dvou podílech. První podíl se skládal z 6,40 g prášku, teplota tání > 200 °C. Podle měření 400 MHz ^1H NMR (DMSO-d_6) se tento materiál skládal ze směsi karboxylové kyseliny a ethylesteru přibližně v molárním poměru 4:3. Hmotnostní spektrum ($\text{PB-NH}_3/\text{Cl}$): 195 (arylhydrazoniový kationt pro ethylester). Druhý podíl se skládal z 4,60 g prášku, teplota tání > 180 °C. Měření 400 MHz ^1H NMR (DMSO-d_6) se tento materiál skládal ze směsi karboxylové kyseliny

a ethylesteru přibližně v molárním poměru 7:1. Po nastavení složení směsi těchto dvou podílů byl celkový odhadovaný výtěžek 69 %. Protože esterifikace jakékoliv přítomné karboxylové kyseliny probíhá v dalším kroku, jak ester, tak i kyselina reagují za vzniku stejného
5 produktu.

Krok AAA

Ethylester kyseliny (+/-)-2-(4-nitrofenyl)propionové

K roztoku 9,76 g (50 mmol) kyseliny (+/-)-2-(4-
10 nitrofenyl)propionové ve 150 ml absolutního ethanolu bylo přidáno 3,0 ml koncentrované kyseliny sírové. Výsledný roztok byl míchán pod dusíkem za varu pod zpětným chladičem. Po 6 hod byl roztok ochlazen a důkladně míchán za postupného přidávání 250 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného
15 (upozornění na výskyt silného pění). Směs byla potom rozdělena mezi 750 ml ethylacetátu a 500 ml vody. Organická vrstva byla promyta 100 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a potom 100 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného. Organická fáze byla sušena nad síranem hořečnatým,
20 zfiltrována a zakoncentrována ve vakuu za poskytnutí 10,86 g (97 %) oleje, který byl homogenní na TLC 9:1 hexan-EtOAc. 400 MHz ¹NMR (CDCl₃) souhlasilo s předpokládanou strukturou.

Krok BBB

Ethylester kyseliny 2-methyl-2-(4-nitrofenyl)propionové

Suspenze 924 mg (23 mmol) hydridu sodného (60 % v oleji) ve 21 ml suchého N,N-dimethylformamidu byla míchána pod dusíkem na ledové lázni a byl přidán roztok 4,68 g (21 mmol) ethylesteru kyseliny (+/-)-2-(4-nitrofenyl)propionové ve 20,5 ml suchého N,N-
30 dimethylformamidu postupně v průběhu 10 min. V průběhu přidávání se vyvinulo intenzivní fialové zbarvení. Směs byla potom ponechána

ohřát na pokojovou teplotu. Po přibližně 1 hod byla směs opět ochlazena na ledové lázni a po kapkách byl stříkačkou v průběhu 10 min přidán roztok 1,44 ml (3,28 g; 23 mmol) methyljodidu v 5 ml suchého N,N-dimethylformamidu při udržování vnitřní teploty na 10 -
5 15 °C. Směs byla ponechána ohřát na pokojovou teplotu a barva se změnila na hnědou. Po 1 hod bylo přidáno dalších 187 ml (426 mg, 3 mmol) methyljodidu. Další den se směs skládala ze suspenze určitého množství šedavé pevné látky ve zlatě zbarvené tekutině. Tato směs byla důkladně míchána a reakce byla ukončena postupným
10 přidáváním 10 ml 5 % vodného roztoku hydrogensíranu draselného. Směs byla rozdělena mezi 400 ml diethyletheru a 400 ml vody. Organická vrstva byla promyta znovu 3 x 400 ml vody a potom 50 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného. Organická fáze byla potom sušena nad síranem hořečnatým, zfiltrována a koncentrována
15 ve vakuu. Blesková chromatografie zbytku na silikagelu (eluce směsí hexan - EtOAc 19:1) poskytla 4,31 g (87 %) oleje, který byl homogenní na TLC 9:1 hexan-EtOAc. 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) souhlasilo s požadovanou strukturou.

20 Krok CCC

Kyselina 2-methyl-2-(4-nitrofenyl)propionová

Roztok 11 g (24 mmol) kyseliny 2-methyl-2-(4-nitrofenyl)propionové v 1 l 0,5 M hydroxidu draselného v methanolu byl míchán pod dusíkem a zahříván na přibližně 50 °C, kdy bylo
25 postupně přidáno 111 ml vody. Výsledný roztok byl míchán za varu pod zpětným chladičem přes noc a potom koncentrován ve vakuu. Zbytek byl rozdělen mezi ethylacetát - tetrahydrofuran a 0,5 N kyselinu chlorovodíkovou. Vodná vrstva byla také opakovaně extrahována chloroformem. Organické frakce byly sušeny nad síranem
30 hořečnatým a koncentrovány ve vakuu za poskytnutí 9,4 g (94 %) amorfni žlutohnědé pevné látky homogenní na TLC 95:5:0,5 CH₂Cl₂-

MeOH-AcOH. 500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) bylo v souladu s požadovanou strukturou.

Krok DDD

5 N,N-diethyl-2-(4-nitrofenyl)izobutyramid

K 8,36 g (40 mmol) kyseliny 2-methyl-2-(4-nitrofenyl)propionové bylo přidáno 18 ml cyklohexanu a 9 ml thionylchloridu. Směs byla míchána pod dusíkem a zahřívána pod zpětným chladičem. Pevná látka se postupně rozpustila a byl pozorován vývoj plynu. Po 20 hod
10 byl roztok ochlazen a odpařen v proudě dusíku a potom usušen ve vakuu. Zbylá světleoranžová pevná látka byla rozpuštěna v 50 ml bezvodého tetrahydrofuranu a po kapkách přidána k roztoku 9,10 ml (6,43 g, 88 mmol) diethylaminu v 100 ml bezvodého tetrahydrofuranu a směs byla míchána v lázni led - methanol při přibližně - 10 až
15 - 15 °C. Po ukončení přidávání, které bylo doprovázeno srážením byla směs ponechána postupně ohřát na pokojovou teplotu. Po dvou dnech byla směs koncentrována ve vakuu a zbytek byl rozdělen mezi 250 ml ethylacetátu a 200 ml vody. Organická fáze byla dále promyta vodou, potom nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného
20 a nakonec roztokem soli. Ethylacetátový roztok byl sušen nad síranem hořečnatým, zfiltrován a koncentrován ve vakuu. Zbylý olej byl čištěn bleskovou chromatografií na silikagelu (eluze směsí hexan - ethylacetát 6:1 a potom 5:1) za získání 9,45 g (85 %) bleděžluté pevné látky, teplota tání 59,5 - 61 °C homogenní na TLC 2:1 hexan-EtOAc.
25 500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) bylo v souladu s požadovanou strukturou. Hmotnostní spektrum (PB-NH₃/Cl): m/e=265 (M+H).

Krok EEE

2-(4-aminofenyl)-N,N-diethylizobutyramid

30 Směs 9,38 g (35,5 mmol) N,N-diethyl-2-(4-nitrofenyl)izobutyramidu, 400 mg 10 % paladia na uhlí a 120 ml

absolutního ethanolu byla protřepávána s vodíkem (tlak vodíku na počátku 324 kPa) v tlakové nádobě po dobu 22 hod. Katalyzátor byl odstraněn filtrací přes křemelinu pod dusíkem a filtrační koláč byl promyt dalším ethanolem. Koncentrace filtrátu ve vakuu poskytla 8,5 g
5 (100 %) bělavé pevné látky, teplota tání 89 - 90 °C; homogenní na TLC 98:2 CH₂Cl₂-MeOH. 500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) bylo v souladu s požadovanou strukturou. Hmotnostní spektrum (PB-NH₃/Cl): m/e=235 (M+H).

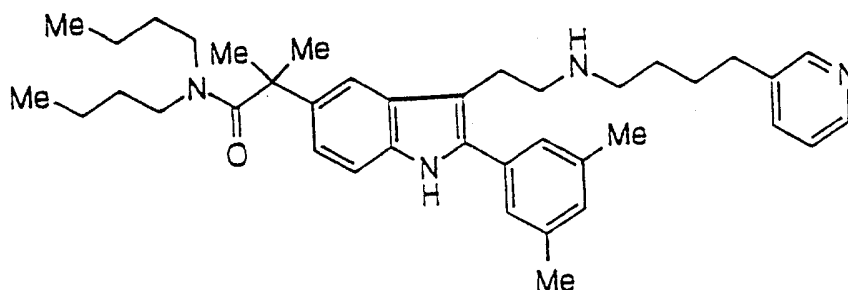
10 Krok FFF

N,N-diethyl-2-(4-hydrazinfenyl)izobutyramid

K 8,5 g (35,5 mmol) 2-(4-aminofenyl)-N,N-diethylizobutyramidu bylo přidáno 35,5 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a směs byla míchána do získání homogenního roztoku. Ten byl potom míchán
15 v lázni led - aceton při teplotě - 10 až - 5 °C a po kapkách byl v průběhu 25 min přidán roztok 2,55 g (36,9 mmol) dusitanu sodného v 13,5 ml vody. Míchání pokračovalo při této teplotě ještě další hodinu. Směs byla udržována v chladu a přidána po malých částech v průběhu 1 hod k roztoku 40,1 g (178 mmol) dihydrátu chloridu
20 cínatého v 28,5 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové míchané pod dusíkem v lázni led - aceton (přibližně - 10 °C). Po ukončení přidávání pokračovalo míchání v chladicí lázni po dobu 1 hod. Směs byla potom ponechána ohřát téměř na pokojovou teplotu za důkladného míchání, čímž vznikl homogenní roztok. Roztok byl
25 rozdělen mezi 500 ml ethylacetátu a 50 ml vody. Ethylacetátová vrstva byla promyta dalšími 50 ml vody a potom bylo opatrně přidáno 500 ml polonasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Směs byla opatrně míchána za vzniku značného množství plynu a srážení. Hustá směs byla před oddělením fází zfiltrována. Ethylacetátová fáze
30 byla promyta 50 ml roztoku soli, potom sušena nad síranem hořečnatým, zfiltrována a koncentrována ve vakuu při pokojové

teplotě. Tím bylo získáno 7,04 g (80 %) poněkud lepivé oranžové pevné látky, která byla na TLC, NMR a hmotnostní spektroskopii nejasně definována, ale vhodná pro použití v dalším kroku.

5 Příklad 7.2



10 2-[2-(3,5-dimethylfenyl)-3-[2-[4-(pyridin-3-yl)butylamino]-ethyl]-1H-indol-5-yl]-N,N-diethylizobutyramid

Krok 7.2A

15 Ethylester kyseliny 2-[2-(3,5-dimethylfenyl)-3-[2-[4-(pyridin-3-yl)butylamino]-ethyl]-1H-indol-5-yl]-2-methylpropionové

Suchá baňka obsahující 3,00 g (7,93 mmol) ethylesteru kyseliny 2-[3-(2-aminoethyl)-2-(3,5-dimethylfenyl)-1H-indol-5-yl]-2-methylpropionové (vyrobené podle popisu v příkladu 7.1 krok A), 4,76 g (39,7 mmol) bezvodého MgSO_4 a magnetickou míchací tyčinku byla opatřena septem a jehlovým adaptérem vedoucím k ventilu Firestone. Baňka byla důkladně propláchnuta dusíkem a směs byla ochlazená na lázni led - methanol na - 10 až - 5 °C a důkladně míchána za postupného přidávání 1,32 g (8,88 mmol) 4-(pyridin-3-yl)butyraldehydu v 15 ml suchého CDCl_3 stříkačkou v průběhu 10 až 15 min. Výsledná směs byla míchána pod dusíkem při - 10 až - 5 °C 40 až 45 min. Potom bylo septum odstraněno na dobu nezbytnou pro přidání 390 mg (10,3 mmol) borohydridu sodného. Směs byla míchána pod dusíkem při - 10 až - 5 °C a v průběhu několika minut byl

stříkačkou po kapkách přidán suchý methanol (10 ml). Po 30 min byla směs z chladicí lázně odstraněna a rozdělena mezi 90 ml EtOAc a 90 ml H₂O. Organická vrstva byla promyta 2 x 30 ml roztoku soli a potom sušena nad bezvodým síranem sodným. Filtrovaný roztok byl
5 koncentrován ve vakuu a zbytek byl čištěn bleskovou chromatografií na silikagelu (gradientová eluce 0 - 10 % MeOH v CH₂Cl₂). Frakce obsahující produkt a malé množství nezreagovaného výchozího materiálu byly spojeny a koncentrovány za získání 3,00 g světle
10 béžové tuhé pěny, která byla přímo použita v dalším kroku bez dalšího čištění nebo charakterizace.

Krok 7.2B

Ethylester kyseliny 2-[3-[2-[benzyloxykarbonyl]-4-(pyridin-3-yl)butylamino]ethyl]-2-(3,5-dimethylfenyl)-1H-indol-5-yl]-2-
15 methylpropionové

Roztok 3,00 g (teoretické maximum 5,86 mmol) surového ethylesteru kyseliny 2-[2-(3,5-dimethylfenyl)-3-[2-[4-(pyridin-3-yl)butylamino]-ethyl]-1H-indol-5-yl]-2-methylpropionové v 30 ml suchého CH₂Cl₂ bylo mícháno pod dusíkem za chlazení v lázni suchý
20 led - aceton. K tomuto roztoku bylo stříkačkou přidáno 1,106 ml (820 mg, 6,36 mmol) N,N-diizopropylethylaminu. Potom bylo po kapkách stříkačkou v průběhu 5 až 10 min přidáno 956 µl (1,14 g, 6,36 mmol) benzylchloroformátu. Po 20 min byl roztok z chladicí lázně odstraněn a byl ponechán ohřát na pokojovou teplotu. Po dvou hodinách byl
25 roztok zředěn 50 ml CH₂Cl₂, převeden do oddělené baňky a třepán s 80 ml H₂O. Organická fáze byla sušena nad síranem hořečnatým, filtrována a koncentrována ve vakuu. Blesková chromatografie získané gumy na silikagelu (gradientová eluce 0,2 - 2 % MeOH v CH₂Cl₂) poskytla 2,81 g (v krocích 1 a 2 celkem 55 %) bledě
30 zlatožluté gumy, která byla homogenní na TLC 95:5 CH₂Cl₂-MeOH. 500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) bylo z důvodu přítomnosti rotamerů

komplexní, ale zdálo se odpovídat požadované struktuře. Hmotnostní spektrum (ESI): $m/e=646$ ($M+H$)⁺.

Krok 7.2C

5 Kyselina 2-[3-[2-[benzyloxykarbonyl-[4-(pyridin-3-yl)butyl]amino]ethyl]-2-(3,5-dimethylfenyl)-1H-indol-5-yl]-2-methylpropionová

Směs 2,78 g (4,30 mmol) ethylesteru kyseliny 2-[3-[2-[benzyloxykarbonyl-[4-(pyridin-3-yl)butyl]amino]ethyl]-2-(3,5-dimethylfenyl)-1H-indol-5-yl]-2-methylpropionové v 43,0 ml (21,5 mmol) 0,5 M KOH v MeOH a 25 ml THF bylo mícháno pod dusíkem a zahříváno k varu pod zpětným chladičem. K výslednému roztoku bylo postupně přidáno 18 ml vody a roztok byl udržován za varu pod zpětným chladičem 39 hod. Potom byl ochlazen a koncentrován na malý objem, přičemž docházelo ke srážení. Směs byla smísena s 10,75 ml (21,5 mmol) 2 N HCl a míchána dalších několik minut. Pevná látka byla shromážděna na filtru a důkladně promyta vodou. Po sušení prosáváním v atmosféře dusíku byla pevná látka rozetřena a promyta diethyletherem a sušena ve vakuu za poskytnutí 2,43 g (92 %) krémově zbarveného prášku, teplota tání 152 - 154 °C (částečný rozklad) homogenní na TLC 90:10 CH₂Cl₂-MeOH. 500 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆) bylo v souladu s požadovanou strukturou. Hmotnostní spektrum (ESI): $m/e=618$ ($M+H$)⁺.

Krok 7.2D

25 Benzylester kyseliny [2-[5-(1-dibutylkarbamoyl-1-methylethyl)-2-(3,5-dimethylfenyl)-1H-indol-3-yl]ethyl]-[4-(pyridin-3-yl)butyl]karbamové

Roztok 92,7 mg (0,15 mmol) kyseliny 2-[3-[2-[benzyloxykarbonyl-[4-(pyridin-3-yl)butyl]amino]ethyl]-2-(3,5-dimethylfenyl)-1H-indol-5-yl]-2-methylpropionové, 83,2 mg (0,16 mmol) činidla PyBOP a 0,151 ml (116 mg; 0,9 mmol) triethylaminu v 0,750 ml suchého CH₂Cl₂ bylo mícháno při pokojové teplotě

v uzavřené baňce 2 dny. Roztok byl potom rozdělen mezi 10 ml EtOAc a 10 ml 0,5 N HCl. Organická fáze byla promyta 10 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a potom 5 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného. Fáze EtOAc byla
5 potom sušena síranem hořečnatým, zfiltrována a koncentrována ve vakuu při pokojové teplotě. Zbytek byl čištěn preparativní TLC na šesti deskách Analtech tapered silica gel plates (20 x 20), které byly vyvíjeny ve směsi 95:5 CH₂Cl₂-MeOH. Pruh produktu z každé desky byl izolován, spojen a extrahován směsí 95:5 CH₂Cl₂-MeOH.
10 Koncentrací extraktů ve vakuu bylo získáno 85,2 mg (78 %) světle zlatožluté gumy, která byla homogenní na TLC 95:5 CH₂Cl₂-MeOH. 500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) bylo komplexní v důsledku přítomnosti rotamerů, ale odpovídalo požadované struktuře. Hmotnostní spektrum (ESI): m/e 729,7 (M+H).

