SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

405-2000

(22) Dátum podania: 18.09.1998

(31) Číslo prioritnej prihlášky: 97 11718, 98 05106

(32) Dátum priority: 19.09.1997, 23.04.1998

(33) Krajina priority: FR, FR

(40) Dátum zverejnenia: 12.03.2001

(86) Číslo PCT: PCT/FR98/02007

(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO 99/15525

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7]:

C 07D 417/12
C 07D 471/04
C 07D 209/42
C 07D 417/14
A 61K 31/425
// (C 07D 471/04,
C 07D 221:00,
C 07D 209:00)

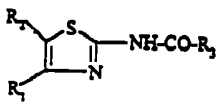
(71) Prihlasovateľ: SANOFI-SYNTHELABO, Paris, FR;

(72) Pôvodca vynálezu: Brodin Roger, Montpellier, FR;
Boigegrain Robert, Assas, FR;
Bignon Eric, Pinsaguel, FR;
Molimard Jean-Charles, St Gely du Fesc, FR,
Olliero Dominique, Montpellier, FR;

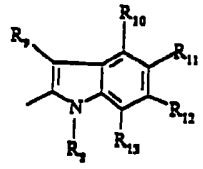
(74) Zástupca: Tomeš Pavol, Ing., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Karboxamidotiazolové deriváty, spôsob ich prípravy a farmaceutické prostriedky s ich obsahom**

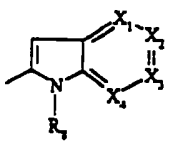
(57) Anotácia:
Sú opísané agonisty cholecystokinínu (CCK), ktorými sú substituované tiazoly vzorca (I), kde R_1 je substituovaná fenylová skupina; R_2 je skupina vybraná z CH_2--R_7, $(CH_2)_2$-R_7, S-CH_2-R_7; CH_2-S-R_7; (C_5-C_8)alkyl; kde R_7 je (C_5-C_7)cykloalkyl, a R_3 je skupina a/alebo b, kde R_8 je skupina $(CH_2)_nR_{15}$ alebo skupina c, a R_{15} je COOH alebo COO(C_1-C_4)alkyl. Tiež sú opísané spôsoby prípravy farmaceutických prostriedkov obsahujúcich takéto zlúčeniny a ich použitie na prípravu liekov.



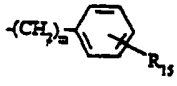
(I)



(a)



(b)



(c)

KARBOXAMIDOTIAZOLOVÉ DERIVÁTY, SPÔSOB ICH PRÍPRAVY A FARMACEUTICKÉ PROSTRIEDKY S ICH OBSAHOM

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka substituovaných tiazolov - agonistov cholecystokinínu (CCK), presnejšie agonistov receptorov pre cholecystokinín typu A (CCK-A), spôsobu ich prípravy a farmaceutických prostriedkov obsahujúcich takéto zlúčeniny.

Doterajší stav techniky

CCK je peptid, ktorý je v odpovedi na príjem potravy secernovaný periférne a zúčastňuje sa regulácie mnohých tráviacich procesov (Crawley, J.N., et al., Peptides, 1994, 14(4): 731-735).

CCK bol taktiež identifikovaný v mozgu a môže byť najviac pôsobiacim neuropeptidom ako neuromodulátor mozgových funkcií prostredníctvom stimulácie CCK receptorov typu B (Crawley, J.N., et al., Peptides, 1994, 14(4): 731-735). V centrálnom nervovom systéme interaguje CCK s dopamínovým neuronálnym prenosom (Crawley, J.N., et al., ISIS Atlas of Sci, Pharmac., 1988, 84-90). Taktiež má úlohu v mechanizmoch, na ktorých má podiel taktiež acetylcholín, GABA (kyselina γ-aminomaslová), serotonín, opiáty, somatostatín a substancia P a iónové kanály.

Jeho podanie spôsobuje fyziologické zmeny: ptózu viečok, hypotermiu, hyperglykémiu, katalepsiu; a psychické zmeny: hypolokomóciu, redukciu psychickej aktivity, analgéziu, zmeny schopnosti učenia a zmeny v sexuálnom chovaní a pocitu sýtosti.

Biologická aktivita CCK je sprostredkovaná aspoň dvoma typmi receptorov: CCK-A receptory, ktoré sú umiestnené hlavne na periférii; a CCK-B receptory, ktoré sú prítomné najmä v mozgovej kôre. CCK-A receptory periférneho typu sú taktiež prítomné v niektorých zónach centrálnej nervovej sústavy, vrátane area postrema,

nucleus tractus solitarius a nucleus interpedoncular (Moran, T.H. et al., Brain Research, 1986, 362, 175-179; Hill, D.R. et al., J. Neurosci. 1990, 10, 1070-1081), avšak so špecifickými odlišnosťami (Hill, D.R. et al., J. Neurosci. 1990, 10, 1070-1081; Mailleux P. et al., Neurosci. Lett. 1990, 117: 243-247; Barrett, R. W. et al., Mol. Pharmacol. 1989, 36: 285-290; Mercer, J.G. et al., Neurosci. Lett. 1992, 137: 229-231; Moran, T.H. et al., Trends in Pharmacol. Sci. 1991, 12: 232-236).

Na periférii spôsobuje CCK prostredníctvom CCK-A receptorov (Moran, T.H. et al., Brain Research, 1986, 362, 175-179) oddialenie vyprázdňovania žalúdka, moduluje motilitu čreva, stimuluje kontrakciu žlčníka, zvyšuje sekréciu žlči a kontroluje sekréciu pankreasu (McHugh, P.R. et al., Fed. Proc., 1986, 45, 1384-1390; Pendleton, R.G. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1987, 241: 110-116).

Úloha CCK v signalizovaní pocitu sýtosti je podporovaná faktom, že plazmatické koncentrácie CCK, ktoré sú závislé od zloženia potravy (vysokého obsahu proteínov a lipidov) sú po jedle vyššie ako koncentrácie pozorované pred jedlom (Izzo, R.S. et al., Regul. Pept. 1984, 9: 21-34; Pfeiffer A. et al., Eur. J. Clin. Invest., 1993, 23, 57-62; Lieverse, R.J., Gut, 1994, 35: 501). U pacientov s bulímiou existujú znížené sekrécie CCK indukované potravou (Geraciotti, T.D. Jr. et al., N. Engl. J. Med., 1988, 319: 683-688; Devlin, M. J. et al., Am. J. Clin. Nutr. 1997, 65: 114-120) a zníženie koncentrácií CCK v cerebrospinálnom moku (Lydiard, R. B. et al., Am. J. Psychiatry, 1993, 150: 1099-1101). V lymfocytoch, ktoré sú bunkovým kompartmentom, ktorý môže odrážať sekrečné zmeny v centrálnych neurónoch, sú bazálne koncentrácie CCK významne nižšie u pacientov trpiacich bulimia nervosa (Brambilla, F. et al., Psychiatry Research, 1995, 37: 51-56). Liečba (napríklad L-fenylalanínom alebo inhibítormi trypsínu), ktorá zvyšuje sekréciu endogénneho CCK, spôsobuje redukciu príjmu potravy u niekoľkých druhov živočíchov, vrátane človeka (Hill, A.J. et al., Physiol. Behav., 1990, 48: 241-246; Bellinger, A. B. et al., Metabolism, 1994, 43: 735-738). Podobne, podanie exogénnej CCK redukuje príjem potravy u mnohých živočíšnych druhov, vrátane človeka (Crawley, J.N., et al., Peptides, 1994, 15(4): 731-735).

Inhibícia príjmu potravy CCK je sprostredkovaná CCK-A receptorom. Devazepid, antagonista selektívny pre CCK-A receptory, inhibuje anorektogénny efekt CCK, zatiaľ čo selektívne agonisty týchto receptorov inhibujú príjem potravy (Asin, K. E. et al., Pharmacol. Biochem. Behav., 1992, 42: 699-704; Elliott, R.L. et al., J. Med. Chem., 1994, 37, 309-313; Elliott, R.L. et al., J. Med. Chem., 1994, 37, 1562-1568). Ďalej OLEFT potkany, ktoré neexprimujú CCK-A receptor, sú nesenzitívne na anorektogénny efekt CCK (Miyasaka, K. et al., 1994, 180: 143-146).

Na základe týchto dôkazov svedčiacich o kľúčovej úlohe CCK v periférnej signalizácii sýtosti je použitie agonistov a antagonistov CCK ako liečiv na liečbu niektorých porúch príjmu potravy, obezity a diabetes mellitus, nesporné. Agonisty CCK-receptora môžu byť taktiež použité terapeuticky pri liečbe porúch emočného a sexuálneho chovania a pri ochoreniach postihujúcich pamäť (Itoh, S. et al., Drug Devolop. Res. 1990, 21: 257-276), schizofrénie, psychos (Crawley, J.N. et al., ISIS Atlas of Sci., Pharmac., 1988, 84-90 a Crawley, J.N. Trends in Pharmacol. Sci., 1991, 12: 232-265), Parkinsonovej choroby (Bednar, I. et al., Biogenic amine, 1996, 12(4): 275-284), tarditívnej dyskinézy (Nishikawa, T. et al., Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psych., 1988, 12: 803-812; Kampen, J.V. et al., Eur. J. Pharmacol., 1996, 298: 7-15) a rôznych ochorení gastrointestinálneho traktu (Drugs for the Future, 1992, 17(3): 197-206).

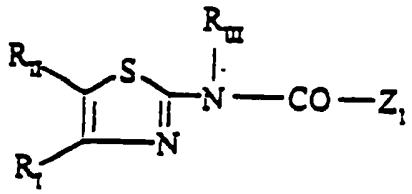
Agonisty CCK-A receptora sú opísané v literatúre. Napríklad, niektoré zlúčeniny majúce takéto vlastnosti sú opísané v EP 383 690 a WO 90/06937, WO 95/28419, WO 96/11701 alebo WO 96/11940.

Väčšina doposiaľ opísaných agonistov CCK-A receptora je peptidového charakteru. FPL 14294 odvodený od CCK-7 je účinný, neselektívny agonista CCK-A receptorov vzhľadom na CCK-B receptor. Má silnú inhibičnú aktivitu na príjem potravy u potkanov a psov po intranazálnom podaní (Simmons, R.D. et al., Pharmacol. Biochem. Behav., 1994, 47(3): 701-708; Kaiser, E.F. et al., Faseb., 1991, 5: A864). Podobne, bolo dokázané, že A-71623, tetrapeptidový agonista, ktorý je selektívny pre CCK-A receptory, je účinný v modeloch anorexie počas 11 dní a vedie k významnému zníženiu prírastku hmotnosti v porovnaní s kontrolou králikov a opíc makak (Asin, K.E.

et al., Pharmacol. Biochem. Behav., 1992, 42: 699-704). Podobne, štrukturálne analógy A71623, ktoré majú dobrú účinnosť a selektivitu pre CCK-A receptory, majú silnú anorektickú aktivitu u potkanov (Elliott, R.L. et al., J. Med. Chem., 1994, 37, 309-313; Elliott, R. L. et al., J. Med. Chem. 1994, 37: 1562-1568. GW 7823 (Henke, B. R. et al., J. Med. Chem. 1996, 39: 2655-2658; Henke, B. R. et al., J. Med. Chem. 1997, 40: 2706-2725), 1,5-benzodiazepín, je *in vitro* agonista CCK-A receptora. Táto molekula je taktiež aktívna pri orálnom podaní v tom, že spôsobuje kontrakciu žlčníka u myší a ovplyvňuje príjem potravy u potkanov.

Substituované tiazoly, ktoré sú antagonistami cholecystokinínu, sú opísané v Európskej patentovej prihláške EP 432 040 a v Európskej patentovej prihláške EP 518 731.

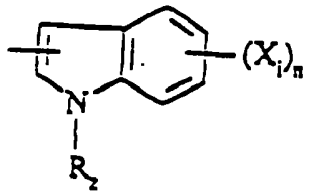
Európska patentová prihláška EP 518 731 opisuje zlúčeniny, ktoré interagujú s receptormi pre gastrín a cholecystokinín, ktoré majú vzorec:



(1)

kde

Z_1 môže byť indolylová skupina vzorca:



kde

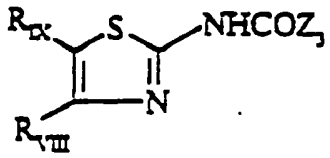
X_i môže mať rôzne významy a R_z môže byť vodík; (C_1-C_4)alkyl; voliteľne esterifikovaná karboxyalkylénová skupina vzorca Z_2COOR, kde Z_2 je (C_1-C_4)alkylén a R je H, benzyl, (C_1-C_6)alkyl; karbamoylalkylénová skupina vzorca $Z_2CONR_{IV}R_V$, kde

R_{IV} a R_V sú každý nezávisle vodík, (C_1-C_6)alkyl, alebo tvoria nasýtený heterocyklus s dusíkom; acylová skupina vzorca COR_{VI}, kde R_{VI} je (C_1-C_4)alkyl alebo fenyl; alkoxykarbonylová skupina vzorca $COOR_{VII}$, kde R_{VII} je *terc*-butyl alebo benzyl.

Avšak, zo zlúčenín vzorca 1 opísaných v tejto prihláške neobsahuje žiadna indolylovú skupinu obsahujúcu súčasne skupiny X_i a R_z, ktoré sú iné ako vodík. Zlúčeniny vzorca 1 a ich soli sú opísané v EP 518 731 ako zlúčeniny inhibujúce väzbu cholecystokinínu na jeho receptory. Sú viac-menej selektívne pre A a B receptory a sú viac-menej účinné antagonisty gastrínu.

Ako príklad týchto zlúčenín môže byť uvedená draselná soľ kyseliny 2-[4-(2-chlórfenyl)tiaz-2-ylkarbamoyl]indol-1-octovej alebo SR 27897 B, ktorá je známa ako účinný antagonista CCK-A receptora (Eur. J. Pharmacol., 1993, 1: 13-16).

Európska patentová prihláška EP 611 766 opisuje agonisty cholecystokinínového receptora v teste na pankreatickú amylázu. Tieto zlúčeniny majú vzorec:



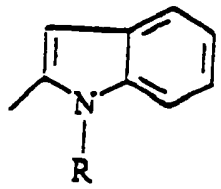
(2)

kde

R_{VIII} je (hetero)arylový radikál vybraný zo skupiny zahŕňajúcej nasledujúce skupiny: 4-chlór-2,6-dimetoxyfenyl, 2,6-dimetoxy-4-metylfenyl, 2,4,5-trimetoxyfenyl, 4-metyl-2,3,6-trimetoxyfenyl, 2,6-dimetoxy-4-etylfenyl, 2,4,6-trimetoxy-5-chlórfenyl, 2,4,6-trimetoxy-3-pyridinyl, 2,4-dimetoxy-6-metyl-3-pyridinyl, 6-chlór-2,4-dimetoxy-5-pyrimidinyl, 2,4,6-trimetoxy-5-pyrimidinyl, 5-chlór-2,4-dimetoxyfenyl, 5-chlór-2-metoxy-4-metylfenyl, 2,5-dimetoxy-4-metylfenyl, 4-trifluórmetylfenyl-2,6-dimetoxyfenyl, 2,4-dimetoxy-5-metylfenyl, 5-etyl-2,4-dimetoxyfenyl a 2,4-dimetoxyfenyl; R_{IX} je vodík, (C_1-C_4)alkyl alebo benzyl; s podmienkou, že

R_{IX} musí byť vodík, pokiaľ je R_{VIII} fenyl substituovaný súčasne na pozíciách 2 a 6 alebo pokiaľ je R_{VIII} 3-pyridylový radikál substituovaný súčasne na pozíciách 2 a 4, alebo pokiaľ je R_{VIII} 5-pyrimydinylový radikál substituovaný súčasne na pozíciách 4 a 6;

Z_3 je 3-chinolyl alebo 2-indolyl vzorca:



kde

R je vybraný zo skupín: vodík, acetyl, CH_2COOR', kde R' je vodík alebo (C_1-C_4)alkyl, rovnako ako ich farmaceuticky prijateľné soli.

Podstata vynálezu

Predmetom predkladaného vynálezu je nová trieda substituovaných tiazolov, ktoré sú výhodné pre svoju agonistickú aktivitu na CCK-A receptore.

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu boli systematicky študované na charakterizovanie:

- ich schopnosti vytesňovať (^{125}I)-CCK z väzby na svoje väzbové miesta prítomné na potkaních pankreatických membránach (CCK-A receptorov) alebo na 3T3 bunkách, ktoré exprimujú ľudský rekombinantný CCK-A receptor;
- ich agonistickú aktivitu na CCK-A receptore, ktorá je sprostredkovaná ich kapacitou indukovať *in vitro* mobilizáciu intracelulárneho vápnika v 3T3 bunkách, ktoré exprimujú ľudský CCK-A receptor.

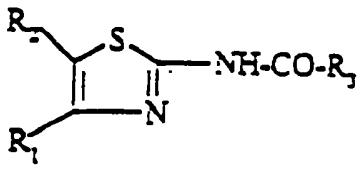
Výhodne majú substituované tiazoly podľa predkladaného vynálezu schopnosť väzby na CCK-A receptory a schopnosť stimulácie - podobne ako CCK - mobilizácia

intracelulárneho vápnika v bunkovej línii, ktorá exprimuje ľudský rekombinantný CCK-A receptor. Sú teda agonistami CCK-A receptora.

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu boli taktiež študované *in vivo* tak, že bola hodnotená ich kapacita blokovať vyprázdňovanie žalúdka u myší. Rovnako ako CCK, blokujú tieto zlúčeniny vyprázdňovanie žalúdka u myší a preto sa *in vivo* chovajú ako agonisty CCK.

Prekvapivo bolo zistené, že sú účinnejšími agonistami ako substituované tiazoly opísané v patentovej prihláške EP 611 766. Táto zlepšená účinnosť bola testovaná *in vitro* sledovaním mobilizácie intracelulárneho vápnika, tak *in vivo*, sledovaním blokády vyprázdňovania žalúdka u myší po intraperitoneálnom podaní.

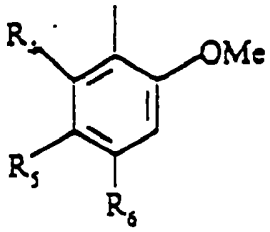
Prvým predmetom predkladaného vynálezu sú zlúčeniny vzorca (I):



(I)

kde

R_1 je substituovaná fenylová skupina vzorca:



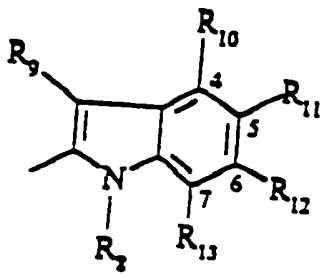
R_2 je skupina vybraná z:

- CH_2-R_7;

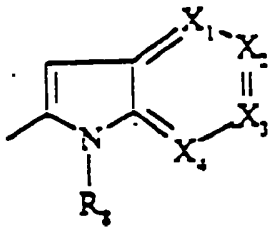
- $(CH_2)_2$-R_7;
- S-CH_2-R_7;
- CH_2-S-R_7;
- $(C_5$-$C_8)$alkyl;

R_3 je:

(i) 2-indolyl vzorca:



(ii) pyrolpyridyl vzorca:



kde jedna zo skupín X_1, X_2, X_3 a X_4 je N a ostatné sú CR_{14};

R_4 je vodík alebo metoxy skupina;

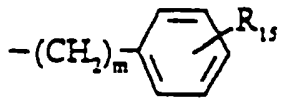
R_5 je vodík, metyl, etyl, izopropyl, metoxy alebo etoxy skupina alebo halogén;

R_6 je vodík, metyl, etyl, metoxy alebo etoxy skupina alebo halogén;

alebo tvoria R_5 a R_6 spolu metyléndioxyskupinu; s podmienkou, že substituenty R_4, R_5 a R_6 nie sú všetky súčasne vodík;

R_7 je $(C_5$-$C_7)$cykloalkyl, ktorý je alebo nie je substituovaný jedným alebo dvoma metylmi;

R_8 je skupina $(CH_2)_nR_{15}$ alebo skupina



R_9 je vodík alebo metyl;

R_{10}, R_{11}, R_{12} a R_{13} sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej nasledujúce skupiny: vodík, metyl, etyl, hydroxy, acetyloxy, metoxy, etoxy, metyltio, trifluórmetyl alebo amino skupiny alebo halogén;

R_{14} je vodík alebo metoxyskupina;

R_{15} je COOH alebo $COOR_{16}$;

R_{16} je $(C_1\text{-}C_4)$alkyl

n = 1, 2, 3, 4 alebo 5;

m = 0 alebo 1;

a ich soli alebo solváty.

Termín „$(C_1\text{-}C_4)$alkyl" znamená priamy alebo rozvetvený alkyl, menovite metyl, etyl, izopropyl, izobutyl a *terc*-butyl.

Termín „$(C_5\text{-}C_8)$alkyl" znamená priamy alebo rozvetvený alkyl, menovite n-pentyl, n-hexyl, n-oktyl a 5,5-dimetylhexyl.

Termín „halogén" znamená chlór, fluór alebo bróm; výhodný je chlór.

Adičné soli týchto zlúčenín sú soli získané s organickými alebo anorganickými bázami; výhodné sú netoxické farmaceuticky prijateľné soli, ale iné soli, ktoré môžu byť použité na izoláciu alebo prečistenie zlúčenín vzorca (I), spadajú taktiež do rozsahu predkladaného vynálezu.

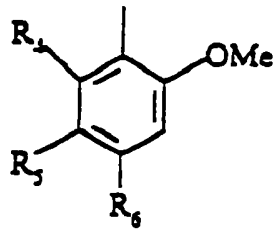
Medzi soli zlúčenín vzorca (I) patria soli s organickými a anorganickými bázami, napríklad soli alkalických kovov alebo kovov alkalických zemín, ako sú sodné, draselné a vápenaté soli, kde výhodné sú soli sodné a draselné soli, alebo soli s amínom, alebo alternatívne soli arginínu, lyzínu, N-metyl-D-glukamínu alebo soli akéhokoľvek fyziologicky prijateľného amínu.

Do rozsahu predkladaného vynálezu taktiež spadajú solváty tvorené zlúčeninami vzorca (I) s vodou alebo anorganickými alebo organickými kyselinami, ako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina trifluóroctová,

kyselina sírová, kyselina sulfónová, kyselina fosforečná, kyselina 2-naftalénsulfónová alebo kyselina p-toluénsulfónová.

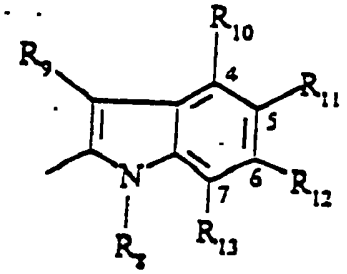
Presnejšie sa predkladaný vynález týka zlúčeniny vzorca (I), kde

R_1 je substituovaná fenylová skupina vzorca:

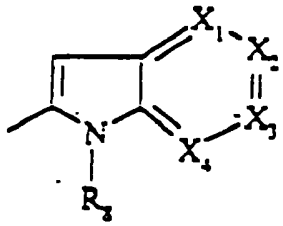


R_3 je:

(i) 2-indolyl vzorca:



(ii) pyrolpyridyl vzorca:



kde jedna zo skupín X_1, X_2, X_3 a X_4 sú rovnaké, ako boli definované vyššie;

R_4 je vodík alebo metoxy skupina;

R_5 je vodík, metyl, etyl, metoxy alebo etoxy skupina alebo halogén;

R_6 je vodík, metyl, etyl, metoxy alebo etoxy skupina alebo halogén;

alebo tvoria R_5 a R_6 spolu metyléndioxyskupinu; s podmienkou, že substituenty R_4, R_5 a R_6 nie sú všetky súčasne vodík;

R_{10}, R_{11}, R_{12} a R_{13} sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej nasledujúce skupiny: vodík, metyl, etyl, metoxy, etoxy, metyltio, trifluórmetyl alebo amino skupiny alebo halogén;

R_2, R_8 a R_9 sú rovnaké, ako boli definované vyššie;
a ich solí alebo solvátov.

Predmetom predkladaného vynálezu sú, presnejšie, zlúčeniny vzorca (I), kde R_2 je skupina vybraná z:

- $(CH_2)_2$-R_7; a
- S-CH_2-R_7;

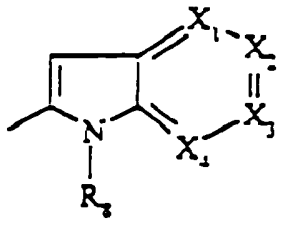
kde R_1, R_3 a R_7 sú rovnaké, ako boli definované vyššie;
a ich soli a solváty.

Výhodne je R_7 cyklopentyl, cyklohexyl, 4,4-dimetylcyklohexyl alebo cykloheptyl.

Podľa predkladaného vynálezu sú výhodné zlúčeniny vzorca (I) tie zlúčeniny, v ktorých je R_2 cyklohexyletylén a substituenty R_1 a R_3 sú rovnaké, ako boli definované vyššie pre vzorec (I), a ich soli a solváty.

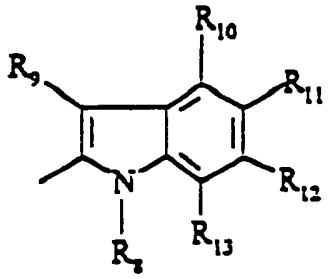
Zlúčeniny vzorca (I), kde R_1 je 4-metyl-2,5-dimetoxyfenyl alebo 4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl a substituenty R_2 a R_3 sú rovnaké, ako boli definované vyššie pre vzorec (I), a ich soli a solváty, sú taktiež výhodnými zlúčeninami; najmä výhodné sú také zlúčeniny, kde R_1 = 4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl.

Jednou špecifickou skupinou zlúčenín sú zlúčeniny vzorca (I), kde R_3 je pyrolpyridyl vzorca:



kde X_1, X_2, X_3, X_4 a R_6 sú rovnaké, ako boli definované vyššie pre vzorec (I), a ich soli a solváty.

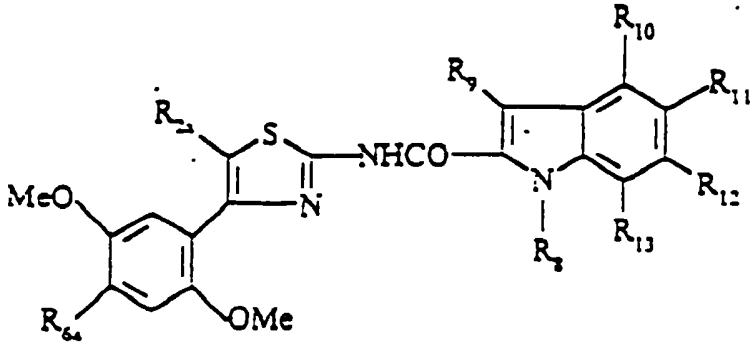
Inou špecifickou skupinou zlúčenín sú zlúčeniny vzorca (I), kde R_2 je 2-indolyl vzorca:



kde R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12} a R_{13} sú rovnaké, ako boli definované vyššie pre vzorec (I), a ich soli a solváty.

Taktiež sú výhodné zlúčeniny vzorca (I), kde R_1 a R_2 sú rovnaké, ako boli definované vyššie pre vzorec (I) a R_3 je 2-indolyl, v ktorom je jeden zo substituentov R_{10}, R_{11}, R_{12} alebo R_{13} iný ako vodík. Konkrétne, keď je R_3 2-indolyl, tak sú výhodné tie zlúčeniny, kde R_8 je karboxyalkylénová skupina vzorca $(CH_2)_n$-COOH, lepšie karboxymetylénová skupina. Ešte výhodnejšími zlúčeninami vzorca (I) sú tie zlúčeniny, v ktorých sú jeden alebo dva zo substituentov R_{10}, R_{11}, a R_{13} metyl, metoxy alebo trifluórmetyl, chlór alebo fluór a tretí, rovnako ako R_{12} a R_9, je vodík, a ich soli a solváty.

Najmä výhodné skupiny zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sú skupiny predstavované zlúčeninami vzorca



$(I)_a$

kde

R_{2a} je skupina vybraná z:

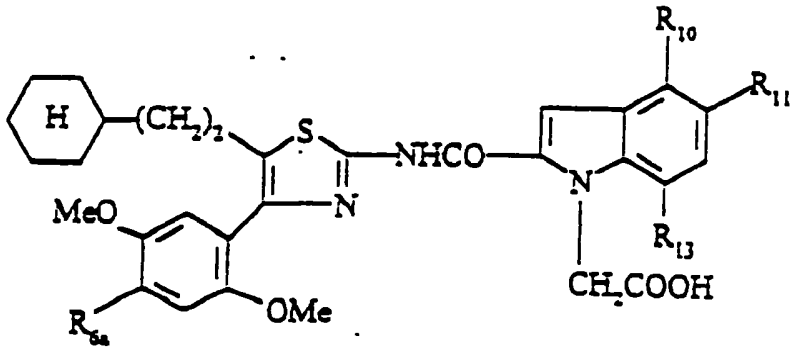
- $(CH_2)_2$-R_7;
- S-CH_2-R_7;

R_{6a} je chlór alebo metyl;

R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12} a R_{13} sú rovnaké, ako boli definované vyššie pre vzorec (I), s podmienkou, že aspoň jeden zo substituentov R_{10}, R_{11}, R_{12} a R_{13} je iný ako vodík;

a ich soľami a solvátmi;

zlúčeninami vzorca:



$(I)_b$

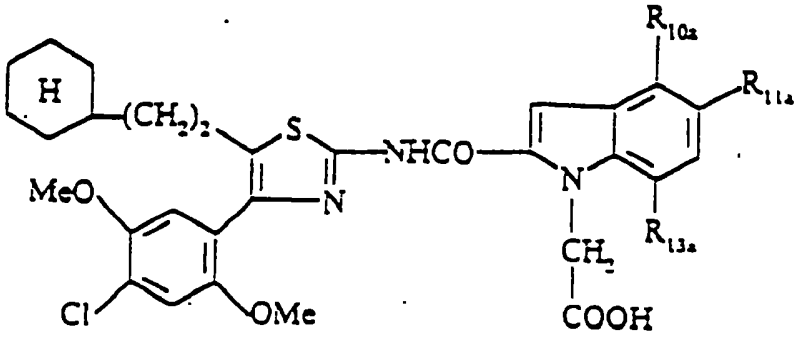
kde

R_{6a} je rovnaký, ako bol definovaný vyššie pre vzorec (I);

R_{10}, R_{11} a R_{13} sú rovnaké, ako boli definované vyššie pre vzorec (I), s podmienkou, že jeden alebo dva zo substituentov R_{10}, R_{11}, a R_{13} je iný ako vodík,

a ich soľami a solvátmi;

zlúčeninami vzorca:



$(I)_c$

kde

jeden alebo dva zo substituentov R_{10a}, R_{11a}, a R_{13a} sú metyl, metoxy, chlór, fluór alebo trifluórmetyl a ostatné sú vodík;

a ich soľami a solvátmi;

Výhodné sú nasledujúce zlúčeniny:

Kyselina 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-(2-cyklohexyletyl)tiazol-2-ylkarbamoyl)-5-metylindol-1-octová;

Kyselina 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-(2-cyklohexyletyl)tiazol-2-ylkarbamoyl)-5,7-dimetylindol-1-octová;

Kyselina 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-(2-cyklohexyletyl)tiazol-2-ylkarbamoyl)-4-metoxyindol-1-octová;

Kyselina 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-(2-cyklohexyletyl)tiazol-2-ylkarbamoyl)-4-metylindol-1-octová;

Kyselina 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-(2-cyklohexyletyl)tiazol-2-ylkarbamoyl)-4,5-dimetylindol-1-octová;

Kyselina 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-(2-cyklohexyletyl)tiazol-2-ylkarbamoyl)-5-metoxyindol-1-octová;

Kyselina 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-(2-cyklohexyletyl)tiazol-2-ylkarbamoyl)-5-chlórindol-1-octová;

Kyselina 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-(2-cyklohexyletyl)tiazol-2-ylkarbamoyl)-4,5-dichlórindol-1-octová;

Kyselina 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-(2-cyklohexyletyl)tiazol-2-ylkarbamoyl)-4,7-dimetylindol-1-octová;

Kyselina 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-(2-cyklohexyletyl)tiazol-2-ylkarbamoyl)-4,5-dimetoxyindol-1-octová;

Kyselina 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-(2-cyklohexyletyl)tiazol-2-ylkarbamoyl)-7-metoxyindol-1-octová;

Kyselina 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-(2-cyklohexyletyl)tiazol-2-ylkarbamoyl)-7-metylindol-1-octová;

Kyselina 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-(2-cyklohexyletyl)tiazol-2-ylkarbamoyl)-5,7-dichlórindol-1-octová;

Kyselina 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-(2-cyklohexyletyl)tiazol-2-ylkarbamoyl)-4,7-dimetoxyindol-1-octová;

Kyselina 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-(2-cyklohexyletyl)tiazol-2-ylkarbamoyl)-5-metoxy-7-metylindol-1-octová;

Kyselina 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-(2-cyklohexyletyl)tiazol-2-ylkarbamoyl)-5-metyl-7-chlórindol-1-octová;

Kyselina 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-(2-cyklohexyletyl)tiazol-2-ylkarbamoyl)-5-chlór-7-metylindol-1-octová;

Kyselina 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-(2-cyklohexyletyl)tiazol-2-ylkarbamoyl)-5-chlór-7-fluórindol-1-octová;

Kyselina 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-(2-cyklohexyletyl)tiazol-2-ylkarbamoyl)-4-metyl-7-chlórindol-1-octová;

Kyselina 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-(2-cyklohexyletyl)tiazol-2-ylkarbamoyl)-4-metyl-5-chlórindol-1-octová;

Kyselina 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-(2-cyklohexyletyl)tiazol-2-ylkarbamoyl)-5-chlór-7-trifluórmetylindol-1-octová;

Kyselina 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-(2-cyklohexyletyl)tiazol-2-ylkarbamoyl)-4-metoxy-7-metylindol-1-octová;

a ich soli a solváty.

Najmä výhodné sú nasledujúce zlúčeniny:

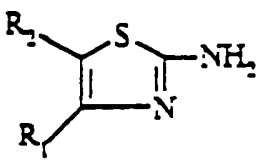
Kyselina 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-(2-cyklohexyletyl)tiazol-2-ylkarbamoyl)-5-metylindol-1-octová;

Kyselina 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-(2-cyklohexyletyl)tiazol-2-ylkarbamoyl)-5,7-dimetylindol-1-octová;

a ich soli a solváty, najmä sodné a draselné soli a solváty.

Druhým predmetom predkladaného vynálezu je spôsob prípravy zlúčenín vzorca (I) podľa predkladaného vynálezu. Tento spôsob obsahuje nasledujúce stupne:

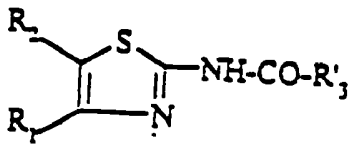
(a) kopulačnú reakciu substituovaného 2-aminotiazolu vzorca:



(II)

kde R_1 a R_2 sú rovnaké, ako boli definované vyššie pre vzorec (I), s kyselinou vzorca R'_3COOH (III), alebo alternatívne s funkčne substituovanou formou uvedenej kyseliny, kde R'_3 je R_3 alebo substituovaná forma R_3, ako bola definovaná vyššie pre vzorec (I), a kde R_3 funkcia kyseliny je chránená;

(b) pokiaľ je to vhodné tak premenu získanej zlúčeniny vzorca (I'):



(I')

na zlúčeninu vzorca (I) pomocou odstránenia chrániacej skupiny pre skupinu R'_3; a

(c) izolácia takto získanej zlúčeniny vzorca (I) vo forme voľnej zlúčeniny, soli alebo solvátu.

Stupeň (a) je zvyčajne uskutočňovaný v alkalickom médiu. Funkčne substituované formy kyseliny (III), ktoré môžu byť použité, sú aktivované kyseliny, anhydridy, zmesové anhydridy alebo aktivované estery uvedenej karboxylovej kyseliny.

Ester, ako je napríklad (C_1-C_4)alkylester, je použitý taktiež ako chrániaca skupina pre funkciu kyseliny.

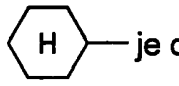
Zmesové anhydridy môžu byť pripravené reakciou alkylchlórmravčanu s kyselinou, v prítomnosti bázy, zvyčajne terciárneho amínu, ako je trietylamín; táto reakcia je zvyčajne uskutočnená v rozpúšťadle ako je dichlórmetán, dichlóretán alebo chloroform.

Kopulačná reakcia aminotiazolu (II) s kyselinou (III) vo forme aktivovaného esteru, pripraveného napríklad reakciou 1-hydroxybenzotriazolu s kyselinou v prítomnosti dicyklohexylkarbodiimidu postupom opísaným v J. Am. Chem. Soc.

1971, 93: 6318-6319, alebo reakciou 1-benzotriazolyloxytris(dimetylamino)fosfóniumhexa-fluórfosfátu (BOP) postupom opísaným v Synthesis, 1976, 751-752, môže byť uskutočnená v rozpúšťadle, ktorého charakter je vybraný v závislosti od rozpustnosti zlúčenín a typu aktivácie kyseliny, výhodne v prítomnosti bázy, napríklad terciárneho amínu ako je trietylamín; reakcia je zvyčajne uskutočnená pri teplote medzi 0 °C a 30 °C.

Zlúčeniny vzorca (I), v ktorých je jeden (alebo viacej) substituentov R_{10}, R_{11}, R_{12} alebo R_{13} hydroxy, sú získané zo zlúčenín vzorca (I), v ktorých je substituent (alebo uvedené substituenty) acetyloxy a ostatné substituenty sú rovnaké, pomocou hydrolýzy v alkalickom médiu.

V predkladanom vynáleze a pripojených patentových nárokoch sú použité nasledujúce symboly a skratky:



— je cyklohexyl

DCM: dichlórmetán
Et_2O : éter : dietyléter
izoéter : diizopropyléter
chlorovodík v éteri: éter nasýtený chlorovodíkom
MeOH : metanol
EtOH : etanol
iPrOH: izopropanol: 2-propanol
EtOAc: etylacetát
DMF: dimetylformamid
THF: tetrahydrofurán
DME: dimetoxyetán
DIPEA: diizopropyletylamín
DMAP: 4-dimetylaminopyridín
DBU: 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-én
PTT: bromid fenyltrimetylamónny
TMEDA: tetrametyletyléndiamín
NBS: N-brómsukcínimid

CDI: karbonyldiimidazol

Triton B: hydroxid N-benzyltrimetylamónny

AcOH: kyselina octová

TFA: kyselina trifluóroctová

Pd/C: paládium na uhlíku

Ms: mesyl

Ts: tosyl

Boc: *terc*-butoxykarbonyl

Me, MeO: metyl, metoxy

Et: etyl

Pr, iPr: propyl, izopropyl

Bu, iBu, tBu: butyl, izobutyl, *terc*-butyl

Bz: benzyl

NEt_3: trietylamín

BOP: 1-benzotriazolyloxytris(dimetylamino)fosfónium hexafluórfosfátu

DCI: dicyklohexylkarbodiimid

pH2 pufor: sulfátový pufor

Silikagél H: 60 H silikagél predávaný E. Merck (Darmstad)

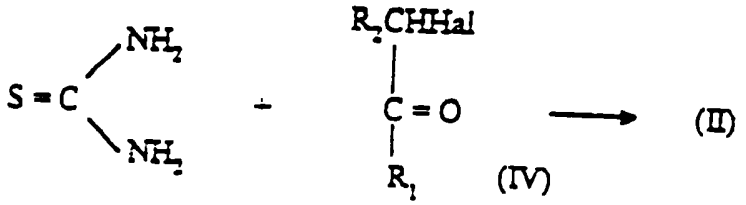
T.t.: teplota topenia

RT: teplota okolia

Aminotiazoly vzorca (II) sú pripravené známymi spôsobmi, ako sú napríklad spôsoby opísané v patentových prihláškach EP 518 731 a EP 611 766.

Všeobecne, tiomočovina reaguje s halogénketónom vzorca (IV) podľa nasledujúcej reakčnej schémy:

Schéma 1



Substituenty R_1 a R_2 zlúčeniny (IV) majú rovnaké významy ako pre zlúčeninu (I) a Hal je halogén, výhodne bróm alebo chlór.

Halogénketóny vzorca (IV) môžu byť pripravené spôsobmi, ktorých princípy sú uvedené v literatúre. Napríklad, brómketóny môžu byť pripravené reakciou brómu v kyslom médiu, bromidu meďnatého alebo bromidu fenyltrimetylamónneho (PTT), so zlúčeninou vzorca:

$$R_2CH_2COR_1 \qquad (V)$$

kde R_1 a R_2 majú rovnaký význam ako pre zlúčeninu (I), v organickom rozpúšťadle, ako je etylacetát, chlórové rozpúšťadlo alebo ich zmes.

Ketóny (V) sú zvyčajne pripravené Friedel-Craftsovou reakciou v prítomnosti Lewisovej kyseliny ako je napríklad $AlCl_3$ alebo $TiCl_4$. Halogénketóny vzorca (IV) môžu byť taktiež pripravené Friedel-Craftsovou reakciou s vhodným halogenidom kyseliny $HalCOCHHalR_2$ (VI) na vhodne substituovanom benzéne ($R_1H = C_6H_2(OMe)R_4R_5R_6$), napríklad podľa Chem. Pharm. Bull., 1991, 39(9): 2400-2407.

Aminotiazol vzorca (II) môže byť taktiež pripravený v jednom stupni zo substituovaného acetofenónu vzorca (V) postupnou reakciou s brómom alebo PTT v rozpúšťadle ako je dichlórmetán alebo tetrachlórmetán a potom reakciou s tiomočovinou, v alkohole ako je napríklad, etanol alebo metanol.

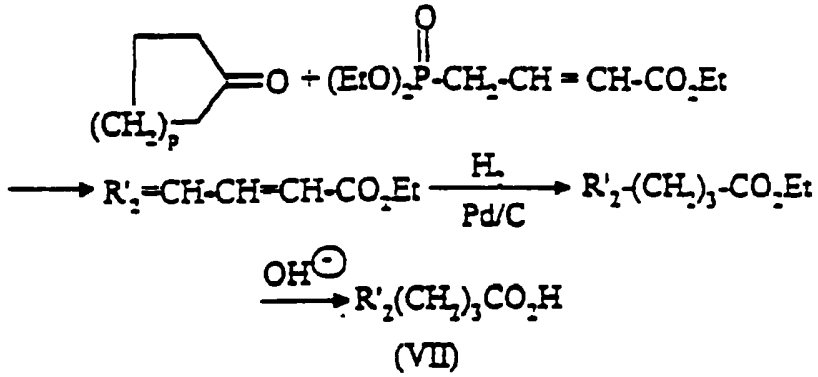
Aminotiazoly vzorca (II) môžu byť taktiež pripravené pomocou Hoeschovej reakcie (Dubois, Organic Reactions, 1945, 5 : 387, alebo Satchell et al., The Chemistry of the Carbonyl Group, ed., S. Patai, Intescience, 1966, 1(5): 233-302), po ktorej nasleduje kopulačná reakcia s tiomočovinou.

Halogenidy kyseliny vzorca (VI) sú pripravené zo zodpovedajúcej kyseliny vzorca R_2CH_2COOH (VII) s použitím štandardných spôsobov, ako je napríklad reakcia s tionylchloridom alebo oxalylchloridom.

Kyseliny vzorca (VII) sú známe alebo sú pripravené známymi metódami.

Konkrétne, môže byť použitý trietylfosfokrotonát a reakcia môže byť uskutočnená podľa reakčnej schémy uvedenej nižšie, ktorá vedie k získaniu zlúčenín vzorca
R'_2-$(CH_2)_3$-CO_2H, kde R'_2 je $(C_5$-$C_7)$cykloalkyl:

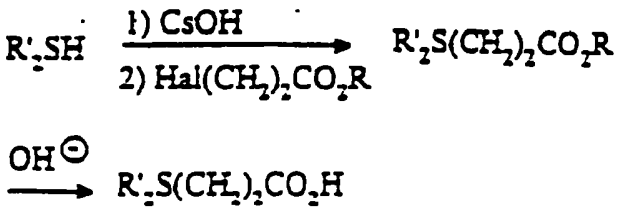
Schéma 2



p = 1, 2 alebo 3.

Kyselina vzorca R'_2-S-$(CH_2)_2$-COOH, kde R'_2 je $(C_5$-$C_7)$cykloalkyl, môže byť pripravená zo zlúčeniny vzorca R'_2SH reakciou s hydroxidom céznym a potom s esterom kyseliny halogénalkánovej podľa reakčnej schémy uvedenej ďalej.

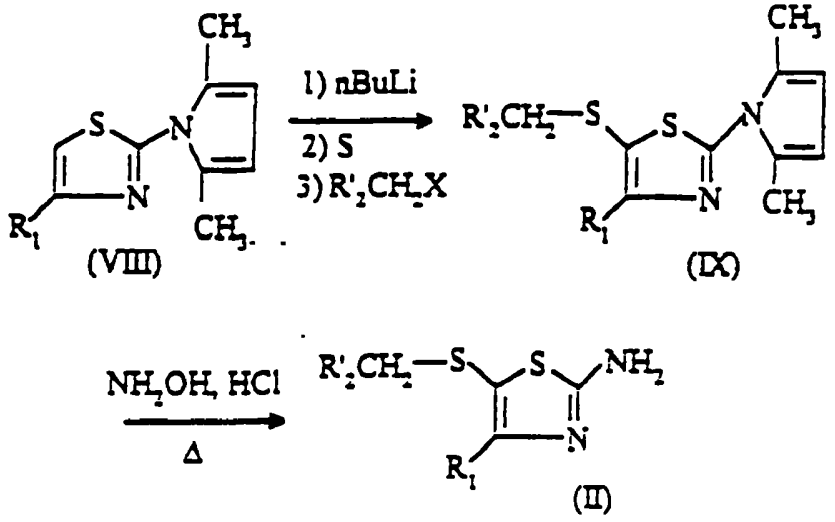
Schéma 3



kde R = $(C_1$-$C_4)$alkyl.

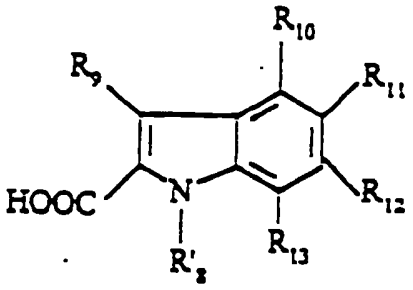
V niektorých prípadoch, napríklad na prípravu aminotiazolu vzorca (II), kde R_2 je skupina -S-$CH_2R'_2$, môže byť použitý spôsob podľa S.P. Bruekelman et al., J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I, 1984, 2801-2807, ktorý je znázornený v reakčnej schéme uvedenej ďalej:

Schéma 4



kde X je halogén, metánsulfonát, benzénsulfonát, p-toluénsulfonát alebo trifluórmetánsulfonát.

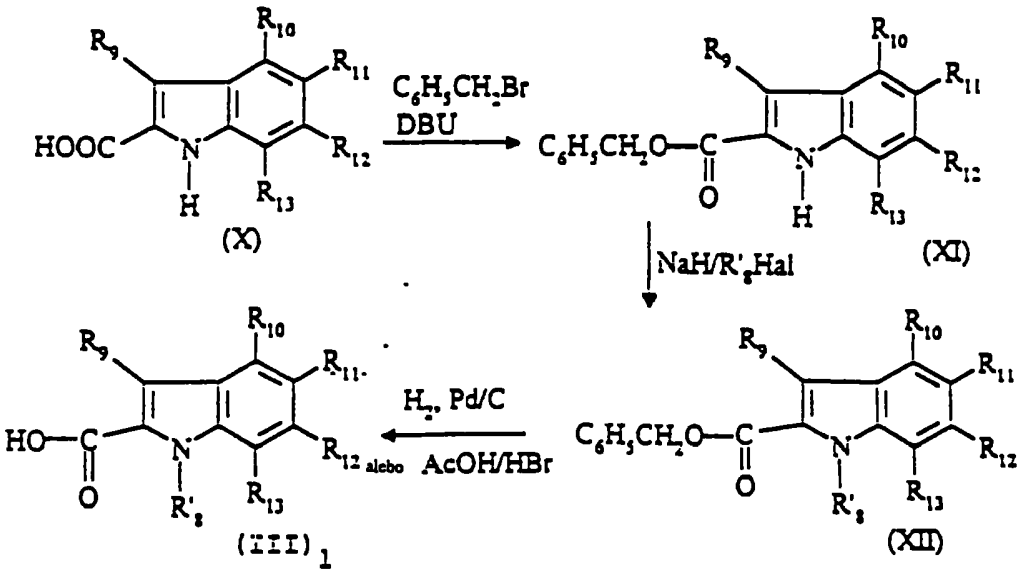
Zlúčeniny vzorca



$(III)_1$

kde R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12} a R_{13} sú rovnaké, ako boli definované pre vzorec (I) a R'_8 je R_8, ako bol definovaný pre vzorec (I) alebo prekurzor R_8, v ktorom je karboxylová funkcia esterifikovaná, sú známe, alebo môžu byť pripravené spôsobmi opísanými v EP 518731 alebo EP 611 766, podľa reakčnej schémy uvedenej nižšie:

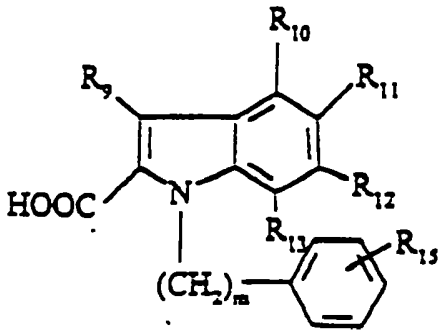
Schéma 5



kde Hal je halogén.

V poslednom stupni je na debenzyláciu použitá buď katalytická hydrogenácia, pokiaľ žiadny zo substituentov R_{10}, R_{11}, R_{12} alebo R_{13} nie je halogén, alebo je použitý nasýtený roztok kyseliny bromovodíkovej v kyseline octovej, pokiaľ je R'_8 chránený alkylom iným ako *terc*-butyl.

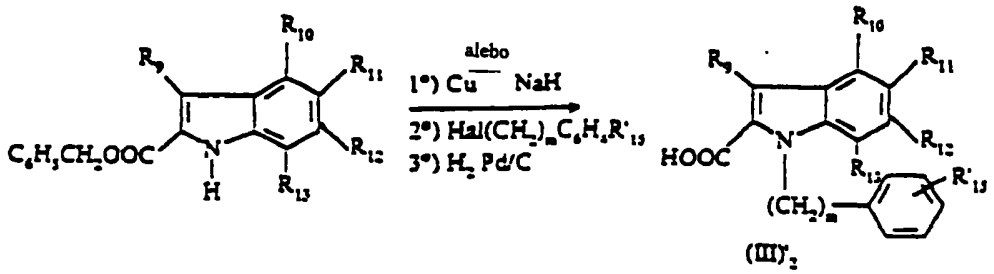
Presnejšie, zlúčeniny vzorca:



$(III)_2$

kde m, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13} a R_{15} sú rovnaké, ako boli definované pre vzorec (I), sú získané z esteru, napríklad benzylesteru kyseliny 2-indolkarboxylovej substituovaného podľa schémy uvedenej nižšie:

Schéma 6

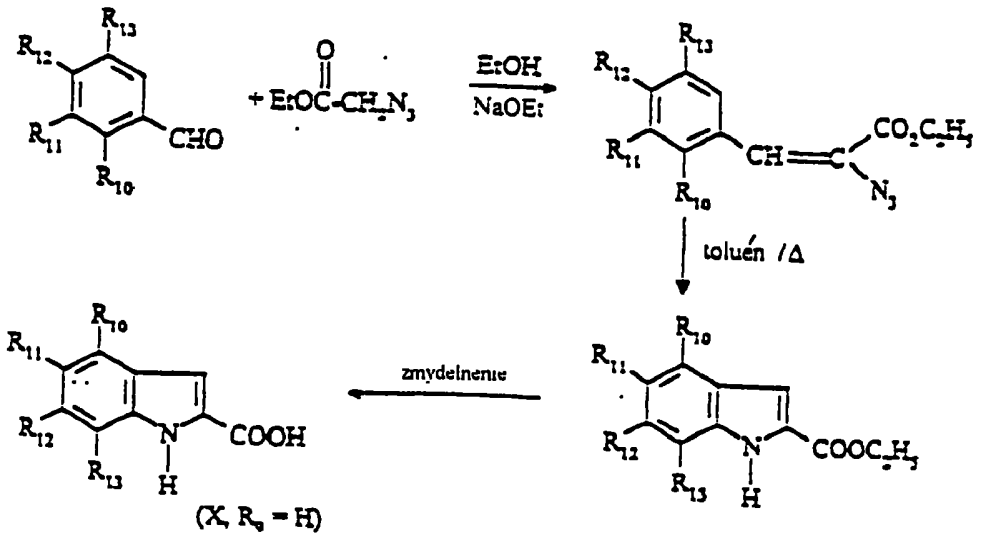


R´15 je R15 alebo skupina, v ktorej je karboxylová skupina esterifikovaná.

Je uskutočnená reakcia s hydridom sodným, ktorou sa získa zlúčenia vzorca (III)´2, kde m = 1; alebo je uskutočnená reakcia s meďou, ktorou sa získa zlúčenia vzorca (III)´2, kde m = 0; potom je uskutočnená reakcia s esterom kyseliny halogénbenzoovej (alebo esterom kyseliny halogénmetylbenzoovej) a nakoniec je uskutočnená katalytická hydrogenácia.

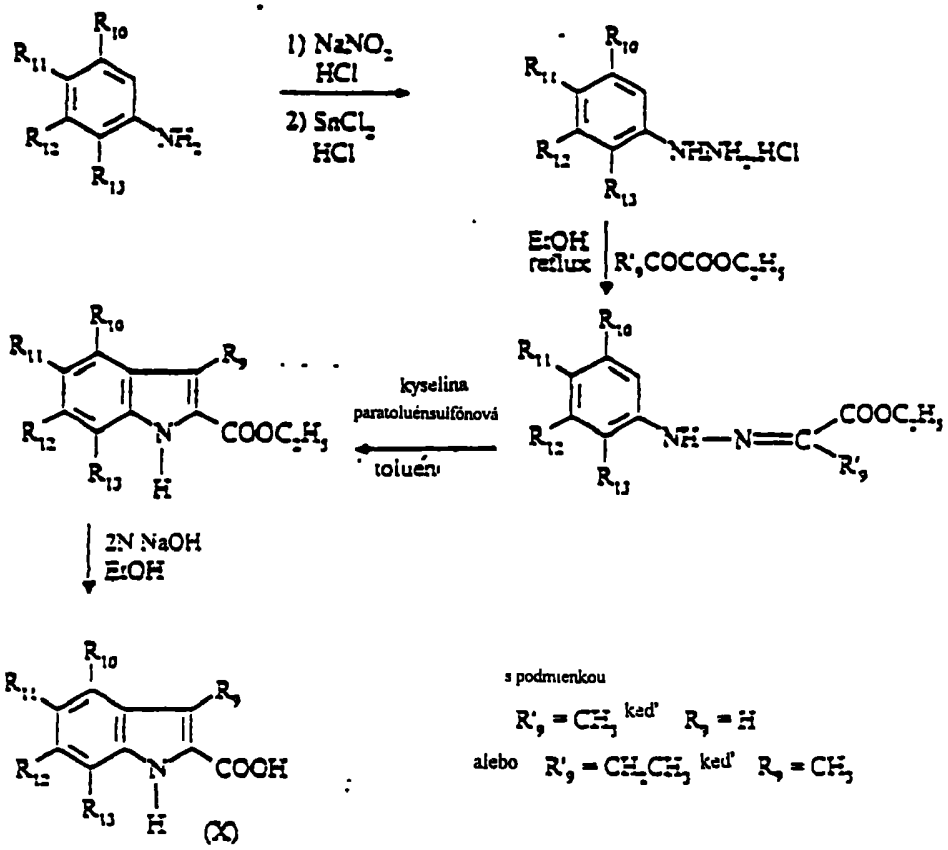
Východiskové indoly sú komerčne dostupné alebo môžu byť pripravené pomocou spôsobov opísaných v literatúre, napríklad podľa L. Henn et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1: 1984, 2189, podľa reakčnej schémy uvedenej nižšie:

Schéma 7



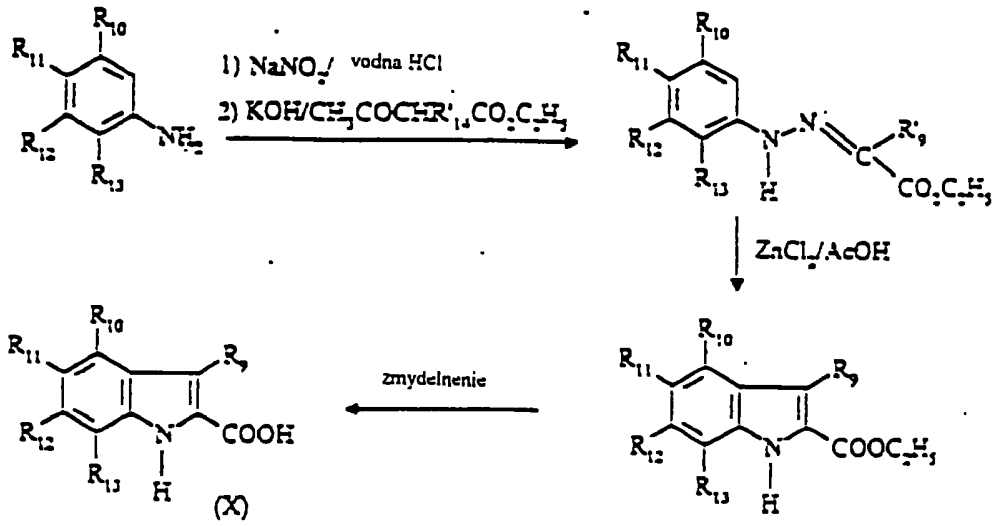
alebo alternatívne pomocou napríklad Fischerovej syntézy (V. Prelog et al., Helv. Chim. Acta, 1948, 31: 1178) podľa reakčnej schémy 8 uvedenej nižšie:

Schéma 8



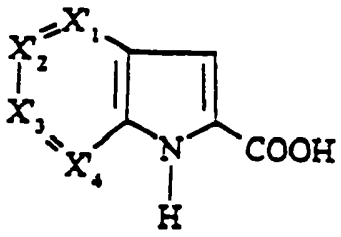
alebo alternatívne podľa Japp-Klingemannovej syntézy (H. Ishii et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1989, 2407) podľa reakčnej schémy 9 uvedenej nižšie:

Schéma 9



Predkladaný vynález opisuje nový spôsob prípravy kyselín 2-indolkarboxylových alebo kyselín 1H-pyrolpyridín-2-karboxylových.

Preto je predmetom predkladaného vynálezu taktiež spôsob syntézy zlúčenín vzorca:

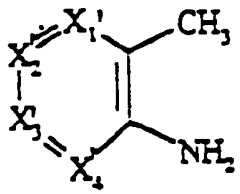


(XVIII)

kde X'_1, X'_2, X'_3 a X'_4 sú CH skupina voliteľne substituovaná metylovou skupinou, alebo je jedna zo skupín X'_1, X'_2, X'_3 a X'_4 N a ostatné sú CR_{14}, kde R_{14} je vodík alebo metoxy, kde tieto zlúčeniny sú použiteľné ako medziprodukty na prípravu zlúčenín vzorca (I).

Tento spôsob obsahuje nasledujúce stupne:

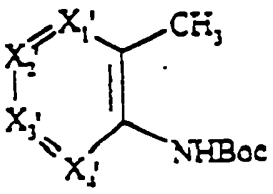
(a) ochrana amínovej funkcie zlúčeniny vzorca:



(XIX)

reakciou s di-*terc*-butyldikarbonátom ($(Boc)_2O$);

(b) reakciou takto získanej zlúčeniny vzorca



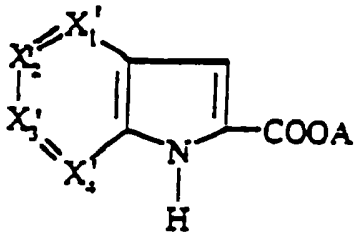
(XX)

s alkyllítiom, ako je n-BuLi alebo *sec*-BuLi;

(c) kopulačnou reakciou takto pripraveného lítiového derivátu s esterom kyseliny šťaveľovej, ako je etyloxalát alebo benzyloxalát;

(d) cyklizáciou v kyslom médiu;

(e) zmydelnením takto pripraveného esteru vzorca:



(XXI)

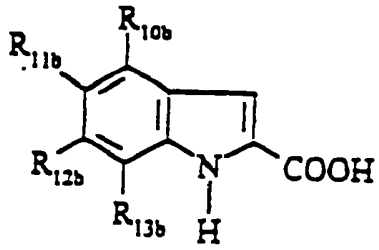
kde A je etyl, alebo hydrogenolýzou takto pripraveného esteru vzorca (XXI), kde A je benzyl.

V stupni (b) je lítiácia uskutočnená spôsobom podľa D. Hands et al., Synthesis, 1996, 877-882, alebo R.D. Clark et al., Synthesis, 1991, 871-878.

Variant postupu obsahujúci použitie benzyloxalátu namiesto etyloxalátu v stupni (c) umožňuje elimináciu zmydelnenia a esterifikácie medziproduktu.

Stupeň (d) môže byť uskutočnený v prítomnosti kyseliny trifluóroctovej alebo zahrievaním v prítomnosti 6 N HCl.

Spôsob podľa predkladaného vynálezu môže byť účinne použitý na prípravu 4-indolkarboxylových kyselín vzorca Xb:

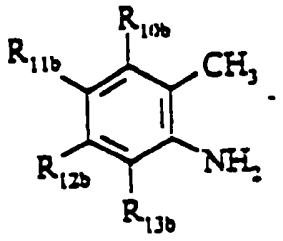


$(X)_b$

kde R_{10b}, R_{11b}, R_{12b} a R_{13b} sú nezávisle vodík alebo metyl, s použitím orto-metylanilínu ako východiskového materiálu.

V takomto prípade obsahuje spôsob podľa predkladaného vynálezu nasledujúce stupne:

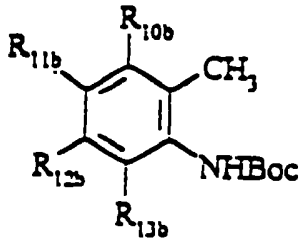
(a) ochrana amínovej funkcie orto-metylanilínu vzorca:



$(XI)_b$

reakciou s di-*terc*-butyldikarbonátom ($(Boc)_2O$);

(b) reakciou takto získanej zlúčeniny vzorca



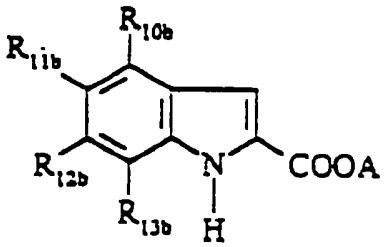
$(XII)_b$

s alkyllítiom, ako je n-BuLi alebo *sec*-BuLi;

(c) kopulačnou reakciou takto pripraveného lítiového derivátu s esterom kyseliny šťaveľovej, ako je etyloxalát alebo benzyloxalát;

(d) cyklizáciou v kyslom médiu;

(e) zmydelnením takto pripraveného esteru vzorca:



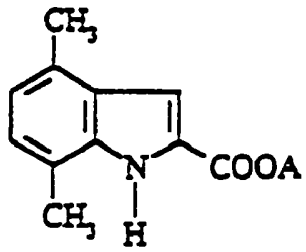
$(XIII)_b$

kde A je etyl, alebo hydrogenolýzou takto pripraveného esteru vzorca $(XIII)_b$, kde A je benzyl.

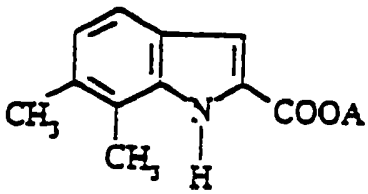
V špecifických prípadoch, keď

- $R_{13b} = R_{12b} = CH_3$ a $R_{10b} = R_{11b} = H$, alebo
- $R_{13b} = R_{10b} = CH_3$ a $R_{11b} = R_{12b} = H$,

sú po stupni (e) získané dva estery vzorca

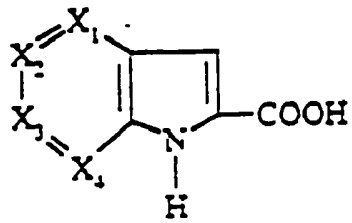


a

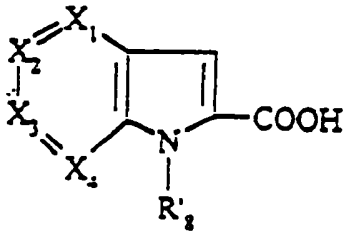


Tieto zlúčeniny môžu byť separované známymi technikami organickej chémie, napríklad chromatografiou.

Spôsob podľa predkladaného vynálezu je taktiež výhodný na získanie zlúčenín vzorca



a substituovaných 2-pyrolpyridínkarboxylových kyselín vzorca $(III)_3$



$(III)_3$

Kde X_1, X_2, X_3, a X_4 sú rovnaké, ako boli definované pre vzorec (I) a R'_8 je R_8, ako bol definovaný pre vzorec (I) alebo prekurzor R_8, s použitím orto-metylaminopyridínu ako východiskového materiálu.

Napríklad, substituovaná 1H-pyrol[3,2-b]pyridín-2-karboxylová kyselina môže byť pripravená podľa nasledujúcej reakčnej schémy:

Schéma 10

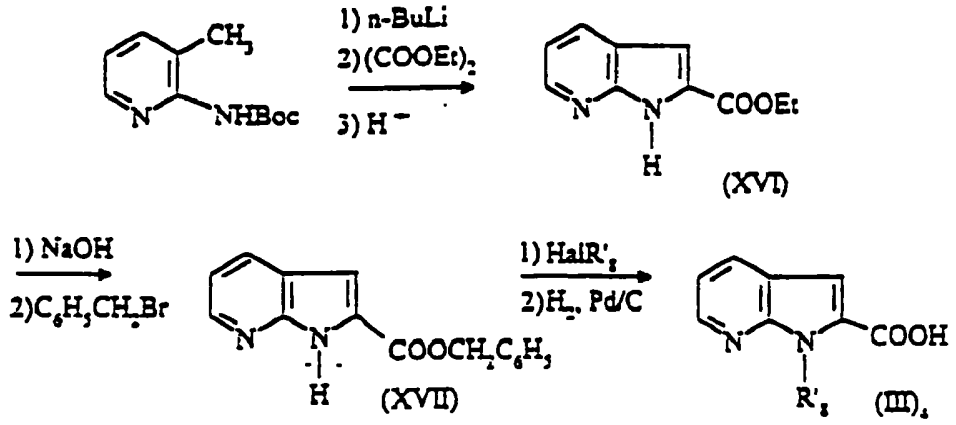
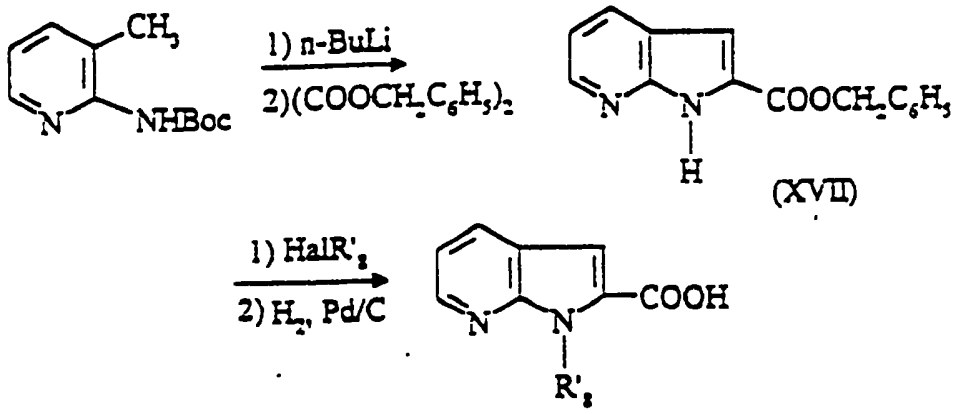
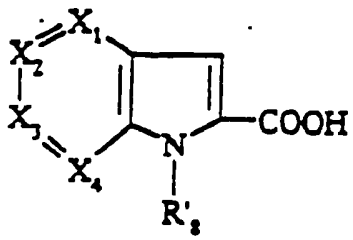


Schéma 11



Pokiaľ majú východiskové pyridíny jeden alebo viac metoxy substituentov, tak umožňujú reakcie opísané v schémach 10 a 11 získanie zlúčenín vzorca $(III)_3$ substituovaných na pyridínovom kruhu jednou alebo viacerými metoxyskupinami.