15

Krok 7.2E

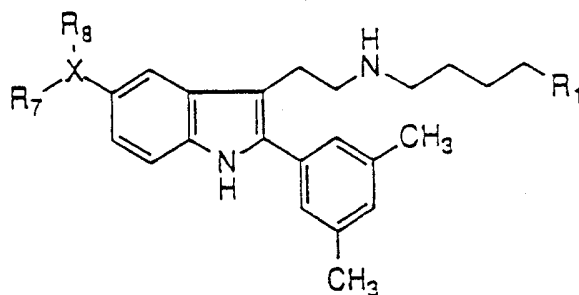
2-[2-[3,5-dimethylfenyl]-3-[2-4-(pyridin-3-yl)-butylamino]ethyl]-1H-indol-5-yl]-N,N-dibutylizobutyramid

Směs 76,5 mg (0,105 mmol) benzylesteru kyseliny [2-[5-(1-
20 dibutylkarbamoyl-1-methylethyl)-2-(3,5-dimethylfenyl)-1H-indol-3-yl]ethyl]-[4-(pyridin-3-yl)butyl]karbamové, 40 mg 10 % paladia na uhlí, 4 ml absolutního EtOH a 4 ml EtOAc bylo třepáno s vodíkem (přibližně 324 kPa) v tlakové nádobě po dobu 6 hod. Katalyzátor byl odstraněn filtrací přes celit pod dusíkem a filtrát byl koncentrován ve vakuu při
25 pokojové teplotě. Zbytek byl čištěn preparativní TLC na čtyřech deskách Analtech tapered silica gel plates (20 x 20), které byly vyvíjeny směsí 92,5:5,5:0,75 CH₂Cl₂-MeOH-koncentrovaný NH₄OH. Pruhy produktu z každé desky byly izolovány, spojeny a extrahovány směsí 92,5:7,5:0,75 CH₂Cl₂-MeOH-koncentrovaný NH₄OH.
30 Koncentrací extraktů ve vakuu bylo získáno 51,4 mg (82 %) bleděžluté tuhé gumy homogenní na TLC v 92,5:5,5:0,75 CH₂Cl₂-MeOH-

koncentrovaný NH_4OH . 500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) bylo v souladu s požadovanou strukturou. Hmotnostní spektrum (ESI): m/e 595,6 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

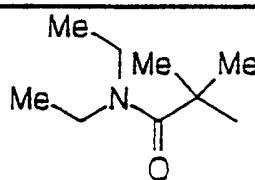
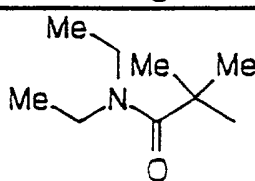
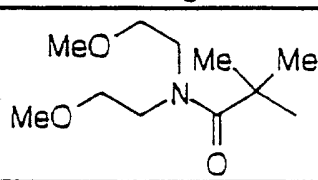
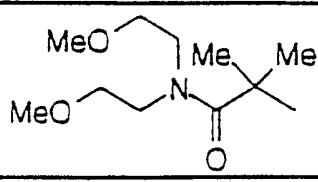
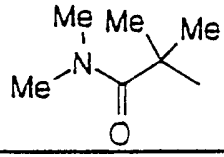
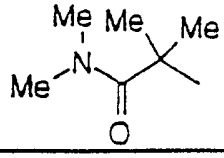
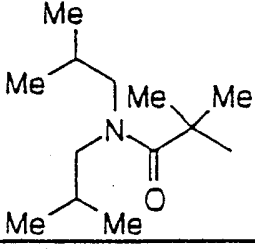
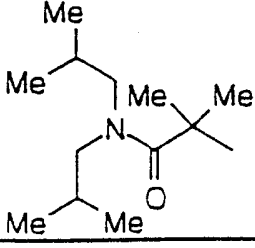
Postupem podobným postupu popisovanému v příkladech 7.1 a
5 7.2 byly připraveny následující sloučeniny:

10



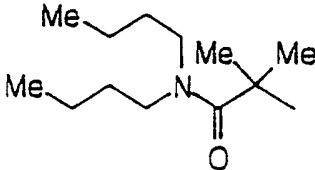
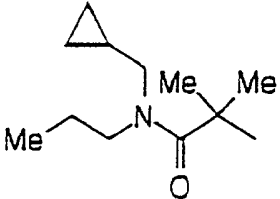
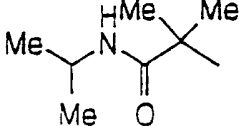
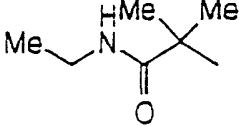
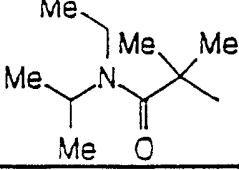
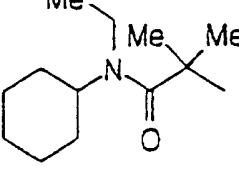
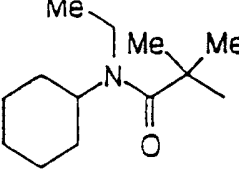
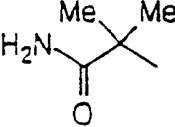
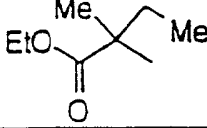
17.07.98

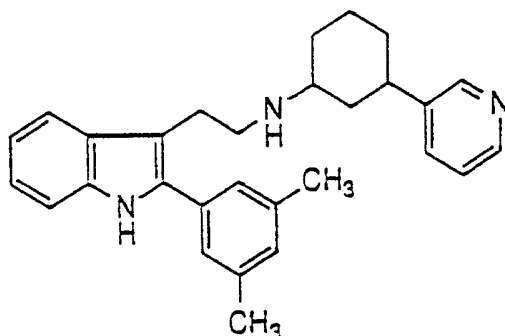
- 86 -

Příklad #	X-R7,R8	R ₁	m/e
7A		4-pyridyl	539 (M + H)
7A		3-pyridyl	539 (M + H)
7B		3-pyridyl	599 (M + H)
7C		4-pyridyl	599 (M + H)
7D		4-pyridyl	511 (M + H)
7E		3-pyridyl	511 (M + H)
7F		4-pyridyl	595 (M + H)
7G		3-pyridyl	595 (M + H)

17.07.98

- 87 -

7H		4-pyridyl	595 (M + H)
7I		3-pyridyl	579 (M + H)
7J		3-pyridyl	525 (M + H)
7K		3-pyridyl	511 (M + H)
7L		3-pyridyl	553 (M + H)
7M		3-pyridyl	593 (M + H)
7N		4-pyridyl	593 (M + H)
7O		3-pyridyl	483 (M + H)
7P		4-pyridyl	526 (M + H)

Příklad 8

5

{2-[2-(3,5-dimethylfenyl)-1H-indol-3-yl]ethyl}-(3-pyridin-3-yl-cyklohexyl)amin

K roztoku 3-pyridin-3-yl-cyklohexanonu (30 mg v 1,5 ml suchého
 10 CDCl_3) byl při 0 °C přidán roztok 2-[2-(3,4-dimethoxyfenyl)-1H-indol-3-yl]-ethylaminu (45 mg v 1 ml suchého CDCl_3) a potom 206 mg síranu hořečnatého a směs byla při nízké teplotě míchána. Po 15 min bylo přidáno 26 mg borohydridu sodného a potom 1,0 ml methanolu a směs byla míchána dalších 30 min. Potom byla reakce přerušena přidavkem
 15 2 N kyseliny chlorovodíkové a odpařena dosucha. Čištění koncentráту preparativní TLC na silikagelu (methylenchlorid:methanol, 9:1) poskytlo v názvu uvedenou sloučeninu (8,4 mg).

Výroba syntetických meziproduktů

20 3-pyridin-3-yl-cyklohexanon

Krok A

3-pyridin-3-yl-cyklohex-2-enon

K roztoku 3-ethoxy-2-cyklohexen-1-onu (1,4 g v 10 ml suchého
 25 tetrahydrofuranu) bylo přidáno 1,58 g 4-brompyridinu a směs byla důkladně míchána při - 78 °C. K této směsi bylo po kapkách přidáváno terc.-butyllithium (11,8 ml 1,7 M roztok v pentanu) a reakce byla ponechána probíhat při nízké teplotě. Po dvou hodinách byla reakce

přerušena přidavkem 2 N kyseliny chlorovodíkové a zahřívána pod zpětným chladičem 14 hod. Potom byla směs ochlazená a neutralizována na pH 7 opatrným přidáváním 1 N hydroxidu sodného. Směs byla potom extrahována methylenchloridem a organická fáze
 5 sušena nad síranem sodným. Čištění koncentráту bleskovou chromatografií na silikagelu (ethylacetát:hexan, 1:1, 2:1) poskytlo v názvu uvedenou sloučeninu (1,37 g).

Krok B

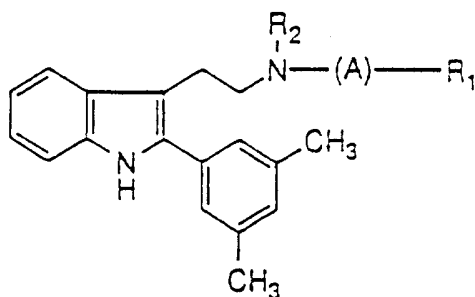
10 3-pyridin-3-yl-cyklohexanon

K roztoku 3-pyridin-3-yl-cyklohex-2-enonu (1,25 g v 50 ml ethanolu) bylo přidáno 164 mg platinového oxidového katalyzátoru a směs byla umístěna do atmosféry vodíku při 276 kPa. Po 2 hod byl katalyzátor odstraněn filtrací a filtrát byl koncentrován ve vakuu.

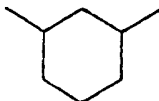
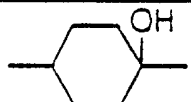
15 Čištění zbytku bleskovou chromatografií na silikagelu (ethylacetát:hexan, 1:1) poskytlo v názvu uvedenou sloučeninu (427 mg).

Postupem podobným postupu popsanému v příkladu 8 byly připraveny následující sloučeniny:

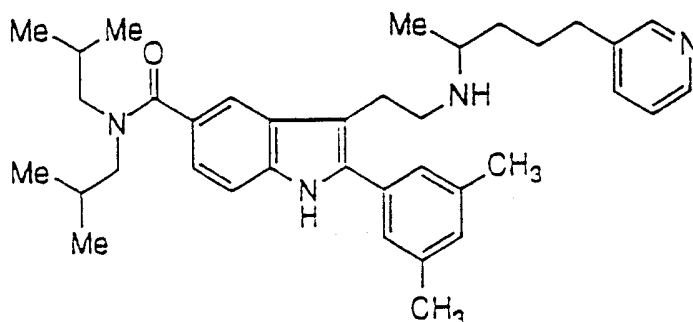
20



Příklad #	(A)	R ₂	R ₁	m/e
8A	-CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -4-(fenyl-4-OMe)	4-pyridyl	532 (M + H)

8B	-CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₄ - (fenyl-4-OH)	4-pyridyl	518 (M + H)
8C	-CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ CH ₂ -	-H	4-pyridyl	426 (M + H)
8D		-H	3-pyridyl	424 (M + H)
8E		-H	3-pyridyl	410 (M + H)
8F		-H	3-pyridyl	440 (M + H)

10

Příklad 9.1

15

Diizobutylamid kyseliny 2-(3,5-dimethylfenyl)-3-[2-(1-methyl-4-pyridin-3-yl-butylamino)ethyl]-1H-indol-5-karboxylové

20 Krok 9.1A

Ethylester kyseliny 3-(2-terc.-butoxykarbonylaminoethyl)-2-(3,5-dimethylfenyl)-1H-indol-5-karboxylové

25 K roztoku ethylesteru kyseliny 3-(2-aminoethyl)-2-(3,5-dimethylfenyl)-1H-indol-5-karboxylové (připravenému podle popisu v příkladu 5.1, 1,5 g v 30 ml suchého tetrahydrofuranu) při 0 °C byl přidán roztok di-terc.-butyldikarbonátu (1,9 g v 3 ml tetrahydrofuranu) a potom vodný roztok uhličitanu draselného (1 g v 10 ml vody)

- a výsledná suspenze byla důkladně míchána při 0 °C. Po 12 min byla reakce ukončena přidavkem nadbytečného nasyceného vodného roztoku chloridu amonného a extrahována ethylacetátem. Organická část byla sušena nad síranem sodným a koncentrována ve vakuu.
- 5 Výsledná pevná látka byla postupně promyta methylenchloridem, hexanem a ethylacetátem za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny (1,77 g).

Krok 9.1B

- 10 Kyselina 3-(2-terc.-butoxykarbonylaminoethyl)-2-(3,5-dimethylfenyl)-1H-indol-5-karboxylová

- K suspenzi ethylesteru kyseliny 3-(2-terc.-butoxykarbonylaminoethyl)-2-(3,5-dimethylfenyl)-1H-indol-5-karboxylové (830 mg v 50 ml methanolu) bylo přidáno 8 ml 1,25 N hydroxidu sodného a směs byla
- 15 na olejové lázni zahřáta na 75 °C. Po 5,5 hod byly přidány další 3 ml 1,25 N hydroxidu sodného a reakce byla ponechána probíhat další 2 hod. V tomto čase byla směs ochlazena na pokojovou teplotu a reakce byla zastavena přidavkem pufru pH 2. Směs byla extrahována ethylacetátem, promyta nasyceným roztokem chloridu
- 20 amonného a organická část sušena nad síranem sodným. Koncentrace ve vakuu poskytla surovou kyselinu v kvantitativním výtěžku.

Krok 9.1C

- 25 Terc.-butylester kyseliny {2-[5-diizobutylkarbamoyl-2-(3,5-dimethylfenyl)-1H-3-yl]ethyl}karbamové

- K roztoku kyseliny 3-(2-terc.-butoxykarbonylaminoethyl)-2-(3,5-dimethylfenyl)-1H-indol-5-karboxylové (200 mg v 12 ml methylenchloridu) bylo přidáno 104 mg 1-hydroxybenztriazolu a potom 118 mg hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu
- 30 a směs byla míchána při pokojové teplotě. Po 30 min bylo přidáno

0,35 ml diizobutylaminu a směs byla míchána 14 hod při pokojové teplotě. Reakční směs byla potom koncentrována ve vakuu a čištěna bleskovou chromatografií na silikagelu (hexan:ethylacetát, 2:1) za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny (230 mg).

5

Krok 9.1D

Diizobutylamid kyseliny 3-(2-aminoethyl)-2-(3,5-dimethylfenyl)-1H-indol-5-karboxylové

K roztoku terc.-butylesteru kyseliny {2-[5-diizobutylkarbamoyl-2-(3,5-dimethylfenyl)-1H-indol-3yl]ethyl}karbamové (230 mg v 12 ml methylenchloridu) při 0 °C bylo přidáno 0,55 ml anisolu a potom 3,4 ml kyseliny trifluoroctové a směs byla míchána při 0 °C. Po 1 hod byla směs koncentrována ve vakuu a zbylá kyselina byla odstraněna azeotropní destilací s toluenem. Čištění koncentrátu bleskovou chromatografií na silikagelu (methylenchlorid:methanol:hydroxid amonný, 90:8:1) poskytlo v názvu uvedenou sloučeninu (173 mg).

15

Krok 9.1E

Diizobutylamid kyseliny 2-(3,5-dimethylfenyl)-3-[2-(1-methyl-4-pyridin-3-yl-butylamino)ethyl]-1H-indol-5-karboxylové

20

K roztoku diizobutylamidu kyseliny 2-(2-aminoethyl)-2-(3,5-dimethylfenyl)-1H-indol-5-karboxylové (142 mg v suchém methanolu) bylo přidáno 19 mg 5-pyridin-3-yl-pentan-2-onu a pH bylo nastaveno na 6 přidavkem kyseliny trifluoroctové. K této směsi bylo přidáno přibližně 10 mg molekulárních sít 0,3 nm a potom 27 mg kyanoborohydridu sodného. pH bylo nastavováno příležitostně kyselinou trifluoroctovou v průběhu 36 hod pro udržení pH 6. Reakce byla potom ukončena přidavkem vodného roztoku uhličitanu draselného a směs byla extrahována ethylacetátem. Organická část byla postupně promyta vodným roztokem uhličitanu draselného a

25

30

roztokem soli, potom sušena nad síranem sodným. Purifikace koncentrátu bleskovou chromatografií na silikagelu (methylenchlorid:methanol:hydroxid amonný, 90:8:1) poskytla v názvu uvedenou sloučeninu (32 mg) [m/e = 567 (M+H)] a nezreagovaný amin
5 (115 mg).

Výroba syntetických meziproduktů

Krok A

10 4-pyridin-3-yl-butyraldehyd

K roztoku oxalylchloridu (0,74 ml v 5 ml suchého methylenchloridu) byl přidán při - 78 °C roztok methylsulfoxidu (0,90 ml v 5 ml methylenchloridu) a směs byla míchána 15 min při nízké teplotě. Byl přidán roztok 4-pyridin-3-yl-butan-1-olu (připravený stejně
15 jako bylo popsáno v příkladu 2.1, 820 mg v 10 ml methylenchloridu) a reakce byla ponechána probíhat dalších 45 min a potom bylo přidáno 4 ml triethylaminu a směs ponechána ohřát na pokojovou teplotu. Po 35 min byl přidán nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného a směs byla extrahována methylenchloridem. Organická část
20 byla promyta nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, sušena nad síranem sodným a koncentrována ve vakuu za poskytnutí surové v názvu uvedené sloučeniny (813 mg).

Krok B

25 5-pyridin -3-yl-pentan-2-ol

K roztoku methylmagnesiumbromidu (0,75 ml 3 M roztoku (diethylether) v 3,5 ml suchého tetrahydrofuranu) při 0 °C byl přidán roztok 4-pyridin-3-yl-butyraldehydu (133 mg v 1 ml tetrahydrofuranu) a směs byla míchána při nízké teplotě. Po 30 min byla reakce
30 ukončena přidavkem nasyceného chloridu amonného a extrahována

ethylacetátem. Organická část byla promyta nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, sušena nad síranem sodným a koncentrována ve vakuu. Čištění bleskovou chromatografií na silikagelu (methylenchlorid:methanol, 95:5) poskytlo v názvu
5 uvedenou sloučeninu (71 mg).