Substituované pyrolpyridínkarboxylové kyseliny vzorca:



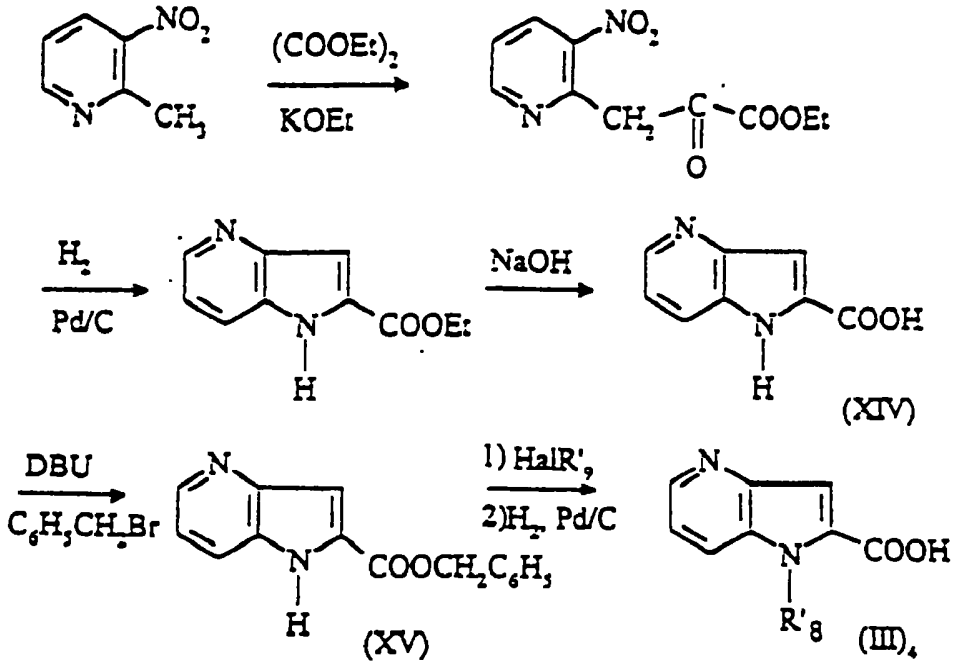
$(III)_3$

kde X_1, X_2, X_3 a X_4 sú rovnaké, ako boli definované pre vzorec (I) a R'_8 je R_8, ako bol definovaný pre vzorec (I) alebo prekurzor R_8, v ktorom je karboxylová skupina esterifikovaná, môžu byť taktiež pripravené známymi spôsobmi.

Substituované 1H-pyrol[2,3-c]pyridín-2-karboxylové kyseliny a substituované 1H-pyrol[3,2-c]pyridín-2-karboxylové kyseliny môžu byť pripravené z príslušných metylpyridínov nitrátovaných v orto-pozícii vzhľadom na metyl, pomocou modifikovanej Reissertovej metódy, ako je opísaná napríklad v B. Frydman et al., J. Org. Chem. 1968, 3762-3766, alebo v M.H. Fisher et al., J. Het. Chem., 1969, 775-776.

Napríklad, substituované 1H-pyrol[3,2-b]pyridín-2-karboxylové kyseliny môžu byť pripravené podľa reakčnej schémy uvedenej ďalej:

Schéma 12



Podľa predkladaného vynálezu zahŕňajú zlúčeniny vzorca (I) taktiež tie zlúčeniny, v ktorých bol jeden alebo viac atómov vodíka, uhlíka alebo halogénu, nahradený svojím rádioaktívnym izotopom, napríklad tríciom alebo C14. Takéto značené zlúčeniny sú užitočné ako značené ligandy pre receptory na výskum, metabolické alebo farmakologické štúdie a pri biochemických testoch.

Zlúčeniny vzorca (I) boli študované na *in vitro* väzbu na CCK-A a CCK-B receptory, s použitím techniky opísanej v Eur. J. Pharmacol. 1993, 232: 13-19.

Tieto zlúčeniny majú vysokú afinitu pre CCK-A receptory (inhibičná koncentrácia IC_{50} približne 10^{-9} M) a majú viditeľne nižšiu afinitu pre CCK-B receptory, s pomerom medzi týmito dvoma afinitami aspoň 100. Napríklad, zlúčenina z príkladu 5 sa viaže na ľudské CCK-A receptory s vysokou afinitou (IC_{50} = 0,56 nM), ktorá je vyššia, ako afinita CCK (IC_{50} = 1,17 nM) a afinita tejto zlúčeniny pre ľudský CCK-B receptor je nízka (IC_{50} = 162 nM).

Agonistická aktivita zlúčenín na CCK-A receptoroch bola hodnotená *in vitro* na 3T3 bunkách exprimujúcich ľudské CCK-A receptory, pomocou merania mobilizácie intracelulárneho vápnika ($[Ca^{2+}]_i$), s použitím techniky upravenej z techniky opísanej Lignon, M. F. et al., Eur. J. Pharmacol., 1993, 245: 241-245. Koncentrácia vápnika $[Ca^{2+}]$ je hodnotená Fura-2 ako fluorescenčnou sondou, s použitím techniky excitácie dvoma vlnovými dĺžkami. Pomer fluorescencie emitovanej pri dvoch vlnových dĺžkach udáva po kalibrácii koncentráciu $[Ca^{2+}]$ (Grynkiewicz, G. et al., J. Biol. Chem., 1985, 260: 3440-3450).

Rovnako ako CCK zvyšujú zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu intracelulárnu koncentráciu vápnika ($[Ca^{2+}]_i$) s EC_{50} (efektívna koncentrácia indukujúca 50 % účinku CCK) menšiu alebo rovnú 100 nM. Preto sa správajú ako agonisty CCK-A receptora. V tomto ohľade majú lepšiu účinnosť ako zlúčeniny opísané v EP 611 766, ktoré nevykazujú agonistickú aktivitu vo zvýšení $[Ca^{2+}]_i$ pri koncentrácii 100 nM. Napríklad, zlúčenina z príkladu 5 stimuluje zvýšenie intracelulárnej koncentrácie vápnika na rovnakú hodnotu ako CCK a preto sa správa ako úplný agonista. Tento

efekt sa prejavuje pri veľmi nízkej dávke (EC_{50} = 1,27 nM), podobne ako efekt CCK (EC_{50} = 1,28 nM).

Test agonistického účinku zlúčenín podľa predkladaného vynálezu na vyprázdňovanie žalúdka bol uskutočnený nasledujúcim spôsobom. Samice Swiss albino CD1 myší (20 - 25 g) sa nechali hladovať 18 hodín. V deň pokusu boli zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu (vo forme suspenzie v 1 % roztoku karboxymetylcelulózy alebo v 0,6 % roztoku metylcelulózy) alebo zodpovedajúce vehikulum podané intraperitoneálne, 30 minút pred podaním potravy obsahujúcej živočíšne uhlie (0,3 ml/myš, suspenzia vo vode obsahujúca 10 % práškového živočíšneho uhlia, 5 % arabskú gumu a 1 % karboxymetylcelulózu alebo 0,6 % metylcelulózu). O päť minút neskôr boli myši usmrtené cervikálnou dislokáciou a vyprázdnenie žalúdka bolo definované ako prítomnosť živočíšneho uhlia v strave za zvieračom vrátnika (Eur. J. Pharmacol., 1993, 232: 13-19).

Zlúčeniny vzorca (I) blokujú vyprázdňovanie žalúdka, podobne ako CCK, a preto sa chovajú ako agonisty CCK-A receptora. Niektoré zo zlúčenín podľa predkladaného vynálezu majú ED_{50} (efektívna dávka, ktorá indukuje 50 % účinku CCK) menšiu alebo rovnú 0,1 mg/kg pri intraperitoneálnom podaní.

Pri rovnakých podmienkach nemajú zlúčeniny opísané v EP 611 766 žiadne signifikantné agonistické účinky na vyprázdňovanie žalúdka pri dávke 0,1 mg/kg a majú hodnoty ED_{50} vyššie ako 1 mg/kg pri intraperitoneálnom podaní. Napríklad, zlúčenia z príkladu 5 je veľmi aktívna *in vitro* a úplne inhibuje vyprázdňovanie žalúdka s ED_{50} 1,9 μg/kg pri intraperitoneálnom podaní.

Preto sú zlúčeniny vzorca (I) vysoko účinné ako agonisty CCK-A receptora a sú vhodné na prípravu liekov na liečbu ochorení ktorých liečba vyžaduje stimuláciu CCK-A cholecystokinínových receptorov.

Presnejšie, zlúčeniny vzorca (I) sú použité na výrobu liekov, ktoré sú určené na liečbu niektorých ochorení gastrointestinálneho traktu (prevencia žlčových kameňov, syndrómu dráždivého hrubého čreva atď.), porúch príjmu potravy, obezity a

sprievodných patologických stavov ako je diabetes mellitus a hypertenzia. Zlúčeniny vzorca (I) indukujú stav sýtosti a môžu tak znižovať príjem potravy a môžu byť použité na liečbu bulímie a obezity a na zníženie hmotnosti.

Zlúčeniny vzorca (I) sú taktiež zlúčeniny na výrobu liekov určených na liečbu ochorení centrálnej nervovej sústavy, presnejšie ochorení postihujúcich emočné a sexuálne chovanie a porúch pamäti, psychóz, dyskinéz ako je tarditívna dyskinéza alebo faciálna dyskinéza po dlhodobej liečbe neuroleptikami. Môžu byť taktiež použité na liečbu porúch príjmu potravy, t. z., môžu byť použité na reguláciu príjmu potravy, najmä príjmu sacharidov, tukov, alkoholu alebo liečiv a všeobecne prísad vzbudzujúcich chuť.

Pri použití týchto zlúčenín neboli pri farmakologicky aktívnych dávkach pozorované žiadne známky toxicity a táto neškodnosť týchto zlúčenín sa zlučuje s ich použitím ako liekov na liečbu ochorení a porúch uvedených vyššie.

Predmetom predkladaného vynálezu je taktiež farmaceutický prostriedok obsahujúci účinnú dávku aspoň jednej zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli alebo solvátu, pokiaľ je to vhodné, tak vo forme zmesi s vhodnými prísadami.

Uvedené prísady sú vybrané podľa typu farmaceutického prostriedku a podľa vybraného spôsobu podania.

Vo farmaceutických prostriedkoch podľa predkladaného vynálezu na orálne, sublinguálne, subkutánne, intramuskulárne, intravenózne, lokálne, intratracheálne, intranazálne, transdermálne, rektálne alebo intraokulárne podanie môžu byť aktívne zložky vzorca (I) alebo ich soli podané v jednotlivých dávkových formách, v zmesi so štandardnými farmaceutickými nosičmi, zvieratám alebo ľuďom na profylaxiu alebo liečbu vyššie uvedených ochorení a porúch. Vhodnými jednotkovými dávkovými formami sú orálne dávkové formy, ako sú tabletky, želatínové kapsuly, prášky, granuly a orálne suspenzie a roztoky, sublinguálne, bukálne, intratracheálne a intranazálne formy podania, podkožné, intramuskulárne alebo intravenózne formy podania a

rektálne formy podania. Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu môžu byť použité v krémoch, mastiach, pleťových vodách alebo očných kvapkách na lokálne podanie.

Na získanie požadovaného profylaktického alebo terapeutického účinku môže byť dávka aktívnej zložky v rozmedzí od 0,01 do 50 mg na kg telesnej hmotnosti na deň.

Každá jednotková dávka môže obsahovať od 0,5 do 1000 mg, lepšie od 1 do 500 mg, aktívnej zložky v kombinácii s farmaceutickým nosičom. Táto jednotková dávka môže byť podaná jeden až päťkrát za deň, takže je podaná denná dávka od 0,5 do 5000 mg, lepšie od 1 do 2500 mg.

Pokiaľ je pripravený pevný prostriedok vo forme tabletiek, tak je hlavná aktívna zložka zmiešaná s farmaceutickým vehikulom, ako je želatína, škrob, laktóza, stearan horečnatý, mastenec, arabská guma a podobne. Tabletky môžu byť potiahnuté sacharózou, derivátom celulózy alebo inými vhodnými materiálmi, alebo môžu byť pripravené tak, že majú spomalené alebo oddialené uvoľňovanie, takže môžu uvoľňovať vopred stanovené množstvo aktívnej zložky kontinuálne.

Príprava želatínových kapsúl vyžaduje zmiešanie aktívnej zložky s rozpúšťadlom a naliatie získanej zmesi do kapsúl z mäkkej alebo tuhej želatíny.

Prostriedky vo forme elixírov alebo sirupov alebo kvapiek môžu obsahovať aktívnu zložku spolu so sladidlom, výhodne nekalorickým sladidlom, metylparabén a propylparabén ako antiseptické činidlo, a chuťové činidlá a farbivá.

Prášky alebo granuly rozpustné vo vode môžu obsahovať aktívnu zložku zmiešanú s disperzným činidlom alebo zvlhčovacím činidlom alebo suspendačným činidlom, ako je polyvinylpyrolidón, rovnako tak zmiešanú so sladidlom alebo chuťovými činidlami.

Na rektálne podanie je možné použiť čapíky, ktoré sú pripravené použitím spojív, ktoré sa topia pri rektálnej teplote, ako je napríklad kakaové maslo alebo polyetylénglykoly.

Vodné suspenzie, izotonické salinické roztoky alebo sterilné, injekčné roztoky obsahujúce farmaceuticky kompatibilné disperzné činidlá a/alebo zvlhčovacie činidlá, napríklad propylénglykol alebo butylénglykol, sú použité pri parenterálnom podaní.

Aktívna zložka môže byť taktiež pripravená vo forme mikrokapsúl, voliteľne s jedným alebo viacerými nosičmi alebo aditívami, alebo alternatívne môže byť aktívna zložka obsiahnutá v matriciach, ako je polymér alebo cyklodextrín (náplasti, formy s predĺženým uvoľňovaním).

Prostriedky podľa predkladaného vynálezu môžu byť použité na liečbu alebo prevenciu rôznych stavov, pri ktorých má CCK terapeutickú hodnotu.

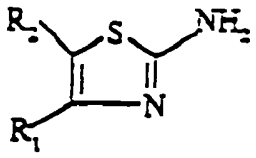
Prostriedky podľa predkladaného vynálezu môžu obsahovať spolu so zlúčeninami vzorca (I) alebo ich farmaceuticky prijateľnými soľami iné aktívne zložky, ktoré môžu byť použité pri liečbe ochorení alebo porúch uvedených vyššie.

Výhodne obsahujú farmaceutické prostriedky podľa predkladaného vynálezu ako aktívnu zložku aspoň jednu zlúčeninu vzorca (I) opísanú vyššie, alebo jednu jej farmaceuticky prijateľnú soľ, solvát alebo hydrát.

Príklady uvedené ďalej sú uvedené na ilustráciu vynálezu a nijakým spôsobom neobmedzujú jeho rozsah.

Príklady uskutočnenia vynálezu

A. Príprava 2-aminotiazolov vzorca:



(II)

kde R_1 a R_2 sú rovnaké, ako boli definované pre vzorec (I).

Príprava 1.1: 2-amino-5-cyklohexyletyl-4-(2,5-dimetoxy-4-metylfenyl)tiazol

A) 4-cyklohexylbutyrylchlorid

50 g kyseliny 4-cyklohexánmaslovej sa zahrieva pri teplote spätného toku počas 4 hodín v 160 ml tionylchloridu. Po odparení nadbytku tionylchloridu sa očakávaný materiál oddestiluje. t. t. = 70 - 80 °C pri 400 Pa.

B) 4-cyklohexyl-1-(2,5-dimetoxy-4-metylfenyl)bután-1-ón

9,4 g zlúčeniny získanej v stupni uvedenom vyššie a 6,66 g $AlCl_3$ v 150 ml CCl_4 sa zmieša dokopy a po kvapkách sa pridá 7,6 g 2,5-dimetoxy-4-metylbenzénu, pri 4 °C, a teplota sa potom udržiava počas 3 hodín medzi 5 °C a 10 °C. Reakčné médium sa hydrolyzuje riedeným ľadovo chladeným roztokom HCl a organická fáza sa potom separuje sedimentáciou a suší sa cez $MgSO_4$. Rozpúšťadlo sa odparí za získania titulnej zlúčeniny, t.t. = 53,5 - 54,5 °C.

C) 2-amino-5-cyklohexyletyl-4-(2,5-dimetoxy-4-metylfenyl)tiazol

Všetka zlúčenina získaná v predchádzajúcom stupni sa brómuje pomocou 2,5 ml brómu v CCl_4, pri teplote okolia. Zmes sa premyje vodou, suší sa cez $MgSO_4$, rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa potom odoberie v 100 ml etanolu a 8 g tiomočoviny. Po zahrievaní pri teplote spätného toku počas 3 hodín sa rozpúšťadlo odparí a reakčné médium sa odoberie v nasýtenom roztoku Na_2CO_3. Táto zmes sa extrahuje EtOAc, suší sa cez $MgSO_4$, rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa potom spracuje chromatografiou na silikagélovej kolóne eluovanej DCM/EtOAc (70/30; obj./obj.) za získania 9,3 g titulnej zlúčeniny: t. t. = 112 °C.

Príprava 1.2: 2-amino-4-(5-chlór-2,4-dimetoxyfenyl)-5-cyklohexyletyltiazol

A) 4-cyklohexyl-1-(5-chlór-2,4-dimetoxyfenyl)bután-1-ón

10 g 2,4-dimetoxychlórbenzénu a 10,93 g 4-cyklohexánbutyrylchloridu získaného v stupni 1 prípravy 1.1 v 100 ml CCl_4 sa zmieša dokopy pri 0 °C a pridá sa 6,35 ml $TiCl_4$. Po miešaní počas 2 hodín pri 0 °C sa zmes naleje do ľadovo chladného roztoku 1 N HCl a organická fáza sa potom separuje sedimentáciou a premyje sa 0,5 N NaOH. Po sušení cez $MgSO_4$ a po odparení rozpúšťadla sa získa 20 g titulnej zlúčeniny.

B) 2-amino-4-(5-chlór-2,4-dimetoxyfenyl)-5-cyklohexyletyltiazol

20 g zlúčeniny získanej v predchádzajúcom stupni v 200 ml CCl_4 reaguje s 3,15 g brómu v 20 ml CCl_4, zmes sa premyje vodou a organická fáza sa odseparuje, suší sa cez $MgSO_4$ a potom sa odparí. Zvyšok sa odoberie v etanole a potom sa zahrieva pri teplote spätného toku počas 3 hodín v prítomnosti 7 g tiomočoviny. Po odparení rozpúšťadla sa zvyšok odoberie v EtOAc a potom sa premyje nasýteným roztokom Na_2CO_3 a suší sa cez $MgSO_4$. Po odparení rozpúšťadla a triturácii zo zmesi heptán/éter (50:50; obj./obj.) sa získa 12,55 g titulnej zlúčeniny. T. t. = 113 °C.

Príprava 1.3: 2-amino-5-cyklohexyletyl-4-(2,4-dimetoxyfenyl)tiazol

A) 4-cyklohexyl-1-(2,4-dimetoxyfenyl)bután-1-ón

3,53 g $AlCl_3$ a 5 g 4-cyklohexánbutyrylchloridu v 100 ml CCl_4 sa zmieša spolu a po kvapkách sa pri 0 °C pridá 5 g 1,3-dimetoxybenzénu. Po miešaní počas 3 hodín pri 0 °C sa zmes naleje na riedený ľadovo chladný roztok HCl. Organická fáza sa separuje sedimentáciou a potom sa premyje 0,5 N NaOH. Po sušení cez $MgSO_4$ a odparení rozpúšťadla sa zvyšok spracuje chromatografiou na kolóne obsahujúcej silikagél H, eluovanej toluénom, za získania 4,5 g titulnej zlúčeniny vo forme oleja.

B) 2-amino-5-cyklohexyletyl-4-(2,4-dimetoxyfenyl)tiazol

4,44 g zlúčeniny získanej v predchádzajúcom stupni sa vmieša do 50 ml THF a po kvapkách sa pridá roztok 5,75 g bromidu fenyltrimetylamónneho (PTT) v 50 ml THF. Po miešaní počas 15 minút pri 0 °C sa táto zmes naleje na zmes vody a DCM a potom sa extrahuje s DCM. Po sušení cez $MgSO_4$ sa organická fáza odparí a zvyšok sa odoberie v 100 ml etanolu a potom sa zahrieva pri teplote spätného toku počas 4 hodín v prítomnosti 6 g tiomočoviny. Po odparení rozpúšťadla sa zvyšok odoberie v EtOAc a postupne sa premyje roztokom Na_2CO_3 a potom vodou. Organická fáza sa suší cez $MgSO_4$ a odparí sa. Zvyšok sa trituruje zo zmesi heptán/éter (50:50; obj./obj.) za získania 4,18 g titulnej zlúčeniny. T. t. = 122 °C.

Príprava 1.4: 2-amino-4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-cyklohexyletyltiazol

A) 4-cyklohexyl-1-(2,5-dimetoxy-4-chlórfenyl)bután-1-ón

3,77 g 4-cyklohexánbutyrylchloridu rozpusteného v 10 ml CCl_4 sa pridá do suspenzie 2,8 g $AlCl_3$ v 20 ml CCl_4 pri teplote +4 °C pod atmosférou dusíka. Po kvapkách sa pridá 5,2 g 2,5-dimetoxychlórbenzénu a zmes sa mieša počas 3 hodín pri teplote okolia. Reakčné médium sa hydrolyzuje riedeným roztokom HCl, fázy sa potom separujú sedimentáciou a organická fáza sa extrahuje DCM. Po sušení cez $MgSO_4$ sa roztok odparí a zvyšok sa potom prečistí chromatografiou na oxide kremičitom eluovanom zmesou heptán/DCM (60/40; obj./obj.) a potom čistým DCM. Získa sa 3,37 g titulnej zlúčeniny, t. t. =80 - 81 °C.

B) 2-amino-4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-cyklohexyletyltiazol

Všetok materiál získaný v predchádzajúcom stupni sa rozpustí v 50 ml DCM. Pri teplote okolia sa pridá 1,66 g brómu rozpusteného v 10 ml DCM a organická fáza sa potom premyje vodou a suší sa cez $MgSO_4$. Po odparení sa zvyšok odoberie v 30 ml etanolu, pridá sa 1,6 g tiomočoviny a zmes sa potom zahrieva pri teplote spätného toku cez noc. Etanol sa odparí a zvyšok sa potom odoberie v 50 % vodnom roztoku Na_2CO_3 a DCM. Po miešaní počas 1 hodiny sa fázy separujú sedimentáciou, vodná fáza sa extrahuje DCM a kombinované organické fázy sa potom sušia cez Na_2SO_4 a

rozpúšťadlo sa odparí. Pridá sa heptán a materiál sa kryštalizuje pri triturácii. Materiál sa odfiltruje a suší sa za získania 3,42 g titulnej zlúčeniny. T. t. = 110 - 111 °C.

Príprava 1.5: 2-amino-5-cyklohexyletyl-4-(5-etoxy-2-metoxy-4-metylfenyl)tiazol

A) 4-cyklohexyl-1-(2,5-dietoxy-4-metylfenyl)bután-1-ón

4,0 g 4-cyklohexánbutyrylchloridu rozpusteného v 10 ml CCl_4 sa pridá do suspenzie 2,9 g $AlCl_3$ v 40 ml CCl_4 pri teplote +4 °C. Po kvapkách sa pridá 4,2 g 2,5-dietoxytoluénu v 20 ml CCl_4. Po 4 hodinách pri +4 °C sa reakčné médium naleje na riedený ľadovo chladený roztok HCl. Pridá sa DCM, fázy sa odseparujú sedimentáciou a organická fáza sa potom suší cez $MgSO_4$. Po odparení rozpúšťadla sa materiál prečistí chromatografiou na silikagéli H eluovanom toluénom. Získa sa 5,33 g titulnej zlúčeniny: t. t. = 49 - 50 °C.

B) 4-cyklohexyl-1-(5-etoxy-2-hydroxy-4-metylfenyl)bután-1-ón

Roztok 5,33 g zlúčeniny z predchádzajúceho stupňa v 80 ml bezvodného DCM ochladený na -5 °C reaguje s 16 ml 1 M roztoku chloridu bóritého. Reakčné médium sa mieša počas 5 minút pri -5 °C a potom sa naleje na riedený ľadovo chladený roztok HCl. Po miešaní počas 30 minút sa fázy separujú vyzrážaním. Organická fáza sa potom suší cez $MgSO_4$ a odparí sa. Materiál sa prečistí chromatografiou na oxide kremičitom eluovanom DCM/heptánom (50/50; obj./obj.) za získania 3,88 g titulnej zlúčeniny vo forme svetložltej pevnej látky. T. t = 48 - 49 °C.

C) 4-cyklohexyl-1-(5-etoxy-2-metoxy-4-metylfenyl)bután-1-ón

2 g zlúčeniny z predchádzajúceho stupňa a 2 g 50 % vodného roztoku hydroxidu cézneho sa zmieša spolu v 50 ml MeOH. Po odparení za zvyšok vyberie do izopropanolu a odparí sa do sucha. Získaný žltý pevný materiál sa rozpustí v 10 ml DMF a pridá sa 5 ml metyljodidu. Po zahrievaní počas 2 hodín pri 80 °C sa DMF odparí a zvyšok sa vyberie do vody. Zlúčenina sa extrahuje DCM. Organická fáza sa

suší cez $MgSO_4$ a odparí sa. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na oxide kremičitom eluovanom DCM; získa sa 2,12 g titulnej zlúčeniny; t. t. = 37 - 38 °C.

D) 2-amino-5-cyklohexyletyl-4-(5-etoxy-2-metoxy-4-metylfenyl)tiazol

Roztok 2,5 g PTT v 20 ml THF sa po kvapkách pridá do roztoku 2,12 g zlúčeniny z predchádzajúceho stupňa v 30 ml THF ochladeného na +4 °C. Reakčné médium sa mieša počas 15 minút pri +4 °C a potom sa naleje na ľadovo chladnú vodu. Vodná fáza sa extrahuje trikrát 100 ml DCM. Organické fázy sa kombinujú a sušia sa cez $MgSO_4$ a potom sa odparia. Zvyšok sa vyberie v 30 ml etanolu a pridá sa 1,1 g tiomočoviny. Po zahrievaní pri teplote spätného toku počas 3 hodín a ochladení sa etanol odparí a získaný olej sa vyberie do 5 % roztoku Na_2CO_3. Táto zmes sa extrahuje dvakrát DCM. DCM fázy sa sušia cez $MgSO_4$ a odparia sa. Zvyšok sa kryštalizuje trituráciou z heptánu. Po filtrácii a sušení sa získa 2,19 g titulnej zlúčeniny. T. t. = 97 °C.

Príprava 1.6: 2-amino-5-cyklohexyltiometyl-4-(2,5-dimetoxy-4-metylfenyl)tiazol

A) etyl-3-cyklohexyltiopropionát

25 g cyklohexylmerkaptánu a 64,66 g vodného roztoku hydroxidu cézneho sa rozpustí v 200 ml metanolu. Po odparení do sucha sa uskutočnia 2 azeotropné destilácie s iPrOH, suchý materiál sa vyberie do 100 ml DMF, pridá sa 40 g etyl-3-brómpropionátu a zmes sa zahrieva počas 2 hodín pri 80 °C. Po ochladení sa pevný materiál odfiltruje a potom sa premyje minimálnym množstvom DMF. DMF sa odparí a zvyšok sa vyberie do éteru, premyje sa vodou. 5 % roztokom Na_2CO_3 a potom vodou. Tento roztok sa suší cez Na_2SO_4 a potom sa odparí. Materiál sa prečistí chromatografiou na oxide kremičitom eluovanom DCM/heptánom (50/50; obj./obj.) za získania 38,86 g titulnej zlúčeniny v kvapalnej forme.

B) Kyselina 3-cyklohexyltiopropiónová

Všetok materiál získaný v predchádzajúcom stupni sa vmieša do 200 ml metanolu a pridá sa roztok 17g NaOH v 50 ml vody. Po státí cez noc pri teplote okolia sa metanol odparí, zvyšok sa vyberie do vody a vodná fáza sa potom extrahuje éterom. Éterová fáza sa odstráni a vodná fáza sa okyslí na pH 2 adíciou koncentrovanej HCl a potom sa extrahuje trikrát DCM a extrakty sa sušia cez $MgSO_4$ a odparia sa za získania 31,1 g titulnej zlúčeniny vo forme oleja.

C) 3-cyklohexyltiopropionylchlorid

4 g zlúčeniny z predchádzajúceho stupňa sa rozpustia v 40 ml DCM a reagujú s 3,5 g oxalylchloridu; pridajú sa 3 kvapky DMF a zmes sa potom mieša počas 30 minút a odparí sa do sucha. Materiál sa použije bez ďalšieho prečistenia v nasledujúcom stupni.

D) 2-amino-5-cyklohexyltiometyl-4-(2,5-dimetoxy-4-metylfenyl)tiazol

Reakcia je potom uskutočnená spôsobom opísaným vyššie. Materiál reaguje s 2,5-dimetoxytoluénom v prítomnosti $TiCl_4$. potom sa uskutoční bromácia ketónu reakciou s PTT a výsledná zlúčenina reaguje s tiomočovinou za získania 4,13 g titulnej zlúčeniny, t. t. = 143 - 144 °C.

Príprava 1.7: 2-amino-5-cyklohexylmetyltio-4-(2,5-dimetoxy-4-metylfenyl)tiazol

A) 1-(2,5-dimetoxy-4-metylfenyl)etán-1-ón

Suspenzia 17,52 g chloridu hlinitého v zmesi 100 ml CCl_4 a 100 ml DCM sa ochladí na +4 °C pod atmosférou dusíka a po kvapkách sa pridá 10,4 g acetylchloridu a potom roztok 20 g 2,5-dimetoxytoluénu v 20 ml DCM. Po miešaní počas 4 hodín pri +4 °C sa reakčná zmes naleje na ľad, na ktorý bolo pridaných niekoľko ml koncentrovanej HCl, a zmes sa mieša počas 30 minút. Fázy sa separujú sedimentáciou, vodná fáza sa extrahuje DCM a kombinované organické fázy sa premyjú 5 % vodným roztokom $NaCO_3$, sušia sa cez $MgSO_4$ a odparia sa. Materiál

kryštalizuje a je triturovaný zo 150 ml heptánu, prefiltruje sa a potom sa premyje heptánom za získania 21,03 g titulnej zlúčeniny. T. t. 75 - 77 °C.

B) 2-amino-4-(2,5-dimetoxy-4-metylfenyl)tiazol

Do roztoku 21,03 g zlúčeniny z predchádzajúceho stupňa v 300 ml DCM sa po kvapkách pridá roztok 17,35 g brómu v 70 ml DCM. Po separácii fáz sedimentáciou sa organická fáza premyje vodou, suší sa cez $MgSO_4$ a potom sa odparí. Zvyšok sa vyberie do 200 ml absolútneho etanolu, potom sa pridá 15,2 g tiomočoviny a zmes sa zahrieva pri teplote spätného toku cez noc. Výsledná zmes sa ochladí v ľadovom kúpeli, vytvorené kryštály sa odfiltrujú, vyberú sa do 5 % vodného roztoku Na_2CO_3, ktorý sa potom extrahuje EtOAc. Fázy sa separujú sedimentáciou a organická fáza sa suší cez Na_2SO_4 a potom sa odparí. Zvyšok sa trituruje z heptánu a potom sa prefiltruje za získania 17,74 g titulnej zlúčeniny vo forme kryštálov. T. t. 191 - 192 °C.

C) 4-(2,5-dimetoxy-4-metylfenyl)-2-(2,5-dimetylpyrol-1-yl)tiazol

17,74 g zlúčeniny z predchádzajúceho stupňa, 20,3 g 2,5-hexándiónu a 8,51 g kyseliny octovej sa rozpustí v 300 ml benzénu. Po azeotropickej destilácii trvajúcej 24 hodín sa reakčná zmes naleje na vodu a potom sa neutralizuje 5 % vodným roztokom Na_2CO_3. Fázy sa separujú sedimentáciou a vodná fáza sa potom extrahuje EtOAc. Kombinované organické fázy sa sušia cez Na_2SO_4 a potom sa odparia. Zvyšok sa podrobí chromatografii na oxide kremičitom eluovanom DCM za získania 19,46 g titulnej zlúčeniny, ktorá sa kryštalizuje z heptánu. T. t. = 92 - 93 °C.

D) 5-(cyklohexylmetyltio)-4-(2,5-dimetoxy-4-metylfenyl)-2-(2,5-dimetylpyrol-1-yl)tiazol

Roztok 3,28 g zlúčeniny z predchádzajúceho stupňa v 80 ml bezvodného THF sa ochladí na -30 °C a potom reaguje s 8 ml 1,6 M n-butyllítia v hexáne. Po 30 minútach pri -30 °C sa pridá 650 mg práškovej síry. Zmes sa ohreje na teplotu okolia, potom sa pridá 3,4 g cyklohexylmetanoltosylátu rozpustených v 10 ml bezvodného THF a zmes sa mieša počas 2 hodín pri teplote okolia. Reakčná zmes sa naleje na vodu a potom sa extrahuje éterom a extrakty sa sušia cez Na_2SO_4 a odparia sa.

Zvyšok sa spracuje chromatografiou na silikagéli H eluovanom toluénom. Získa sa 1,1 g titulnej zlúčeniny. T. t. 117 - 118 °C.

E) 2-amino-5-cyklohexylmetyltio-4-(2,5-dimetoxy-4-metylfenyl)tiazol

Zmes obsahujúca 1,1 g zlúčeniny z predchádzajúceho stupňa, 30 ml etanolu, 45 ml vody a 3,7 g hydroxylamínhydrochloridu sa zahrieva pri teplote spätného toku počas 36 hodín. Po odparení sa médium vyberie do 5 % vodného roztoku Na_2CO_3 a potom sa uskutoční extrakcia DCM, extrakty sa sušia cez $MgSO_4$, odparia sa a zvyšok sa spracuje chromatografiou na oxide kremičitom eluovanom DCM/EtOAc (70:30, obj./obj.). Získa sa 0,78 g titulnej zlúčeniny. T. t. = 111 - 112 °C.

Príprava 1.8: 2-amino-5-cykloheptyletyl-4-(2,5-dimetoxy-4-metylfenyl)tiazol

A) Etyl-4-cykloheptylidén-2-butenoát

6,7 ml etyl-4-(dietoxyfosforyl)-2-butenoátu sa rozpustí v 7 ml dimetoxyetánu a roztok sa potom naleje na 1,3 g 60 % hydridu sodného v 40 ml dimetoxyetánu. Po miešaní počas 45 minút sa zmes ochladí na 10 °C, po kvapkách sa pridá 3,2 ml cykloheptanónu a zmes sa nechá ohriať na teplotu okolia. Po miešaní počas 4 hodín sa zmes naleje na chladenú vodu a extrahuje sa éterom a extrakty sa sušia a odparia sa. Zvyšok sa spracuje chromatografiou na oxide kremičitom eluovanom DCM. Získa sa 1,9 g titulnej zlúčeniny.

B) Etyl-4-cykloheptylbutanoát

Všetka zlúčenina z predchádzajúceho stupňa sa hydrogenuje pri teplote okolia a atmosférickom tlaku v 20 ml EtOH v prítomnosti 190 mg 10 % Pd/C. Získa sa 1,9 g titulnej zlúčeniny.

C) Kyselina 4-cykloheptylbutánová

1,9 g zlúčeniny z predchádzajúceho stupňa a 755 mg hydroxidu sodného sa zmieša v 20 ml MeOH a 5 ml vody a zmes sa nechá stáť pri teplote okolia počas 24 hodín. Zmes sa suší vo vákuu za získania 1,5 g titulnej zlúčeniny.

D) 4-cykloheptyl-(2,5-dimetoxy-4-metylfenyl)bután-1-ón

1,5 g zlúčeniny z predchádzajúceho stupňa a 1 kvapka DMF v 20 ml DCM sa ochladí na 0 °C, pridá sa 0,71 ml oxalylchloridu a zmes sa potom ohreje na teplotu okolia. Po miešaní počas 3 hodín sa pridá 1,2 g 2,5-dimetoxytoluénu ochladeného na teplotu 4 °C a potom sa postupne pridá 1,2 g $AlCl_3$. Zmes sa nechá stáť počas 1,5 hodiny pri 4 °C a potom počas 2 hodín pri teplote okolia. Reakčná zmes sa naleje na riedený roztok HCl, fázy sa separujú sedimentáciou a vodná fáza sa extrahuje éterom. Organické fázy sa kombinujú, premyjú sa 1 N NaOH a potom sa koncentrujú. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na oxide kremičitom eluovanom EtOAc/pentánom (30:70, obj./obj.). Získa sa 2,19 g titulnej zlúčeniny

E) 2-amino-5-cykloheptyletyl-4-(2,5-dimetoxy-4-metylfenyl)tiazol

2,1 g zlúčeniny z predchádzajúceho stupňa sa rozpustí v 25 ml THF a počas 5 minút sa pridá 2,47 g PTT. Po miešaní počas 5 hodín sa zrazenina odfiltruje a premyje sa THF, potom sa organická fáza koncentruje, zvyšok sa vyberie do 30 ml EtOH, pridá sa 0,5 g tiomočoviny a táto zmes sa zahrieva pri teplote spätného toku počas 48 hodín. Reakčná zmes sa potom koncentruje, zvyšok sa vyberie do 10 % roztoku Na_2CO_3 a extrahuje sa éterom, potom sa organická fáza premyje, suší sa a koncentruje sa. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na oxide kremičitom eluovanom EtOAc/pentánom (30:70, obj./obj-).

Príprava 1.9: 2-amino-5-((4.4-dimetylcyklohexyl)etyl)-4-(2,5-dimetoxy-4-metylfenyl)tiazol

A) 4,4-dimetylcyklohexanón

6,7 g 4,4-dimetyl-2-cyklohexén-1-ónu a 2 g 10 % Pd/C sa pridajú do 65 ml EtOAc a zmes sa hydrogenuje pri teplote okolia a atmosférickom tlaku do doby, kým sa absorbuje teoretický objem vodíka. Katalyzátor sa odfiltruje a filtrát sa potom koncentruje za získania 6,3 g titulnej zlúčeniny.

B) 2-amino-5-((4,4-dimetylcyklohexyl)etyl)-4-(2,5-dimetoxy-4-metylfenyl)tiazol

Titulná zlúčenina sa získa postupom podľa predchádzajúcej prípravy stupňov A, B, C, D a E. T. t. = 136 - 138 °C.

Príprava 1.10: 2-amino-5-cyklopentyletyl-4-(2,5-dimetoxy-4-metylfenyl)tiazol

Titulná zlúčenia sa získa postupom podľa dvoch predchádzajúcich príprav. T.t. = 80 °C.

Príprava 1.11: 2-amino-5-cyklohexyletyl-4-(2,5-dimetoxy-4-etylfenyl)tiazol

A) 1-(2,5-dimetoxyfenyl)etán-1-ón

19,3 g $AlCl_3$ sa vnesie do 200 ml CCl_4 pri +5 °C pod dusíkom a pridá sa 11,36 g acetylchloridu a potom postupne 20 g 1,4-dimetoxybenzénu. Po miešaní počas 3 hodín pri +5 °C sa zmes naleje na riedený ľadovo chladený roztok HCl. Organická fáza sa separuje a suší sa cez $MgSO_4$ a odparí sa a zvyšok sa prečistí chromatografiou na oxide kremičitom eluovanom DCM/heptánom (50:50, obj./obj.) za získania 24,71 g titulnej zlúčeniny.

B) 1,4-dimetoxy-2-etylbenzén

Pripraví sa zmes 300 g práškového zinku a 40 g chloridu ortutnatého a pridá sa do roztoku 24 g zlúčeniny z predchádzajúceho stupňa v 400 ml benzénu a 100 ml koncentrovanej HCl pri teplote 80 °C. Po miešaní počas 2 hodín pri 80 °C sa zmes prefiltruje, potom sa odseparuje organická fáza, ktorá sa suší cez $MgSO_4$ a odparí sa

a zvyšok sa prečistí chromatografiou na oxide kremičitom eluovanom DCM/heptánom (50:50, obj./obj.) za získania 8,6 g titulnej zlúčeniny.

C) 2-amino-5-cyklohexyletyl-4-(2,5-dimetoxy-4-etylfenyl)tiazol

Titulná zlúčenia sa získa postupom podľa Prípravy 1.3. T. t. = 88 °C.

Príprava 1.12: 2-amino-5-cyklopentylmetyltio-4-(2,5-dimetoxy-4-metylfenyl)tiazol

A) 5-(cyklopentylmetyltio)-2-(2,5-dimetylpyrol-1-yl)-4-(2,5-dimetoxy-4-metylfenyl)tiazol

Pripraví sa roztok 3,28 g 4-(2,5-dimetoxy-4-metylfenyl)-2-(2,5-dimetylpyrol-1-yl) tiazolu získaného v stupni C prípravy 1.7, v 80 ml THF, a tento roztok sa ochladí na -30 °C. Po kvapkách sa pridá 8 ml 1,6 M n-butyllítia v hexáne v 10 ml THF a zmes sa mieša počas 30 minút a potom sa teplota zvýši na 0 °C. Zmes sa ochladí na -30 °C a pridá sa 0,65 g sírneho kvetu. Teplota sa zvýši na 0 °C a pridá sa 3,5 g cyklopentylmetyl-p-toluénsulfonátu v 3 ml THF. Po miešaní počas 2 hodín pri teplote okolia sa zmes naleje na ľadovo chladnú vodu a extrahuje sa éterom a extrakty sa sušia cez Na_2SO_4 a odparia sa. Zvyšok sa spracuje chromatografiou na silikagéli H eluovanom toluénom. Získa sa 0,47 g titulnej zlúčeniny. T. t. 107,5 - 108,5 °C.

B) 2-amino-5-cyklopentylmetyltio-4-(2,5-dimetoxy-4-metylfenyl)tiazol

0,47 g zlúčeniny z predchádzajúceho stupňa a 2 g hydroxylamínhydrochloridu sa zmieša spolu v 20 ml etanolu a 3 ml vody a zmes sa zahrieva pri teplote spätného toku počas 48 hodín. Po odparení rozpúšťadla sa zvyšok vyberie do 5 % roztoku Na_2CO_3 a potom sa extrahuje DCM a extrakty sa sušia cez $MgSO_4$ a odparia sa. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na oxide kremičitom eluovanom DCM/EtOAc (80:20, obj./obj.) za získania 0,32 g titulnej zlúčeniny. T. t. 88 - 89 °c.

Príprava 1.13: 2-amino-5-cyklohexyletyl-4-(2,6-dimetoxy-4-metylfenyl)tiazol

A) 5-cyklohexyletyl-2-(2,5-dimetylpyrol-1-yl)-4-(2,6-dimetoxy-4-metylfenyl)tiazol

10 ml 1,6 M n-butyllítia v hexáne sa pridá, pri -30 °C, do 4,27 g 2-(2,5-dimetylpyrol-1-yl)-4-(2,6-dimetoxy-4-metylfenyl)tiazolu a zmes sa mieša počas 30 minút pri -30 °C. Pridá sa 4,2 g cyklohexyletanoltrifluórmetánsulfonátu pri -45 °C, zmes sa zahreje na 0 °C, pridá sa voda, táto zmes sa extrahuje Et_2O a extrakty sa sušia a odparia sa. Vzniknutá guma sa spracuje chromatografiou na oxide kremičitom eluovanom cyklohexánom/EtOAc (1:1, obj./obj.) za získania 0,52 g titulnej zlúčeniny vo forme bezfarebnej gumy.

B) 2-amino-5-cyklohexyletyl-4-(2,6-dimetoxy-4-metylfenyl)tiazol

0,4 g zlúčeniny z predchádzajúceho stupňa sa zahrieva pri teplote spätného toku cez noc v 5 ml EtOH a 2 ml vody v prítomnosti 0,93 g hydroxylamínhydrochloridu. Zmes sa naleje na nasýtený vodný roztok Na_2CO_3 a extrahuje sa EtOAc, extrakty sa sušia a odparia sa. Vzniknutá guma sa spracuje chromatografiou na oxide kremičitom eluovanom DCM/MeOH (100:3, obj./obj.) za získania 0,25 g titulnej zlúčeniny vo forme svetlohnedého oleja.

Príprava 1.14: 2-amino-4-(2,5-dimetoxy-4-metylfenyl)-5-(5,5-dimetylhexyl)tiazol

A) (2,5-dimetoxy-4-metylfenyl)-7,7-dimetyloktán-1-ón

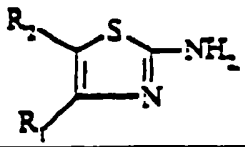
1 g kyseliny 7,7-dimetyloktánovej sa rozpustí v 20 ml DCM ochladených na 0 °C, pridá sa 0,57 ml oxalylchloridu a zmes sa nechá stáť počas 1 hodiny pri teplote 0 °C a počas 2 hodín pri teplote okolia. Pridá sa 0,93 ml 2,5-dimetoxytoluénu a jedna kvapka DMF, zmes sa ochladí na 0 °C, potom sa pridá 940 mg $AlCl_3$ a zmes sa mieša počas 1 hodiny pri 0 °C a cez noc pri teplote okolia. Potom sa reakčná zmes naleje na 10 % roztok HCl a extrahuje sa éterom a kombinované organické fázy sa potom premyjú 2 N hydroxidom sodným, sušia sa a koncentrujú sa. Zvyšok sa spracuje chromatografiou na oxide kremičitom eluovanom DCM/pentánom (85:15, obj./obj.) za získania 1,05 g titulnej zlúčeniny.

B) 2-amino-4-(2,5-dimetoxy-4-metylfenyl)-5-(5,5-dimetylhexyl)tiazol

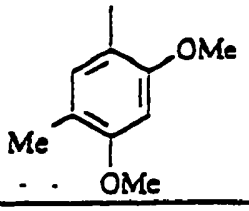
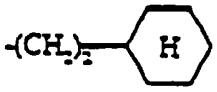
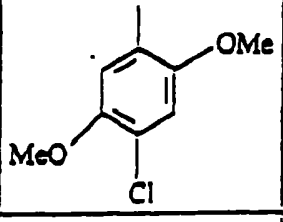
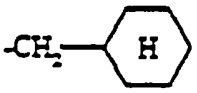
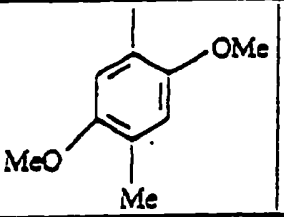
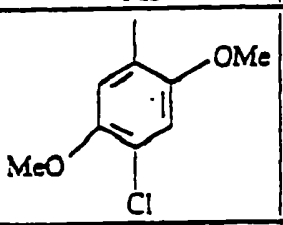
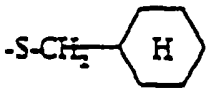
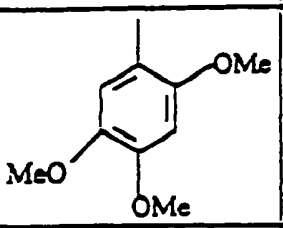
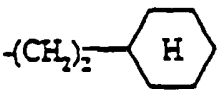
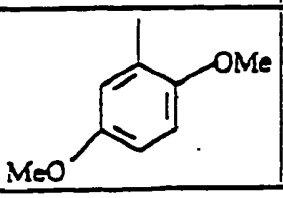
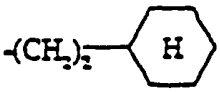
1,05 g zlúčeniny z predchádzajúceho stupňa sa rozpustí v 15 ml THF, pridá sa 1,29 g PTT a zmes sa mieša počas 4 hodín pri teplote okolia. Vytvorená zrazenina sa odstráni a filtrát sa koncentruje. Zvyšok sa vyberie do 15 ml etanolu, pridá sa 260 mg tiomočoviny a táto zmes sa zahrieva pri teplote spätného toku cez noc. Nasledujúci deň sa zmes extrahuje éterom a extrakty sa premyjú vodou, 1 N roztokom NaOH, sušia sa cez Na_2SO_4 a koncentrujú sa. Zvyšok sa spracuje chromatografiou na oxide kremičitom eluovanom EtOAc/pentánom (75:25, obj./obj.) za získania 1,12 g titulnej zlúčeniny.

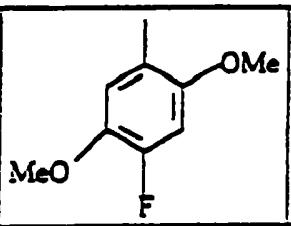
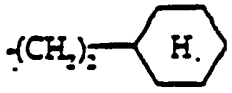
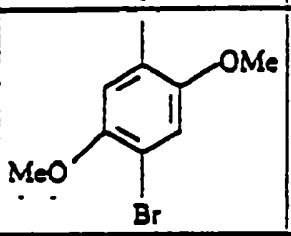
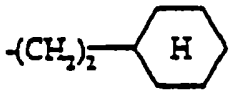
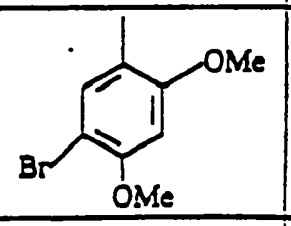
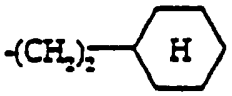
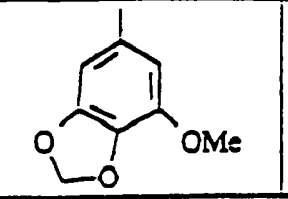
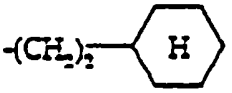
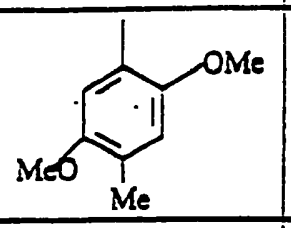
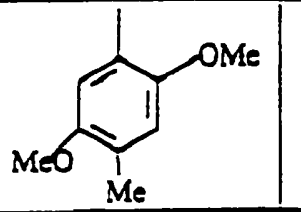
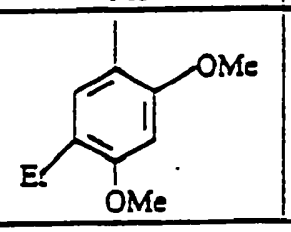
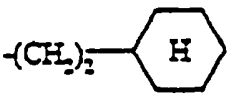
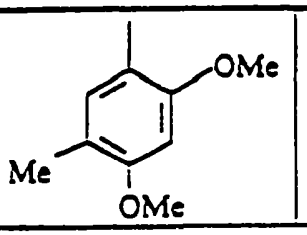
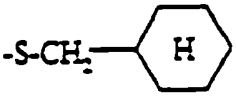
Postupom opísaným v Prípravách 1.1 a 1.2 sa pripravia zlúčeniny opísané v tabuľke 1, ďalej.

Tabuľka 1



(II)

PREPARATIONS	R_1	R_2	m.p.°C
1.15			120
1.16			136
1.17		n-hexyl	115
1.18			133
1.19			151
1.20			127

1.21			133
1.22			121
1.23			136
1.24			70
1.25		$(CH_2)_4$-$CH(CH_3)_2$	140
1.26		n-heptyl	112
1.27			89
1.28			93

Príprava 1.29: 2-amino-5-cyklohexyletyl-4-(2,6-dimetoxy-4-izopropylfenyl)tiazol

A) 1-izopropenyl-2,4-dimetoxybenzén

10,57 g 1-(2,4-dimetoxyfenyl)etanónu sa rozpustí v 100 ml éteru a 50 ml THF pod atmosférou dusíka. Pri -50 °C sa pridá 55 ml 1,6 M metyllítia v éteri a zmes sa mieša počas 2 hodín pri teplote medzi -60 °C a -40 °C a potom počas 30 minút pri teplote medzi -40 °C a 0 °C a potom počas 3 hodín pri teplote okolia. Zmes sa ochladí na 0 °C a pridá sa 70 ml 2 N HCl. Po separácii fáz sedimentáciou sa vodná fáza extrahuje éterom a organická fáza sa suší cez Na_2SO_4. Tento roztok sa koncentruje a zvyšok sa potom vyberie do 150 ml THF a pridá sa 75 ml 2 N HCl. Po miešaní počas 4 hodín pri teplote okolia sa pridá 100 ml vody a táto zmes sa extrahuje éterom. Organická fáza sa premyje Na_2CO_3, vodou a suší sa cez Na_2SO_4 a koncentruje sa. Zvyšok sa spracuje chromatografiou na oxide kremičitom eluovanom DCM/pentánom (70:30 a potom 60:40), za získania 5 g titulnej zlúčeniny vo forme oleja.

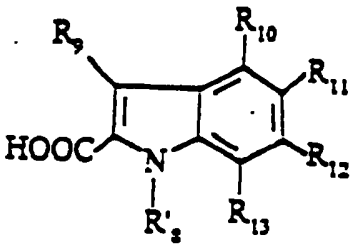
B) 1-izopropyl-2,4-dimetoxybenzén

4,96 g zlúčeniny z predchádzajúceho stupňa sa rozpustí v 100 ml metanolu, pridá sa 0,2 g 10 % Pd/C a zmes sa hydrogenuje pri teplote okolia a atmosférickom tlaku. Katalyzátor sa odfiltruje a filtrát sa potom koncentruje vo vákuu za získania 4,2 g titulnej zlúčeniny vo forme oleja.

C) 2-amino-5-cyklohexyletyl-4-(2,6-dimetoxy-4-izopropylfenyl)tiazol

Zlúčenina sa pripraví postupom opísaným vyššie. 1-izopropyl-2,4-dimetoxybenzén reaguje s 4-cyklohexylbutyrylchloridom v prítomnosti $AlCl_3$ a potom sa uskutoční bromácia ketónu reakciou s PTT a tento materiál reaguje s tiomočovinou za získania titulnej zlúčeniny. T. t. = 143 °C

B - Príprava substituovaných 2-indolkarboxylových kyselín vzorca R'_3COOH:



(III)

kde R'_8 je prekurzor R_8 a R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12} a R_{13} sú rovnaké, ako boli definované pre vzorec (I).

Príprava 2.1: Kyselina 1-(metoxykarbonylmetyl)-2-indolkarboxylová

A) Benzyl-2-indolkarboxylát

10,32 g kyseliny 2-indolkarboxylovej v 70 ml THF sa vloží do skúmavky s tromi hrdlami pri teplote okolia, pridá sa 10,38 g karbonyldiimidazolu a po ukončení vývoja plynu sa pridá 7,62 g benzylalkoholu. Po zahrievaní pri teplote spätného toku počas 5 hodín sa zmes naleje na vodu a extrahuje sa DCM a extrakty sa sušia a odparia sa. Vytvorené kryštály sa premyjú iPrOH za získania 13,62 g titulnej zlúčeniny. T. t. = 136 °C.

B) Benzyl-1-(metoxykarbonylmetyl)-2-indolkarboxylát

2,85 g hydridu sodného pri 50 % v oleji a 10 ml DMF sa vnesie do skúmavky s tromi hrdlami a prebubláva sa dusíkom. Pridá sa 13,58 g zlúčeniny z predchádzajúceho stupňa rozpustených v 50 ml DMF a potom sa pomaly pridá 9,09 g metylbrómacetátu. Po miešaní cez noc pri teplote okolia sa zmes naleje na ľad a extrahuje sa EtOAc a extrakty sa sušia cez Na_2SO_4 a odparia sa; zvyšok sa spracuje chromatografiou na oxide kremičitom eluovanom toluénom/EtOAc (95:5, obj./obj.), za získania 6,84 g titulnej zlúčeniny, ktorá sa kryštalizuje zo zmesi EtOH/pentán. T. t. = 94 °C.

C) Kyselina 1-(metoxykarbonylmetyl)-2-indolkarboxylová

6,84 g zlúčeniny z predchádzajúceho stupňa sa zmieša s 80 ml DMF, 80 ml EtOH a 100 mg 5 % Pd/C a táto zmes sa hydrogenuje pri dôkladnom miešaní počas 8 hodín. Katalyzátor sa odfiltruje, filtrát sa odparí do sucha a materiál sa potom kryštalizuje zo zmesi EtOH/petroléter. Získa sa 4,30 g titulnej zlúčeniny. T. t. = 190 °C.

Príprava 2.2: Kyselina 1-(*terc*-butoxykarbonylmetyl)-2-indolkarboxylová

A) Benzyl-1-(*terc*-butoxykarbonylmetyl)-2-indolkarboxylát

50,25 g benzyl-2-indolkarboxylátu (príprava 2.1, stupeň A) sa rozpustí v 140 ml bezvodného DMF a potom sa počas 30 minút, pod prúdom suchého dusíka, pridá roztok 6,6 g NaH v 80 % koncentrácii v oleji, v 100 ml DMF. Reakčná zmes sa mieša počas 90 minút pri teplote okolia a potom sa ochladí v ľadovom kúpeli a po kvapkách sa pridá 42,91 ml *terc*-butylbrómacetátu. Po miešaní pri teplote okolia cez noc sa DMF odparí a zvyšok sa vyberie do DCM a potom do vody. Po miešaní sa fázy separujú sedimentáciou a vodná fáza sa potom extrahuje dvakrát DCM; kombinované organické fázy sa premyjú nasýteným roztokom NaCl a potom sa sušia cez $MgSO_4$. Po filtrácii a odparení sa zvyšok vyberie do zmesi 100 ml etyléteru a 100 ml heptánu. Po miešaní počas 2 hodín sa vytvorené kryštály odfiltrujú a premyjú sa 50 ml zmesi heptánu/etyléteru (70/30, obj./obj.) a sušia sa v piecke. Získa sa 58 g titulnej zlúčeniny. T. t. 95 - 96 °C.

B) Kyselina 1-(*terc*-butoxykarbonylmetyl)-2-indolkarboxylová

58 g benzylesteru z predchádzajúceho stupňa sa rozpustí v 150 ml etanolu a 150 ml DMF; pod prúdom dusíka sa pridajú 3 g 5 % Pd/C a reakčná zmes sa hydrogenuje pri atmosférickom tlaku. Zmes sa filtruje cez Celite® , potom sa rozpúšťadlá odparia a zvyšok sa vyberie do vody. Po triturácii sa pevný materiál premyje vodou a potom sa rozpustí v 1 l EtOAc. Táto organická fáza sa premyje dvakrát vodou a potom sa suší cez Na_2SO_4. Tento roztok sa prefiltruje a odparí; vzniknutý pevný materiál sa trituruje v prítomnosti 100 ml zmesi heptán/etyléter (50/50; obj./obj.). Vzniknutý materiál sa znovu prefiltruje a suší sa v piecke za získania 39,6 g titulnej zlúčeniny vo forme bieleho pevného materiálu. T. t. = 156 - 157 °C.

Príprava 2.3: Kyselina 5-metyl-1-(*terc*-butoxykarbonylmetyl)-2-indolkarboxylová

A) Benzyl-5-metyl-2-indolkarboxylát

2,43 g kyseliny 5-metyl-2-indolkarboxylovej sa rozpustí v 15 ml DMF; pridá sa 2,11 g DBU a zmes sa mieša počas 1 hodiny pri teplote okolia. Po kvapkách sa pridá 2,61 g benzylbromidu a zmes sa mieša počas 6 hodín pri teplote okolia. Táto zmes sa koncentruje vo vákuu a zvyšok sa vyberie do EtOAc, premyje sa vodou, nasýteným roztokom Na_2CO_3, sulfátovým pufrom a potom nasýteným vodným roztokom NaCl. Zmes sa suší cez Na_2SO_4 a potom sa koncentruje. Zvyšok sa kryštalizuje z pentánu a získa sa 3,3 g titulnej zlúčeniny. T. t. = 150 - 152 °C.

B) Benzyl-5-metyl-1-(*terc*-butoxykarbonylmetyl)-2-indolkarboxylát

3,26 g zlúčeniny z predchádzajúceho stupňa sa rozpustí v 30 ml DMF a po častiach sa pridá 0,65 g 50 % NaH v oleji. pod atmosférou dusíka. Po miešaní počas 2,5 hodiny pri teplote okolia sa po kvapkách pridá pri 80 °C 2,64 g *terc*-butylbrómacetátu a zmes sa mieša počas 4 hodín pri teplote okolia. Zmes sa koncentruje vo vákuu, zvyšok sa vyberie do 150 ml sulfátového pufra a potom sa extrahuje EtOAc a extrakty sa sušia cez Na_2SO_4 a koncentrujú sa. Získa sa 3,53 g titulnej zlúčeniny, ktorá sa kryštalizuje z pentánu. T. t. = 80 - 82 °C.

C) Kyselina 5-metyl-1-(*terc*-butoxykarbonylmetyl)-2-indolkarboxylová

3,47 g zlúčeniny z predchádzajúceho stupňa sa rozpustí v 30 ml absolútneho etanolu a 15 ml DMF, pod atmosférou dusíka sa pridá 0,3 g 10 % Pd/C a zmes sa potom hydrogenuje pri teplote okolia a atmosférickom tlaku. Katalyzátor sa odfiltruje a filtrát sa koncentruje vo vákuu za získania 2,86 g titulnej zlúčeniny, ktorá sa kryštalizuje z pentánu. T. t. = 174 - 176 °C

Príprava 2.4: Kyselina 4-metoxy-1-(*terc*-butoxykarbonylmetyl)-2-indolkarboxylová

A) Benzyl-4-metoxyindol-2-karboxylát

2,65 g kyseliny 4-metoxyindol-2-karboxylovej sa rozpustí v 15 ml DMF; pridá sa 2,11 g DBU a zmes sa mieša počas 1 hodiny pri teplote okolia. Po kvapkách sa pri teplote okolia pridá 2,61 g benzylbromidu a zmes sa mieša počas 5 hodín pri teplote okolia. Táto zmes sa koncentruje vo vákuu a zvyšok sa vyberie do EtOAc, premyje sa vodou, nasýteným roztokom Na_2CO_3, sulfátovým pufrom a potom nasýteným vodným roztokom NaCl. Zmes sa suší cez Na_2SO_4 a potom sa koncentruje. Zvyšok sa kryštalizuje z pentánu a získa sa 3,57 g titulnej zlúčeniny. T. t. = 162 - 164 °C.

B) Benzyl-4-metoxy-1-(*terc*-butoxykarbonylmetyl)-2-indolkarboxylát

3,3 g zlúčeniny z predchádzajúceho stupňa sa rozpustí v 30 ml DMF a po častiach sa pridá 0,62 g 50 % NaH v oleji, pod atmosférou dusíka a zmes sa mieša počas 2,5 hodiny pri teplote okolia. Po kvapkách sa pridá pri teplote okolia 2,52 g *terc*-butylbrómacetátu a zmes sa mieša počas 5 hodín pri teplote okolia. Zmes sa koncentruje vo vákuu, zvyšok sa vyberie do 150 ml sulfátového pufra a potom sa extrahuje EtOAc a extrakty sa sušia cez Na_2SO_4 a koncentrujú sa. Získa sa 4,2 g titulnej zlúčeniny, ktorá sa kryštalizuje z pentánu. T. t. = 96 - 98 °C.

C) Kyselina 4-metoxy-1-(*terc*-butoxykarbonylmetyl)-2-indolkarboxylová

4,13 g zlúčeniny z predchádzajúceho stupňa sa rozpustí v 30 ml absolútneho etanolu a 30 ml DMF, pridá sa 0,4 g 10 % Pd/C a zmes sa potom hydrogenuje pri teplote okolia a atmosférickom tlaku. Katalyzátor sa odfiltruje a filtrát sa koncentruje vo vákuu za získania 2,36 g titulnej zlúčeniny, ktorá sa kryštalizuje zo zmesi DCM/pentán. T. t. = 222 - 224 °C.

Príprava 2.5: Kyselina 5-chlór-1-(etoxykarbonylmetyl)-2-indolkarboxylová

A) *terc*-butyl-5-chlór-2-indolkarboxylát

5,52 g kyseliny 5-chlór-2-indolkarboxylovej sa rozpustí v 40 ml DMF, pri teplote okolia sa pridá 4,57 g karbonyldiimidazolu, zmes sa potom zahreje na 40 °C a pridá sa 4,3 g DBU a 4,17 g *terc*-butanolu. Zahrievanie pokračuje pri 40 °C počas 3 hodín, vytvorená zrazenina sa odfiltruje a filtrát sa koncentruje vo vákuu. Zvyšok sa vyberie do EtOAc, premyje sa 10 % roztokom Na_2CO_3, nasýteným vodným roztokom NaCl, sulfátovým pufrom a potom sa suší cez Na_2SO_4 a potom sa koncentruje. Zvyšok sa spracuje chromatografiou na oxide kremičitom eluovanom DCM za získania 0,45 g titulnej zlúčeniny. T. t. = 140 - 142 °C.

B) *terc*-butyl-5-chlór-1-(etoxykarbonylmetyl)-2-indolkarboxylát

0,45 g zlúčeniny z predchádzajúceho stupňa sa rozpustí v 15 ml DMF a po častiach sa pridá pri teplote okolia 94 mg 50 % NaH v oleji, pod atmosférou dusíka. Po miešaní počas 4 hodín pri teplote okolia sa po kvapkách pridá pri teplote okolia 0,33 g *terc*-butylbrómacetátu a zmes sa mieša počas 4 hodín pri teplote okolia. Zmes sa koncentruje vo vákuu, zvyšok sa vyberie do EtOAc, premyje sa sulfátovým pufrom, suší sa cez Na_2SO_4 a koncentruje sa. Získa sa 0,6 g titulnej zlúčeniny vo forme oleja.

C) Kyselina 5-chlór-1-(etoxykarbonylmetyl)-2-indolkarboxylová

0,6 g zlúčeniny z predchádzajúceho stupňa sa rozpustí v 10 ml DCM, tento roztok sa umiestni do ľadového kúpeľa, pridá sa 10 ml TFA a zmes sa potom mieša počas 4 hodín v ľadovom kúpeli. Po státí cez noc pri teplote 4 °C sa zmes koncentruje vo vákuu. Zvyšok sa kryštalizuje z pentánu. Po sušení sa získa 0,37 g titulnej zlúčeniny. T. t. = 198 - 200 °C.

Príprava 2.6: Kyselina 1-(2-etoxykarbonylbenzyl)-2-indolkarboxylová

A) Benzyl-2-indolkarboxylát

Tento ester môže byť pripravený alternatívne postupom opísanom v príprave 2.1.

100 g kyseliny 2-indolkarboxylovej sa rozpustí v 500 ml DMF a po kvapkách sa pridá 93 ml DBU a potom 89,7 ml benzylbromidu. Po miešaní cez noc pri teplote okolia sa DMF odparí a zmes sa potom vnesie do vody. Vytvorená zrazenina sa odfiltruje, premyje sa vodou a vyberie sa do EtOAc. Organická fáza sa premyje 5 % roztokom Na_2CO_3, sulfátovým pufrom a potom sa suší cez Na_2SO_4. Po filtrácii sa rozpúšťadlá odparia a trituruje sa z éteru, prefiltruje sa a suší sa. Získa sa 133 g titulnej zlúčeniny. T. t. = 136 °C.

B) Etyl-2-brómmetylbenzoát

Zmes obsahujúca 8,2 g etyl-2-metylbenzoátu, 10,7 g NBS a 0,2 g benzoylperoxidu sa zahrieva pri teplote spätného toku v 50 ml CCl_4, s ožarovaním. Po 45 minútach sa roztok ochladí a vytvorený sukcínimid sa odfiltruje. Organická fáza sa premyje 5 % roztokom $NaHCO_3$ a potom sa suší cez $MgSO_4$ a odparí sa. Získaný materiál sa použije priamo v ďalšom stupni bez ďalšieho prečistenia.

C) Benzyl-1-(2-etoxykarbonylbenzyl)-2-indolkarboxylát

12,56 g zlúčeniny pripravenej v stupni A sa rozpustí v 50 ml DMF, pod dusíkom. Po častiach sa pridá 80 % NaH v oleji pri teplote udržiavanej v ľadovom kúpeli pod 20 °C. Po miešaní počas 1 hodiny pri teplote okolia sa zmes ochladí na +4 °C v ľadovom kúpeli, po kvapkách sa pridá zlúčenina z predchádzajúceho stupňa v 20 ml DMF a zmes sa potom mieša pri teplote okolia cez noc. DMF sa odparí, zvyšok sa vyberie do zmesi voda/ľad a extrahuje sa trikrát éterom potom sa kombinujú organické fázy, premyjú sa nasýteným roztokom NaCl, sušia sa cez Na_2SO_4 a odparia sa. Získaný materiál sa rozpustí v toluéne, prefiltruje sa a filtrát sa prečistí chromatografiou na silikagéli H eluovanom toluénom. Získa sa 9 g titulnej zlúčeniny vo forme oleja.

D) Kyselina 1-(2-etoxykarbonylbenzyl)-2-indolkarboxylová

Všetok materiál získaný v predchádzajúcom stupni sa hydrogenuje v prítomnosti Pd/C zvyčajným spôsobom. Získa sa 6,13 g titulnej zlúčeniny. T. t. 191 - 192 °C.