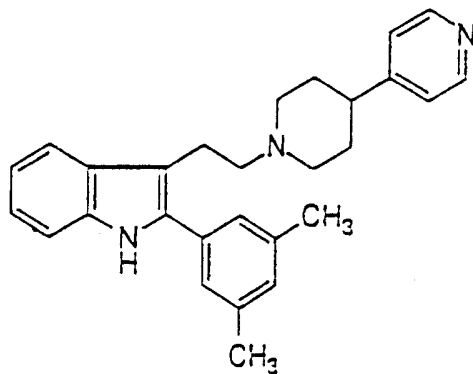
Krok C

5-pyridin-3-yl-pentan-2-on

K roztoku oxalychloridu (0,060 ml v 1 ml suchého
10 methylenchloridu) byl přidán při - 78 °C roztok methylsulfoxidu (0,075 ml v 0,25 ml methylenchloridu) a směs byla míchána při nízké teplotě 18 min. Roztok 5-pyridin-3-yl-pentan-2-olu (71 mg v 1 ml methylenchloridu) byl přidán a reakce byla ponechána pokračovat 40 min a potom bylo přidáno 0,35 ml triethylaminu a směs byla
15 ponechána ohřát na pokojovou teplotu. Po 35 min byla přidána voda a směs byla extrahována methylenchloridem. Organická část byla promyta nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, sušena nad síranem sodným a koncentrována ve vakuu. Čištěním zbytku bleskovou chromatografií na silikagelu (methylenchlorid:methanol,
20 96:4) byla získána v názvu uvedená sloučenina (61 mg).

Příklad 9.2

25



1-{2-[2-(3,5-dimethylfenyl)-1H-indol-3-yl]ethyl}-1,2,3,4,5,6-hexahydro-[4,4']bipyridinyl

Krok 9.2A

5 1-[2-(3,5-dimethylfenyl)-1H-indol-3-yl]-2-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[4,4']bipyridinyl-1-yl)ethan-1,2-dion

K roztoku 2-(3,5-dimethylfenyl)-1H-indolu (200 mg v 2 ml suchého methylenchloridu) bylo po kapkách přidáno 0,083 ml oxalylchloridu a směs byla míchána při pokojové teplotě. Po 1 hod
10 bylo přidáno 213 mg 1,2,3,4,5,6-hexahydro-[4,4']bipyridinyldihydrochloridu a potom 1,5 ml methylenchloridu a 0,567 ml triethylaminu a směs byla dále míchána při pokojové teplotě. Po 4 hod byla reakční směs zředěna ethylacetátem a postupně promyta vodou, nasyceným vodným roztokem chloridu
15 amonného a roztokem soli. Organická část byla sušena nad síranem sodným a koncentrát čištěn bleskovou chromatografií na silikagelu (methylenchlorid:methanol, 96:4) za získání v názvu uvedené sloučeniny (148 mg).

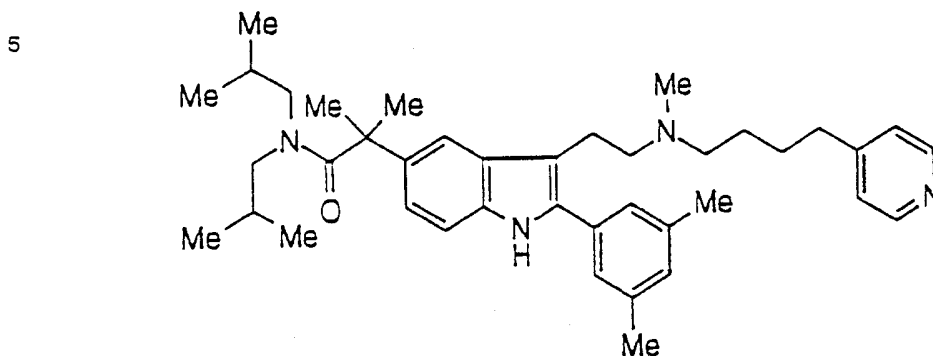
20 Krok 9.2B

1-{2-[2-(3,5-dimethylfenyl)-1H-indol-3-yl]ethyl}-1,2,3,4,5,6-hexahydro-[4,4']bipyridinyl

K roztoku 1-[2-(3,5-dimethylfenyl)-1H-indol-3-yl]-2-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[4,4']bipyridinyl-1-yl)ethan-1,2-dionu (148 mg v suchém
25 tetrahydrofuranu bylo po kapkách přidáno 2,71 ml 1 M roztoku lithiualuminiumhydridu v tetrahydrofuranu a směs byla zahřívána pod zpětným chladičem v olejové lázni. Po 1,5 hod byla směs ochlazena a reakce byla zastavena postupným přidáním 30 ml vody a 4 ml hydroxidu amonného a 25 ml ethylacetátu. Směs byla filtrována
30 pro odstranění pevných podílů. Organická část byla promyta roztokem

solí, sušena nad síranem hořečnatým a koncentrována ve vakuu za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny (71 mg). $m/e = 410$ (M+H).

Příklad 9.3

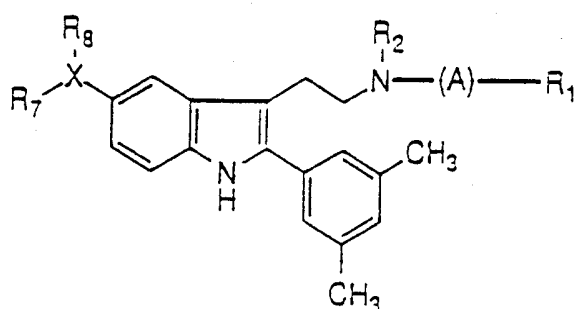


2-[2-(3,5-dimethylfenyl)-3-[2-[methyl-[4-(pyridin-4-yl)butyl]amino]ethyl]-1H-indol-5-yl]-N,N-dibutylizobutyramid

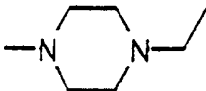
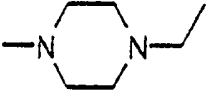
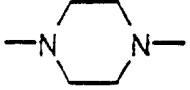
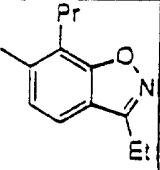
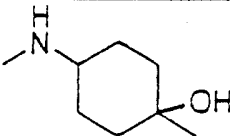
Suchá baňka obsahující 67 mg (0,113 mmol) 2-[2-(3,5-dimethylfenyl)-3-[2-[methyl-[4-(pyridin-4-yl)butyl]amino]ethyl]-1H-indol-5-yl]-N,N-dibutylizobutyramidu (připraveného podle příkladu 7.2), 33,9 mg (1,3 mmol) paraformaldehydu a 100 mg práškových molekulárních sít 0,3 nm byla opatřena septem a důkladně propláchnuta dusíkem. Potom bylo přidáno 2,65 ml MeOH a 65,2 μ l (67,8 mg, 1,13 mmol) ledové kyseliny octové a směs byla míchána 35 min při pokojové teplotě. Potom bylo přidáno 28,4 mg (0,452) kyanoborohydridu sodného a po dalších 20 min 2,5 ml bezvodého THF. Po několika minutách ukázala TLC úplný průběh reakce. Potom byla směs zfiltrována a filtrát byl třepán v oddělené nálevce s roztokem soli. Vodná fáze byla extrahována ještě 3 x CH_2Cl_2 . Spojené organické frakce byly sušeny nad Na_2SO_4 , filtrovány a koncentrovány ve vakuu. Zbytek byl čištěn bleskovou chromatografií na silikagelu (gradientová eluce 99:1:0,1 až 95:5:0,5 CH_2Cl_2 -MeOH-koncentrovaný NH_4OH) za získání 31,1 mg (45 %) v názvu uvedené sloučeniny jako sklovité hmoty homogenní na TLC 95:5:0,5 CH_2Cl_2 -MeOH-konc. NH_4OH . 500

MHz ^1H NMR (CDCl_3) bylo v souladu s požadovanou strukturou. $m/e = 609,5$ ($M+H$).

Podobným způsobem jako způsob popsáný v příkladech 9.1, 9.2 a 9.3 byly připraveny následující sloučeniny.



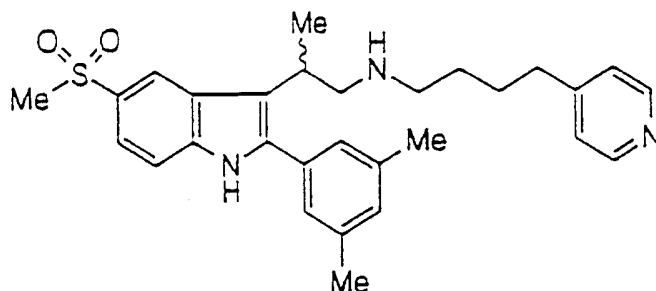
Příklad #	$-\text{N}(\text{R}_2)-(\text{A})-$	XR_7, R_8	R_1	m/e
9A		$-\text{NH}-\text{CO}-\text{N}(\text{Et})_2$	3-pyridyl	596 ($M + H$)
9B		$-\text{NH}-\text{CO}-\text{N}(\text{Et})_2$	3-pyridyl	568 ($M + H$)
9C		$-\text{NH}-\text{CO}-$ (4-morfolin)	3-pyridyl	610 ($M + H$)
9D		$-\text{NH}-\text{CO}-$ (4-morfolin)	3-pyridyl	582 ($M + H$)
9E		$-\text{NH}-\text{CO}-\text{N}(\text{Et})_2$	3-pyridyl	524 ($M + H$)

9F		-H	3-pyridyl	425 (M + H)
9G		-H	4-pyridyl	425 (M + H)
9H		-H	4-pyridyl	411 (M + H)
9I	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	-COOEt		582 (M + H)
9J		C(O)N- (iBu) ₂	4-pyridyl	595 (M + H)
9K	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	C(O)N- (iBu) ₂	3-pyridyl	555 (M + H)
9L	-NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ -	C(O)N- (iBu) ₂	3-pyridyl	553 (M + H)
9M	-NH- CH(Me)CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	C(O)N- (iBu) ₂	4-pyridyl	567 (M + H)
9N	(cis) -NHCH ₂ CH=CH-	C(O)N- (iBu) ₂	3-pyridyl	537 (M + H)
9N	(trans) -NHCH ₂ CH=CH-	C(O)N- (iBu) ₂	3-pyridyl	537 (M + H)
9O	-NHCH ₂ CH ₂ CH(Me)-	C(O)N- (iBu) ₂	4-pyridyl	553 (M + H)
9P	-NHCH ₂ CH ₂ CH(Me)-	C(O)N- (iBu) ₂	3-pyridyl	553 (M + H)
9Q	-NHCH ₂ CH ₂ -O-CH ₂ -	C(O)N- (iBu) ₂	3-pyridyl	555 (M + H)
9R	-N(Et)- CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	C(Me) ₂ - C(O)N- (iBu) ₂	4-pyridyl	

9S	-NHCH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ - CH ₂ -	C(O)N- (iBu) ₂	3-pyridyl	567 (M+H)
9T	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ - CH(CH ₃)-	C(O)N- (iBu) ₂	4-pyridyl	567 (M+H)
9U	-NHCH ₂ CH ₂ - CH(CH ₃)CH ₂ -	C(O)N- (iBu) ₂	3-pyridyl	567 (M+H)
9V	-NHCH(CH ₃)CH ₂ -	C(O)N- (iBu) ₂	3-pyridyl	539 (M+H)
9W	-N(Me)- CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	C(O)N- (Et) ₂	4-pyridyl	—
9X	-NHC(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂ - CH ₂ -	C(O)N- (iBu) ₂	3-pyridyl	581 (M+H)
9Y	-NHC(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂ - CH(OH)-	C(O)N- (iBu) ₂	3-pyridyl	597 (M+H)
9Z	-NHC(CH ₃) ₂ CH=CH- CH(OH)-	C(O)N- (iBu) ₂	3-pyridyl	595 (M+H)
9Z	-NHC(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂ - CH ₂ -	C(Me) ₂ - C(O)N- (Et) ₂	3-pyridyl	567 (M+H)
9AA	-NHCH ₂ CH ₂ -	C(O)N- (iBu) ₂	3-pyridyl	525 (M+H)
9BB	-NHCH ₂ CH ₂ -	C(Me) ₂ - C(O)N- (Et) ₂	3-pyridyl	511 (M+H)
9CC	-NHC(CH ₃) ₂ CH=CH- CH(OH)-	C(O)N- (iBu) ₂	4-pyridyl	595 (M+H)
9DD	-NHC(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂ - CH(OH)-	C(O)N- (iBu) ₂	4-pyridyl	597 (M+H)
9EE	-NHC(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂ - CH ₂ -	C(O)N- (iBu) ₂	4-pyridyl	581 (M+H)
9FF	-NHC(CH ₃) ₂ CH=CH- CH(OH)-	C(Me) ₂ - C(O)N- (Et) ₂	4-pyridyl	581 (M+H)

9GG	-NHC(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂ - CH ₂ -	C(Me) ₂ - C(O)N- (Et) ₂	4-pyridyl	567 (M+H)
9HH	-NHCH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ - CH ₂ -	C(O)N- (iBu) ₂	4-pyridyl	567 (M+H)
9II	-NHCH ₂ - CH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ CH ₂ -	C(O)N- (iBu) ₂	4-pyridyl	581 (M+H)
9JJ	-NHCH ₂ CH ₂ -	C(Me) ₂ - C(O)N- (Et) ₂	4-pyridyl	511 (M+H)
9KK	-NHCH ₂ CH ₂ -	C(O)N- (iBu) ₂	4-pyridyl	525 (M+H)

Příklad 10



{2-[2-(3,5-dimethylfenyl)-5-methansulfonyl-1H-indol-3-yl]propyl}-(4-pyridin-4-yl-butyl)amin

Krok 10A

N-methoxy-N-methylamid kyseliny 2-methylcyklopropankarboxylové

20 K roztoku kyseliny 2-methylcyklopropankarboxylové (10 g ve směsi 200 ml benzenu a 2 ml N,N-dimethylformamidu) při 0 °C bylo přidáno 10,5 ml oxalychloridu a směs byla míchána 30 min při 0 °C, a potom ohřáta v průběhu 30 min na pokojovou teplotu. Potom bylo přidáno 14,6 g hydrochloridu N,O-dimethylhydroxylaminu a 41 ml
25 triethylaminu. Směs byla míchána při pokojové teplotě 1 hod a potom byla reakce přerušena přidávkem nasyceného hydrogenuhličitanu sodného. Vodná část byla extrahována ethylacetátem a spojené

organické části byly promyty roztokem soli, sušeny nad síranem sodným a koncentrovány ve vakuu. Produkt byl čištěn destilací za sníženého tlaku za poskytnutí 8,9 g oleje.

5 Krok 10B

(3,5-dimethylfenyl)-(2-methylcyklopropyl)methanon

K roztoku 5-brom-meta-xyleny (5,7 ml ve 120 ml suchého tetrahydrofuranu) při - 78 °C bylo přidáno 30,6 ml 1,4 M roztoku n-butyllithia v hexanu a směs byla míchána při nízké teplotě. Po 15 min
10 byl přidán v průběhu 5 min po kapkách roztok N-methoxy-N-methylamidu kyseliny 2-methylcyklopropankarboxylové (5,0 g v 50 ml tetrahydrofuranu) a směs byla ponechána pomalu ohřát na pokojovou teplotu. Po 1 hod byla reakce ukončena přidavkem 20 ml 2 N kyseliny chlorovodíkové a 40 ml vody. Tato směs byla extrahována
15 ethylacetátem, promyta nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a roztokem soli a sušena nad síranem sodným za poskytnutí 6,95 g surové v názvu uvedené sloučeniny.

Krok 10C

20 2-[2-(3,5-dimethylfenyl)-5-methansulfonyl-1H-indol-3-yl]propylamin

K roztoku (4-methansulfonylfenyl)hydrazinu (1,88 g v 20 ml n-butanolu) při 95 °C byl přidán (3,5-dimethylfenyl)-(2-methylcyklopropyl)methanon (2,24 g) a směs byla zahřívána na olejové lázni na 110 °C. Po 16 hod byla reakce ochlazena na
25 pokojovou teplotu a vlita do 200 ml diethyletheru a výsledná hnědá sraženina byla oddělena filtrací. Pevné látky byly rozpuštěny ve 300 ml vody a extrahovány diethyletherem. Vodná část byla zalkalizována přidavkem 1 N hydroxidu sodného a potom extrahována diethyletherem. Spojené organické fáze byly sušeny nad síranem
30 sodným a koncentrovány ve vakuu. Čištění bleskovou chromatografií

na silikagelu (methylenchlorid:methanol, 9:1) poskytlo v názvu uvedenou sloučeninu (313 mg).

Krok 10D

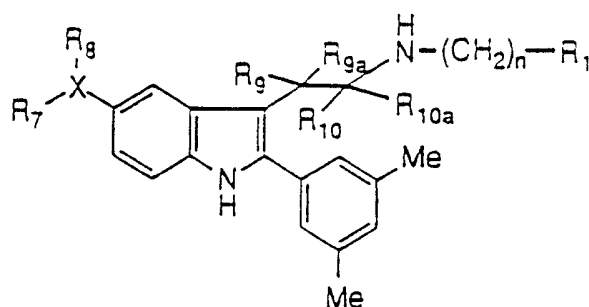
5 {2-[2-(3,5-dimethylfenyl)-5-methansulfonyl-1H-indol-3-yl]propyl}-(4-pyridin-4-yl-butyl)amin

Směs 4-pyridin-4-yl-butyraldehydu (23 mg), 2-[2-(3,5-dimethylfenyl)-5-methansulfonyl-1H-indol-3-yl]propylaminu (50 mg) a síranu hořečnatého (76 mg) byla zředěna 1,5 ml CDCl_3 a míchána při - 5 °C. Po 15 min byl přidán roztok borohydridu sodného (6,8 mg v 1,5 ml suchého methanolu) a směs byla míchána při nízké teplotě dalších 20 min. Potom byla reakce přerušena přidavkem vody, reakční směs byla extrahována ethylacetátem a organická část postupně promyta vodou a roztokem soli a potom sušena nad síranem sodným.

15 Čištění koncentráту preparativní TLC na silikagelu (methylenchlorid:methanol, 9:1) poskytlo v názvu uvedenou sloučeninu (29 g).

Postupem podobným postupu popsanému v příkladech 7 a 10 byly připraveny následující sloučeniny:

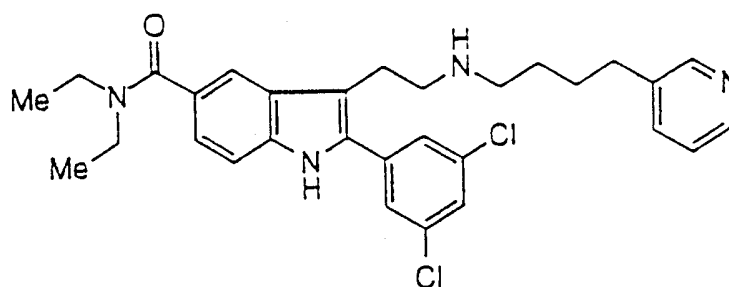
20



25

Příklad #		$\text{XR}_{7,8}$	$-(\text{CH}_2)_n-$	R_1	m/e
10A		$-\text{NHC(O)Ph}$	4	4-pyridyl	575 (M + H)

5	10B			4	4-pyridyl	526 (M + H)
	10C			4	4-pyridyl	553 (M + H)
	10D			4	3-pyridyl	553 (M + H)
	10E			4	4-pyridyl	553 (M + H)
	10F			4	4-pyridyl	553 (M + H)
10	10G			4	4-pyridyl	609 (M + H)
	10H			4	3-pyridyl	553 (M + H)
15	10I			2	3-pyridyl	498 (M + H)

Příklad 11

Diethylamid kyseliny 2-(3,5-dichlorofenyl)-3-[2-(4-pyridin-3-yl-butylamino)ethyl]-1H-indol-5-karboxylové

Krok 11A

Ethylester kyseliny 2-(3,5-dichlorfenyl)-3-[2-(4-pyridin-3-yl-butylamino)ethyl]-1H-indol-5-karboxylové

K roztoku ethylesteru kyseliny 3-(2-aminoethyl)-2-(3,5-dichlorpropyl)-1H-indol-5-karboxylové (připravenému podle popisu v
5 příkladu 5.1, 100 mg v 7,0 ml chloroformu) při - 5 °C bylo přidáno
172 mg síranu hořečnatého a potom 46,3 mg 4-pyridin-3-yl-butyr-
aldehydu a směs byla 15 min míchána při nízké teplotě. Potom
byl přidán roztok borohydridu sodného (13,7 mg v 1,2 ml suchého
methanolu) a po dalších 40 min byla reakce ukončena přidavkem
10 vody. Směs byla rozdělena mezi ethylacetát a nasycený uhličit-
an drselný, extrahována a organická fáze byla promyta roztokem soli
a sušena nad síranem sodným. Čištění koncentráту bleskovou
chromatografií na silikagelu (methylenchlorid:methynol, 92:8) poskytlo
v názvu uvedenou sloučeninu (100 mg).

15

Krok 11B

Ethylester kyseliny 3-{2-[terc.-butoxykarbonyl-(4-pyridin-3-yl-butyl)amino]ethyl}-2-(3,5-dichlorfenyl)-1H-indol-5-karboxylové

K roztoku ethylesteru kyseliny 2-(3,5-dichlorfenyl)-3-[2-(4-
20 pyridin-3-yl-butylamino)ethyl]-1H-indol-5-karboxylové (500 mg v 8 ml
suchého tetrahydrofuranu) bylo přidáno 331 mg di-terc.-
butyldikarbonátu při 0 °C a potom vodný roztok uhličitanu draselného
(215 g ve 4 ml vody a výsledná suspenze byla důkladně míchána při
0 °C. Po 1 hod byla reakce ukončena přidavkem nadbytečného
25 vodného roztoku chloridu amonného a směs byla extrahována
ethylacetátem. Organická část byla sušena nad síranem sodným a
koncentrována ve vakuu. Čištění zbytku bleskovou chromatografií na
silikagelu (methylenchlorid:methanol, 96,5:3,5) poskytlo v názvu
uvedenou sloučeninu (472 mg).

30

Krok 11C

Kyselina 3-{2-[terc.-butoxykarbonyl-(4-pyridin-3-yl-butyl)amino]ethyl}-2-(3,5-dichlorfenyl)-1H-indol-5-karboxylová

K suspenzi ethylesteru kyseliny 3-{2-[terc.-butoxykarbonyl-(4-pyridin-3-yl-butyl)amino]ethyl}-2-(3,5-dichlorfenyl)-1H-indol-5-
5 karboxylové (65 mg ve 4 ml methanolu) při 0 °C bylo přidáno 1,4 ml
1,25 N roztoku hydroxidu sodného a směs byla zahřívána na olejové
lázni na 75 °C. Po 2,5 hod byla směs ochlazena na pokojovou teplotu
a reakce byla ukončena přidavkem nasyceného vodného roztoku
chloridu amonného. Směs byla extrahována ethylacetátem, promyta
10 nasyceným roztokem chloridu amonného a organická část sušena nad
síranem sodným. Koncentrace ve vakuu poskytla surovou v názvu
uvedenou sloučeninu (63 mg).

Krok 11D

15 Terc.-butylester kyseliny {2-[2-(3,5-dichlorfenyl)-5-diethylkarbamoyl]-1H-indol-3-yl}ethyl-(4-pyridin-3-yl-butyl)karbamové

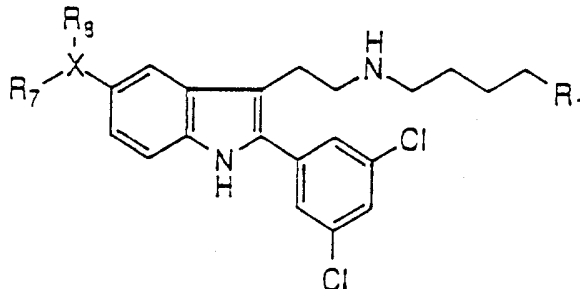
K roztoku kyseliny 3-{2-[terc.-butoxykarbonyl-(4-pyridin-3-yl-butyl)amino]ethyl}-2-(3,5-dichlorfenyl)-1H-indol-5-karboxylové (63 mg
v 6 ml methylenchloridu) bylo přidáno 24,2 mg 1-hydroxybenztriazolu
20 a potom 26,7 mg 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid
hydrochloridu a směs byla míchána při pokojové teplotě. Po 30 min
bylo přidáno 0,06 ml diethylaminu a směs byla míchána 16 hod při
pokojové teplotě. Reakční směs byla potom zakoncentrována ve
vakuu a čištěna bleskovou chromatografií na silikagelu
25 (methylenchlorid:methanol, 95:5) za poskytnutí v názvu uvedené
sloučeniny (63 mg).

Krok 11E

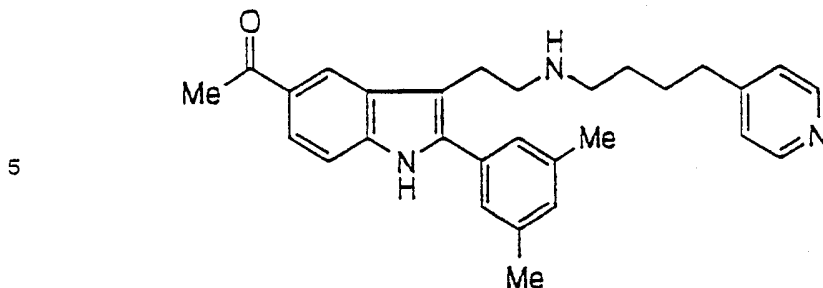
Diethylamid kyseliny 2-(3,5-dichlorfenyl)-3-[2-(4-pyridin-3-yl-butylamino)ethyl]-1H-indol-5-karboxylové

K roztoku terc.-butylesteru kyseliny {2-[2-(3,5-dichlorfenyl)-5-diethylkarbamoyl-1H-indol-3-yl]ethyl}-(4-pyridin-3-yl-butyl)karbamové
 5 (63 mg v 3 ml methylenchloridu) při 0 °C bylo přidáno 0,15 ml anisolu a potom 0,76 ml kyseliny trifluoroctové a směs byla míchána při 0 °C. Po 1,5 hod byla přidána další dávka 0,5 ml kyseliny trifluoroctové a míchání pokračovalo další hodinu, potom byla směs zakoncentrována ve vakuu a zbylá kyselina odstraněna azeotropní destilací s toluenem.
 10 Čištění koncentráту bleskovou chromatografií na silikagelu (methylenchlorid:methanol:hydroxid amonný, 90:6,5:1) poskytlo v názvu uvedenou sloučeninu (38 mg). m/e=537 (M).

Podobným postupem jako byl popsán v příkladu 11 byly připraveny následující sloučeniny:



Příklad #	XR ₇ ,R ₈	R ₁	m/e
11A		3-pyridyl	582 (M + H)
11B	-COOEt	3-pyridyl	510 (M)
11C	-CON(iBu) ₂	3-pyridyl	593 (M)
11D	-CON(nBu) ₂	3-pyridyl	593 (M)
11E	-CON(Et) ₂		541 (M)

Příklad 12.1

1-{2-(3,5-dimethylfenyl)-3-[2-(4-pyridin-4-yl-butylamino)ethyl]-1H-indol-5-yl}ethanon

10 Krok 12.1A

Ethylester kyseliny 3-{2-[terc.-butoxykarbonyl-(4-pyridin-4-yl-butyl)-amino]ethyl}-2-(3,5-dimethylfenyl)-1H-indol-5-karboxylové

Připravuje se podle popisu v příkladu 9.1 krok A, přičemž se vychází z ethylesteru kyseliny 3-(3,5-dimethylfenyl)-3-[2-[4-(pyridin-4-yl)butylamino]-ethyl]-1H-indol-5-karboxylové (příklad 5.1 krok B) a vzniká v názvu uvedená sloučenina.

15

Krok 12.1B

Kyselina 3-{2-[terc.-butoxykarbonyl-(4-pyridin-4-yl-butyl)amino]ethyl}-2-(3,5-dimethylfenyl)-1H-indol-5-karboxylová

20

Připravuje se podle popisu v příkladu 9.1 krok B, přičemž se vychází z ethylesteru kyseliny 3-{2-[terc.-butoxykarbonyl-(4-pyridin-4-yl-butyl)-amino]ethyl}-2-(3,5-dimethylfenyl)-1H-indol-5-karboxylové a používá se hydroxid lithný za vzniku v názvu uvedené sloučeniny.

25

Krok 12.1C

Terc.-butylester kyseliny {2-[2-(3,5-dimethylfenyl)-5-(methoxymethylkarbamoyl)-1H-indol-3-yl]-ethyl}(4-pyridin-4-yl-butyl)karbamové

K roztoku kyseliny 3-{2-[terc.-butoxykarbonyl-(4-pyridin-4-yl-butyl)amino]ethyl}-2-(3,5-dimethylfenyl)-1H-indol-5-karboxylové (1,44 g ve 25 ml N,N-dimethylformamidu) při 0 °C bylo přidáno 540 mg 1-hydroxybenzotriazolu (HOBt) a potom 0,44 ml 4-methylmorfolinu a 365 mg hydrochloridu N,O-dimethylhydroxylaminu. Po 15 min bylo přidáno 815 mg 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid hydrochloridu (EDC) a směs byla ponechána ohřát na pokojovou teplotu. Po třech dnech reakce byla přidána další část 540 mg HOBt, 0,44 ml 4-methylmorfolinu, 365 mg N,O-dimethylhydroxylamin hydrochloridu a 815 mg EDC. Reakce se zastavila po čtyřech dnech zakoncentrováním ve vakuu a opětnou koncentrací z toluenu pro odstranění všech těkavých látek. Zbytek byl rozpuštěn v ethylacetátu a postupně promyt nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a roztokem soli, potom sušen nad síranem sodným. Čištění koncentráту bleskovou chromatografií na silikagelu (hexan:ethylacetát, 30:70; potom 20:80; potom 0:100) poskytlo v názvu uvedenou sloučeninu (1,4 g).

20 Krok 12.1D

Terc.-butylester kyseliny 3-{2-[terc.-butoxykarbonyl-(4-pyridin-4-yl-butyl)-amino]ethyl}-2-(3,5-dimethylfenyl)-5-(methoxymethylkarbamoyl)indol-1-karboxylové

Připravuje se stejně jak se popisuje v příkladu 9.1 krok A, přičemž se vychází z terc.-butylesteru kyseliny {2-[2-(3,5-dimethylfenyl)-5-(methoxymethylkarbamoyl)-1H-indol-3-yl]-ethyl}(4-pyridin-4-yl-butyl)karbamové (1,4 g) za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny (1,55 g).

30 Krok 12.1E

Terc-butylester kyseliny 5-acetyl-3-{2-[terc.-butoxykarbonyl-(4-pyridin-4-yl-butyl)-amino]ethyl}-2-(3,5-dimethylfenyl)indol-1-karboxylové

K roztoku terc.-butylesteru kyseliny 3-{2-[terc.-butoxykarbonyl-(4-pyridin-4-yl-butyl)-amino]ethyl}-2-(3,5-dimethylfenyl)-5-

- 5 (methoxymethylkarbamoyl)indol-1-karboxylové (0,069 g ve 3 ml suchého tetrahydrofuranu) při - 10 °C bylo přidáno 0,20 ml 1,5 M roztoku methyllithia v etheru a směs byla míchána při nízké teplotě. Po 45 min byla reakce ukončena přidavkem nasyceného vodného roztoku chloridu amonného a extrahována ethylacetátem. Organická
- 10 část byla promyta roztokem soli, sušena nad síranem sodným a koncentrát byl čištěn preparativní TLC na silikagelu (hexan:ethylacetát, 2:3) za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny (58 mg).

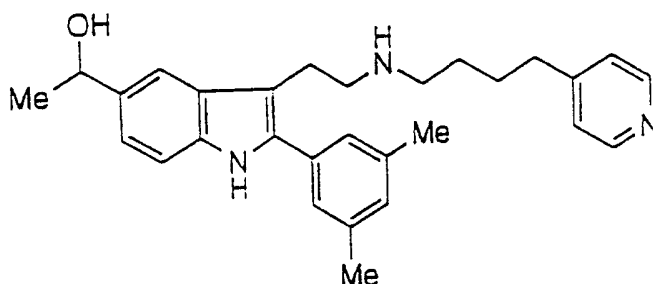
15 Krok 12.1F

1-{2-(3,5-dimethylfenyl)-3-[2-(4-pyridin-4-yl-butylamino)ethyl]-1H-indol-5-yl}ethanon

- Připravuje se stejným způsobem jak je popsáno v příkladu 9.1 krok D, přičemž se vychází z terc.-butylesteru kyseliny 5-acetyl-3-{2-[terc.-butoxykarbonyl-(4-pyridin-4-yl-butyl)-amino]ethyl}-2-(3,5-
- 20 dimethylfenyl)indol-1-karboxylové (120 mg) za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny (82 mg). m/e=440 (M+H).

Příklad 12.2

25

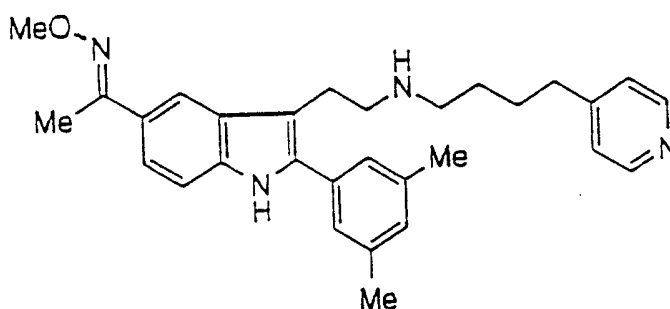


1-{2-(3,5-dimethylfenyl)-3-[2-(4-pyridin-4-yl-butylamino)ethyl]-1H-indol-5-yl}ethanol

K roztoku 1-{2-(3,5-dimethylfenyl)-3-[2-(4-pyridin-4-yl-butylamino)ethyl]-1H-indol-5-yl}ethanonu (45 mg ve 2 ml suchého tetrahydrofuranu) při 0 °C bylo přidáno 0,30 ml 1 M roztoku lithiualuminiumhydridu v tetrahydrofuranu a směs byla míchána při nízké teplotě. Po 45 min byla reakce ukončena přidavkem nasyceného vodného roztoku chloridu amonného a směs byla extrahována ethylacetátem. Organická část byla promyta roztokem soli, sušena nad síranem sodným a čištěna bleskovou chromatografií na silikagelu (methylenchlorid:methanol:hydroxid amonný, 90:10:0,25) za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny (40 mg). m/e=442 (M+H).

Příklad 12.3

15



20

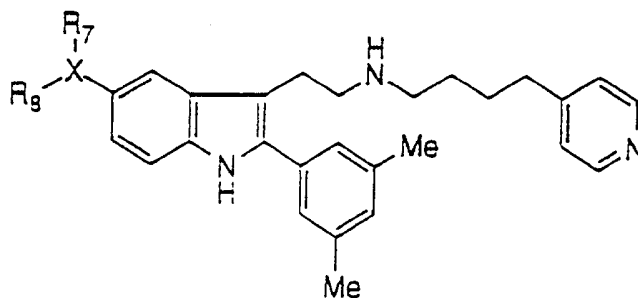
O-methyloxim 1-{2-(3,5-dimethylfenyl)-3-[2-(4-pyridin-4-yl-butylamino)ethyl]-1H-indol-5-yl}ethanonu

K roztoku 1-{2-(3,5-dimethylfenyl)-3-[2-(4-pyridin-4-yl-butylamino)ethyl]-1H-indol-5-yl}ethanonu (22 mg v 0,50 ml methanolu) bylo přidáno 102 mg trihydrátu octanu sodného a 63 mg hydrochloridu methoxylaminu a směs byla míchána při pokojové teplotě. Po 20 hod byla směs koncentrována ve vakuu a zbytek byl suspendován v ethylacetátu a postupně promyt nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a roztokem soli. Organická část byla sušena nad síranem sodným a koncentrát byl čištěn preparativní TLC

na silikagelu (methylenchlorid:methanol:hydroxid amonný, 90:10:0,25)
za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny (23 mg). $m/e=469$ (M+H).