Príprava 2.7: Kyselina 1-(2-metoxykarbonyletyl)-2-indolkarboxylová

A) Benzyl-1-(2-kyanoetyl)-2-indolkarboxylát

1,6 ml Tritonu B v koncentrácii 40 % vo vode a 4 ml akrylonitrilu sa zmieša v 40 ml dioxánu a potom sa pri miešaní pridá 9,44 ml benzyl-2-indolkarboxylátu. Zmes sa zahrieva počas 24 hodín pri 80 °C a potom sa prenesie do 500 ml ľadovo chladnej vody. Vytvorená zrazenina sa odfiltruje, vyberie sa do EtOAc a tento roztok sa potom suší cez Na_2SO_4 a koncentruje sa za získania 10,1 g titulnej zlúčeniny, ktorá sa kryštalizuje. T. t. = 98 - 100 °C.

B) Benzyl-1-(metoxykarbonyletyl)-2-indolkarboxylát

10,1 g zlúčeniny z predchádzajúceho stupňa sa rozpustí v 60 ml DCM a pridá sa 12 ml MeOH a 120 ml chlorovodíku v éteri. Po 72 hodinách pri teplote 0 °C sa vytvorený imidát odfiltruje a zrazenina sa potom vyberie do 30 ml vody a kyseliny octovej. Vytvorení roztok sa mieša počas 2 hodín pri teplote okolia, potom sa pridá 50 ml 1 N HCl, zmes sa extrahuje EtOAc a extrakty sa sušia cez Na_2SO_4 a koncentrujú sa za získania 9 g titulnej zlúčeniny vo forme oleja.

C) Kyselina 1-(metoxykarbonyletyl)-2-indolkarboxylová

9 g zlúčeniny z predchádzajúceho stupňa sa hydrogenuje v etanole v prítomnosti Pd/C. Získa sa 3,95 g titulnej zlúčeniny. T. t. 118 - 120 °C.

Príprava 2.8: Kyselina 1-(*terc*-butoxykarbonylmetyl)-5-etyl-2-indolkarboxylová

A) Kyselina 2-[(4-etylfenyl)hydrazón]propiónová

Táto zlúčenina sa pripraví spôsobom opísaným v V. Prelog et al., Helv. Chem. Acta, 1948, 31: 1178.

13,2 g 4-etylanilínu sa rozpustí v 150 ml koncentrovanej HCl. Roztok sa ochladí na 0 °C a potom sa pri teplote rovnej alebo nižšej ako 5 °C pridá 10,6 g $NaNO_2$ rozpusteného v 40 ml vody. Po 5 minútach sa pridá roztok $SnCl_2.H_2O$ v 75 ml koncentrovanej HCl, pri teplote 5 °C, a táto zmes sa mieša počas 2,5 hodiny pri teplote 0 °C. Reakčná zmes sa prefiltruje a získaná zrazenina sa premyje minimálnym množstvom vody pri teplote 5 °C a potom sa rozpustí v 500 ml vody pri teplote 5 °C. Pridá sa 9,5 ml kyseliny pyrohroznovej v 50 ml vody pri teplote 10 °C. Zmes sa necha cez noc v chladničke, vzniknutá zrazenina sa odfiltruje a potom sa vyberie do 120 ml benzénu. Tento roztok sa suší cez Na_2SO_4 a potom sa koncentruje za získania 11 g titulnej zlúčeniny.

B) Etyl-2-[(4-etylfenyl)hydrazón]propionát

11 g zlúčeniny z predchádzajúceho stupňa sa zahrieva pri teplote spätného toku počas 2 hodín v 100 ml absolútneho etanolu a 6 ml H_2SO_4. Zmes sa koncentruje na jednu tretinu a potom sa vnesie do ľadovo chladnej vody a extrahuje sa éterom a éterové extrakty sa premyjú Na_2CO_3, sušia sa cez Na_2SO_4 a koncentrujú sa. Vytvorená zrazenina sa vyberie do pentánu a potom sa prefiltruje za získania 7,9 g titulnej zlúčeniny.

C) Etyl-5-etyl-2-indolkarboxylát

9,6 g kyseliny p-toluénsulfónovej sa zahrieva pri teplote spätného toku v 100 ml benzénu, potom sa opatrne pridá 7,9 g zlúčeniny z predchádzajúceho stupňa a vzniknutá zmes sa zahrieva pri teplote spätného toku počas 1,5 hodiny. Nerozpustný materiál sa odfiltruje a benzénový roztok sa potom premyje nasýteným roztokom $NaHCO_3$, suší sa a potom sa koncentruje. Zvyšok sa vyzráža z pentánu. Získa sa 5,4 g titulnej zlúčeniny.

D) Kyselina 5-etyl-2-indolkarboxylová

5,4 g zlúčeniny z prechádzajúceho stupňa sa zahrieva pri teplote spätného toku počas 3 hodín v 50 ml etanolu a 4 ml vody obsahujúcej 3,4 g KOH. Médium sa

koncentruje, zvyšok sa vyberie do vody a premyje sa éterom, vodná fáza sa okyslí adíciou koncentrovanej HCl a vzniknutá zrazenina sa potom odfiltruje za získania 3,95 g titulnej zlúčeniny.

E) Benzyl-5-etyl-2-indolkarboxylát

4 g zlúčeniny z predchádzajúceho stupňa, 3,14 ml DBU a 2,75 ml benzylbromidu sa mieša spolu v 30 ml DMF a zmes sa mieša počas 48 hodín pri teplote okolia. Reakčná zmes sa vnesie do 300 ml vody pri 5 °C a vzniknutá zrazenina sa odfiltruje a premyje sa vodou pri teplote 5 °C a potom pentánom. Táto zrazenina sa vyberie do 300 ml etylacetátu, suší sa cez Na_2SO_4 a koncentruje sa za získania 4,93 g titulnej zlúčeniny.

F) Benzyl-5-etyl-1-(*terc*-butoxykarbonylmetyl)-2-indolkarboxylát

4,93 g zlúčeniny z predchádzajúceho stupňa sa rozpustí v 40 ml DMF, po častiach sa pridá 0,78 g 60 % hydridu sodného v oleji a zmes sa potom zahrieva počas 30 minút pri teplote 60 °C. Reakčná zmes sa nechá vychladnúť a po kvapkách sa pridá 3,1 ml *terc*-butylbrómacetátu. Po státí cez noc pri teplote okolia sa DMF odparí, zvyšok sa extrahuje éterom, éterové extrakty sa premyjú vodou a sušia sa cez Na_2SO_4 a zvyšok sa podrobí chromatografii na oxide kremičitom eluovanom DCM/pentánom (60/40; obj./obj.) za získania 5,2 g titulnej zlúčeniny.

G) Kyselina 1-(*terc*-butoxykarbonylmetyl)-5-etyl-2-indolkarboxylová

5,2 g zlúčeniny z predchádzajúceho stupňa sa hydrogenuje pri teplote okolia a atmosférickom tlaku v 100 ml etanolu a 120 ml etylacetátu v prítomnosti 520 mg 10 % Pd/C. Katalyzátor sa odfiltruje a premyje sa etylacetátom a filtrát sa potom koncentruje do sucha za získania 4 g titulnej zlúčeniny.

Príprava 2.9: Kyselina 1-(*terc*-butoxykarbonylmetyl)-5-trifluórmetyl-2-indolkarboxylová

A) Etyl-2-[(4-trifluórmetyl)fenylhydrazón]propionát

19,3 g 4-trifluórmetylanilínu sa po kvapkách pridá do zmesi 200 ml vody a 32 ml koncentrovanej HCl, táto zmes sa ochladí na -5 °C a pridá sa 8,3 g $NaNO_2$ v 20 ml vody. Oddelene sa pripraví roztok 98 g hydrátu octanu sodného (CH_3CO_2 Na.$3H_2O$) a 29 ml etyl-2-metyl-3-oxobutyrátu v 125 ml etanolu a 90 g drveného ľadu; tento roztok sa ochladí na -10 °C, pridá sa reakčná zmes pripravená vyššie a teplota sa udržiava na -10 °C počas 5 minút a potom sa nechá zvýšiť na teplotu okolia. Zrazenina sa odfiltruje a premyje sa najskôr vodou, potom pentánom, za získania 22,5 g titulnej zlúčeniny.

B) Kyselina 1-(*terc*-butoxykarbonylmetyl)-5-trifluórmetyl-2-indolkarboxylová

Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podľa predchádzajúcej prípravy, stupňov C až G.

Príprava 2.10: Kyselina 1-(*terc*-butoxykarbonylmetyl)-4-trifluórmetyl-2-indolkarboxylová

Titulná zlúčenina sa pripraví z 3-trifluórmetylanilínu spôsobom podľa predchádzajúcej prípravy.

Príprava 2.11: Kyselina 5-metyl-1-(etoxykarbonylpropyl)-2-indolkarboxylová

A) Etyl-5-metyl-2-indolkarboxylát

15,4 g $NaNO_2$ v 4 ml vody sa pridá pri teplote 0 °C do 23,57 g p-toluidínu v 50 ml HCl a 100 ml vody; po miešaní počas 20 minút sa pridá 18,2 g octanu sodného. Oddelene sa pri teplote 0 °C pripraví zmes 28,8 g etyl-2-metyl-3-oxobutyrátu v 100 ml etanolu a táto zmes potom reaguje s 11,22 g hydroxidu draselného v 20 ml vody a 200 g drveného ľadu. Roztok diazóniovej soli pripravený vyššie sa pridá do tejto zmesi a zmes sa mieša počas 3 hodín pri teplote 0 °C. Zmes sa nechá cez noc v chladničke a potom sa vnesie do nasýteného roztoku NaCl a potom sa extrahuje EtOAc, suší sa cez $MgSO_4$ a koncentruje sa. Zvyšok sa vyberie do toluénu, pridá sa 16 g kyseliny p-

toluénsulfónovej a zmes sa zahrieva pri teplote spätného toku cez noc pri eliminácii vody pomocou Dean-Starkovho prístroja. Reakčná zmes sa prečistí chromatografiou na oxide kremičitom eluovanom toluénom za získania 12 g titulnej zlúčeniny. T. t. = 133 °C.

B) Kyselina 5-metyl-2-indolkarboxylová

12 g esteru z predchádzajúceho stupňa sa vnesie do 50 ml etanolu a pridá sa roztok 3 g hydroxidu sodného v 30 ml vody. Po miešaní počas 30 minút sa rozpúšťadlo odparí, zvyšok sa vyberie do vody, premyje sa EtOAc a vodné fázy sa okyslia na pH = 2 adíciou koncentrovanej HCl, táto zmes sa extrahuje EtOAc a extrakty sa sušia cez $MgSO_4$ a koncentrujú sa za získania 8,83 g titulnej zlúčeniny. T. t. 218 °C.

C) Benzyl-5-metyl-2-indolkarboxylát

Tento ester sa pripraví reakciou s benzylbromidom v prítomnosti DBU, pri použití zvyčajných techník. T. t. = 141 °C.

D) Benzyl-5-metyl-1-(etoxykarbonylpropyl)-2-indolkarboxylát

0,6 g 60 % hydridu sodného v oleji sa vnesie do 5 ml DMF pod atmosférou dusíka, pridajú sa 3 g zlúčeniny z predchádzajúceho stupňa a zmes sa mieša počas 2 hodín. Do reakčnej zmesi sa pridá 3,8 g etyljódbutyrátu v 10 ml DMF, pri teplote 0 °C. Po miešaní počas 30 minút sa rozpúšťadlo odparí a zvyšok sa vyberie do EtOAc. Zvyšok sa premyje roztokom Na_2CO_3 a potom sa suší cez $MgSO_4$ a koncentruje sa, za získania 2,75 g titulnej zlúčeniny vo forme oleja.

E) Kyselina 5-metyl-1-(etoxykarbonylpropyl)-2-indolkarboxylová

Všetka zlúčenina z predchádzajúceho stupňa sa hydrogenuje počas 2 hodín pri teplote okolia a atmosférickom tlaku v prítomnosti 1 g 10 % Pd/C v 80 ml MeOH a 20

ml DMF. Katalyzátor sa odfiltruje na Celite® . Po odparení rozpúšťadiel sa získaný materiál trituruje z heptánu za získania 1,54 g titulnej zlúčeniny. T. t. = 142 °C.

Príprava 2.12: Kyselina 1-(etoxykarbonylpentyl)-2-indolkarboxylová

A) Benzyl-1-(etoxykarbonylpentyl)-2-indolkarboxylát

Zmes obsahujúca 3 g benzyl-2-indolkarboxylátu v 30 ml bezvodného DMF a 500 mg 60 % hydridu sodného v oleji sa mieša pod atmosférou dusíka počas 1 hodiny. Pri 0 °c sa pridajú 3 g etyl-6-brómhexanoátu v 10 ml DMF a zmes sa mieša cez noc pri teplote okolia. Rozpúšťadlá sa odparia a zvyšok sa vyberie do EtOAc, premyje sa vodou, suší sa cez $MgSO_4$ a koncentruje sa. Zvyšok sa spracuje chromatografiou na silikagéli H eluovanom zmesou heptán/toluén (50/50, obj./obj.) za získania 4,17 g titulnej zlúčeniny.

B) Kyselina 1-(etoxykarbonylpentyl)-2-indolkarboxylová

Všetka zlúčenina z predchádzajúceho stupňa sa hydrogenuje počas 2 hodín pri teplote okolia a atmosférickom tlaku v prítomnosti 1 g 5 % Pd/C. Katalyzátor sa odfiltruje cez Celite® a filtrát sa spracuje chromatografiou na silikagéli H eluovanom zmesou DCM/MeOH (100/3, obj./obj.) za získania 2,14 g titulnej zlúčeniny. T. t. = 62 °C.

Príprava 2.13: Kyselina 5,7-dimetyl-1-(*terc*-butoxykarbonylmetyl)-2-indolkarboxylová

A) Etyl-5,7-dimetyl-2-indolkarboxylát

Tento ester je možné pripraviť tromi rôznymi spôsobmi.

Spôsob 1

a) Etyl-2-[(2,4-dimetylfenyl)hydrazón]propionát

17,11 g 2,4-dimetylanilínu sa rozpustí v 36 ml koncentrovanej HCl riedenej 280 ml vody. Pri 0 °C sa pridá roztok 10,13 g dusitanu sodného v 30 ml vody. Táto zmes sa mieša počas 15 minút pri 0 °C a získaný roztok sa potom pri 0 °C vnesie do roztoku 20,5 g etyl-2-metyl-3-oxobutyrátu v 150 ml etanolu. V rovnaký čas sa pridá 31,7 g hydroxidu draselného rozpusteného v 32 ml vody a zmes sa potom mieša počas 15 minút pri 0 °C. Reakčná zmes sa neutralizuje 70,6 ml 2 N HCl. Vytvorená zrazenina sa odfiltruje, premyje sa vodou a potom sa rozpustí v EtOAc. Tento roztok sa suší cez Na_2SO_4 a koncentruje sa. Kryštalický zvyšok sa vyberie do izopropyléteru a potom sa filtruje za získania 25,49 g titulnej zlúčeniny. T.t. = 146 °C.

b) Etyl-5,7-dimetyl-2-indolkarboxylát

19 g zlúčeniny z predchádzajúceho stupňa sa zahrieva pri 75 °C počas 3 hodín v 190 ml kyseliny mravčej. Reakčné médium sa vnesie do 2,5 litra chladnej vody a vytvorená zrazenina sa odfiltruje a premyje sa vodou. Zrazenina sa rozpustí v EtOAc a tento roztok sa suší cez Na_2SO_4 a koncentruje sa. Kryštalický zvyšok sa premyje heptánom a získaný materiál sa potom rekryštalizuje z izopropyléteru za získania 8,9 g titulnej zlúčeniny. T.t. = 141 - 143 °C.

Spôsob 2

a) Etyl-3-(3,5-dimetylfenyl)-2-azido-2-propeonát

Zmes 5 g 3,5-dimetylbenzaldehydu a 19,3 g etylazidoacetátu sa pridá, pri -10 °C pod suchým dusíkom, do zmesi 25 ml etanolu a 50 ml 21 % roztoku etoxidu sodného v etanole. Zmes sa mieša počas 1 hodiny pri -10 °C a počas 14,5 hodiny pri +5 °C. Vnesie sa do 100 ml vody. Vytvorená zrazenina sa odfiltruje a premyje sa vodou. Zrazenina sa rozpustí v éteri a tento roztok sa suší cez $MgSO_4$ a potom sa odparí za získania titulnej zlúčeniny, ktorá sa použije bez ďalšieho prečistenia v nasledujúcom kroku.

b) Etyl-5,7-dimetyl-2-indolkarboxylát

Roztok zlúčeniny z predchádzajúceho stupňa v 100 ml xylénu sa po kvapkách pridá do 100 ml refluxujúceho xylénu. Po 2 hodinách sa reakčná zmes odparí a kryštalický zvyšok sa premyje pentánom za získania 4,2 g titulnej zlúčeniny. T.t. = 146 °C.

Spôsob 3

a) N-(Boc)-2,4,6-trimetylanilín

Roztok 36 g Boc_2O v 60 ml heptánu sa zahrieva pri teplote spätného toku. Po kvapkách sa pridá 20,28 g 2,4,6-trimetylanilínu a zmes sa zahrieva pri teplote spätného toku počas 3 hodín. Zmes sa ochladí a filtruje sa cez oxid kremičitý eluovaný DCM. Tento roztok sa odparí za získania 33,5 g titulnej zlúčeniny vo forme bielych kryštálov. T.t. = 73 - 73,5 °C.

b) Etyl-5,7-dimetyl-2-indolkarboxylát

Roztok 4,7 g zlúčeniny z predchádzajúceho stupňa v 70 ml bezvodného THF sa ochladí na -40 °C pod suchým dusíkom. Po kvapkách sa pridá 34 ml 1,3 M roztoku *sec*-BuLi v cyklohexáne. Zmes sa nechá ohriať na -20 °C počas 30 minút. Ochladí sa na -40 °C a tento žltý roztok sa rýchlo pridá do roztoku 5,9 g etyloxalátu v 70 ml bezvodného THF a potom sa pod dusíkom nechá ohriať na teplotu okolia. Po dvoch hodinách sa reakčná zmes ochladí na +4 °C a pomaly sa pridá 200 ml pufra s pH 2. Táto zmes sa extrahuje dvakrát éterom a extrakty sa sušia cez $MgSO_4$ a odparia sa. Olejový zvyšok sa vyberie do 100 ml THF a 160 ml 6 N HCl. Táto zmes sa zahrieva pri 60 °C počas 1,5 hodiny a potom sa ochladí. Zmes sa extrahuje éterom a extrakty sa sušia cez $MgSO_4$ a odparia sa. Získaný materiál sa filtruje cez oxid kremičitý eluovaný toluénom za získania 1,6 g titulnej zlúčeniny. T.t. = 140 - 141 °C.

B) Kyselina 5,7-dimetyl-2-indolkarboxylová

8,7 g zlúčeniny z predchádzajúceho stupňa v 100 ml absolútneho etanolu sa mieša so 100 ml 2 N hydroxidu sodného počas 6 dní a zmes sa zahrieva pri teplote

spätného toku počas 1 hodiny. Zmes sa ochladí na teplotu okolia a pridá sa 20 ml koncentrovanej HCl. Vytvorená zrazenina sa odfiltruje, premyje sa vodou a potom sa rozpustí v EtOAc. Tento roztok sa suší cez Na_2SO_4 a koncentruje sa za získania 7,15 g titulnej zlúčeniny. T.t. = 254 - 256 °C.

C) Benzyl-5,7-dimetyl-2-indolkarboxylát

Tento ester je možné pripraviť dvoma rôznymi spôsobmi.

Spôsob 1

8,3 g zlúčeniny z predchádzajúceho stupňa sa rozpustí v 60 ml DMF. Pridá sa 6,68 DBU a zmes sa mieša počas 15 minút pri teplote okolia a potom sa pridá 8,25 g benzylbromidu a zmes sa mieša počas 48 hodín pri teplote okolia. Reakčná zmes sa koncentruje vo vákuu a zvyšok sa vyberie do 500 ml vody. Vytvorená zrazenina sa odfiltruje a rozpustí v EtOAc a organický roztok sa potom premyje nasýteným vodným roztokom Na_2CO_3, sulfátovým pufrom a nasýteným vodným roztokom NaCl. Vzniknutý roztok sa suší cez Na_2SO_4 a koncentruje sa a zvyšok sa potom premyje heptánom a kryštalizuje sa z heptánu. Získa sa 11,15 g titulnej zlúčeniny. T.t. = 130 - 131 °C.

Spôsob 2

Roztok 4,7 g N-Boc-2,4,6-trimetylanilínu získaného v stupni (a), vyššie, v 70 ml THF sa ochladí na -40 °C pod suchým dusíkom. Po kvapkách sa pridá 34 ml 1,3 M roztoku *sec*-BuLi v cyklohexáne a zmes sa nechá ohriať počas 30 minút na -20 °C. Reakčná zmes sa ochladí na -40 °C a tento žltý roztok sa rýchlo pridá do roztoku 9,53 g benzyloxalátu v 70 ml bezvodného THF. Reakčná zmes sa potom pod dusíkom nechá ohriať na teplotu okolia. Po dvoch hodinách sa reakčná zmes ochladí na +4 °C a pomaly sa pridá 200 ml pufra s pH 2. Táto zmes sa extrahuje dvakrát éterom a extrakty sa sušia cez $MgSO_4$ a odparia sa. Zvyšok sa ochladí na +4 °C a pridá sa zmes 5 ml anizolu, 20 ml DCM a 20 ml TFA. Táto zmes sa nechá ohriať na teplotu okolia. Po 3 hodinách sa zmes odparí a zvyšok sa vyberie do vody. Reakčná zmes sa extrahuje EtOAc, fázy sa separujú sedimentáciou a organická fáza sa premyje 5 %

roztokom Na_2CO_3. Výsledný roztok sa suší cez $MgSO_4$ a odparí sa a zvyšok sa potom filtruje na oxide kremičitom eluovanom toluénom. Získa sa 1,24 g titulnej zlúčeniny. T.t. = 132,5 - 133,5 °C.

D) Benzyl-5,7-dimetyl-1-(*terc*-butoxykarbonylmetyl)-2-indolkarboxylát

167 mg 60 % NaH v oleji sa vnesie do 10 ml DMF pod dusíkom a postupne sa pridá 1 g zlúčeniny z predchádzajúceho stupňa. Po miešaní počas 3 hodín pri teplote okolia sa pridá 0,7 ml *terc*-butylbrómacetátu rozpusteného v 1 ml DMF a zmes sa mieša počas 12 hodín. Nadbytok hydridu sodného sa hydrolyzuje a reakčná zmes sa koncentruje a vyberie sa do EtOAc a tento roztok sa premyje vodou a potom roztokom Na_2CO_3. Vzniknutý roztok sa suší cez Na_2SO_4 a odparí sa a zvyšok sa spracuje chromatografiou na oxide kremičitom eluovanom pentánom/DCM (60/40; obj./obj.). Získa sa 940 mg titulnej zlúčeniny. T.t. = 115 °C.

E) Kyselina 5,7-dimetyl-1-(*terc*-butoxykarbonylmetyl)-2-indolkarboxylová

Všetka zlúčenina z predchádzajúceho stupňa sa hydrogenuje pri teplote okolia a atmosférickom tlaku v prítomnosti 100 mg 5 % Pd/C v 5 % etanole a 20 ml EtOAc. Katalyzátor sa odfiltruje cez Celtie^R a filtrát sa odparí za získania 596 mg titulnej zlúčeniny. T.t. = 210 °C.

Príprava 2.13a: Kyselina 5,7-dimetyl-1-(metoxykarbonylmetyl)-2-indolkarboxylová

A) Benzyl-5,7-dimetyl-1-(metoxykarbonylmetyl)-2-indolkarboxylát

11,03 g zlúčeniny zo stupňa C prípravy 2.13 sa rozpustí v 50 ml CH_3CH. Pridá sa 1,35 g benzyltrietylamóniumchloridu, 12,39 g uhličitanu draselného a 7,55 g metylbrómacetátu. Zmes sa zahrieva pri teplote spätného toku počas 3 hodín a potom sa pridá 1,64 g uhličitanu draselného a 1,81 g metylbrómacetátu. Zmes sa zahrieva pri teplote spätného toku počas ďalších 3 hodín a potom sa odfiltruje anorganický materiál. Filtrát sa koncentruje a zvyšok sa potom spracuje chromatografiou na silikagéli H eluovanom toluénom. Získa sa 9,7 g titulnej zlúčeniny. T.t. = 91 - 93 °C.

B) Kyselina 5,7-dimetyl-1-(metoxykarbonylmetyl)-2-indolkarboxylová

9,6 g zlúčeniny z predchádzajúceho stupňa sa rozpustí v 100 ml DMF a 100 ml absolútneho etanolu. Pri teplote okolia a atmosférickom tlaku sa pridá 900 mg 10 % Pd/C. Zmes sa filtruje cez Hyflo, filtrát sa koncentruje vo vákuu a zvyšok sa potom vyberie do 300 ml vody. Zrazenina sa odfiltruje a potom sa rozpustí v EtOAc. Tento roztok sa suší cez Na_2SO_4 a koncentruje sa a zvyšok sa potom premyje izopropyléterom a kryštalizuje sa z izopropyléteru. Získa sa 6,11 g titulnej zlúčeniny. T.t. = 221 - 223 °C.

Príprava 2.14: Kyselina 5,6-dimetyl-1-(*terc*-butoxykarbonylmetyl)-2-indolkarboxylová

A) 2,4,5-trimetylanilín

19,70 g 2,4,5-trimetylnitrobenzénu sa rozpustí v 500 ml etanolu a roztok sa potom hydrogenuje pri teplote okolia a atmosférickom tlaku v prítomnosti 1 g 5 % Pd/C. Katalyzátor sa odfiltruje cez Celite® a médium sa potom odparí za získania 15,67 g titulnej zlúčeniny.

B) N-(Boc)-2,4,5-trimetylanilín

Roztok 41 g Boc_2O v 60 ml heptánu sa zahrieva pri teplote spätného toku, po kvapkách sa pridá 15,67 g zlúčeniny z predchádzajúceho stupňa v 20 ml EtOAc a zmes sa zahrieva pri teplote spätného toku počas ďalších 3 hodín. Po ochladení produkt kryštalizuje a vytvorené kryštály sa odfiltrujú za získania 13,68 g titulnej zlúčeniny. Filtrát sa odparí a zvyšok sa vyberie do heptánu a mieša sa; filtráciou sa získa ďalších 8,35 g kryštálov titulnej zlúčeniny. Celkovo sa teda získa 22,03 g titulnej zlúčeniny. T.t. = 109 - 110 °C.

C) Etyl-5,6-dimetyl-2-indolkarboxylát

Roztok 4,7 g zlúčeniny z predchádzajúceho stupňa v 70 ml bezvodného THF sa ochladí na -40 °C pod suchým dusíkom. Po kvapkách sa pridá 34 ml 1,3 M roztoku *sec*-BuLi v cyklohexáne a zmes sa nechá ohriať počas 30 minút na -40 °C. Reakčná zmes sa pridá do miešaného roztoku 5,9 g etyloxalátu v 70 ml bezvodného THF a potom sa nechá ohriať na teplotu okolia. Reakčná zmes sa ochladí na 0 °C a potom sa pridá voda. Táto zmes sa extrahuje Et_2O (trikrát), extrakty sa sušia cez Na_2SO_4 a odparia sa. Zvyšok sa potom spracuje chromatografiou na oxide kremičitom eluovanom DCM. Získaný pevný materiál sa vyberie do zmesi 60 ml vody, 60 ml 12 N HCl a 60 ml THF a potom sa zahrieva počas 3 hodín pri 60 °C. Po ochladení sa extrakty sušia cez Na_2SO_4 a odparia sa a zvyšok sa potom spracuje chromatografiou na silikagéli H eluovanom toluénom. Získa sa 1,37 g titulnej zlúčeniny. T.t. = 163,5 - 164,5 °C.

D) Kyselina 5,6-dimetyl-2-indolkarboxylová

Ester z predchádzajúceho stupňa sa hydrolyzuje reakciou s hydroxidom sodným v metanole, po ktorej nasleduje okyslenie koncentrovanou HCl. T.t. = 266 - 266,5 °C.

E) Benzyl-5,6-dimetyl-2-indolkarboxylát

Tento ester sa pripraví reakciou s benzylbromidom v prítomnosti DBU s použitím zvyčajných postupov. T.t. = 172,5 - 173,5 °C.

F) Benzyl-5,6-dimetyl-1-(*terc*-butoxykarbonylmetyl)-2-indolkarboxylát

1,67 g zlúčeniny z predchádzajúceho stupňa sa ochladí na +4 °C pod dusíkom a po častiach sa pridá 150 mg 60 % NaH v oleji. Po miešaní počas 30 minút pri +4 °C sa po kvapkách pridá 0,7 g *terc*-butylbrómacetátu rozpusteného v DMF. Zmes sa nechá ohriať na teplotu okolia a po státí cez noc sa DMF odparí, zvyšok sa vyberie do vody a pevný materiál sa odfiltruje, premyje sa vodou a potom sa vyberie do EtOAc. Organická fáza sa premyje vodou (dvakrát), suší sa cez Na_2SO_4 a odparí sa a potom sa trituruje zo 70 ml heptánu/éteru (50/20, obj./obj.) a vzniknutý materiál sa prefiltruje

a suší sa za získania 2 g titulnej zlúčeniny vo forme bielej pevnej látky. T.t. = 133 - 134 °C.

G) Kyselina 5,6-dimetyl-1-(*terc*-butoxykarbonylmetyl)-2-indolkarboxylová

Titulná zlúčenina sa získa katalytickou hydrogenáciou v prítomnosti 5 % Pd/C. T.t. = 240 - 241 °C.

Príprava 2.15: Kyselina 4,5-dimetoxy-1-(*terc*-butoxykarbonylmetyl)-2-indolkarboxylová

A) Etyl-2-azido-3-(2,3-dimetoxyfenyl)akrylát

Roztok etoxidu sodného, pripravený s použitím 80 ml absolútneho etanolu a 2,76 g sodíka, sa pod dusíkom ochladí na -30 °C. Pridá sa 4,99 g 2,3-dimetoxybenzaldehydu a 15,5 g etylazidoacetátu a zmes sa mieša pri teplote medzi -20 °C a -10 °C počas 2 hodín. Reakčná zmes sa vnesie do 250 ml vody obsahujúcej 25 ml koncentrovanej HCl. Vzniknutá zrazenina sa odfiltruje, premyje sa vodou a potom sa rozpustí v éteri. Tento roztok sa suší cez Na_2SO_4 a koncentruje sa za získania 5,86 g titulnej zlúčeniny. T.t. < 50 °C.

B) Etyl-4,5-dimetoxy-2-indolkarboxylát

5,85 g zlúčeniny z predchádzajúceho stupňa sa rozpustí v 200 ml toluénu a roztok sa zahrieva pri teplote spätného toku počas 7 hodín. Reakčná zmes sa nechá počas 2 dní pri teplote okolia a potom sa koncentruje vo vákuu. Zvyšok sa spracuje chromatografiou na silikagéli H eluovanom DCM/MeOH (100:0,6; obj./obj.). Po kryštalizácii z pentánu sa získa 2,32 g titulnej zlúčeniny. T.t. = 129 - 131 °C.

Potom sa zvyčajným spôsobom pripravia nasledujúce zlúčeniny:

C) Kyselina 4,5-dimetoxy-2-indolkarboxylová. T.t. = 258 - 260 °C.

D) Benzyl-4,5-dimetoxy-2-indolkarboxylát. T.t. = 109 - 111 °C.

E) Benzyl-4,5-dimetoxy-1-(*terc*-butoxykarbonylmetyl)-2-indolkarboxylát. T.t. = 70 - 72 °C.

F) Kyselina 4,5-dimetoxy-1-(*terc*-butoxykarbonylmetyl)-2-indolkarboxylová. T.t. = 206 - 208 °C.

Príprava 2.16: Kyselina 4,5-dichlór-1-(etoxykarbonylmetyl)-2-indoloctová

Táto zlúčenina sa pripraví z 2,3-dichlórbenzaldehydu spôsobom opísaným vyššie. T.t. = 205 - 207 °C.

Príprava 2.17: Kyselina 3,5-dimetyl-1-(metoxykarbonyletyl)-2-indolkarboxylová

A) Etyl-3,5-dimetyl-2-indolkarboxylát

23,57 g p-toluidínu sa pridá do zmesi 120 ml vody a 50 ml koncentrovanej HCl a potom sa po kvapkách pridá pri 0 °C 15,4 g $NaNO_2$ v 40 ml vody a zmes sa mieša počas 20 minút pri 0 °C. Do takto pripraveného roztoku p-toluéndiazóniumchloridu sa pri -10 °C pridá roztok 32 g 2-etyl-3-oxobutyrátu v 150 ml EtOH a 150 ml 20 % roztoku NaOH. Po miešaní počas 30 minút pri -5 °C sa zmes okyslí na pH = 4 adíciou riedenej HCl a jedného litra vody. Pri triturácii sa získa červený pevný materiál, ktorý sa prefiltruje a potom sa suší v piecke pri 40 °C. Tento pevný materiál sa vyberie do 200 ml absolútneho EtOH a 20 ml koncentrovanej H_2SO_4 a reakčná zmes sa zahrieva pri teplote spätného toku počas 45 minút. Reakčná zmes sa pridá do zmesi ľad/voda a filtruje sa, vytvorená zrazenina sa vyberie do EtOAc a tento roztok sa premyje vodou a suší sa cez $MgSO_4$. Zvyšok sa spracuje chromatografiou na oxide kremičitom eluovanom zmesou DCM/heptánu. T.t. = 118 °C.

B) Kyselina 3,5-dimetyl-2-indolkarboxylová

Táto zlúčenina sa získa hydrolýzou esteru z predchádzajúceho stupňa. T.t. = 177 °C.

C) Benzyl-3,5-dimetyl-2-indolkarboxylát

Táto zlúčenia sa získa z vyššie uvedenej kyseliny reakciou s benzylbromidom v prítomnosti DBU. T.t. = 91 °C.

D) Benzyl-3,5-dimetyl-1-(2-kyanoetyl)-2-indolkarboxylát

Reakcia sa uskutoční postupom analogickým s reakciou opísanou v J. Chem. Soc. (C), 1967, 2599-2601, ktorá je určená na N-kyanoetyláciu indolov.

0,5 ml Tritonu B vo forme 40 % vodného roztoku a 2,2 ml akrylonitrilu sa pridajú do 20 ml dioxánu a potom sa lyžičkou pridajú 3 g zlúčeniny z prechádzajúceho stupňa a po úplnom rozpustení sa roztok zahrieva pri 80 °C počas 24 hodín. Reakčné médium sa odparí a zvyšok sa vyberie do EtOAc a tento roztok sa potom premyje roztokom Na_2CO_3 a suší sa cez $MgSO_4$. Zvyšok sa spracuje chromatografiou na oxide kremičitom eluovanom heptánom/toluénom (50/50, obj./obj.). Získa sa 3,2 g titulnej zlúčeniny. T.t. = 71 °C.

E) Benzyl-3,5-dimetyl-1-(metoxykarbonyletyl)-2-indolkarboxylát

3,2 g zlúčeniny z predchádzajúceho stupňa sa pridá do 30 ml DCM a 3,8 ml MeOH a pridá sa 45 ml chlorovodíku v éteri. Po dvoch dňoch pri +4 °C sa vzniknutý pevný materiál odfiltruje, premyje sa zmesou Et_2O/heptán (50/50, obj./obj.) a potom sa vyberie do 15 ml vody a 15 ml kyseliny octovej a zahrieva sa pri teplote 100 °C počas 30 minút. Pridá sa 50 ml vody, zmes sa extrahuje DCM a extrakty sa potom sušia cez $MgSO_4$ za získania 1,72 g titulnej zlúčeniny vo forme oleja.

F) Kyselina 3,5-dimetyl-1-(metoxykarbonyletyl)-2-indolkarboxylová

Všetka zlúčenina z predchádzajúceho stupňa sa hydrogenuje pri teplote okolia a atmosférickom tlaku v 200 ml 90 % EtOH v prítomnosti 300 mg 5 % Pd/C.

Katalyzátor sa odfiltruje cez Celite® a filtrát sa trituruje z heptánu obsahujúceho malé množstvo Et_2O. Získa sa 0,8 g titulnej zlúčeniny. T.t. = 169 °C.

Príprava 2.18: Kyselina 5-(N-*terc*-butoxykarbonylamino)-1-(*terc*-butoxykarbonylmetyl)-2-indolkarboxylová

A) Kyselina 5-nitro-2-indolkarboxylová

13 g etyl-5-nitro-2-indolkarboxylátu sa pridá do 200 ml EtOH a roztok reaguje počas 12 hodín s 15 g 30 % roztoku NaOH. Po odparení rozpúšťadla sa zvyšok okyslí koncentrovanou HCl a prefiltruje sa za získania 10,8 g titulnej zlúčeniny.

B) Benzyl-5-nitro-2-indolkarboxylát

Táto zlúčenina sa získa z vyššie uvedenej kyseliny reakciou s benzylbromidom v prítomnosti DBU. T.t. = 192 °C.

C) Benzyl-5-nitro-1-(*terc*-butoxykarbonylamino)-2-indolkarboxylát

Táto zlúčenina sa pripraví reakciou s NaH, po ktorej nasleduje reakcia s *terc*-butylbrómacetátom. T.t. = 112 °C.

D) Kyselina 5-amino-1-(*terc*-butoxykarbonylmetyl)-2-indolkarboxylová

16 g zlúčeniny z predchádzajúceho stupňa sa hydrogenuje v 200 ml DMF pri teplote okolia a atmosférickom tlaku v prítomnosti 200 mg 5 % Pd/C. Katalyzátor sa odfiltruje cez Celite® a rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa trituruje z minimálneho množstva DCM. Získa sa 10,1 g titulnej zlúčeniny. T.t. = 128 °C.

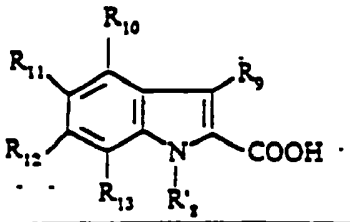
E) Kyselina 5-(N-*terc*-butoxykarbonylamino)-1-(*terc*-butoxykarbonylmetyl)-2-indolkarboxylová

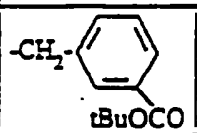
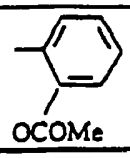
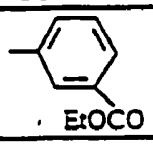
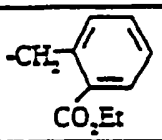
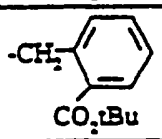
2 g zlúčeniny z prechádzajúceho stupňa sa pridajú do roztoku obsahujúceho 30 ml dioxánu, 30 ml vody a 1 ml Et_3N a po kvapkách sa do tohto roztoku pri 80 °C

pridajú 2 g Boc_2O v 10 ml dioxánu. Po ukončení vývoja oxidu uhličitého sa rozpúšťadlo odparí a zvyšok sa vyberie do EtOAc. Tento roztok sa premyje pufrom s pH 2 a potom sa suší cez $MgSO_4$ za získania 2,44 g titulnej zlúčeniny. T.t. > 300 °C.

Postupom opísaným vyššie sa pripravia substituované 2-indolkarboxylové kyseliny uvedené v nasledujúcej tabuľke.

Tabuľka 2

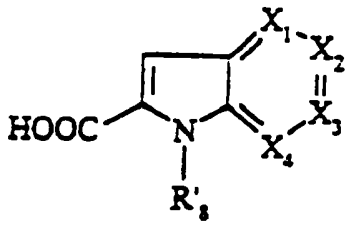


Príprava	R_{10}	R_{11}	R_{12}	R_{13}	R_9	R'_8	t.t. °C
2.19	H	H	-OMe	H	H	$-CH_2COOtBu$	203
2.20	H	H	H	H	H		172
2.21	H	H	H	H	H	$-(CH_2)_3COOEt$	152
2.22	H	H	H	H	H		162
2.23	H	H	H	H	H		206
2.24	H	Cl	H	H	H		199-200
2.25	H	Me	H	H	H		203-204
2.26	-OMe	H	-OMe	H	H	$-CH_2CO_2tBu$	210
2.27	Me	H	H	H	H	$-(CH_2)_4CO_2Et$	108
2.28	Me	H	H	H	H	$-CH_2CO_2tBu$	178-180
2.29	H	OMe	OMe	H	H	$-CH_2CO_2tBu$	209-211

2.30	H	H	H	H	H	-$(CH_2)_4CO_2Et$	79
2.31	Me	H	H	H	H	-$(CH_2)_5CO_2Et$	85
2.32	Me	Me	H	H	H	-CH_2CO_2tBu	198
2.33	H	Cl	H	H	H	-$(CH_2)_2CO_2Me$	171
2.34	H	Cl	H	H	H	-$(CH_2)_2CO_2Et$	152
2.35	H	Cl	H	H	H	-$(CH_2)_4CO_2Et$	99
2.36	H	Me	H	H	H	-$(CH_2)_2CO_2Me$	166
2.37	OMe	Me	OMe	H	H	-CH_2CO_2tBu	228
2.38	H	OMe	H	H	H	-CH_2CO_2tBu	170
2.39	H	OMe	H	H	H	-$(CH_2)_2CO_2Me$	157
2.40	Me	H	H	H	H	-$(CH_2)_2CO_2Me$	131
2.41	Me	H	H	H	H	-$(CH_2)_3CO_2Et$	132
2.42	H	Me	H	H	H	-$(CH_2)_4CO_2Et$	96
2.43	Me	H	Me	H	H	-CH_2CO_2tBu	189
2.44	H	Br	H	H	H	-CH_2CO_2Et	190
2.45	H	OMe	OMe	OMe	H	-CH_2CO_2tBu	170
2.46	Me	H	H	Me	H	-CH_2CO_2tBu	191
2.47	Cl	H	H	H	H	-CH_2CO_2tBu	165
2.48	H	Me	H	H	H	-$(CH_2)_5CO_2Et$	88
2.49	OMe	H	H	H	H	$(CH_2)_2CO_2Me$	172
2.50	H	F	H	Me	H	-CH_2CO_2tBu	251
2.51	H	H	H	F	H	-CH_2CO_2tBu	186
2.52	H	Cl	H	Me	H	-CH_2CO_2Et	215
2.53	H	Me	H	Cl	H	-CH_2CO_2Et	191
2.54	H	OMe	H	Me	H	-CH_2CO_2tBu	192
2.55	OMe	H	H	OMe	H	-CH_2CO_2tBu	207
2.56	H	H	H	Me	H	-CH_2CO_2tBu	176

2.57	F	H	H	H	H	-CH_2CO_2tBu	172
2.58	H	Me	H	H	Me	-CH_2CO_2tBu	190
2.59	H	Me	H	H	Me	$(CH_2)_3CO_2Et$	159
2.60	H	H	-SMe	H	H	-CH_2CO_2Et	gum
2.61	H	Cl	H	Cl	H	-CH_2CO_2Et	181
2.62	H	Cl	H	H	Me	-CH_2CO_2Me	216
2.63	Me	H	Me	H	H	-$(CH_2)_3CO_2Et$	gum
2.64	H	H	H	OMe	H	-$(CH_2)_3CO_2Et$	115
2.65	H	H	H	OMe	H	-CH_2CO_2tBu	192
2.66	H	H	H	H	Me	-CH_2CO_2tBu	175
2.67	H	F	H	H	H	-CH_2CO_2tBu	173
2.68	H	Me	H	H	H	-CH_2CO_2Et	197
2.69	H	OCOMe	H	H	H	-CH_2CO_2tBu	185
2.70	Me	Cl	H	H	H	-CH_2CO_2Et	174
2.71	Me	H	H	Cl	H	-CH_2CO_2Et	150
2.72	H	Cl	H	F	H	-CH_2CO_2Et	167
2.73	MeO	H	H	Me	H	-CH_2CO_2Et	220
2.74	H	Me	H	F	H	-CH_2CO_2Me	187
2.75	H	Cl	H	CF_3	H	-CH_2CO_2Et	165
2.76	OCOMe	H	H	H	H	-CH_2CO_2tBu	179

C) Príprava substituovaných pyrolpyridínových karboxylových kyselín vzorca R'_3COOH:



(III)

kde R'_8 je prekurzor R_8 a skupiny X_1, X_2, X_3 a X_4 sú rovnaké ako sú definované pre vzorec (I).

Príprava 3.1: Kyselina 1-*terc*-butoxykarbonylmetyl-1H-pyrol[3,2-c]pyridín-2-karboxylová

A) Benzyl-1H-pyrol[3,2-c]pyridín-2-karboxylát

40 ml 1,7 M *terc*-butyllítia v pentáne sa pridá, pri -40 °C pod atmosférou dusíka, do 5 g 4-(N-Boc-amino)-3-metylpyridínu. Po miešaní počas 1 hodiny pri -40 °C sa takto pripravený lítiovaný derivát pridá do 12,9 g benzyloxalátu v 100 ml THF pri -40 °C. Zmes sa nechá ohriať na 0 °C, mieša sa počas 2 hodín, potom sa pridá 25 ml 6 N HCl a táto zmes sa zahrieva pri 50 °C počas 1,5 hodiny. Pridaním 1 N NaOH sa pH zmesi upraví na 9, zmes sa potom extrahuje EtOAc a extrakty sa sušia a odparia sa. Zvyšok sa spracuje chromatografiou na oxide kremičitom eluovanom DCM/MeOH (100/3, obj./obj.) za získania 2,7 g titulnej zlúčeniny.

B) Benzyl-1-*terc*-butoxykarbonylmetyl-1H-pyrol[3,2-c]pyridín-2-karboxylát

0,29 g 60 % hydridu sodného v oleji sa pridá k 20 ml DMF pod atmosférou dusíka a potom sa pri 10 °C pridá zlúčenina získaná v predchádzajúcom stupni. Po miešaní počas 45 minút sa pridá 1,43 g *terc*-butylbrómacetátu. Zmes sa ohreje na teplotu okolia a mieša sa počas 5 hodín, potom sa reakčná zmes vnesie do vody a extrahuje sa éterom a extrakty sa sušia a odparia sa. Získaný žltý olej sa spracuje

chromatografiou na oxide kremičitom eluovanom DCM/MeOH (100/3, obj./obj.) a frakcie obsahujúce požadovaný materiál sa kombinujú a znovu sa spracujú chromatografiou na oxide kremičitom eluovanom cyklohexánom/EtOAc (1/1, obj./obj.) Získa sa 1 g žltých kryštálov. T.t. = 94 °C.

C) Kyselina 1-*terc*-butoxykarbonylmetyl-1H-pyrol[3,2-c]pyridín-2-karboxylová

Katalytická hydrogenácia sa uskutoční v prítomnosti 170 mg 10 % Pd/C pri teplote okolia a atmosférickom tlaku v priebehu 4 hodín, s použitím 1 g zlúčeniny z predchádzajúceho stupňa. Vytvorená zrazenina sa rozpustí v DMF, Pd/C sa potom odfiltruje na Celite®, filtrát sa odparí do sucha a kryštály sa potom premyjú Et_2O za získania 0,39 g titulnej zlúčeniny. T.t. = 265 °C.

Príprava 3.2: Kyselina 1-*terc*-butoxykarbonylmetyl-5-metoxy-1H-pyrol[3,2-c]pyridín-2-karboxylová

A) 5-(N-Boc-amino)-2-metoxy-4-metylpyridín

41,7 ml 1,6 M n-butyllítia v hexáne a 7,7 g TMEDA sa pridá pod atmosférou dusíka k 5 g 5-(N-Boc-amino)-2-metoxypyridínu, pri teplote -60 °C. Reakčná zmes zožltne. Zmes sa mieša počas 4 hodín, teplota sa zvýši na -10 °C a vytvorí sa svetlo-žltá zrazenina. Zmes sa znovu ochladí na -40 °C a potom sa pridá 4,7 g metyljodidu. Reakčná zmes sa nechá ohriať na teplotu okolia a potom sa vnesie do vody a extrahuje sa EtOAc a extrakty sa sušia a odparia sa. Zvyšok sa spracuje chromatografiou na oxide kremičitom eluovanom cyklohexánom/EtOAc (85/15, obj./obj.).

B) Benzyl-5-metoxy-1H-pyrol[3,2-c]pyridín-2-karboxylát

13,8 ml 1,6 M n-butyllítia v hexáne sa pridá, pri -60 °C pod atmosférou dusíka do 2,4 g zlúčeniny z predchádzajúceho stupňa. Zmes sa nechá ohriať na -20 °C a mieša počas 30 minút. Takto pripravený lítiovaný derivát sa pridá do 5,4 g benzyloxalátu a táto zmes sa mieša počas 2 hodín pri teplote okolia. Zmes sa vnesie

do vody a extrahuje sa EtOAc a extrakty sa sušia a odparia sa. Zvyšok sa vyberie do 100 ml THF, pridá sa 30 ml 6 N HCl a táto zmes sa zahrieva pri 50 °C počas 1,5 hodiny. Pridaním 1 N HCl sa pH zmesi upraví na 6, zmes sa potom extrahuje DCM a extrakty sa sušia a odparia sa. Zvyšok sa spracuje chromatografiou na oxide kremičitom eluovanom DCM/MeOH (100/2,5; obj./obj.) za získania 0,9 g titulnej zlúčeniny. T.t. = 182 °C.

C) Benzyl-1-*terc*-butoxykarbonylmetyl-5-metoxy-1H-pyrol[3,2-c]pyridín-2-karboxylát

0,9 g zlúčeniny z predchádzajúceho stupňa sa pridá pri 5 °C do 0,14 g 60 % NaH v oleji v 10 ml DMF, zmes sa mieša počas 15 minút a potom sa pri teplote okolia pridá 0,68 g *terc*-butylbrómacetátu. Po miešaní počas 5 hodín pri teplote okolia sa zmes vnesie do vody a extrahuje sa Et_2O a extrakty sa sušia a potom sa odparia. Zvyšok sa spracuje chromatografiou na oxide kremičitom eluovanom DCM/EtOAc (100/1, obj./obj.) za získania 1,2 g titulnej zlúčeniny. T.t. = 110 °C.

D) Kyselina 1-*terc*-butoxykarbonylmetyl-5-metoxy-1H-pyrol[3,2-c]pyridín-2-karboxylová

1,2 g zlúčeniny z predchádzajúceho stupňa, rozpustenej v zmesi EtOH/DMF, sa hydrogenuje počas 3 hodín pri teplote okolia a atmosférickom tlaku v prítomnosti 120 mg 10 % Pd/C. Pd/C sa odfiltruje cez Celite®, filtrát sa odparí do sucha a zvyšok sa spracuje chromatografiou na oxide kremičitom eluovanom DCM/MeOH (100/3, obj./obj.) za získania 0,41 g titulnej zlúčeniny vo forme bielej peny.

Príprava 3.3: Kyselina 1-*terc*-butoxykarbonylmetyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridín-2-karboxylová

A) Etyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridín-2-karboxylát

30 ml n-butyllítia sa pridá, pri teplote nižšej ako 5 °C pod atmosférou dusíka, do 5 g 2-(N-Boc)amino-3-metylpyridínu v 100 ml THF. Po miešaní počas 1 hodiny pri 0 °C sa takto pripravený lítiovaný derivát pridá do roztoku 7 g etyloxalátu v 50 ml THF pri -3

°C. Zmes sa nechá ohriať na teplotu okolia a potom sa pomaly pridá 25 ml 6 N HCl pri udržiavaní teploty pod 10 °C. Táto zmes sa zahrieva pri 50 °C počas 2 hodín a potom pridaním 1 N NaOH sa pH zmesi upraví na 3. Táto zmes sa potom extrahuje Et_2O a organická fáza sa vyberie do roztoku K_2CO_3 a potom sa suší a odparí sa za získania titulnej zlúčeniny vo forme bielych kryštálov.

B) Kyselina 1H-pyrol[2,3-b]pyridín-2-karboxylová

Zmes obsahujúca 2,4 g zlúčeniny z prechádzajúceho stupňa a 2,5 g hydroxidu sodného sa mieša počas 3 hodín v zmesi etanol/voda (20/20, obj./obj.). Vzniknutá zrazenina sa odfiltruje a potom sa rozpustí vo vode. Po okyslení na pH = 4 pomocou AcOH sa tvorí biela zrazenina, ktorá sa premyje vodou a potom sa suší za získania 1,3 g titulnej zlúčeniny. T.t. > 260 °C.

C) Benzyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridín-2-karboxylát

Zmes obsahujúca 1,3 g zlúčeniny z prechádzajúceho stupňa, 1,22 g DBU a 1,37 g benzylbromidu v 30 ml DMF sa mieša pri teplote okolia počas 2 hodín. Po odparení rozpúšťadla sa zvyšok vyberie do DCM a vody a potom sa extrahuje pufrovacím roztokom pri pH = 2. Výsledný roztok sa suší a odparí sa a vzniknuté kryštály sa premyjú heptánom za získania 1,5 g titulnej zlúčeniny. T.t. = 176 °C.

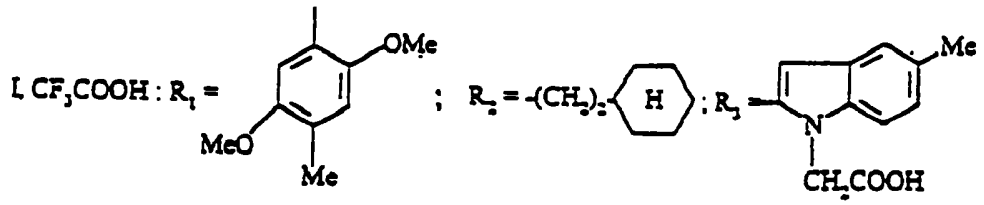
D) Benzyl-1-*terc*-butoxykarbonylmetyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridín-2-karboxylát

Táto zlúčenina sa získa spôsobom podľa stupňa C) predchádzajúcej prípravy.

E) Kyselina 1-*terc*-butoxykarbonylmetyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridín-2-karboxylová

Táto zlúčenina sa získa hydrogenáciou v prítomnosti Pd/C. T.t. = 104 °C.

Príklad 1: Kyselina 2-(5-cyklohexyletyl-4-(2,5-dimetoxy-4-metylfenyl)-2-tiazolylkarbamoyl)-5-metyl-1-indoloctová-trifluóroctová



A) *terc*-butyl-2-(5-cyklohexyletyl-4-(2,5-dimetoxy-4-metylfenyl)-2-tiazolylkarbamoyl)-5-metyl-1-indolacetát

0,505 g zlúčeniny z prípravy 1.1, 0,45 g zlúčeniny z prípravy 2.3, 0,75 g BOP a 0,17 g trietylamínu sa zmieša spolu v 2 ml DMF. Po miešaní počas 11 dní pri teplote okolia sa zmes vnesie do 150 ml sulfátového pufra. Vytvorená zrazenina sa odfiltruje a premyje sa vodou a potom sa rozpustí v DCM a roztok sa suší cez Na_2SO_4 a koncentruje sa. Zvyšok sa spracuje chromatografiou na silikagéli H eluovanom zmesou DCM/EtOAc (100/1, obj./obj.) za získania 0,41 g titulnej zlúčeniny.

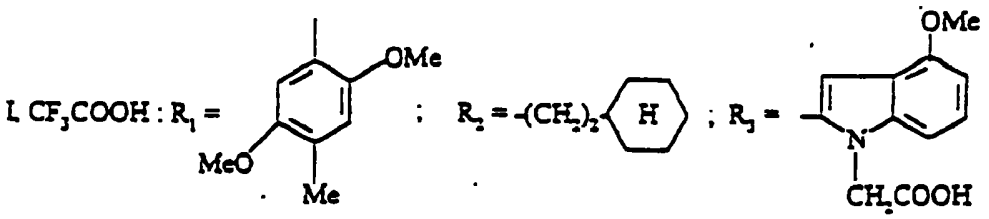
B) Kyselina 2-(5-cyklohexyletyl-4-(2,5-dimetoxy-4-metylfenyl)-2-tiazolylkarbamoyl)-5-metyl-1-indoloctová-trifluóroctová

0,41 g zlúčeniny z predchádzajúceho stupňa sa rozpustí v 15 ml TFA. Po miešaní počas 4 hodín pri teplote 10 °C sa zmes koncentruje vo vákuu. Zvyšok sa vyberie do 250 ml vody a potom sa mieša počas 1 hodiny pri teplote okolia. Vzniknutá biela zrazenina sa odfiltruje a suší sa za získania 0,37 g titulnej zlúčeniny. T.t. = 140 °C.

Príklad 1a: 2-(5-cyklohexyletyl-4-(2,5-dimetoxy-4-metylfenyl)-2-tiazolylkarbamoyl)-5-metyl-1-indolacetát-trifluóracetát

Suspenzia 0,47 g zlúčeniny získanej v príklade 1 v 200 ml absolútneho etanolu sa zahrieva pri teplote spätného toku, pridá sa 0,68 ml 2 N NaOH a zmes sa mieša pri teplote spätného toku počas 10 minút. Zmes sa koncentruje vo vákuu, zvyšok sa vyberie do éteru a vzniknutý kryštalický materiál sa prefiltruje a premyje éterom. Získa sa 0,36 g titulnej zlúčeniny. T.t. = 170 °C.

Príklad 2: Kyselina 2-(5-cyklohexyletyl-4-(2,5-dimetoxy-4-metylfenyl)-2-tiazolylkarbamoyl)-4-metoxy-1-indoloctová-chlorovodíková



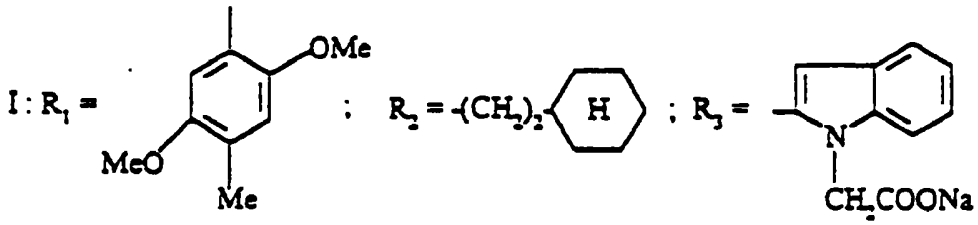
A) 2-(5-cyklohexyletyl-4-(2,5-dimetoxy-4-metylfenyl)-2-tiazolylkarbamoyl)-4-metoxy-1-indolacetát

0,505 g zlúčeniny z prípravy 1.1, 0,47 g zlúčeniny z prípravy 2.4, 0,75 g BOP a 0,17 g trietylamínu sa zmieša spolu v 2 ml DMF. Po miešaní počas 5 dní pri teplote okolia sa pridá 50 ml sulfátového pufra. Vytvorená zrazenina sa rozpustí v DCM a roztok sa suší cez Na_2SO_4 a koncentruje sa. Zvyšok sa spracuje chromatografiou na oxide kremičitom eluovanom zmesou DCM/EtOAc (100/2, obj./obj.) za získania 0,9 g titulnej zlúčeniny vo forme oleja.

B) Kyselina 2-(5-cyklohexyletyl-4-(2,5-dimetoxy-4-metylfenyl)-2-tiazolylkarbamoyl)-4-metoxy-1-indoloctová-chlorovodíková

0,90 g zlúčeniny z predchádzajúceho stupňa sa rozpustí v 10 ml DCM, potom sa pridá pri 10 °C 10 ml TFA a zmes sa mieša počas 4 hodín pri teplote 10 °C. Zmes sa koncentruje vo vákuu, zvyšok sa vyberie do 100 ml éteru a vzniknutý roztok sa extrahuje dvakrát 25 ml 2 N NaOH. Vodná fáza sa okyslí 55 ml 2 N HCl a vzniknutá zrazenina sa odfiltruje. Zrazenina sa premyje vodou a potom sa suší za získania 0,68 g titulnej zlúčeniny. T.t. = 150 °C.

Príklad 3: 2-(5-cyklohexyletyl-4-(2,5-dimetoxy-4-metylfenyl)-2-tiazolylkarbamoyl)-1-. indolacetát sodný



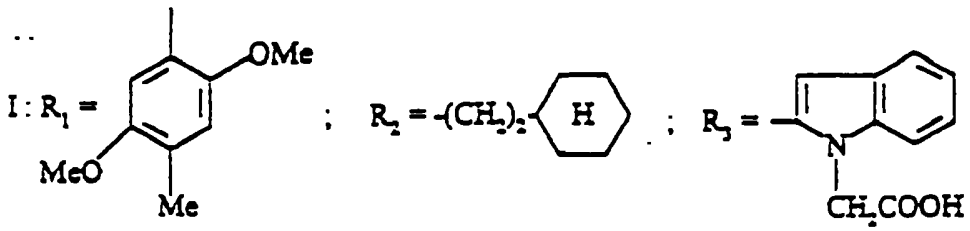
A) Metyl-2-(5-cyklohexyletyl-4-(2,5-dimetoxy-4-metylfenyl)-2-tiazolylkarbamoyl)-1-indolacetát

0,976 g zlúčeniny z prípravy 1.1, 0,7 g kyseliny 1-metoxykarbonylmetylindol-2-karboxylovej (príprava 2.1), 1,44 g BOP a 0,33 g trietylamínu sa zmieša spolu v 30 ml DCM. Po miešaní počas 3 dní pri teplote okolia sa pridá 30 ml sulfátového pufra, fázy sa separujú sedimentáciou a organická fáza sa suší cez Na_2SO_4 a koncentruje sa. Zvyšok sa spracuje chromatografiou na oxide kremičitom eluovanom zmesou DCM/MeOH (100/0,2; obj./obj.) za získania 1,52 g titulnej zlúčeniny. T.t. 144 - 146 °C.

B) 2-(5-cyklohexyletyl-4-(2,5-dimetoxy-4-metylfenyl)-2-tiazolylkarbamoyl)-1-indolacetát sodný

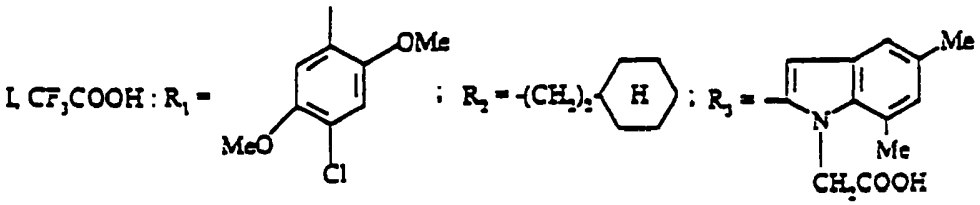
0,5 g zlúčeniny z predchádzajúceho stupňa sa rozpustí v 30 ml dioxánu a pridá sa 10 ml 2-propanolu a 0,9 g 30 % hydroxidu sodného. Po miešaní počas 15 hodín pri teplote okolia sa rozpúšťadlo odparí. Zvyšok sa vyberie do iPrOH, vytvorené kryštály sa odfiltrujú, premyjú sa iPrOH, etyléterom a sušia sa v piecke. Získa sa 0,46 g titulnej zlúčeniny. T.t. > 350 °C. Sodná soľ kryštalizuje s jednou molekulou NaOH.

Príklad 4: Kyselina 2-(5-cyklohexyletyl-4-(2,5-dimetoxy-4-metylfenyl)-2-tiazolylkarbamoyl)-1-indoloctová



0,7 g zlúčeniny z prípravy 1.1, 0,53 g kyseliny 1-*terc*-butoxykarbonylmetyl-2-indolkarboxylovej (príprava 2.2), 0,85 g BOP a 0,25 g trietylamínu sa zmieša spolu v 3 ml DMF. Po miešaní cez noc pri teplote okolia sa pridá sulfátový pufor. Vytvorené kryštály sa odfiltrujú a vyberú sa do DCM. Organická fáza sa premyje sulfátovým pufrom a potom roztokom Na_2CO_3 a suší sa cez $MgSO_4$. Zvyšok sa spracuje chromatografiou na oxide kremičitom eluovanom zmesou DCM/EtOAc (100/1, obj./obj.). Získaný čistý materiál sa vyberie do 10 ml TFA a mieša sa počas 3 hodín. Po odparení sa zvyšok vyberie do vody a roztoku Na_2CO_3 a potom sa pridá koncentrovaná kyselina chlorovodíková na úpravu pH = 5. Táto zmes sa extrahuje DCM a potom sa suší cez $MgSO_4$ za získania 0,42 g titulnej zlúčeniny. T.t. 198 °C.

Príklad 5: Kyselina 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-(2-cyklohexyletyl)-2-tiazolylkarbamoyl)-5,7-dimetyl-1-indoloctová-trifluóroctová



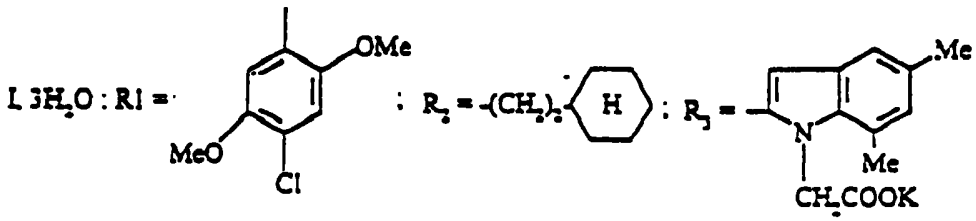
A) 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-(2-cyklohexyletyl)-2-tiazolylkarbamoyl)-5,7-dimetyl-1-indolacetát

250 mg zlúčeniny z prípravy 2.13, 314 mg zlúčeniny z prípravy 1.4, 365 mg BOP a 0,34 g trietylamínu sa zmieša spolu v 10 ml DCM a zmes sa mieša počas 3 dní pri teplote okolia. Reakčná zmes sa extrahuje éterom, extrakty sa premyjú vodou a nasýteným roztokom $KHSO_4$, potom sa rozpúšťadlo odparí a zvyšok sa suší cez Na_2SO_4. Zvyšok sa spracuje chromatografiou na oxide kremičitom eluovanom zmesou DCM/EtOAc (30/20, obj./obj.) za získania 218 mg titulnej zlúčeniny.

B) Kyselina 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-(2-cyklohexyletyl)-2-tiazolylkarbamoyl)-5,7-dimetyl-1-indoloctová-trifluóroctová

218 mg zlúčeniny z predchádzajúceho stupňa sa zmieša s 2,5 ml TFA v 6 ml DCM a zmes sa mieša počas 3 hodín pri teplote okolia. Reakčná zmes sa koncentruje, zvyšok sa vyberie do éteru a získaná zrazenina sa odfiltruje za získania 160 mg titulnej zlúčeniny. T.t. = 173 °C.

Príklad 5a: 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-(2-cyklohexyletyl)-2-tiazolylkarbamoyl)-5,7-dimetyl-1-indolacetát-trihydrát draselný



A) Metyl-2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-(2-cyklohexyletyl)-2-tiazolylkarbamoyl)-5,7-dimetyl-1-indolacetát

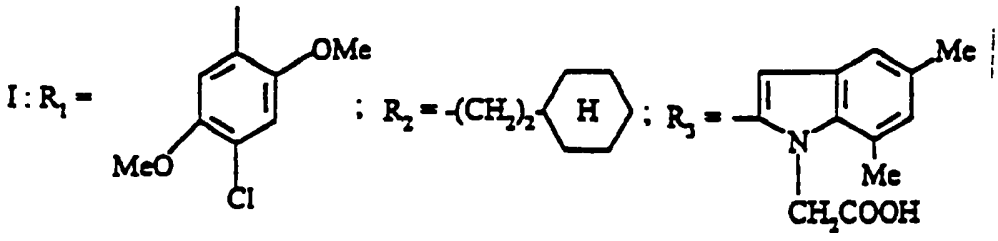
5,9 g zlúčeniny z prípravy 2.13a; 7,82 g zlúčeniny z prípravy 1.4, 10,9 g BOP a 2,5 g trietylamínu sa zmieša spolu v 35 ml DMF a zmes sa mieša počas 48 hodín pri teplote okolia. Zmes sa pridá do 2 litrov sulfátového pufra a vytvorená zrazenina sa odfiltruje a premyje sa vodou. Zrazenina sa rozpustí v 400 ml EtOAc, postupne sa premyje dvakrát 250 ml nasýteného roztoku Na_2CO_3, 150 ml sulfátového pufra a 150 ml nasýteného roztoku NaCl. Organická fáza sa suší cez Na_2SO_4 a odparí sa. Zvyšok sa spracuje chromatografiou na oxide kremičitom eluovanom zmesou metylénchloridu/etylacetátu (98/2, obj./obj.). Získané kryštály sa premyjú izopropyléterom. Získa sa 11,6 g titulnej zlúčeniny. T.t. = 202 °C.

B) 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-(2-cyklohexyletyl)-2-tiazolylkarbamoyl)-5,7-dimetyl-1-indolacetát-trihydrát draselný

Zmes 2 g zlúčeniny z predchádzajúceho stupňa A, 1,33 g K_2CO_3 v 4,6 ml vody a 8 ml n-butanolu sa zahrieva pri teplote 90 °C počas 9 hodín. Po ochladení na teplotu okolia sa pridá voda a vzniknutá zrazenina sa odfiltruje, premyje sa vodou (3 x

50 ml) a potom etyléterom (3 x 200 ml) a suší sa vo vákuu. Získa sa 1,2 g titulnej zlúčeniny. T.t. = 250 °C.