Postupem podobným jako v příkladech 12.1, 12.2 a 12.3 byly
připraveny následující sloučeniny:

5



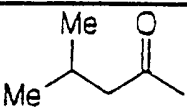
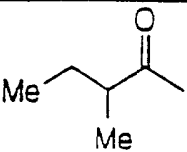
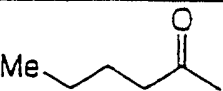
10

15

20

25

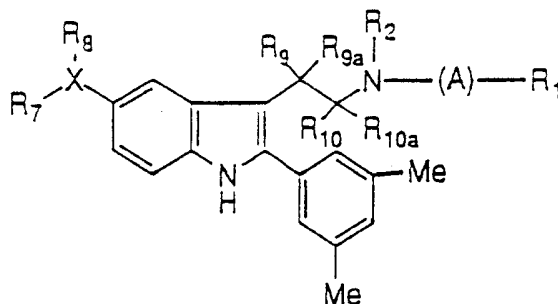
Příklad #	XR_{7,R_8}	m/e
12A		440 (M+H)
12B		502 (M+H)
12C		504 (M+H)
12D		520 (M+H)
12E		468 (M+H)
12F		470 (M+H)
12G		482 (M+H)

12H		482 (M+H)
12I		482 (M+H)
12J		482 (M+H)

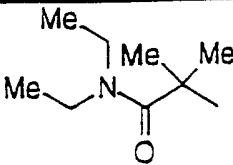
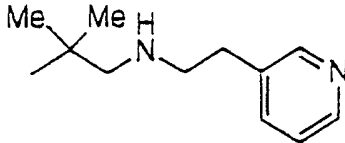
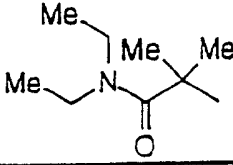
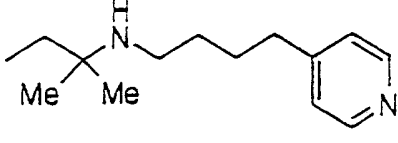
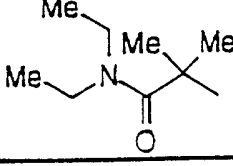
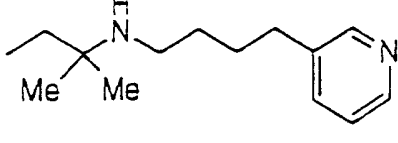
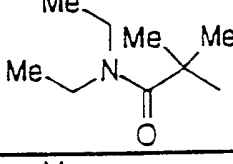
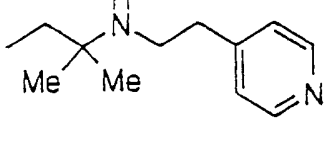
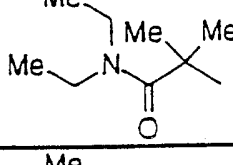
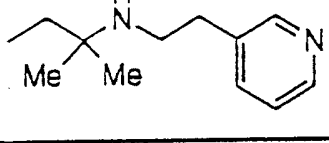
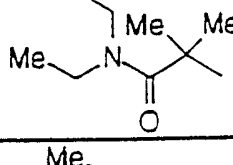
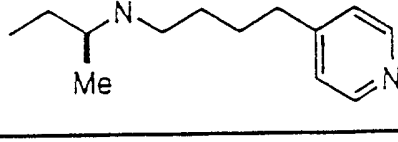
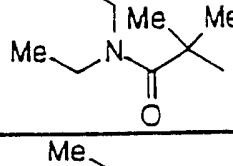
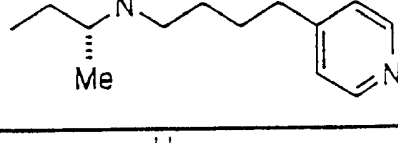
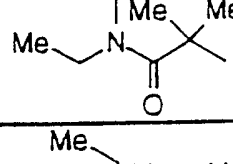
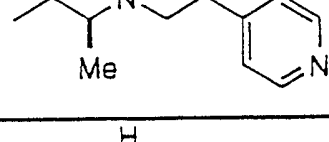
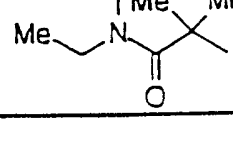
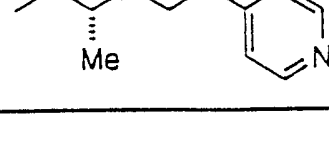
5

Příklad 13

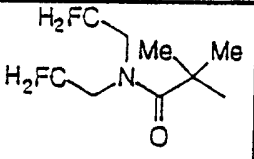
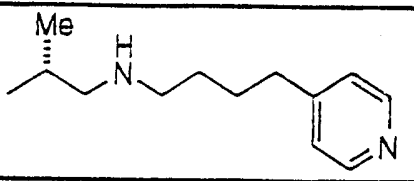
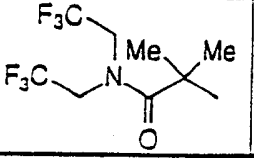
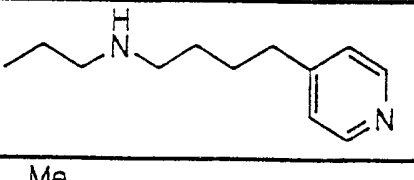
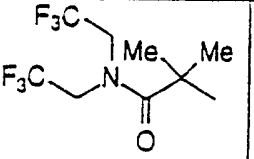
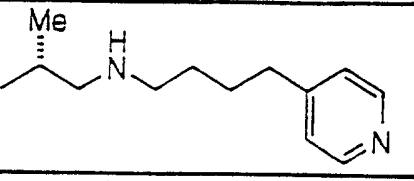
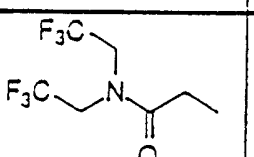
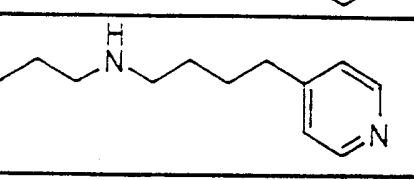
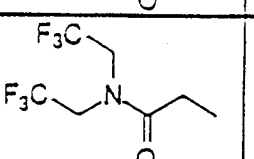
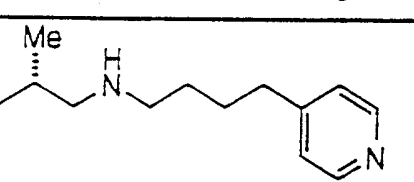
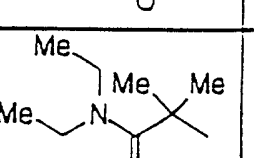
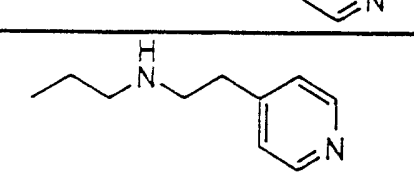
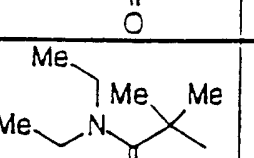
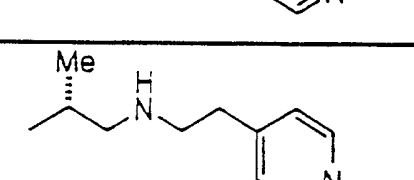
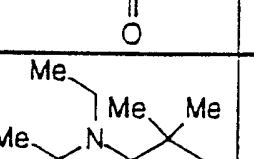
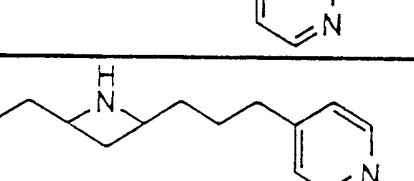
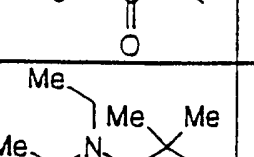
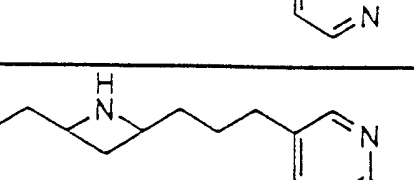
- 10 Postupy podobnými postupům popsaným v příkladech 1 až 12 se připravují následující sloučeniny:



Příklad #	X-R7,R8	$ \begin{array}{c} R_9 \quad R_{9a} \quad R_2 \\ \diagup \quad \quad \diagdown \\ N - (A) - R_1 \\ \diagdown \quad \quad \diagup \\ R_{10} \quad R_{10a} \end{array} $
13A		
13B		
13C		
13D		
13E		
13F		

13G		
13H		
13I		
13J		
13K		
13L		
13M		
13N		
13O		

13P		
13Q		
13R		
13S		
13T		
13U		
13V		
13W		
13X		

13Y		
13Z		
13AA		
13BB		
13CC		
13DD		
13EE		
13FF		
13GG		

17.07.98

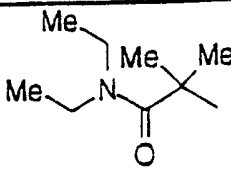
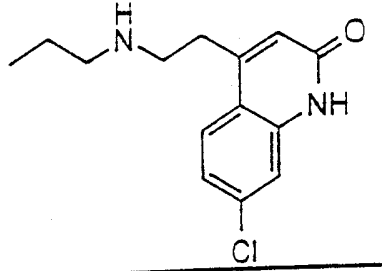
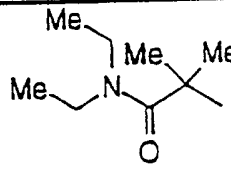
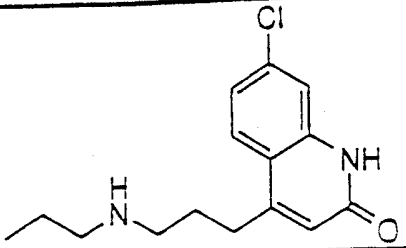
- 117 -

13HH		
13II		
13JJ		
13KK		
13LL		
13MM		
13NN		
13OO		

17.07.98

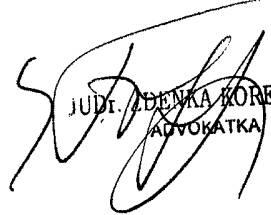
- 118 -

5

13PP		
13QQ		

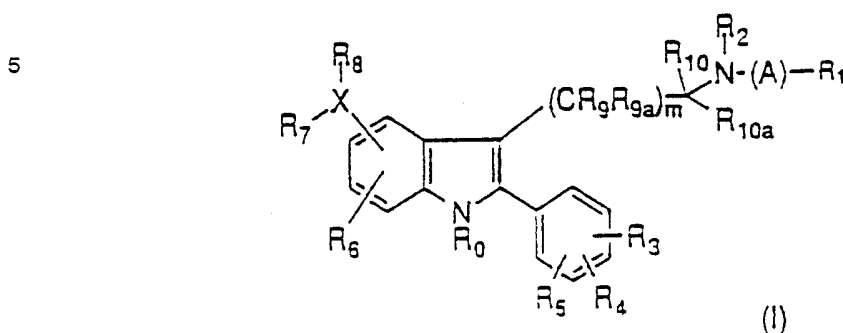
10

Zastupuje:

i. S. 
JUDr. ZDENKA KOREJZOVÁ
ADVOKÁTKA

PATENTOVÉ NÁROKY

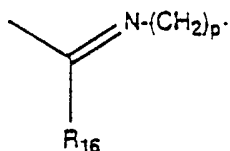
1. Sloučenina vzorce



kde

10 A je C₁-C₆ alkyl, substituovaný C₁-C₆ alkyl, C₃-C₇ cykloalkyl, substituovaný C₃-C₇ cykloalkyl, C₃-C₆ alkenyl, substituovaný C₃-C₆ alkenyl, C₃-C₆ alkynyl, substituovaný C₃-C₆ alkynyl, C₁-C₆ alkoxy, nebo C₀-C₅ alkyl-S(O)_n-C₀-C₅ alkyl, C₀-C₅ alkyl-O-C₀-C₅ alkyl, C₀-C₅ alkyl-NR₁₈-C₀-C₅ alkyl, kde R₁₈ a C₀-C₅ alkyl mohou být spojeny za vytvoření kruhu,

15

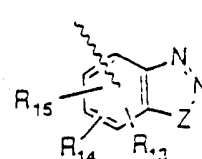
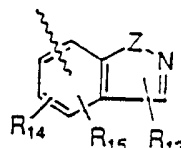
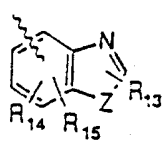
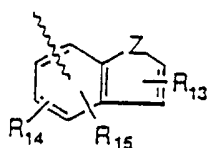


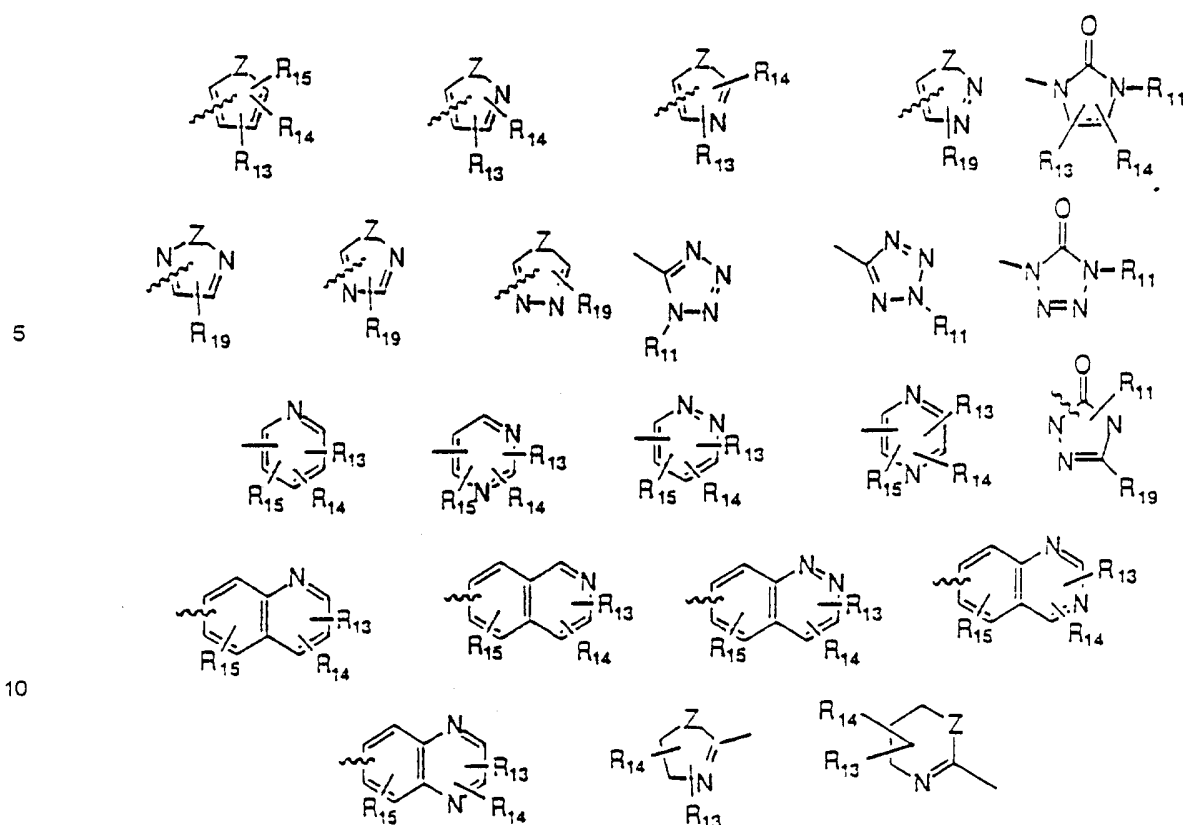
, nebo jednoduchá vazba.

20 R₀ je atom vodíku, C₁-C₅ alkyl, substituovaný C₁-C₆ alkyl, kde substituenty jsou jak definovány níže; aryl, substituovaný aryl, aralkyl nebo substituovaný aralkyl, kde substituenty jsou jak definovány pro R₃, R₄ a R₅.

R₁ je

25





15 R_2 je atom vodíku, C_1 - C_6 alkyl, substituovaný C_1 - C_6 alkyl, aralkyl, substituovaný aralkyl, aryl, substituovaný aryl, alkyl- OR_{11} , C_1 - $C_6(NR_{11}R_{12})$, C_1 - $C_6(CONR_{11}R_{12})$ nebo $C(NR_{11}R_{12})NH$;

R_2 a A spolu tvoří kruh o 5 až 7 atomech;

20 R_3 , R_4 a R_5 jsou nezávisle atom vodíku, C_1 - C_6 alkyl, substituovaný C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, substituovaný C_2 - C_6 alkenyl, CN, nitro, C_1 - C_3 perfluoralkyl, C_1 - C_3 perfluoralkoxy, aryl, substituovaný aryl, aralkyl, substituovaný aralkyl, $R_{11}O(CH_2)_p$, $R_{11}C(O)O(CH_2)_p$, $R_{11}OC(O)(CH_2)_p$, $-(CH_2)_pS(O)_nR_{17}$, $-(CH_2)_pC(O)NR_{11}R_{12}$ nebo halogen; kde R_{17} je atom vodíku C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_3 perfluoralkyl, aryl nebo substituovaný aryl;

25

R_3 a R_4 spolu tvoří karbocyklický kruh o 3 až 7 atomech uhlíku nebo heterocyklický kruh obsahující 1 - 3 heteroatomy zvolené z atomů N, O a S;

R_6 je atom vodíku, C_1 - C_6 alkyl, substituovaný C_1 - C_6 alkyl, aryl, substituovaný aryl, C_1 - C_3 perfluoralkyl, CN, NO_2 , halogen, $R_{11}O(CH_2)_p$ -, $NR_{12}C(O)R_{11}$, $NR_{12}C(O)NR_{11}R_{12}$ nebo SO_nR_{11} ;

5 R_7 je atom vodíku, C_1 - C_6 alkyl nebo substituovaný C_1 - C_6 alkyl, pokud je X atom vodíku nebo halogen, tak R_7 není přítomen;

10 R_8 je atom vodíku, $C(O)OR_9$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, $NR_{11}R_{12}$, $C(O)R_{11}$, $NR_{12}C(O)R_{11}$, $NR_{12}C(O)NR_{11}R_{12}$, $NR_{12}S(O)_2R_{11}$, $NR_{12}S(O)_2NR_{11}R_{12}$, $OC(O)R_{11}$, $OC(O)NR_{11}R_{12}$, OR_{11} , SO_nR_{11} , $S(O)_nNR_{11}R_{12}$, C_1 - C_6 alkyl nebo substituovaný C_1 - C_6 alkyl, pokud X je atom vodíku nebo halogen, tak R_8 není přítomen; nebo

R_7 a R_8 spolu tvoří karbocyklický kruh o 3 - 7 atomech;

15 R_9 a R_{9a} jsou nezávisle atom vodíku, C_1 - C_6 alkyl, substituovaný C_1 - C_6 alkyl; aryl nebo substituovaný aryl, aralkyl nebo substituovaný aralkyl, kde $m \neq 0$; nebo

R_9 a R_{9a} spolu tvoří karbocyklický kruh o 3 - 7 atomech nebo $\begin{array}{c} O \\ || \end{array}$
kde $m \neq 0$

20 R_9 a A spolu tvoří heterocyklický kruh obsahující 3 - 7 atomů uhlíku a jeden nebo více heteroatomů kde $m \neq 0$; nebo

R_{10} a R_{10a} jsou nezávisle atom vodíku, C_1 - C_6 alkyl, substituovaný C_1 - C_6 alkyl, aryl, substituovaný aryl, aralkyl nebo substituovaný aralkyl; nebo

25 R_{10} a R_{10a} spolu tvoří karbocyklický kruh o 3 - 7 atomech nebo $\begin{array}{c} O \\ || \end{array}$;

R_9 a R_{10} spolu tvoří karbocyklický kruh o 3 - 7 atomech uhlíku nebo heterocyklický kruh obsahující jeden nebo více heteroatomů, kde $m \neq 0$; nebo

- R_9 a R_2 spolu tvoří heterocyklický kruh obsahující 3 - 7 atomů uhlíku a jeden nebo více heteroatomů, kde $m \neq 0$; nebo
- R_{10} a R_2 spolu tvoří heterocyklický kruh obsahující 3 - 7 atomů uhlíku a jeden nebo více heteroatomů;
- 5 R_{10} a A spolu tvoří heterocyklický kruh obsahující 3 - 7 atomů uhlíku a jeden nebo více heteroatomů; nebo
- R_{11} a R_{12} jsou nezávisle atom vodíku, C_1 - C_6 alkyl, substituovaný C_1 - C_6 alkyl, aryl, substituovaný aryl, aralkyl, substituovaný aralkyl, karbocyklický kruh o 3 - 7 atomech nebo
- 10 substituovaný karbocyklický kruh obsahující 3 - 7 atomů;
- R_{11} a R_{12} spolu mohou tvořit popřípadě substituovaný kruh s 3 - 7 atomy;
- R_{13} je atom vodíku, OH, NR_7R_8 , $NR_{11}SO_2(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $NR_{11}SO_2(\text{substituovaný } C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $NR_{11}SO_2(\text{aryl})$,
- 15 $NR_{11}SO_2(\text{substituovaný aryl})$, $NR_{11}SO_2(C_1-C_3 \text{ perfluoralkyl})$, $SO_2NR_{11}(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $SO_2NR_{11}(\text{substituovaný } C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $SO_2NR_{11}(\text{aryl})$, $SO_2NR_{11}(\text{substituovaný aryl})$, $SO_2NR_{11}(C_1-C_3 \text{ perfluoralkyl})$, $SO_2NR_{11}(C(O)C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $SO_2NR_{11}(C(O)\text{-substituovaný } C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $SO_2NR_{11}(C(O)\text{-aryl})$,
- 20 $SO_2NR_{11}(C(O)\text{-substituovaný aryl})$, $S(O)_n(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $S(O)_n(\text{substituovaný } C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $S(O)_n(\text{aryl})$, $S(O)_n(\text{substituovaný aryl})$, $C_1-C_3 \text{ perfluoralkyl}$, $C_1-C_3 \text{ perfluoralkoxy}$, $C_1-C_6 \text{ alkoxy}$, substituovaný $C_1-C_6 \text{ alkoxy}$, COOH, halogen, NO_2 nebo CN;
- 25 R_{14} a R_{15} jsou nezávisle atom vodíku, C_1 - C_6 alkyl, substituovaný C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, substituovaný C_2 - C_6 alkenyl, CN, nitro, C_1 - C_3 perfluoralkyl, C_1 - C_3 perfluoralkoxy, aryl, substituovaný aryl, aralkyl, substituovaný aralkyl, $R_{11}O(CH_2)_p$, $R_{11}C(O)O(CH_2)_p$, $R_{11}OC(O)(CH_2)_p$,
- 30 $-(CH_2)_pS(O)_nR_{17}$, $-(CH_2)_pC(O)NR_{11}R_{12}$ nebo halogen; kde R_{17}

je atom vodíku, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_3 perfluoralkyl, aryl nebo substituovaný aryl;

R_{16} je atom vodíku, C_1 - C_6 alkyl, substituovaný C_1 - C_6 alkyl, nebo $N(R_{11}R_{12})$;

5 R_{18} je atom vodíku, C_1 - C_6 alkyl, substituovaný C_1 - C_6 alkyl, $C(O)OR_9$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, $C(O)R_{11}$, $S(O)_nR_{11}$;

R_{19} je vždy jak definován pro R_{13} nebo R_{14} ;

10 X je atom vodíku, halogen, N, O, $S(O)_n$, $C(O)$, $(CR_{11}R_{12})_p$; C_2 - C_6 alkenyl, substituovaný C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl nebo substituovaný C_2 - C_6 alkynyl; kde X je atom vodíku nebo halogen, R_7 a R_8 nejsou přítomny; kde X je O, $S(O)_n$, $C(O)$, nebo $CR_{11}R_{12}$ je možné pouze R_7 nebo R_8 ;

Z je O, S nebo NR_{11} ;

m je 0 - 3;

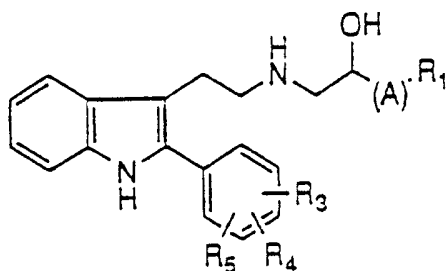
15 n je 0 - 2;

p je 0 - 4; a

20 substituenty alkyl, alkenyl a alkynyl jsou zvoleny ze skupiny C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 cykloalkyl, aryl, substituovaný aryl, aralkyl substituovaný aralkyl, hydroxy, oxo, kyano, C_1 - C_6 alkoxy, fluor, $C(O)OR_{11}$, aryl C_1 - C_3 alkoxy, substituovaný aryl C_1 - C_3 alkoxy, a arylové substituenty jsou jak definovány pro R_3 , R_4 a R_5 ;

25 nebo její farmaceuticky přijatelné adiční soli nebo hydráty, nebo kde je to použitelné, geometrické nebo optické izomery nebo racemické směsi.

2. Sloučenina podle nároku 1 vzorce



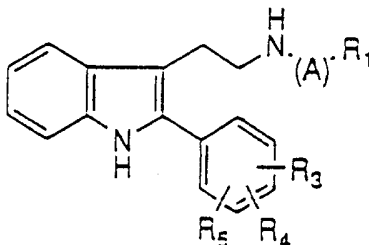
5

kde R_1 , R_3 , R_4 , R_5 a A jsou jak uvedeny v následující tabulce:

R_1	R_3, R_4, R_5	A
Pyridin -NH-COCH ₃	3,4-OMe	CH ₂ -O
Pyridin -NH ₂	3,4-OMe	CH ₂ -O

10

3. Sloučenina podle nároku 1 vzorce



15

kde R_1 , R_3 , R_4 , R_5 a A jsou jak uvedeno v tabulce níže:

R_1	R_3, R_4, R_5	$A=(CH_2)_n$
3-fenyltriazin	3,4-OMe	1
5-indol	3,4-OMe	1
5-benzimidazol	3,4-OMe	1
4-indol	3,4-OMe	1
3-pyridyl	3,5-Me	5
4-pyridyl	3,5-Me	4
2-pyridyl	3,5-Me	4
3-pyridyl	3,5-Me	4
5-pyrimidin	3,5-Me	4

20

25

17.07.98

- 125 -

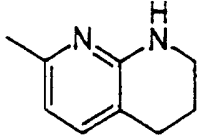
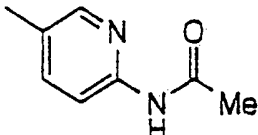
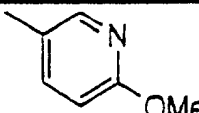
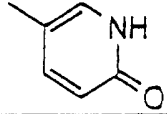
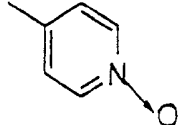
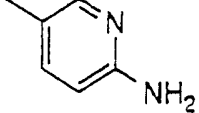
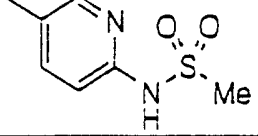
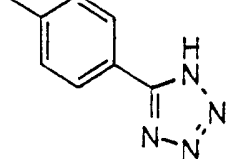
5

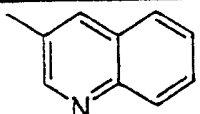
10

15

20

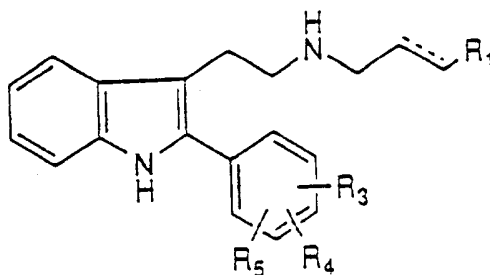
25

	3,5-Me	4
	3,5-Me	4
	3,5-Me	4
	3,5-Me	4
	3,5-Me	4
	3,5-Me	4
	3,5-Me	4
4-pyridyl	3,5-Me	2
3-pyridyl	3,5-Me	2
2-pyridyl	3,5-Me	2
4-imidazolyl	3,5-Me	2
4-pyridyl	3,5-Me	1
2-pyridyl	3,5-Me	1
3-pyridyl	3,5-Me	1
3-pyridyl	3,5-Me	3
4-pyridyl	3,5-Me	3
3-chinolyl	3,5-Me	4
	3,5-Me	4
4-pyridyl	3,5-Me	5

5-indolyl	3,4-OMe	3
	3,5-Me	4

4. Sloučenina podle nároku 1 vzorce

5



10

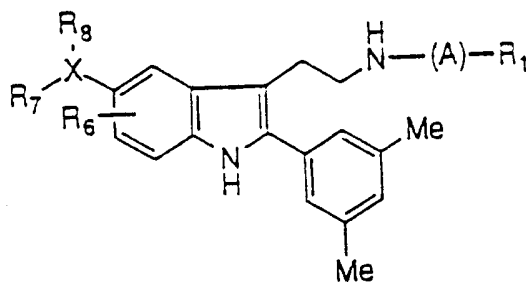
kde R_1 , R_3 , R_4 , R_5 a $X-R_7, R_8$ jsou jak uvedeno v tabulce níže:

$X-R_7, R_8$	R_1	R_3, R_4, R_5
H	5-benzimidazol-N-SO ₂ Me	3,4-OMe
H	5-benzimidazol	3,4-OMe

15

5. Sloučenina podle nároku 1 vzorce

20

kde A , R_1 , R_6 a $X-R_7, R_8$ je jak uvedeno v tabulce níže:

$X-R_7, R_8$	$A =$ (CH ₂) _n	R_1

25

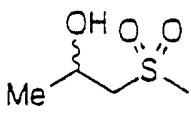
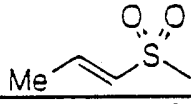
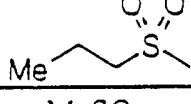
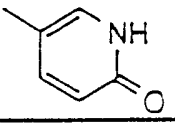
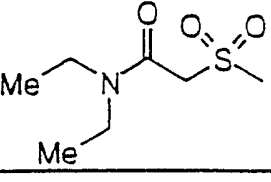
5

10

15

20

25

*	4	4-pyridyl
Br	**	4-pyridyl
-NH ₂	4	4-pyridyl
-NH-COCH ₃	4	4-pyridyl
-NH-CO-N(CH ₂ CH ₃) ₂	4	4-pyridyl
-NH-CO-N(CH ₂ CH ₃) ₂	4	3-pyridyl
-NH-CO-N(CH ₂ CH ₃) ₂	4	6-methoxy-3-pyridyl
-NH-CO-N(CH ₃) ₂	5	3-pyridyl
-NH-CO-N(CH ₂ CH ₃) ₂	5	3-pyridyl
-NH-CO-N(CH ₂ CH ₃) ₂	5	4-pyridyl
-NH-CO-N(CH ₃) ₂	4	6-methoxy-3-pyridyl
-SO ₂ -CH ₂ -CO-Me	4	4-pyridyl
	4	4-pyridyl
	4	4-pyridyl
	4	4-pyridyl
MeSO ₂ -	4	3-pyridyl
MeSO ₂ -	4	6-methoxy-3-pyridyl
MeSO ₂ -	4	
MeSO ₂ -	5	4-pyridyl
MeSO ₂ -	5	3-pyridyl
	4	4-pyridyl
MeSO ₂ -	4	4-pyridyl

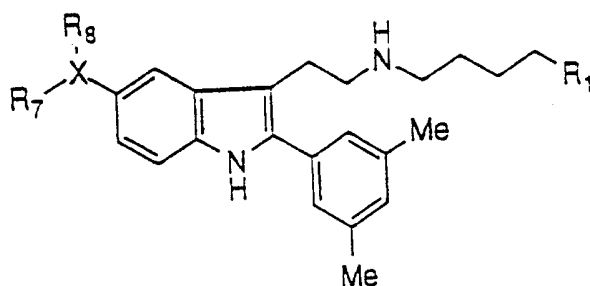
-NH-CO-N(CH₃)₂

5

4-pyridyl

(*) - R₆ = 5-NO₂(**) - R₆ = Br

5 6. Sloučenina podle nároku 1 vzorce



10

kde R₁, R₇ a R₈ jsou jak uvedeny v tabulce níže:

X-R ₇ ,R ₈	R ₆	R ₁
	H	4-pyridyl
	H	3-pyridyl
	H	3-pyridyl
	H	4-pyridyl
	H	3-pyridyl
	H	4-pyridyl

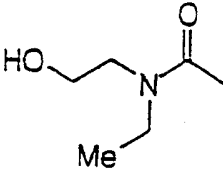
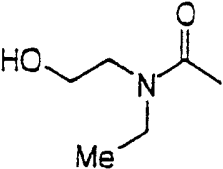
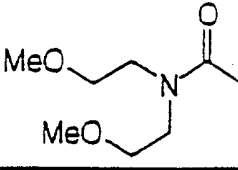
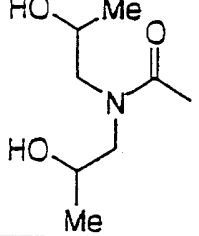
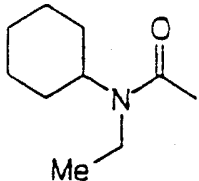
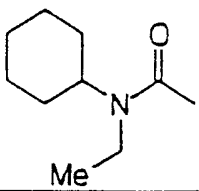
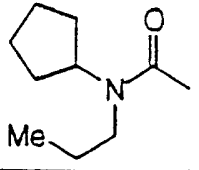
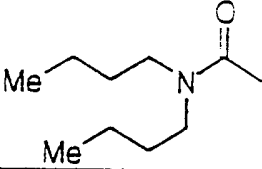
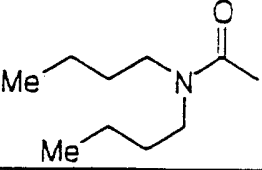
15

20

25

17.07.98

- 129 -

 <chem>CC(=O)N(C)CCO</chem>	H	3-pyridyl
 <chem>CC(=O)N(C)CCO</chem>	H	4-pyridyl
 <chem>CC(=O)N(C)CCOC</chem>	H	3-pyridyl
 <chem>CC(=O)N(C)CC(C)(C)O</chem>	H	3-pyridyl
 <chem>CC(=O)N(C)C1CCCCC1</chem>	H	3-pyridyl
 <chem>CC(=O)N(C)C1CCCCC1</chem>	H	4-pyridyl
 <chem>CC(=O)N(C)C1CCCC1</chem>	H	4-pyridyl
 <chem>CC(=O)N(C)CCCCC</chem>	H	3-pyridyl
 <chem>CC(=O)N(C)CCCCC</chem>	H	4-pyridyl

5

10

15

20

25

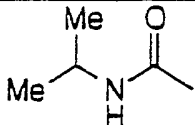
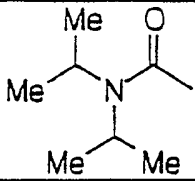
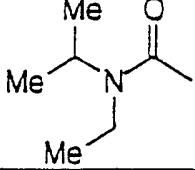
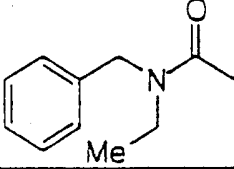
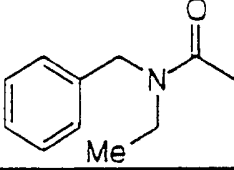
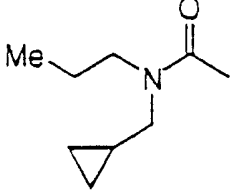
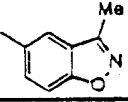
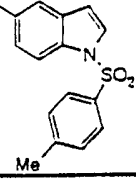
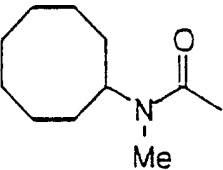
5

10

15

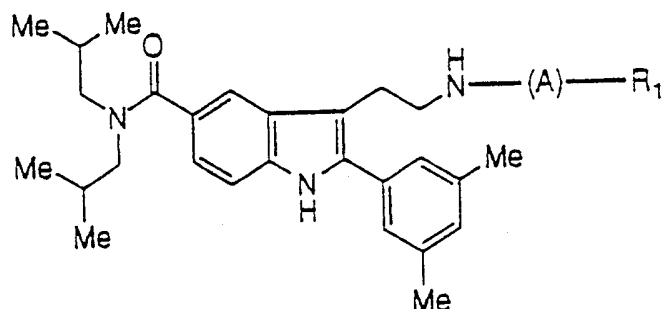
20

25

	H	3-pyridyl
	H	4-pyridyl
	H	3-pyridyl
	H	3-pyridyl
	H	4-pyridyl
	H	3-pyridyl
-CON(Et) ₂	H	
-COOMe	6-Cl	4-pyridyl
-CON(iBu) ₂	6-Cl	4-pyridyl
-CON(Et) ₂	H	
-CON(CH ₂ CH ₂ CN)- cyklohexyl	H	4-pyridyl
	H	4-pyridyl

-COOMe	4-Cl	4-pyridyl
-CON(iBu) ₂	4-Cl	4-pyridyl
-CON(Et) ₂	6-Cl	4-pyridyl

7. Sloučenina podle nároku 1 vzorce



kde R₁ a A jsou jak uvedeny v tabulce níže:

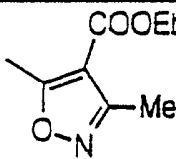
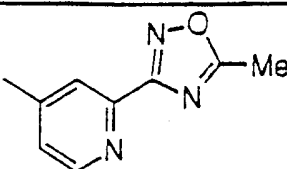
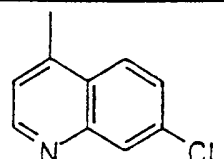
A = (CH ₂) _n	R ₁
4	4-pyridyl
4	3-pyridyl
4	6-amino-3-pyridyl
4	6-amino-3-pyridyl
4	6-methoxy-3-pyridyl
4	
4	
4	
4	
4	
4	2-kyano-4-pyridyl
4	

5

10

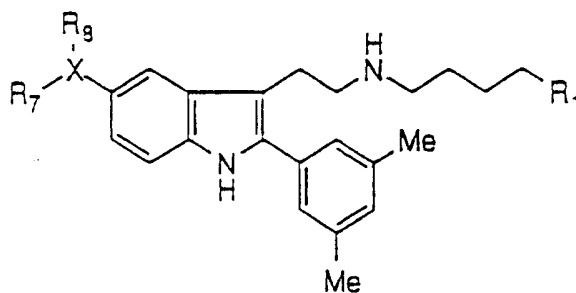
15

20

4	
4	2-(CH ₂ NH-Boc)-4-pyridyl
4	2-(CH ₂ NH ₂)-4-pyridyl
4	6-(SMe)-3-pyridyl
4	5-karboethoxy-3-pyridyl
4	6-(NHCOOEt)-3-pyridyl
4	2,3,5,6-tetrafluor-4-pyridyl
3	3-pyridyl
4	6-[NHS(O) ₂ CF ₃]-3-pyridyl
4	6-[NHS(O) ₂ CH ₃]-3-pyridyl
4	5-kyano-3-pyridyl
4	
4	3,5-dichlor-4-pyridyl
4	

8. Sloučenina podle nároku 1 vzorce

25



kde R_1 , $X-R_7, R_8$ jsou jak uvedeny v tabulce níže:

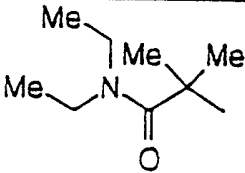
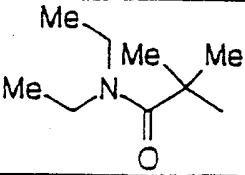
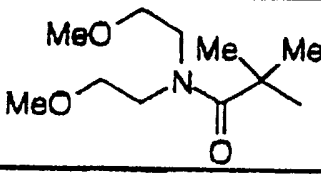
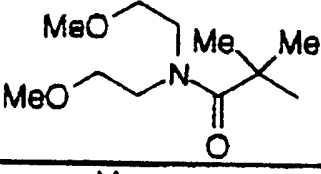
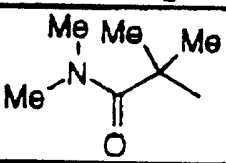
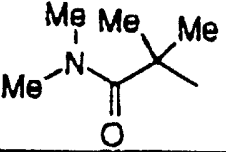
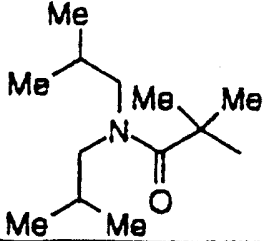
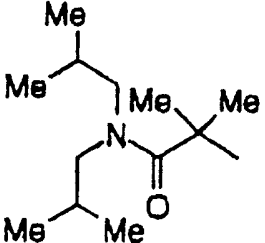
5

10

15

20

25

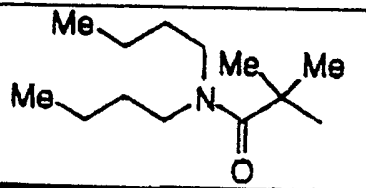
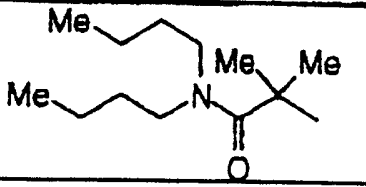
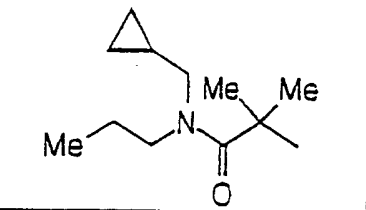
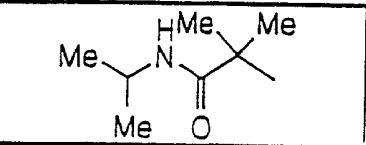
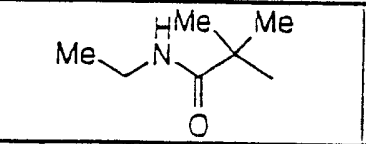
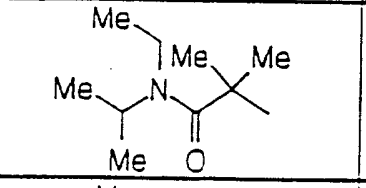
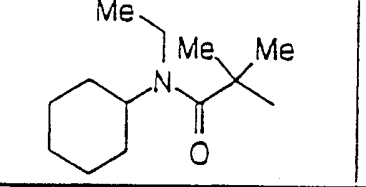
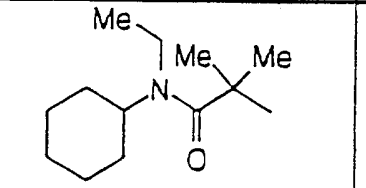
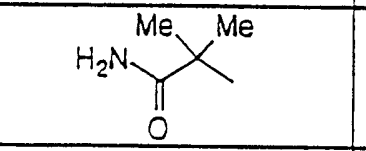
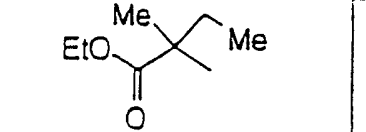
X-R ₇ , R ₈	R ₁
	4-pyridyl
	3-pyridyl
	3-pyridyl
	4-pyridyl
	4-pyridyl
	3-pyridyl
	4-pyridyl
	3-pyridyl

5

10

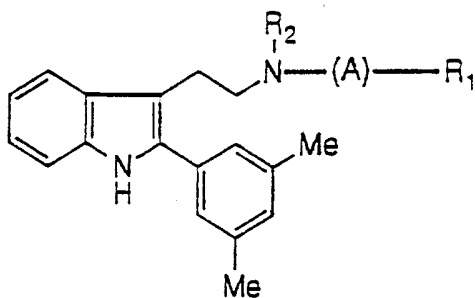
15

20

	4-pyridyl
	3-pyridyl
	3-pyridyl
	3-pyridyl
	3-pyridyl
	3-pyridyl
	3-pyridyl
	4-pyridyl
	3-pyridyl
	4-pyridyl

25

9. Sloučenina podle nároku 1 vzorce

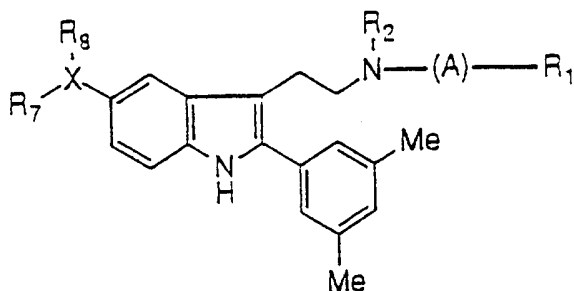


5

kde R_1 , R_2 a A jsou jak uvedeny v tabulce níže:

(A)	R_2	R_1
$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	$-(\text{CH}_2)_4-$ (fenyl-4-OMe)	4-pyridyl
$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	$-(\text{CH}_2)_4-$ (fenyl-4-OH)	4-pyridyl
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{Me})_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	-H	4-pyridyl
	-H	3-pyridyl
	-H	3-pyridyl
	-H	3-pyridyl

10. Sloučenina podle nároku 1 vzorce



20

kde A , R_1 , R_2 a X - R_7, R_8 jsou jak uvedeny v tabulce níže:

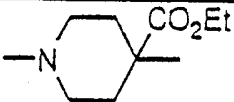
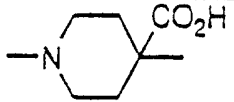
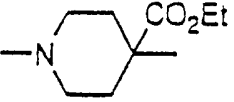
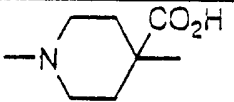
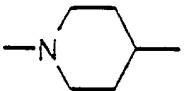
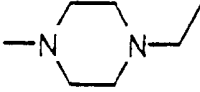
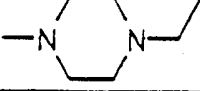
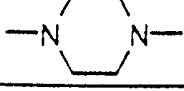
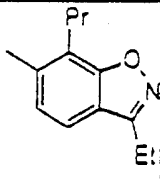
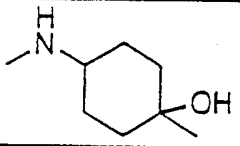
5

10

15

20

25

$-N(R_2)-(A)-$	$XR_7.R_8$	R_1
	$-NH-CO-N(Et)_2$	3-pyridyl
	$-NH-CO-N(Et)_2$	3-pyridyl
	$-NH-CO-(4-morfolin)$	3-pyridyl
	$-NH-CO-(4-morfolin)$	3-pyridyl
	$-NH-CO-N(Et)_2$	3-pyridyl
	-H	3-pyridyl
	-H	4-pyridyl
	-H	4-pyridyl
$-NHCH_2CH_2CH_2O-$	$-COOEt$	
	$C(O)N-(iBu)_2$	4-pyridyl
$-NHCH_2CH_2CH_2O-$	$C(O)N-(iBu)_2$	3-pyridyl
$-NHCH(Me)CH_2CH_2-$	$C(O)N-(iBu)_2$	3-pyridyl
$-NH-CH(Me)CH_2CH_2CH_2-$	$C(O)N-(iBu)_2$	4-pyridyl
(cis) $-NHCH_2CH=CH-$	$C(O)N-(iBu)_2$	3-pyridyl

5

10

15

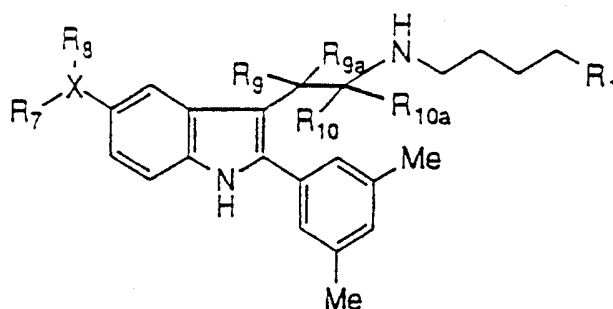
20

25

(trans) -NHCH ₂ CH=CH-	C(O)N- (iBu) ₂	3-pyridyl
-NHCH ₂ CH ₂ CH(Me)-	C(O)N- (iBu) ₂	4-pyridyl
-NHCH ₂ CH ₂ CH(Me)-	C(O)N- (iBu) ₂	3-pyridyl
-NHCH ₂ CH ₂ -O-CH ₂ -	C(O)N- (iBu) ₂	3-pyridyl
-N(Et)- CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	C(Me) ₂ - C(O)N- (iBu) ₂	4-pyridyl
-NHCH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ - CH ₂ -	C(O)N- (iBu) ₂	3-pyridyl
-NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ - CH(CH ₃)-	C(O)N- (iBu) ₂	4-pyridyl
-NHCH ₂ CH ₂ - CH(CH ₃)CH ₂ -	C(O)N- (iBu) ₂	3-pyridyl
-NHCH(CH ₃)CH ₂ -	C(O)N- (iBu) ₂	3-pyridyl
-N(Me)- CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	C(O)N- (Et) ₂	4-pyridyl
-NHC(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂ - CH ₂ -	C(O)N- (iBu) ₂	3-pyridyl
-NHC(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂ - CH(OH)-	C(O)N- (iBu) ₂	3-pyridyl
-NHC(CH ₃) ₂ CH=CH- CH(OH)-	C(O)N- (iBu) ₂	3-pyridyl
-NHC(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂ - CH ₂ -	C(Me) ₂ - C(O)N- (Et) ₂	3-pyridyl
-NHCH ₂ CH ₂ -	C(O)N- (iBu) ₂	3-pyridyl
-NHCH ₂ CH ₂ -	C(Me) ₂ - C(O)N- (Et) ₂	3-pyridyl
-NHC(CH ₃) ₂ CH=CH- CH(OH)-	C(O)N- (iBu) ₂	4-pyridyl
-NHC(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂ - CH(OH)-	C(O)N- (iBu) ₂	4-pyridyl

-NHC(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂ - CH ₂ -	C(O)N- (iBu) ₂	4-pyridyl
-NHC(CH ₃) ₂ CH=CH- CH(OH)-	C(Me) ₂ - C(O)N- (Et) ₂	4-pyridyl
-NHC(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂ - CH ₂ -	C(Me) ₂ - C(O)N- (Et) ₂	4-pyridyl
-NHCH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ - CH ₂ -	C(O)N- (iBu) ₂	4-pyridyl
-NHCH ₂ - CH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ CH ₂ -	C(O)N- (iBu) ₂	4-pyridyl
-NHCH ₂ CH ₂ -	C(Me) ₂ - C(O)N- (Et) ₂	4-pyridyl
-NHCH ₂ CH ₂ -	C(O)N- (iBu) ₂	4-pyridyl

11. Sloučenina podle nároku 1 vzorce



kde R₁, XR₇, R₈, R₉, R_{9a}, R₁₀ a R_{10a} jsou jak uvedeno v tabulce níže:

	XR ₇ , R ₈	-(CH ₂) _n -	R ₁
	-NHC(O)Ph	4	4-pyridyl

5

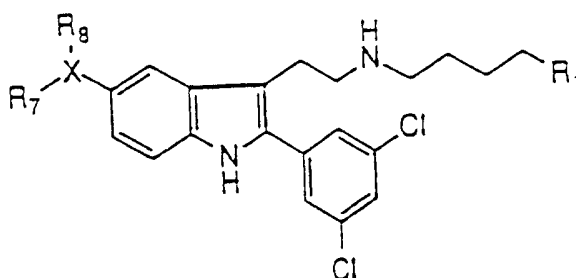
10

15

		4	4-pyridyl
		4	4-pyridyl
		4	3-pyridyl
		4	4-pyridyl
		4	4-pyridyl
		4	4-pyridyl
		4	3-pyridyl
		2	3-pyridyl

12. Sloučenina podle nároku 1 vzorce

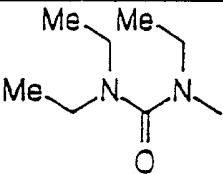
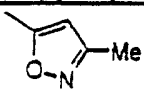
20

kde R_1 a XR_7, R_8 jsou jak uvedeno v tabulce níže:

25

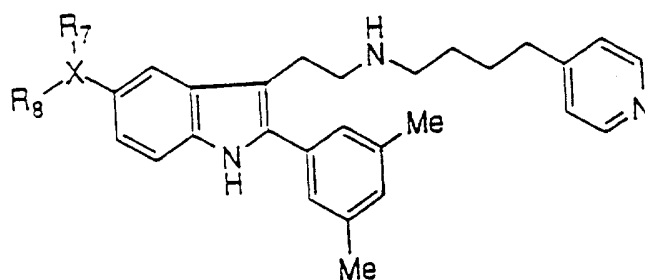
XR_7, R_8	R_1

5

	3-pyridyl
-COOEt	3-pyridyl
-CON(iBu) ₂	3-pyridyl
-CON(nBu) ₂	3-pyridyl
-CON(Et) ₂	
-CON(Et) ₂	3-pyridyl

13. Sloučenina podle nároku 1 vzorce

10

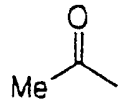
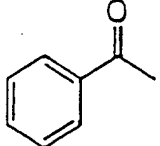
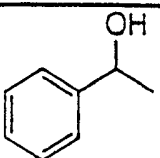
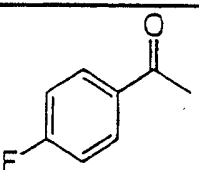
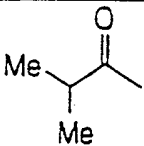


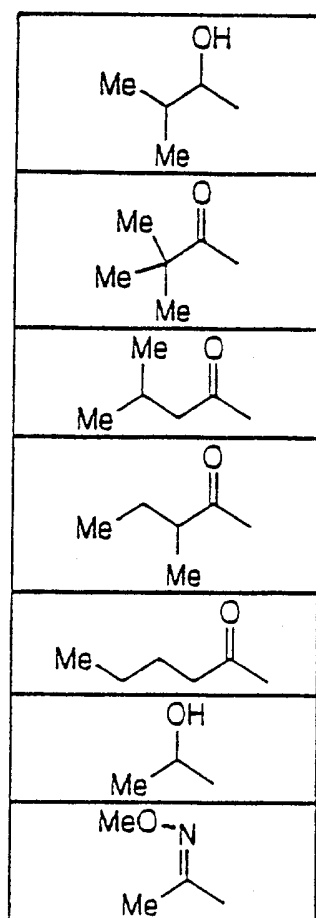
15

kde XR₇,R₈ je jak uvedeno v tabulce níže:

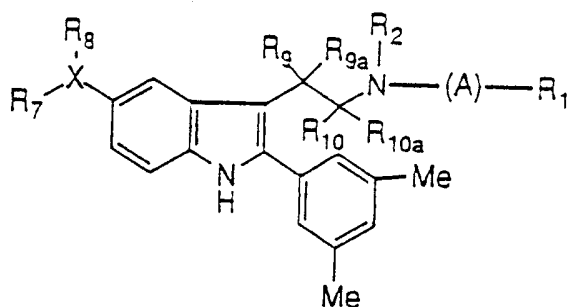
20

25

XR ₇ ,R ₈








14. Sloučenina podle nároku 1 vzorce



kde A, R₁, R₂, X, R₇, R₈, R₉, R_{9a}, R₁₀ a R_{10a} jsou jak uvedeno
v tabulce níže:

	X-R7,R8	
5		
10		
15		
20		
25		

17.07.98

- 143 -

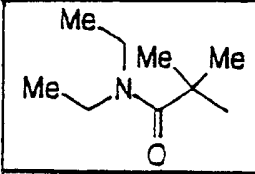
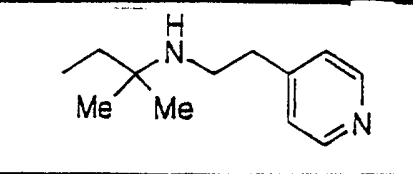
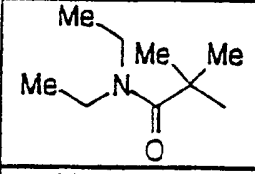
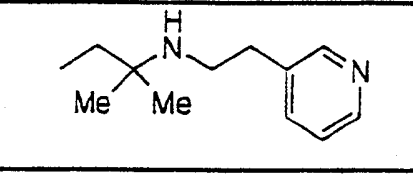
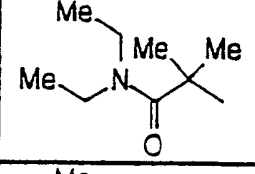
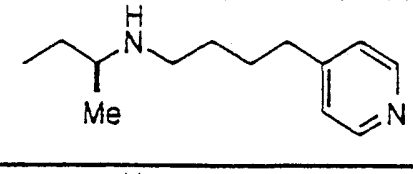
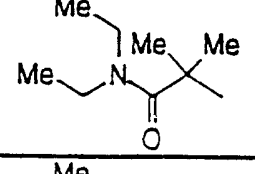
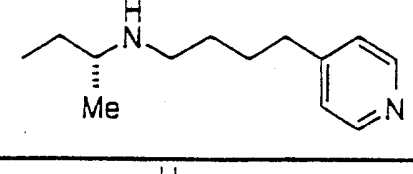
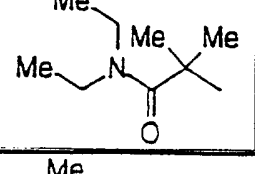
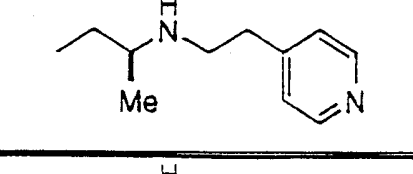
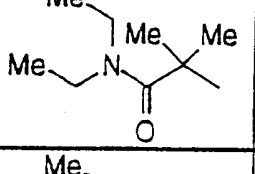
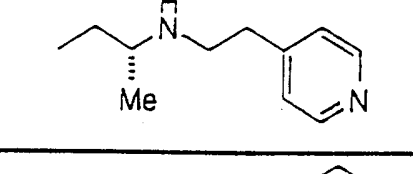
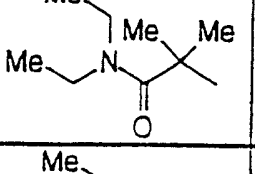
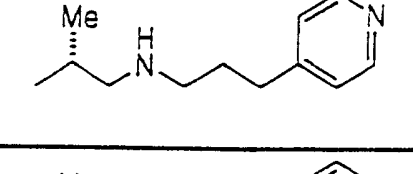
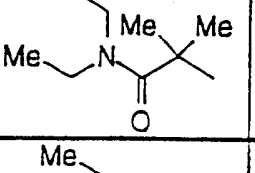
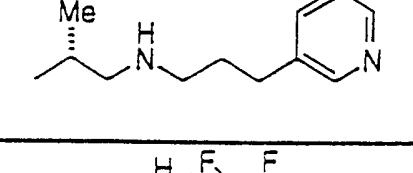
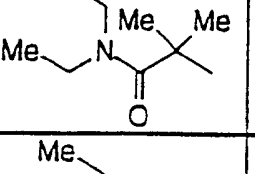
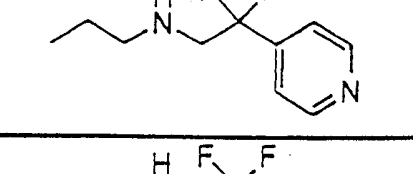
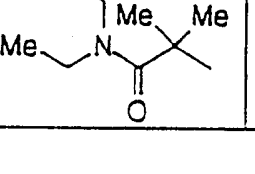
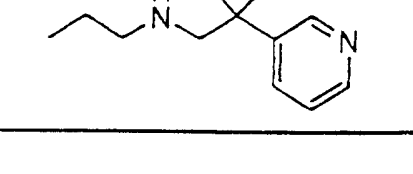
5

10

15

20

25

17.07.98

- 144 -

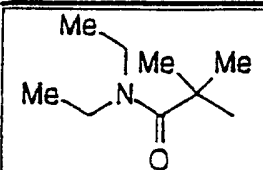
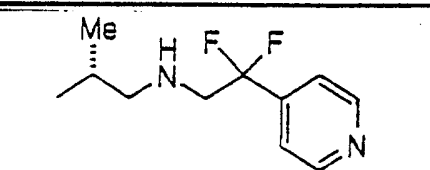
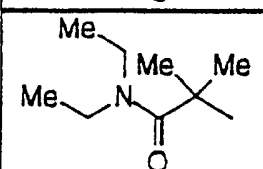
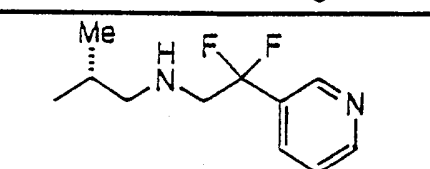
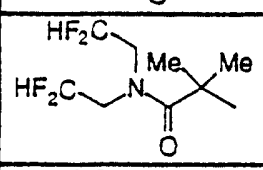
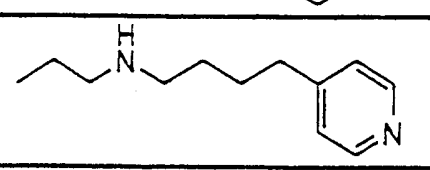
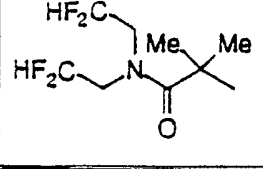
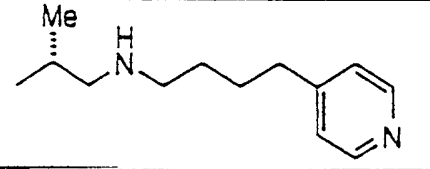
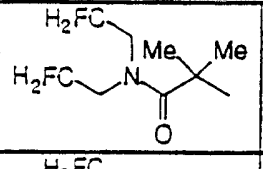
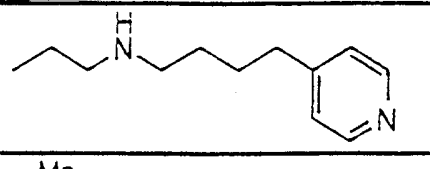
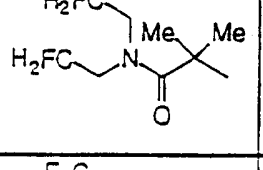
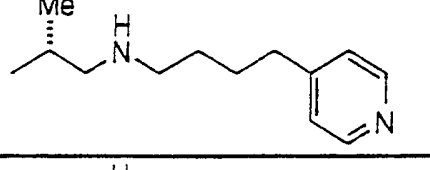
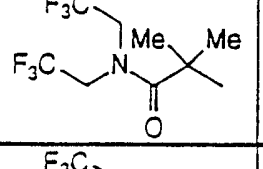
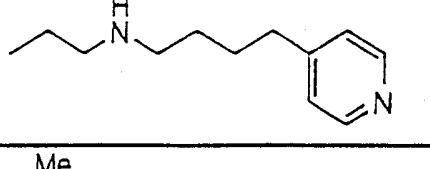
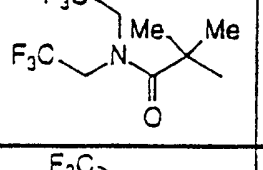
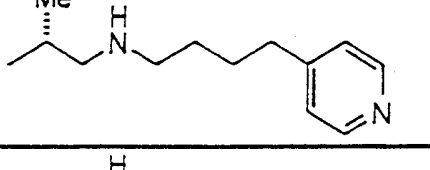
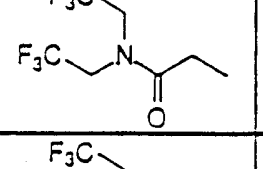
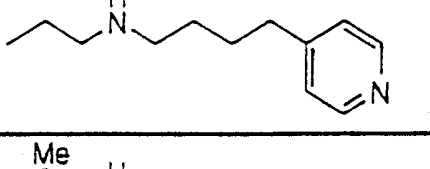
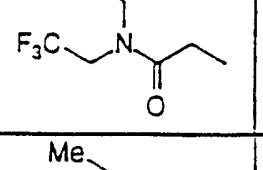
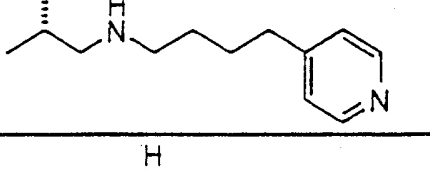
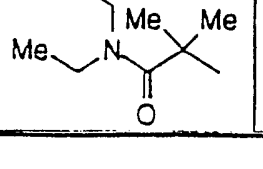
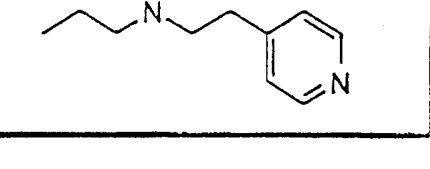
5

10

15

20

25

17.07.98

- 145 -

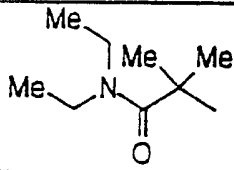
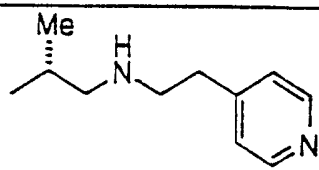
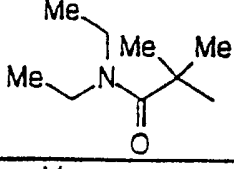
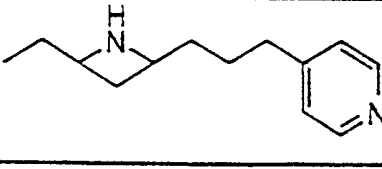
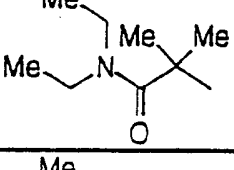
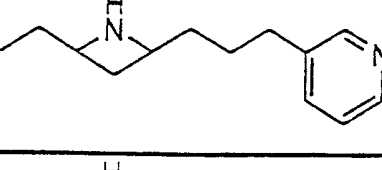
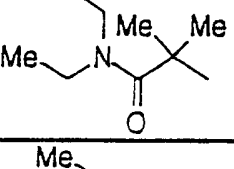
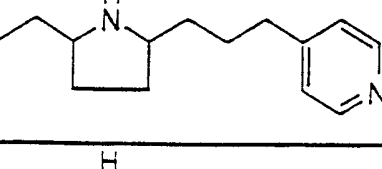
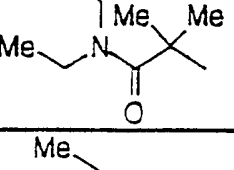
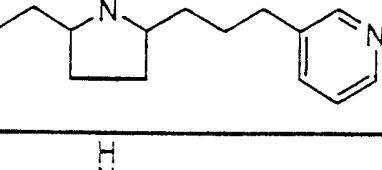
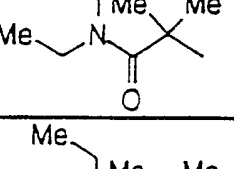
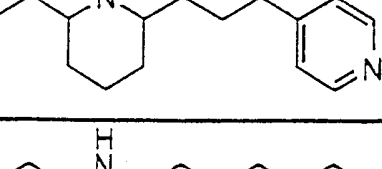
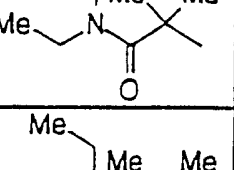
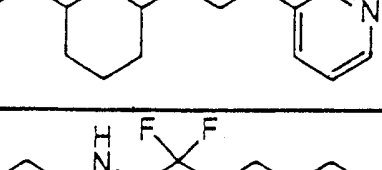
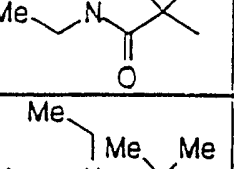
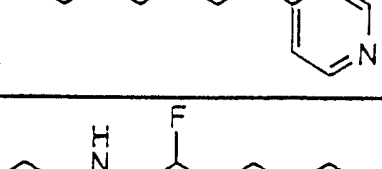
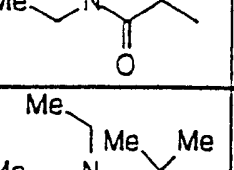
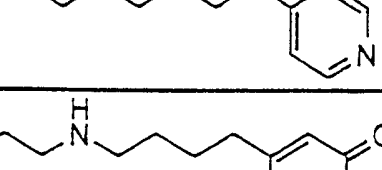
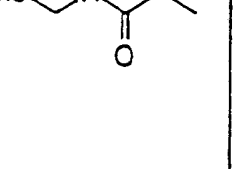
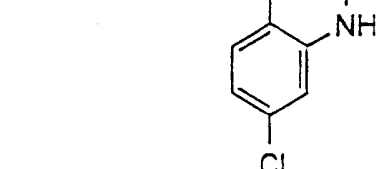
5

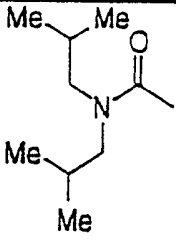
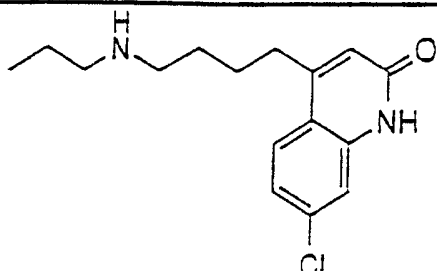
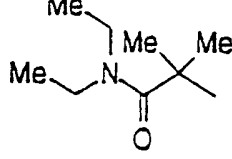
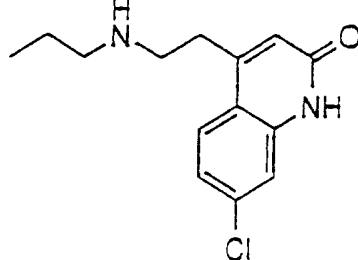
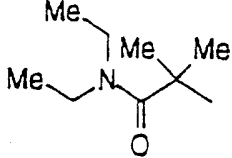
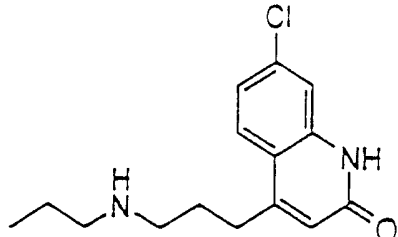
10

15

20

25

5		
10		
		

15. Sloučenina podle nároku 1, kterou je
- 1-[2-[2-(3,4-dimethoxyfenyl)-1H-indol-3-yl]ethylamino]-3-(pyridin-4-yloxy)propan-2-ol;
 - [2-[2-(3,5-dimethylfenyl)-5-methansulfonyl-1H-indol-3-yl]ethyl]-(4-pyridin-4-yl-butyl)amin;
 - 3-[2-(3,5-dimethylfenyl)-3-[2-(5-pyridin-4-yl-pentylamino)ethyl]-1H-indol-5-yl]-1,1-dimethylurea.
16. Farmaceutický prostředek, vyznačující se tím, že obsahuje účinné množství sloučeniny podle nároku 1 spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem.

- 5 17. Způsob antagonizace hormonu uvolňujícího gonadotropin u pacienta v případě potřeby, který zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny 1 uvedenému pacientovi trpícímu poruchou odvozenou z hormonu uvolňujícího gonadotropin.
- 10 18. Způsob podle nároku 17, kde poruchou odvozenou z hormonu uvolňujícího gonadotropin je stav související s pohlavním hormonem.
- 15 19. Způsob podle nároku 17, kde poruchou odvozenou z hormonu uvolňujícího gonadotropin je rakovina, benigní hypertrofie prostaty nebo myom dělohy závislé na pohlavním hormonu.
- 20 20. Způsob podle nároku 19, kde rakovina závislá na pohlavním hormonu je ze skupiny rakoviny prostaty, dělohy, mléčné žlázy a pituitárních gonadotrofních adenomů.
- 25 21. Způsob podle nároku 18, kde stav závislý na pohlavním hormonu je ze skupiny endometriózy, onemocnění polycystickými ovarii, fibroidů dělohy a předčasné puberty.
22. Způsob prevence těhotenství u pacienta v případě potřeby, který zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny definované v nároku 1.
23. Způsob léčení lupus erythematosus u pacienta v případě potřeby, který zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny podle nároku 1 tomuto pacientovi.

24. Způsob léčení syndromu dráždivého střeva u pacienta v případě potřeby, který zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny podle nároku 1 tomuto pacientovi.
- 5
25. Způsob léčení premenstruačního syndromu u pacienta v případě potřeby, který zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny podle nároku 1 tomuto pacientovi.
- 10
26. Způsob léčení nadměrného ochlupení u pacienta v případě potřeby, který zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny podle nároku 1 tomuto pacientovi.
- 15
27. Způsob léčení nízkého vzrůstu nebo nedostatku růstového hormonu u pacienta v případě potřeby, který zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny, která stimuluje endogenní produkci nebo uvolňování růstového hormonu a účinného množství sloučeniny podle nároku 1 tomuto pacientovi.
- 20
28. Způsob léčení poruch spánku jako je zástava dechu ve spánku u pacienta v případě potřeby, který zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny podle nároku 1 tomuto pacientovi.
- 25
29. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e obsahuje inertní nosič a účinné množství sloučeniny, stimulující endogenní produkci nebo uvolňování růstového hormonu v kombinaci se sloučeninou podle nároku 1.

17.07.99

- 149 -

30. Farmaceutický prostředek vyrobený kombinací sloučeniny podle nároku 1 a farmaceuticky přijatelného nosiče.

5 31. Způsob výroby farmaceutického prostředku, vyznačující se tím, že zahrnuje spojení sloučeniny podle nároku 1 a farmaceuticky přijatelného nosiče.

10

Zastupuje:

J.S.
JUD. ZDENKA KOREJZOVÁ
ADVOKÁTKA