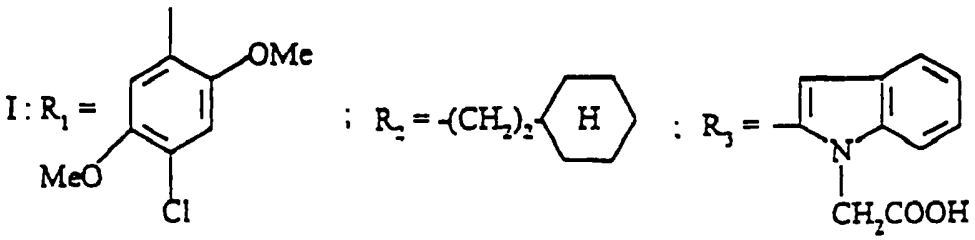
Príklad 5b: Kyselina 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-cyklohexyletyl-2-tiazolylkarbamoyl)-5,7-dimetyl-1-indoloctová



Zmes 4 g zlúčeniny zo stupňa A príkladu 5a, 2,65 g K_2CO_3 v 9,2 ml vody a 16 ml n-butanolu sa zahrieva pri teplote 90 °C počas 12 hodín. Po ochladení na teplotu okolia sa pridá 19,2 ml 2 N HCl. Vzniknutá biela zrazenina sa premyje trikrát 200 ml vody a potom trikrát 200 ml etyléteru. Získa sa 3,1 g titulnej zlúčeniny. T.t. = 241 °C.

Príklad 5c: 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-cyklohexyletyl-2-tiazolylkarbamoyl)-5,7-dimetyl-1-indolacetát-seskvihydrát sodný. T.t. = 200 °C.

Príklady 6 a 7: 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-cyklohexyletyl-2-tiazolylkarbamoyl)-1-indolacetát sodný a kyselina 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-cyklohexyletyl-2-tiazolylkarbamoyl)-1-indoloctová

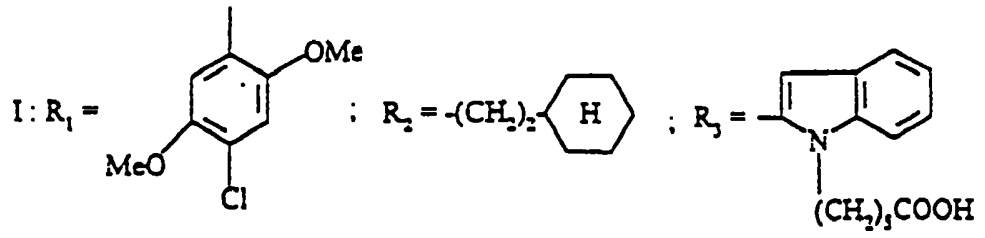


Postup je uvedený v príklade 3, krok A, s použitím zlúčenín získaných v prípravách 1.4 a 2.1 ako východiskových materiálov na prípravu metyl-2-(4-(4-chlór-

2,5-dimetoxyfenyl)-5-cyklohexyletyl-2-tiazolylkarbamoyl)-1-indolacetátu. T.t. = 145 °C (stupeň A). Postupom podľa stupňa B sa pripraví sodná soľ tejto zlúčeniny (príklad 6), ktorá kryštalizuje s jednou molekulou NaOH. T.t. = 252 °C.

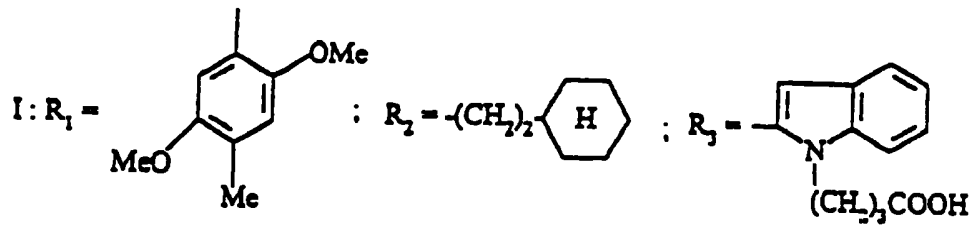
2 ml 2 N NaOH sa pridajú do suspenzie 0,7 g esteru získaného v stupni A v 30 ml metanolu. Vzniknutý roztok sa nechá stáť počas 18 hodín a potom sa metanol odparí. Zvyšok sa vyberie do vody a potom sa okyslí adíciou koncentrovanej HCl na pH = 2. Po miešaní počas 1 hodiny sa vytvorená zrazenina odfiltruje, premyje sa vodou a suší sa v piecke. Získa sa 0,63 príslušnej kyseliny (príklad 7). T.t. = 213 °C.

Príklad 8: Kyselina 2-(5-cyklohexyletyl-4-(2,5-dimetoxy-4-chlórfenyl)-2-tiazolylkarbamoyl)-1-indolhexánová



0,88 g zlúčeniny z prípravy 1.4, 0,7 g zlúčeniny z prípravy 2.12, 1,2 g BOP a 0,32 ml trietylamínu sa pridá do 3 ml DMF a zmes sa mieša cez noc. Pridá sa sulfátový pufor; vzniknutá zrazenina sa odfiltruje a vyberie sa do EtOAc. Tento roztok sa premyje sulfátovým pufrom, roztokom Na_2CO_3 a potom sa suší cez $MgSO_4$. Zvyšok sa spracuje chromatografiou na silikagéli H eluovanom zmesou DCM/EtOAc (100/2; obj./obj.). Získaný materiál sa zmydelňuje v 10 ml etanolu a 2 ml 4 N NaOH. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa vyberie do vody a potom sa okyslí na pH = 2 adíciou koncentrovanej HCl. Vzniknutá zrazenina sa odfiltruje za získania 1,21 g titulnej zlúčeniny. T.t. = 121 °C.

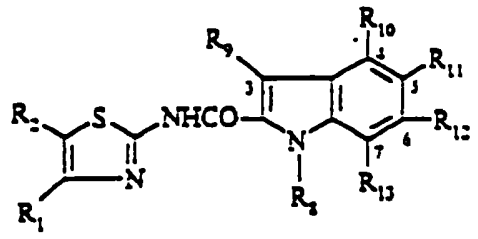
Príklad 9: Kyselina 2-(5-cyklohexyletyl-4-(2,5-dimetoxy-4-metylfenyl)-2-tiazolylkarbamoyl)-1-indolmaslová



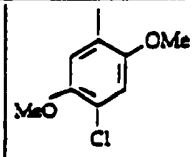
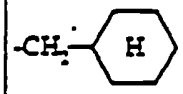
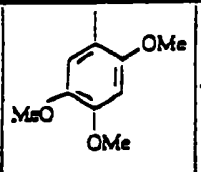
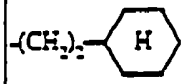
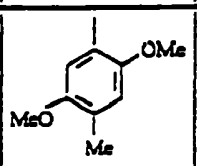
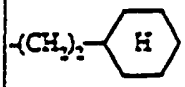
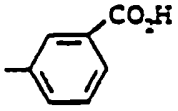
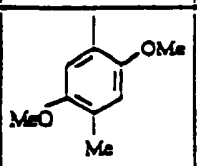
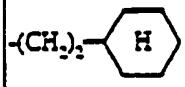
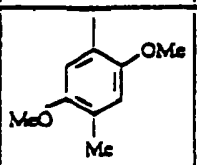
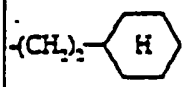
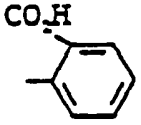
0,6 g zlúčeniny z prípravy 2.21, 0,75 g zlúčeniny z prípravy 1.1, 1,0 g BOP a 0,3 ml trietylamínu sa mieša počas 3 hodín v 3 ml DMF. Pridá sa sulfátový pufor a vzniknutá zrazenina sa odfiltruje a vyberie sa do EtOAc. Tento roztok sa premyje sulfátovým pufrom, roztokom Na_2CO_3 a potom sa suší cez $MgSO_4$ a koncentruje sa vo vákuu. Zvyšok sa spracuje chromatografiou na silikagéli H eluovanom zmesou DCM/EtOAc (100/1; obj./obj.). Získaný materiál sa zmydelňuje v 10 ml etanolu a 2 ml 4 N NaOH. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa trituruje z vody a niekoľkých kvapiek koncentrovanej HCl. Vzniknutá zrazenina sa odfiltruje a suší sa za získania 0,82 g titulnej zlúčeniny. T.t. = 223 °C.

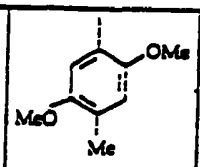
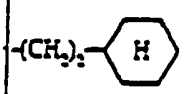
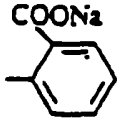
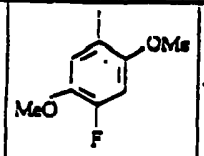
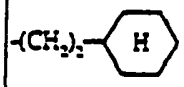
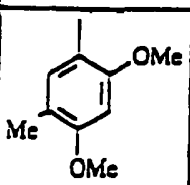
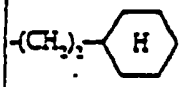
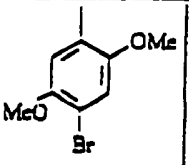
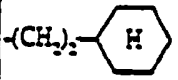
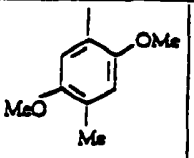
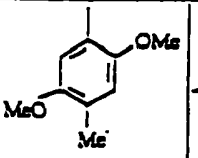
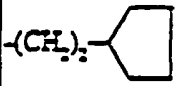
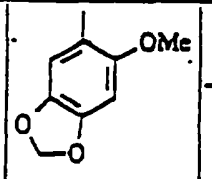
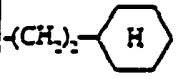
Postupom uvedeným v predchádzajúcich príkladoch sa pripravia zlúčeniny uvedené v tabuľke 3, s použitím zlúčenín z príprav ako východiskových zlúčenín.

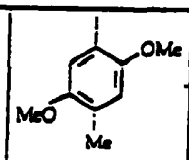
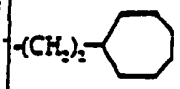
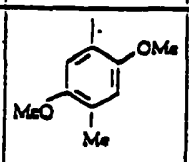
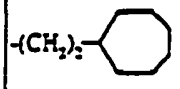
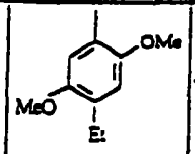
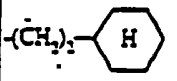
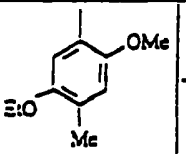
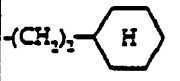
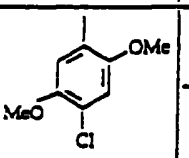
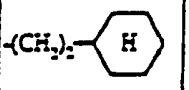
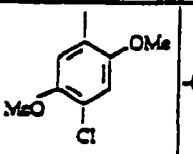
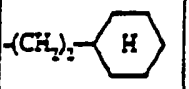
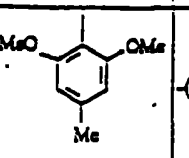
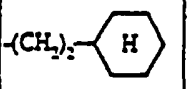
Tabuľka 3

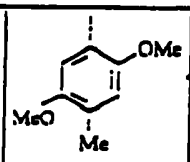
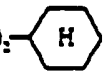
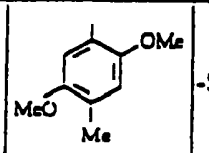
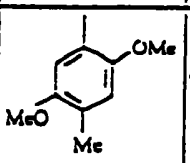
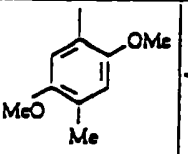
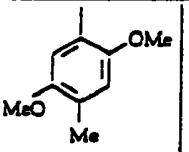
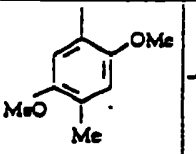
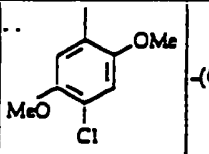


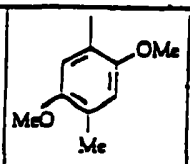
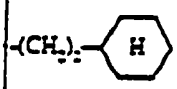
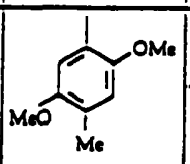
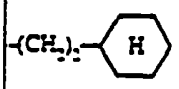
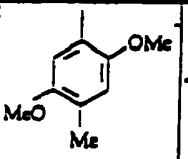
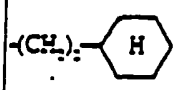
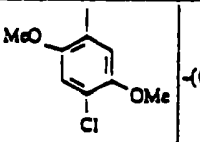
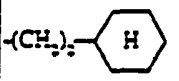
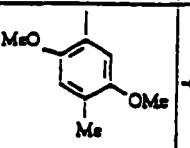
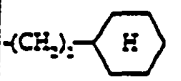
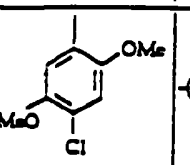
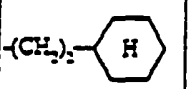
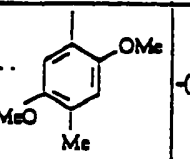
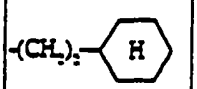
(I)

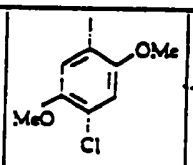
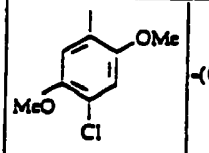
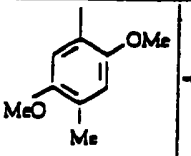
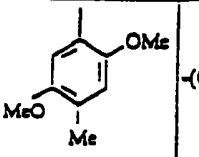
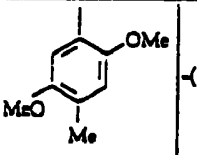
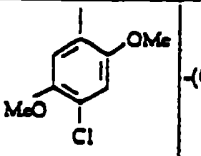
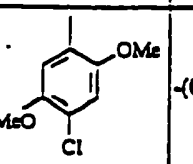
Príklad	R_1	R_2	R_8	R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}	°C alebo rvát
10			CH_2CO_2H	H	223
11			$-CH_2CO_2H$	H	210
12				H	190
13			$-(CH_2)_2CO_2H$	H	150
14				H	170

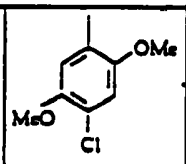
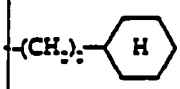
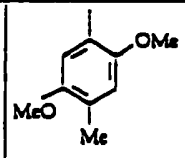
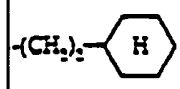
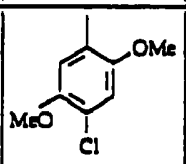
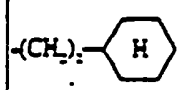
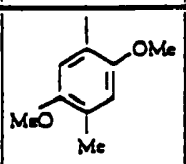
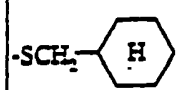
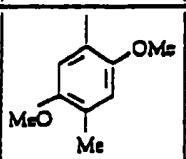
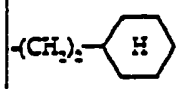
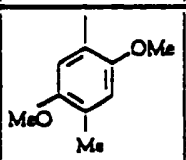
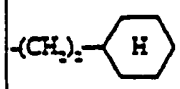
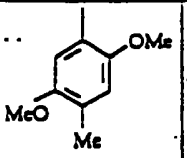
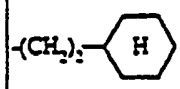
15				H	180
16			$-CH_2CO_2H$	H	184
17			CH_2CO_2H	H	170
18			$-CH_2CO_2H$	H	215
19		$-(CH_2)_5CH_3$	CH_2CO_2H	H	242
20			$-CH_2CO_2H$	H	250
21			$-CH_2CO_2H$	H	180

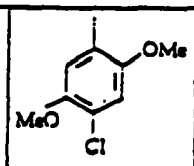
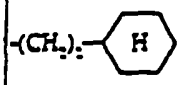
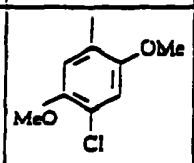
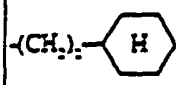
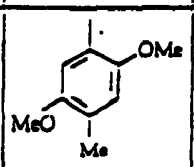
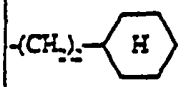
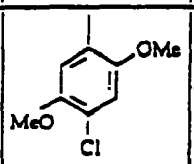
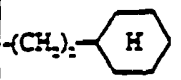
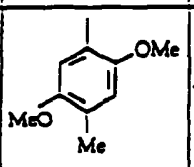
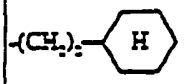
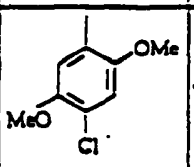
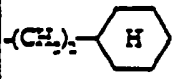
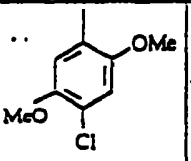
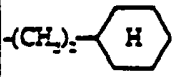
22			$-CH_2CO_2Na$	H	242
23			$-CH_2CO_2H$	H	236
24			$-CH_2CO_2H$	H	234
25			$-CH_2CO_2H$	H	197
26			$-(CH_2)_2CO_2H$	H	283
27			$-(CH_2)_3CO_2H$	H	160
28			$-CH_2CO_2H$	H	228

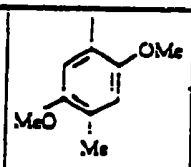
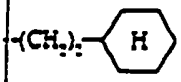
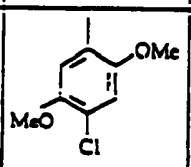
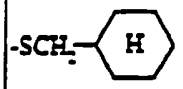
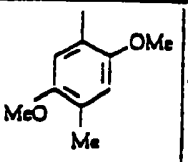
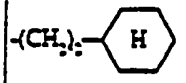
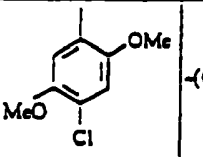
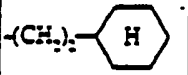
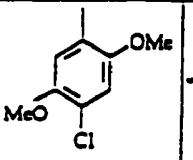
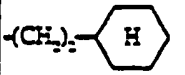
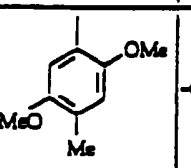
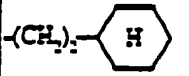
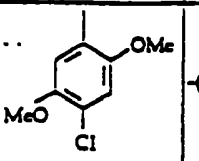
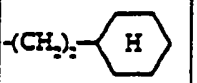
29		-(CH$_2$)$_2$- 	CH_2CO_2H	6-OMe	140
30		-S-CH$_2$- 	$-CH_2CO_2H$	H	216
31		-(CH$_2$)$_4$CH(CH$_3$)$_2$	$-CH_2CO_2Na$	H	210
32		-(CH$_2$)$_2$- 	$-CH_2CO_2H$	H	160
33		$-(CH_2)_6CH_3$	$-CH_2CO_2H$	H	206 HCl
34		-CH$_2$-S- 	$-CH_2CO_2H$	H	213
35		-(CH$_2$)$_2$- 	$-(CH_2)_4CO_2H$	H	232

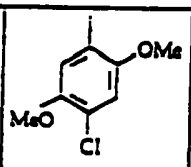
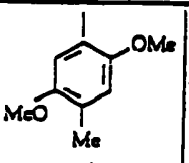
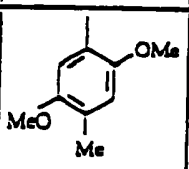
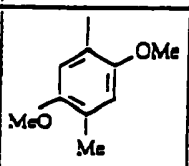
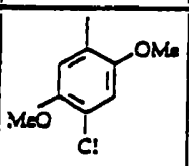
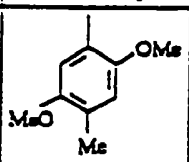
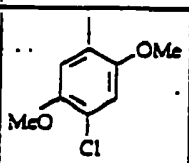
36			$-CH_2CO_2H$	$4-CH_3$	140 CF_3CO_2H
37			$-CH_2CO_2Na$	$4-CH_3$	240
38			$-(CH_2)_5CO_2H$	H	118
39			$-CH_2CO_2H$	$4-CF_3$	200
40			$-CH_2CO_2H$	4.6-diOMe	210
41			$-CH_2CO_2H$	5-Et	220 CF_3CO_2H
42			$-CH_2CO_2H$	5.6-diOMe	180 CF_3CO_2H

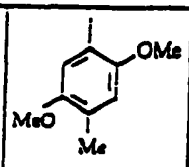
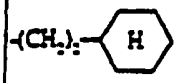
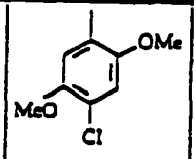
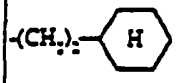
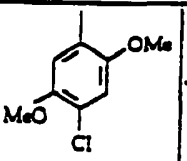
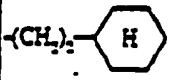
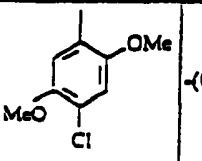
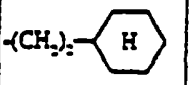
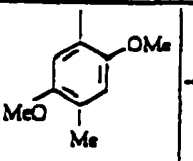
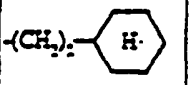
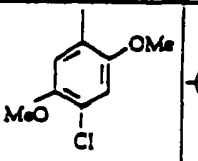
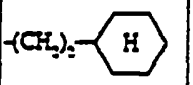
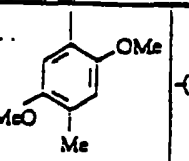
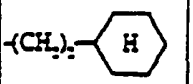
43			-CH_2CO_2Na	5-Me	220 CF_3CO_2Na
44			-CH_2CO_2Na	4-OMe	160 CF_3CO_2Na
45			-CH_2CO_2H	4-CF_3	210 0.75 CF_3CO_2H
46			-CH_2CO_2H	5-CF_3	150 $3CF_3CO_2H$
47			-CH_2CO_2H	5-Et	200 CF_3CO_2H
48			-CH_2CO_2H	5,6-diOMe	180 CF_3CO_2H
49			-$(CH_2)_3CO_2H$	5-Me	207

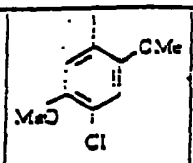
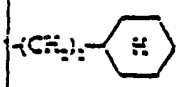
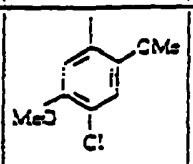
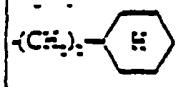
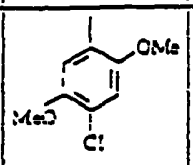
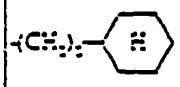
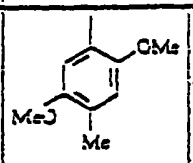
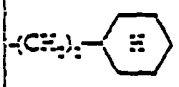
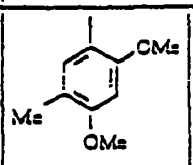
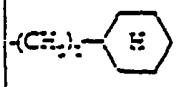
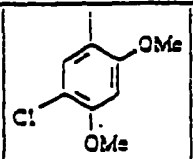
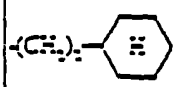
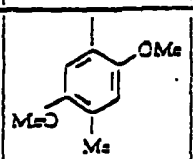
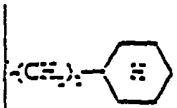
50			$-CH_2CO_2H$	4-Me	185 CF_3CO_2H
51			$-(CH_2)_4CO_2H$	H	226 HCl
52			CH_2CO_2H	5-CF_3	190 $2CF_3CO_2H$
53			$-CH_2CO_2H$	H	213
54			$-CH_2CO_2H$	5-Cl	170
55			$-CH_2CO_2H$	4,6-diOMe, 5-Me	160 CF_3CO_2H
56			$-(CH_2)_3CO_2H$	5-Cl	193 HCl

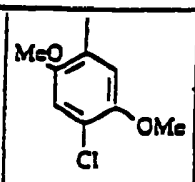
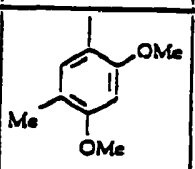
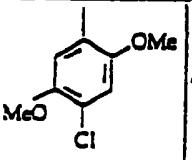
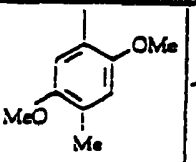
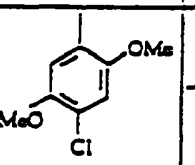
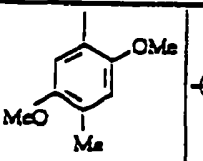
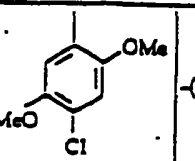
57			-(CH2)3CO2H	5-Cl	188 HCl
58			-(CH2)3CO2H	4-Me	163
59			-(CH2)2CO2H	5-Cl	275
60			-(CH2)2CO2H	4-Me	298
61			-CH2CO2H	4,5-diMe	185 CF3CO2H
62			-CH2CO2H	4,5-diMe	195 CF3CO2H
63			-CH2CO2H	5-OMe	160 CF3CO2H

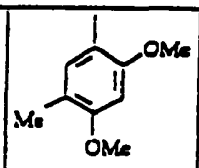
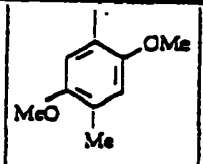
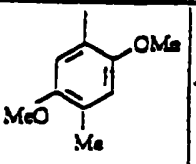
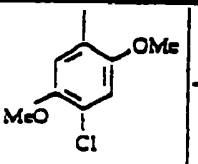
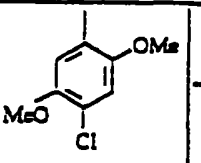
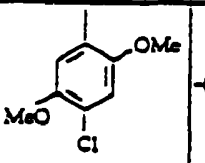
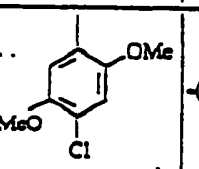
64			$-CH_2CO_2H$	5,7-diMe	160 CF_3CO_2H
65			$-(CH_2)_3CO_2H$	4-Me	140 HCl
66			$-(CH_2)_2CO_2H$	3,5-diMe	223 HCl
67			$-CH_2CO_2Na$	5-Cl	250 2 NaOH
68			$-CH_2CO_2H$	4,6-diMe	200
69			$-CH_2CO_2Na$	4,5-diCl	185 NaOH
70			$-CH_2CO_2Na$	4,5-diCl	190 NaOH

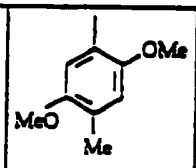
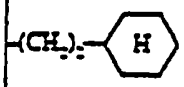
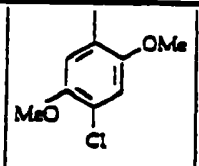
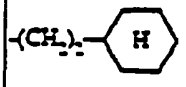
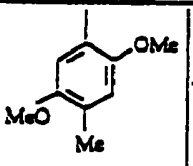
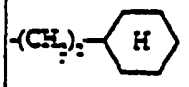
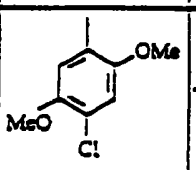
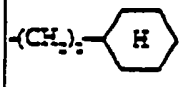
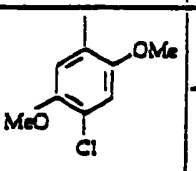
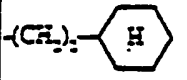
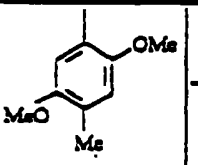
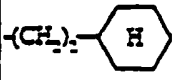
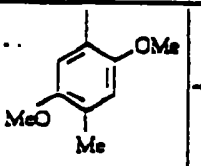
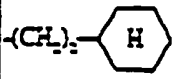
71		-(CH2)2-Ph	-CH2CO2H	4,7-diMe	190 CF3CO2H
72		-(CH2)2-Ph	-CH2CO2H	4,7-diMe	184 CF3CO2H
73		-(CH2)2-Ph	-CH2CO2H	5,6-diMe	201 HCl
74		-(CH2)2-Ph	(CH2)3CO2H	H	168
75		-(CH2)2-Ph	-CH2CO2H	4,5-diOMe	145 CF3CO2H
76		-(CH2)4tBu	-CH2CO2Na	H	228
77		-(CH2)2-Ph	-CH2CO2H	4,6-diOMe	175 CF3CO2H

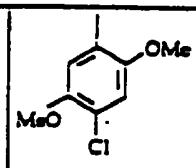
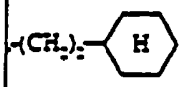
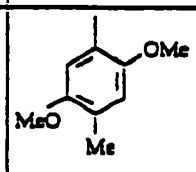
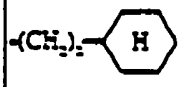
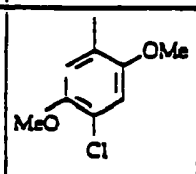
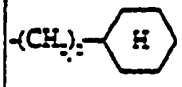
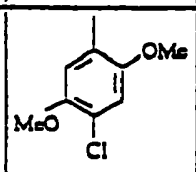
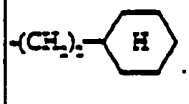
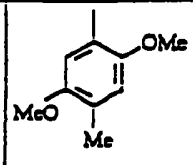
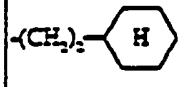
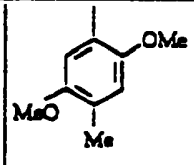
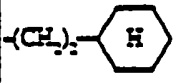
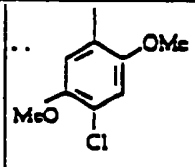
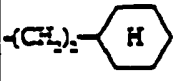
78			$-CH_2CO_2H$	4-Cl	178 CF_3CO_2H
79			$-CH_2CO_2H$	4-Cl	180 CF_3CO_2H
80			$-CH_2CO_2H$	4,6-diOMe, 5-Me	165 CF_3CO_2H
81			$-CH_2CO_2H$	3-Me	164 CF_3CO_2H HCl
82			$-(CH_2)_4CO_2H$	5-Me	248 HCl
83			$-(CH_2)_4CO_2H$	5-Me	245
84			$-(CH_2)_5CO_2H$	5-Me	139 HCl

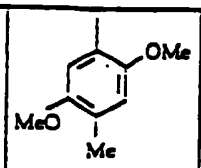
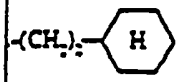
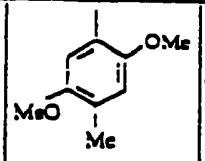
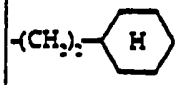
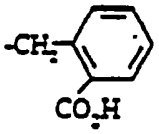
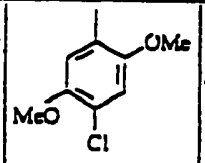
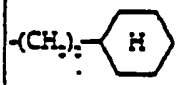
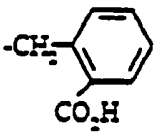
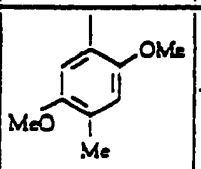
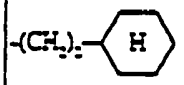
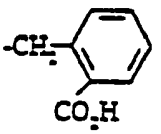
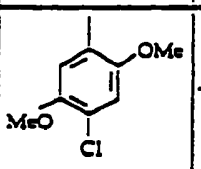
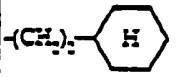
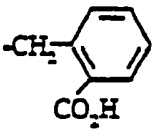
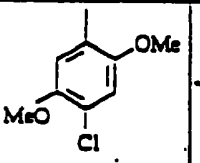
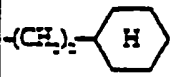
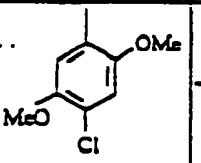
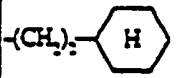
85			$-(CH_2)_5CO_2H$	5-Me	135
86			$-CH_2CO_2H$	6-OMe	170 CF_3CO_2H
87			$-(CH_2)_4CO_2H$	5-Cl	213 HCl
88			$-(CH_2)_4CO_2H$	5-Cl	215 HCl
89			$-(CH_2)_3CO_2H$	H	130
90			$-(CH_2)_3CO_2H$	H	131 HCl
91			$-(CH_2)_3CO_2H$	4-Me	270

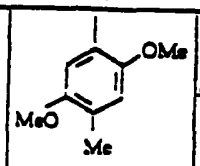
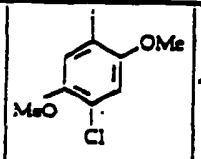
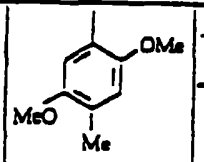
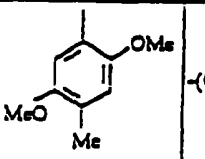
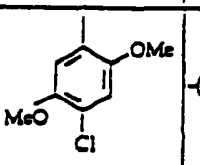
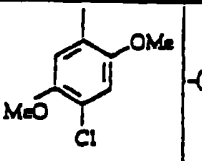
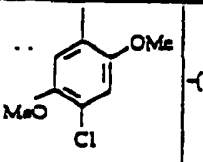
92			-(CH2)5CO2H	4-Me	120
93			-(CH2)2CO2H	H	155
94			-(CH2)2CO2H	5-Cl	278
95			-(CH2)2CO2H	5-Me	270
96			-(CH2)2CO2H	5-Me	273
97			-(CH2)4CO2H	4-Me	265
98			-(CH2)4CO2H	4-Me	260

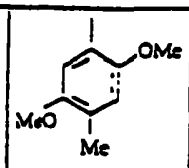
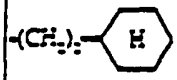
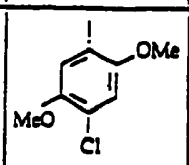
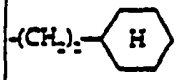
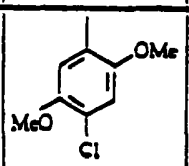
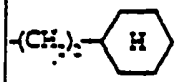
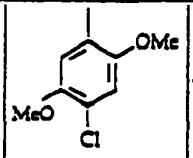
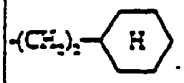
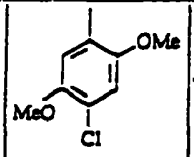
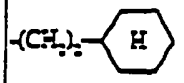
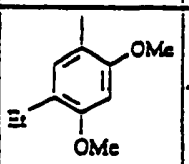
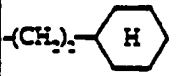
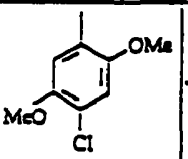
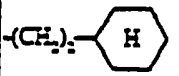
99			$-(CH_2)_4CO_2H$	H	140
100			$-(CH_2)_2CO_2H$	4-Me	285
101			$-CH_2CO_2H$	5-F	178 CF_3CO_2H
102			$-CH_2CO_2H$	5-F	189 CF_3CO_2H
103			$-(CH_2)_2CO_2H$	5-OMe	270
104			$-(CH_2)_2CO_2H$	4-OMe	298
105			$-CH_2CO_2H$	5,6,7-triOMe	165

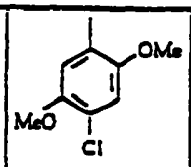
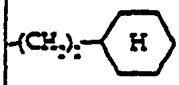
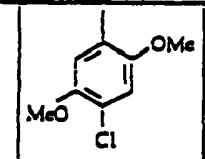
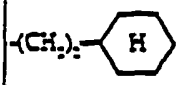
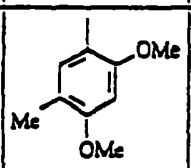
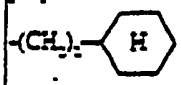
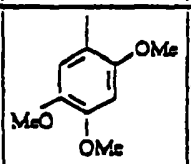
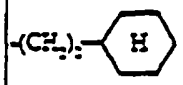
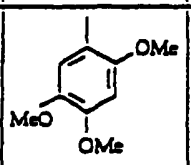
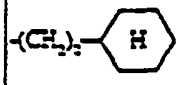
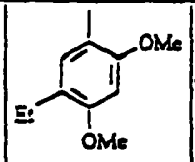
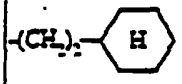
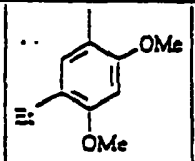
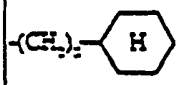
106			-CH_2CO_2H	7-OMe	176 CF_3CO_2H H_2O
107			-CH_2CO_2H	7-OMe	182 CF_3CO_2H
108			-CH_2CO_2H	6-SMe	181
109			-CH_2CO_2H	6-SMe	190
110			-CH_2CO_2H	5-Br	220
111			-CH_2CO_2H	5-Br	215
112			-CH_2CO_2H	7-Me	150 HCl

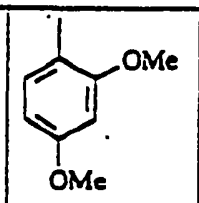
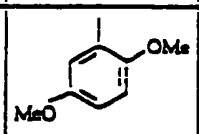
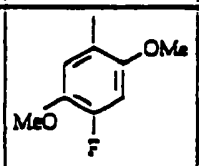
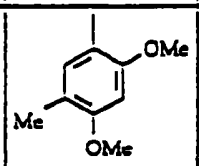
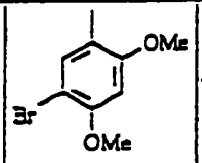
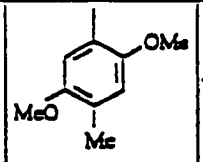
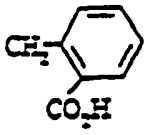
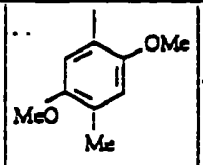
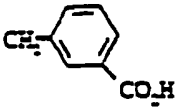
113			$-CH_2CO_2H$	7-Me	147 HCl
114			$-CH_2CO_2H$	4-F	197 HCl
115			$-CH_2CO_2H$	4-F	194
116			$-(CH_2)_3CO_2H$	7-OMe	172
117			$-(CH_2)_3CO_2H$	7-OMe	175
118			$-CH_2CO_2H$	3,5-diMe	122 CF_3CO_2H
119			$-CH_2CO_2H$	3,5-diMe	128 CF_3CO_2H

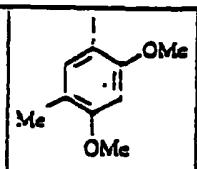
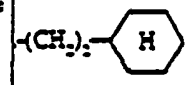
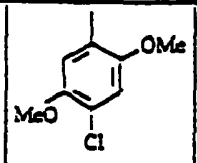
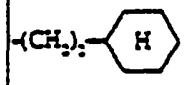
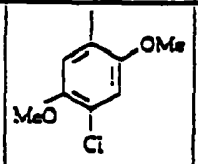
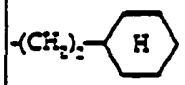
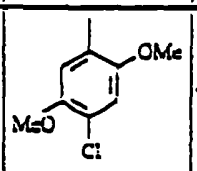
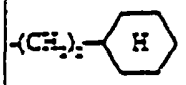
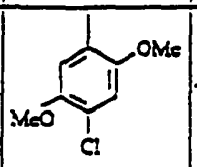
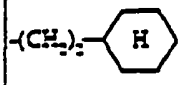
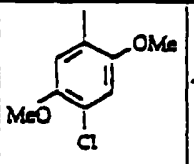
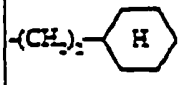
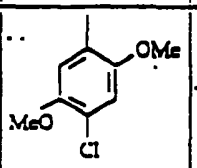
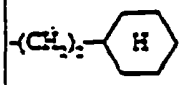
120			$-(CH_2)_3CO_2H$	3,5-diMe	138 HCl
121				5-Me	200 CF_3CO_2H
122				5-Me	217 CF_3CO_2H
123				5-Cl	187 HCl
124				5-Cl	197 HCl
125			$-(CH_2)_2CO_2H$	3,5-diMe	142 HCl
126			$-(CH_2)_3CO_2H$	3,5-diMe	134 HCl

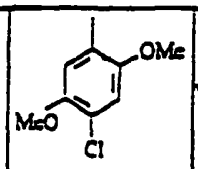
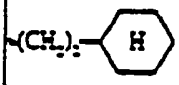
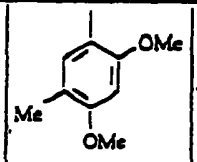
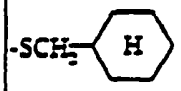
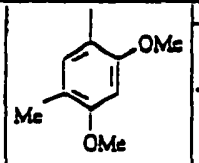
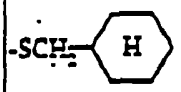
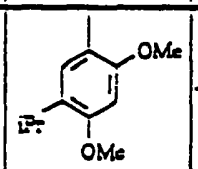
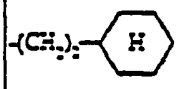
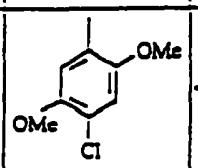
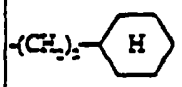
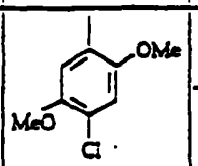
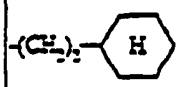
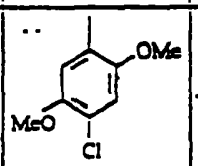
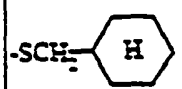
127			$-CH_2CO_2H$	4,6-diMe	160
128			$-(CH_2)_3CO_2H$	4,6-diMe	170
129			$-(CH_2)_3CO_2H$	4,6-diMe	160
130			$-CH_2CO_2H$	3-Me, 5-Cl	157 HCl
131			$-CH_2CO_2H$	3-Me, 5-Cl	172 HCl
132			$-CH_2CO_2H$	5-NH_2	177 CF_3CO_2H
133			$-CH_2CO_2H$	5,6-diMe	212

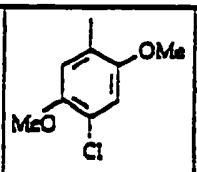
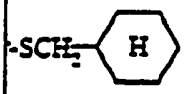
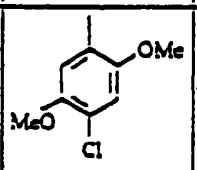
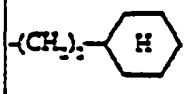
134			$-CH_2CO_2H$	5,7-diCl	204
135			$-CH_2CO_2H$	5,7-diCl	174 HCl
136			$-CH_2CO_2H$	4,7-diOMe	205 gum CF_3CO_2H
137			$-CH_2CO_2H$	5-F, 7-Me	181 CF_3CO_2H
138			$-CH_2CO_2H$	5-OMe, 7-Me	194 CF_3CO_2H
139			$-CH_2CO_2H$	H	164 CF_3CO_2H
140			$-CH_2CO_2H$	5-Me, 7-Cl	170-172

141			$-CH_2CO_2H$	5-Cl 7-Me	222
142			$-CH_2CO_2H$	7-F	163 CF_3CO_2H
143			$-CH_2CO_2H$	4,7-diMe	206 CF_3CO_2H
144			$-CH_2CO_2H$	5-Me	204 HCl
145			$-CH_2CO_2H$	5-Cl	201 HCl
146			$-CH_2CO_2H$	4,7-diMe	162 CF_3CO_2H
147			$-CH_2CO_2H$	5-Me	167 HCl

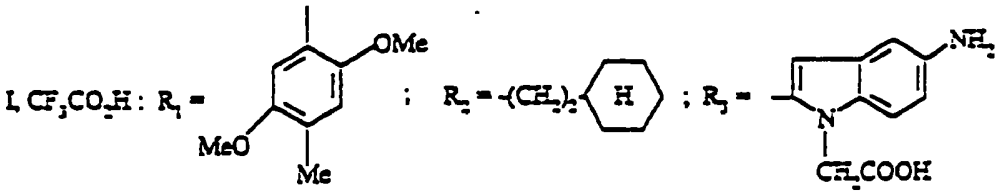
148			$-CH_2CO_2H$	5-Cl	188 HCl
149			$-CH_2CO_2H$	5-Me	216
150			$-CH_2CO_2H$	5-Me	252
151			$-CH_2CO_2H$	5-Me	185
152			$-CH_2CO_2H$	H	181
153				H	175
154				H	174

155			$-CH_2CO_2H$	5-Cl	180
156			$-CH_2CO_2H$	5-Cl 7-CF_3	161 ½ HCl
157			$-CH_2CO_2H$	5-$OCOCH_3$	211 CF_3CO_2H
158			$-CH_2CO_2H$	5-OH	186
159			$-CH_2CO_2H$	4-Me 5-Cl	175 1/3 HCl
160			$-CH_2CO_2H$	4-Me 7-Cl	165
161			$-CH_2CO_2H$	4-OH	181

162			$-CH_2CO_2H$	5-Cl 7-F	203
163			$-CH_2CO_2H$	5,7-diMe	130
164			$-CH_2CO_2H$	5-Me	227
165			$-CH_2CO_2H$	H	250 Na 2NaOH
166			$-CH_2CO_2H$	4-OMe 7-Me	150 ½ CF_3CO_2H
167			$-CH_2CO_2H$	5-Me 7-F	173
168			$-CH_2CO_2H$	5-Me	155 ¼ HCl

169			$-CH_2CO_2H$	5.7-diMe	140 1/3 HCl
170			$-CH_2CO_2H$	$-OCOCH_3$	196 CF_3CO_2H

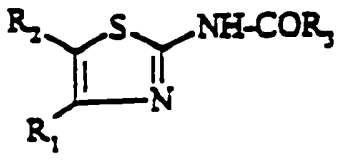
Príklad 171: Kyselina 5-amino-2-(5-cyklohexyletyl-4-(2,5-dimetoxy-4-metylfenyl)-2-tiazolylkarbamoyl)-4-metoxy-1-indolkarboxylová-trifluóroctová



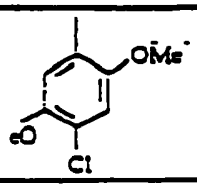
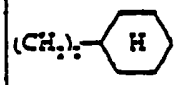
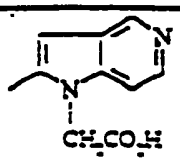
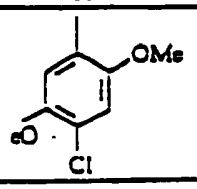
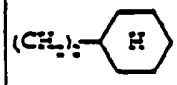
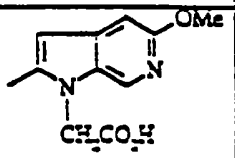
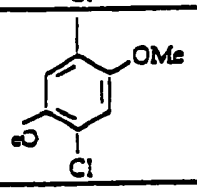
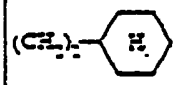
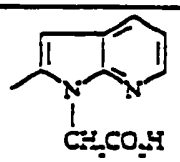
0,6 g zlúčeniny z prípravy 2.18 sa zmieša s 0,6 g zlúčeniny z prípravy 1.1, 0,7 BOP a 0,21 ml Et_3N v 2 ml DMF a zmes sa mieša cez noc. Pridá sa 5 ml pufra s pH 2 a vzniknutá zrazenina sa odfiltruje a vyberie sa do EtOAc. Tento roztok sa premyje pufrom s pH 2 a roztokom Na_2CO_3 a suší sa cez $MgSO_4$. Zvyšok sa spracuje chromatografiou na oxide kremičitom eluovanom DCM/EtOAc (100/3; obj./obj.). Frakcie obsahujúce požadovaný materiál sa kombinujú a potom sa vyberú do 10 ml TFA a miešajú sa počas 2 hodín. Rozpúšťadlá sa odparia a zvyšok sa potom trituruje z vody pri pH 4 za získania 740 mg titulnej zlúčeniny. T.t. = 183 °C.

Použitím zvyčajných postupov a zlúčenín z príprav 3.1, 3.2, 3.3 a 1.4 ako východiskových materiálov, sa pripravia zlúčeniny

Tabuľka 4:

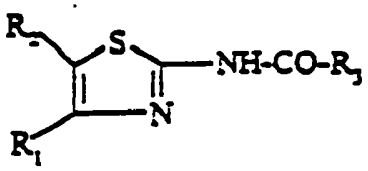


(I)

Príklad	R_1	R_2	R_3	t.t. °C Soľ alebo solvát
172				210 CF_3CO_2H
173				212 CF_3CO_2H
174				190 CF_3CO_2H

PATENTOVÉ NÁROKY

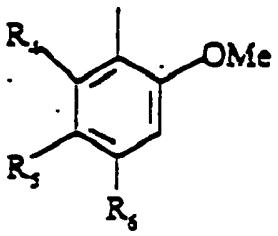
1. Zlúčenina vzorca:



(I)

kde

R_1 je substituovaná fenylová skupina vzorca:

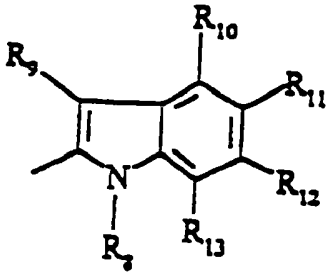


R_2 je skupina vybraná z:

- CH_2-R_7;
- $(CH_2)_2$-R_7;
- S-CH_2-R_7;
- CH_2-S-R_7;
- $(C_5$-$C_8)$alkyl;

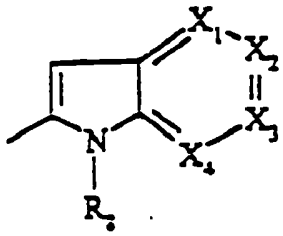
R_3 je:

(i) 2-indolyl vzorca:



alebo

(ii) pyrolpyridyl vzorca:



kde jedna zo skupín X_1, X_2, X_3 a X_4 je N a ostatné sú CR_{14};

R_4 je vodík alebo metoxy skupina;

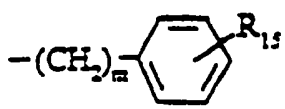
R_5 je vodík, metyl, etyl, izopropyl, metoxy alebo etoxy skupina alebo halogén;

R_6 je vodík, metyl, etyl, metoxy alebo etoxy skupina alebo halogén;

alebo tvoria R_5 a R_6 spolu metyléndioxyskupinu; s podmienkou, že substituenty R_4, R_5 a R_6 nie sú všetky súčasne vodík;

R_7 je (C_5-C_7)cykloalkyl, ktorý je alebo nie je substituovaný jedným alebo dvoma metylmi;

R_8 je skupina $(CH_2)_nR_{15}$ alebo skupina



R_9 je vodík alebo metyl;

R_{10}, R_{11}, R_{12} a R_{13} sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej nasledujúce skupiny: vodík, metyl, etyl, hydroxy, acetyloxy, metoxy, etoxy, metyltio, trifluórmetyl alebo amino skupinu alebo halogén;

R_{14} je vodík alebo metoxyskupina;

R_{15} je COOH alebo $COOR_{16}$;

R_{16} je (C_1 - C_4)alkyl;

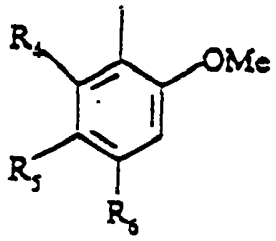
n = 1, 2, 3, 4 alebo 5;

m = 0 alebo 1;

a jej soli alebo solváty.

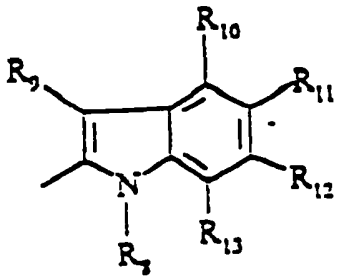
2. Zlúčenina vzorca (I) podľa nároku 1, kde

R_1 je substituovaná fenylová skupina vzorca:

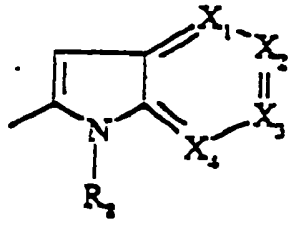


R_3 je:

(i) 2-indolyl vzorca:



(ii) pyrolpyridyl vzorca:



kde skupiny X_1, X_2, X_3 a X_4 sú rovnaké, ako boli definované pre vzorec (I) v nároku 1;

R_4 je vodík alebo metoxy skupina;

R_5 je vodík, metyl, etyl, metoxy alebo etoxy skupina alebo halogén;

R_6 je vodík, metyl, etyl, metoxy alebo etoxy skupina alebo halogén;

alebo tvoria R_5 a R_6 spolu metyléndioxyskupinu; s podmienkou, že substituenty R_4, R_5 a R_6 nie sú všetky súčasne vodík;

R_{10}, R_{11}, R_{12} a R_{13} sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej nasledujúce skupiny: vodík, metyl, etyl, metoxy, etoxy, metyltio, trifluórmetyl alebo amino skupiny alebo halogén;

R_2, R_8 a R_9 sú rovnaké, ako boli definované pre vzorec (I) v nároku 1;

a jej soli alebo solváty.

3. Zlúčenina vzorca (I) podľa nároku 1, kde R_2 je skupina vybraná z:

- $(CH_2)_2$-R_7;
- S-CH_2-R_7;

R_7 je rovnaký, ako je definovaný pre vzorec (I) v nároku 1;

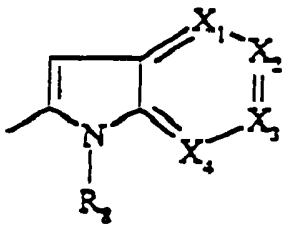
a jej soli a solváty.

4. Zlúčenina vzorca (I) podľa akéhokoľvek z nárokov 1, 2 alebo 3, kde R_2 je cyklohexyletylén, a jej soli a solváty.

5. Zlúčenina vzorca (I) podľa akéhokoľvek z nárokov 1, 2, 3 alebo 4, kde R_1 je 4-metyl-2,5-dimetoxyfenyl alebo 4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl, a jej soli a solváty.

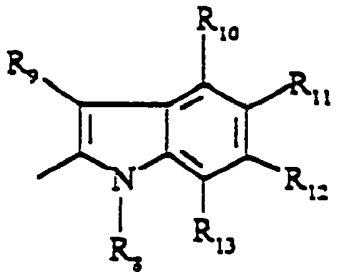
6. Zlúčenina vzorca (I) podľa nároku 5, kde R_1 je 4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl, a jej soli a solváty.

7. Zlúčenina vzorca (I) podľa akéhokoľvek z nárokov 1 až 6, kde R_3 je pyrolpyridín vzorca



kde skupiny X_1, X_2, X_3, X_4 a R_8 sú rovnaké, ako boli definované pre vzorec (I) v nároku 1; a jej soli a solváty.

8. Zlúčenina vzorca (I) podľa akéhokoľvek z nárokov 1 až 6, kde R_3 je 2-indolyl vzorca



kde skupiny R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12} a R_{13} sú rovnaké, ako boli definované pre vzorec (I) v nároku 1; a jej soli a solváty.

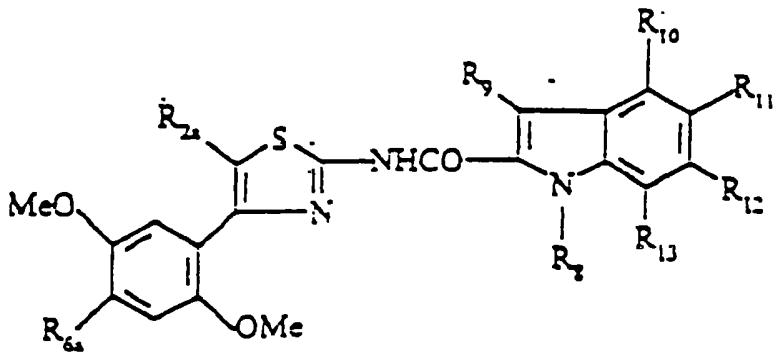
9. Zlúčenina vzorca (I) podľa nároku 8, kde jeden zo substituentov R_{10}, R_{11}, R_{12} alebo R_{13} je iný ako vodík, a jej soli a solváty.

10. Zlúčenina vzorca (I) podľa nárokov 8 alebo 9, kde R_8 je karboxyalkylénová skupina vzorca $(CH_2)_n$-COOH, a jej soli a solváty.

11. Zlúčenina vzorca (I) podľa nároku 10, kde R_8 je karboxymetylénová skupina, a jej soli a solváty.

12. Zlúčenina vzorca (I) podľa akéhokoľvek z nárokov 8 až 11, kde jeden alebo dva zo substituentov R_{10}, R_{11}, a R_{13} je metyl, metoxy- alebo trifluórmetyl- skupina, chlór alebo fluór, tretí, rovnako ako R_{12} a R_9, je vodík, a jej soli a solváty.

13. Zlúčenina podľa nároku 1 vzorca



$(I)_a$

kde

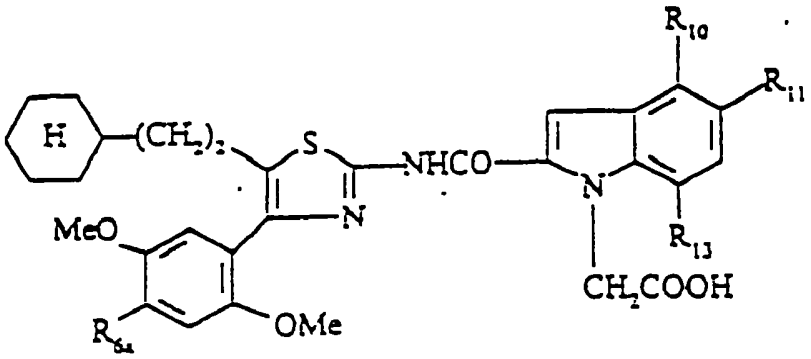
R_{2a} je skupina vybraná z:

- $(CH_2)_2$-R_7;
- S-CH_2-R_7;

R_{6a} je chlór alebo metyl;

R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12} a R_{13} sú rovnaké, ako boli definované vyššie pre vzorec (I) v nároku 1, s podmienkou, že aspoň jeden zo substituentov R_{10}, R_{11}, R_{12} a R_{13} je iný ako vodík; a jej soli a solváty;

14. Zlúčenina podľa nároku 13 vzorca



$(I)_b$

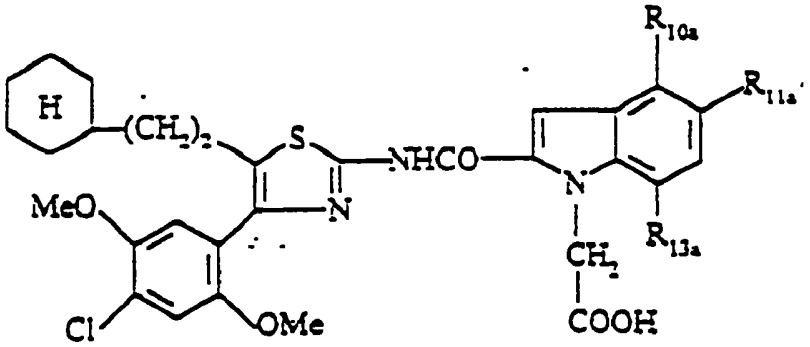
kde

R_{6a} je rovnaký, ako je definovaný pre vzorec (I) v nároku 13;

R_{10}, R_{11}, a R_{13} sú rovnaké, ako sú definované pre vzorec (I) v nároku 1, s podmienkou, že jeden alebo dva zo substituentov R_{10}, R_{11}, a R_{13} je iný ako vodík;

a jej soli a solváty;

15. Zlúčenina podľa nároku 14 vzorca



$(I)_c$

kde

jeden alebo dva zo substituentov R_{10a}, R_{11a}, a R_{13a} sú metyl, metoxy, chlór, fluór alebo trifluórmetyl a ostatné sú vodík; a jej soli a solváty.

16. Zlúčenina podľa nároku 1 vybraná zo skupiny zahŕňajúcej:

Kyselina 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-(2-cyklohexyletyl)tiazol-2-ylkarbamoyl)-5-metylindol-1-octová;

Kyselina 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-(2-cyklohexyletyl)tiazol-2-ylkarbamoyl)-5,7-dimetylindol-1-octová;

Kyselina 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-(2-cyklohexyletyl)tiazol-2-ylkarbamoyl)-4-metoxyindol-1-octová;

Kyselina 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-(2-cyklohexyletyl)tiazol-2-ylkarbamoyl)-4-metylindol-1-octová;

Kyselina 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-(2-cyklohexyletyl)tiazol-2-ylkarbamoyl)-4,5-dimetylindol-1-octová;

Kyselina 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-(2-cyklohexyletyl)tiazol-2-ylkarbamoyl)-5-metoxyindol-1-octová;

Kyselina 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-(2-cyklohexyletyl)tiazol-2-ylkarbamoyl)-5-chlórindol-1-octová;

Kyselina 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-(2-cyklohexyletyl)tiazol-2-ylkarbamoyl)-4,5-dichlórindol-1-octová;

Kyselina 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-(2-cyklohexyletyl)tiazol-2-ylkarbamoyl)-4,7-dimetylindol-1-octová;

Kyselina 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-(2-cyklohexyletyl)tiazol-2-ylkarbamoyl)-4,5-dimetoxyindol-1-octová;

Kyselina 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-(2-cyklohexyletyl)tiazol-2-ylkarbamoyl)-7-metoxyindol-1-octová;

Kyselina 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-(2-cyklohexyletyl)tiazol-2-ylkarbamoyl)-7-metylindol-1-octová;

Kyselina 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-(2-cyklohexyletyl)tiazol-2-ylkarbamoyl)-5,7-dichlórindol-1-octová;

Kyselina 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-(2-cyklohexyletyl)tiazol-2-ylkarbamoyl)-4,7-dimetoxyindol-1-octová;

Kyselina 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-(2-cyklohexyletyl)tiazol-2-ylkarbamoyl)-5-metoxy-7-metylindol-1-octová;

Kyselina 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-(2-cyklohexyletyl)tiazol-2-ylkarbamoyl)-5-metyl-7-chlórindol-1-octová;

Kyselina 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-(2-cyklohexyletyl)tiazol-2-ylkarbamoyl)-5-chlór-7-metylindol-1-octová;

Kyselina 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-(2-cyklohexyletyl)tiazol-2-ylkarbamoyl)-5-chlór-7-fluórindol-1-octová;

Kyselina 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-(2-cyklohexyletyl)tiazol-2-ylkarbamoyl)-4-metyl-7-chlórindol-1-octová;

Kyselina 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-(2-cyklohexyletyl)tiazol-2-ylkarbamoyl)-4-metyl-5-chlórindol-1-octová;

Kyselina 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-(2-cyklohexyletyl)tiazol-2-ylkarbamoyl)-5-chlór-7-trifluórmetylindol-1-octová;

Kyselina 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-(2-cyklohexyletyl)tiazol-2-ylkarbamoyl)-4-metoxy-7-metylindol-1-octová;

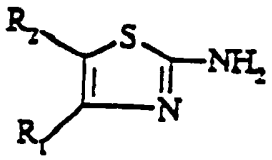
a ich soli a solváty.

17. Zlúčenina podľa nároku 16, ktorou je kyselina 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-(2-cyklohexyletyl)tiazol-2-ylkarbamoyl)-5-metylindol-1-octová; a jej soli a solváty.

18. Zlúčenina podľa nároku 16, ktorou je kyselina 2-(4-(4-chlór-2,5-dimetoxyfenyl)-5-(2-cyklohexyletyl)tiazol-2-ylkarbamoyl)-5,7-dimetylindol-1-octová; a jej soli a solváty.

19. Spôsob prípravy zlúčeniny vzorca (I) podľa nároku 1 a jej solí a solvátov, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje nasledujúce stupne:

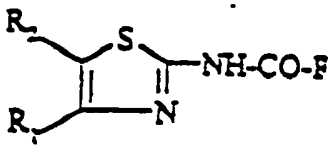
(a) kopulačnú reakciu substituovaného 2-aminotiazolu vzorca:



(II)

kde R_1 a R_2 sú rovnaké, ako boli definované pre vzorec (I) v nároku 1, s kyselinou vzorca R'_3COOH (III), alebo alternatívne s funkčne substituovanou formou uvedenej kyseliny, kde R'_3 je R_3 alebo substituovaná forma R_3, ako bol definovaný pre vzorec (I) v nároku 1, a kde R_3 funkcia kyseliny je chránená;

(b) pokiaľ je to vhodné tak premenu získanej zlúčeniny vzorca (I'):

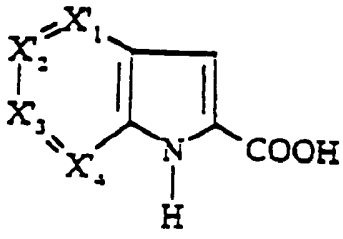


(I')

na zlúčeninu vzorca (I) pomocou odstránenia chrániacej skupiny pre substituent R'_3; a

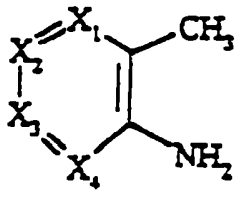
(c) izoláciu takto získanej zlúčeniny vzorca (I) vo forme voľnej zlúčeniny, soli alebo solvátu.

20. Spôsob prípravy zlúčeniny vzorca XVIII



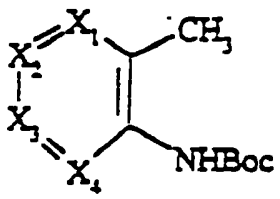
kde X'_1, X'_2, X'_3 a X'_4 sú CH skupina voliteľne substituovaná metylovou skupinou, alebo je jedna zo skupín X'_1, X'_2, X'_3 alebo X'_4 N a ostatné sú CR_{14}, kde R_{14} je vodík alebo metoxyskupina, kde táto zlúčenina je použiteľná ako medziprodukt na prípravu zlúčenín vzorca (I) podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje nasledujúce stupne:

(a) chránenie amínovej funkcie zlúčeniny vzorca XIX



reakciou s di-*terc*-butyldikarbonátom $(Boc)_2O$;

(b) reakciu takto získanej zlúčeniny vzorca XX

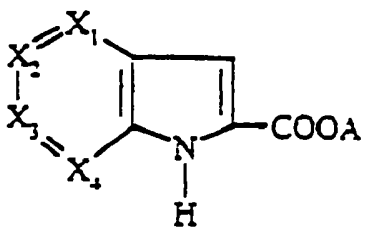


s alkyllítiom, ako je n-BuLi alebo *sec*-BuLi;

(c) kopulačnú reakciu takto pripraveného lítiového derivátu s esterom kyseliny šťavelovej, ako je etyloxalát alebo benzyloxalát;

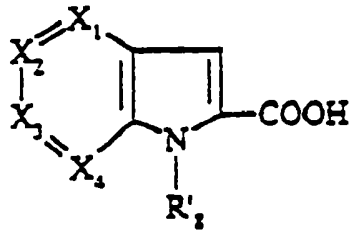
(d) cyklizáciu v kyslom médiu;

(e) zmydelňovanie takto získaného esteru vzorca XXI



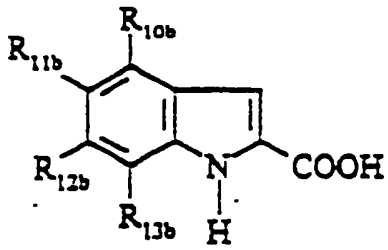
kde A je etyl, alebo hydrogenolýzu takto získaného esteru vzorca (XXI), kde A je benzyl.

21. Spôsob podľa nároku 20 na prípravu 2-pyrolpyridínkarboxylových kyselín vzorca



kde X_1, X_2, X_3, X_4 a R_8 sú rovnaké, ako boli definované pre vzorec (I) v nároku 1 a R'_{18} je R_8, ako bol definovaný pre vzorec (I) v nároku 1 alebo prekurzor R_8, **vyznačujúci sa tým**, že ako východiskový materiál je použitý orto-metylaminopyridín.

22. Spôsob podľa nároku 20 na prípravu 2-indolkarboxylových kyselín vzorca



$(X)_b$

kde R_{10b}, R_{11b}, R_{12b} a R_{13b} sú nezávisle vodík alebo metyl, **vyznačujúci sa tým**, že ako východiskový materiál je použitý orto-metylanilín.

23. Farmaceutický prostriedok, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje účinnú dávku aspoň jednej zlúčeniny vzorca I podľa akéhokoľvek z nárokov 1 až 18, alebo z ich farmaceuticky prijateľných solí, solvátov alebo hydrátov.

24. Použitie zlúčeniny podľa akéhokoľvek z nárokov 1 až 18 na prípravu liekov na liečbu ochorení, ktorých liečba vyžaduje stimuláciu CCK-A receptorov pre cholecystokinín.

25. Použitie podľa nároku 24 na prípravu liekov na liečbu ochorení gastrointestinálneho traktu.

26. Použitie podľa nároku 24 na prípravu liekov na liečbu ochorení centrálnej nervovej sústavy.

27. Použitie zlúčeniny podľa akéhokoľvek z nárokov 1 až 18 na prípravu liekov na liečbu obezity.

28. Použitie zlúčeniny podľa akéhokoľvek z nárokov 1 až 18 na prípravu liekov na liečbu syndrómu dráždivého hrubého čreva.

29. Použitie zlúčeniny podľa akéhokoľvek z nárokov 1 až 18 na prípravu liekov na liečbu dyskinéz.